

**Tartu Ülikool  
Meditšiiniteaduste valdkond  
Bio- ja siirdemeditsiini instituut  
Inimese bioloogia ja geneetika õppetool**

# **GENEETIKA**

**dotsent Raivo Masso  
LOENGUKURSUSE KONSPEKT**

**Osa õppeaine “BIOLOOGIA”, loengutest  
arstiteaduse (ARMP.01.029)  
ja  
hambaarstiteaduse (ARMP.01.034)  
üliõpilastele**

**Tartu 2016**

Esialgne variant valmis 1997.-1998. õppeaastaks. Täiendatud jooksvalt.  
Õppeaine „Bioloogia“ ARMP.01.029 ja ARMP.01.034 programmid: vt  
Tartu Ülikool, Arstiteaduskond, ÕIS.

Retsenseerinud: Mart Viikmaa

© Raivo Masso

# SISUKORD

1. teema: GENEETIKA KUI TEADUS, SELLE TEKKELOOST, ARENGUETAPID, ASEND BIOLOOGIATEADUSTE SÜSTEEMIS, ÜLESANDED TÄNAPÄEVAL, SEOS MEDITSIINI JA MAJANDUSEGA.....	5
1.1. GENEETIKA TEKKELOOST .....	5
1.2. JOHANN GREGOR MENDEL´i (1822-1884) PANUSEST PÄRILIKKUSE SEADUSPÄRASUSTE VÄLJASELGITAMISEL .....	6
1.3. GENEETIKA ARENEMINE.....	11
2. teema: PÄRILIKKUS KUI BIOLOOGILINE NÄHTUS; SELLE STRUKTUUR, MATERIAALSED ALUSED JA FUNKTSIONAALSED PROTSESSID.....	13
2.1. PÄRILIKKUSE STRUKTUUR. PÄRILIKKUSE MATERIAALSED ALUSED. GEENID .....	13
2.1.1. Bakteri genoom .....	15
2.1.2. Eukarüootide genoomi iseärasustest .....	15
2.1.3. Geenide struktuur-funktsionaalne klassifikatsioon .....	16
2.1.4. Inimese genoom. ....	16
2.2. KROMOSOOMID .....	20
2.2.1. Polüteniseerumine ja polüteensed kromosoomid.....	21
2.2.2. Mitoosikromosoomid .....	22
2.3. KROMOSOOMIKAARDID.....	25
2.3.1. Geneetilised kromosoomikaardid.....	25
2.3.2. Füüsilised kromosoomikaardid .....	25
2.4. PÄRILIKKUSE FUNKTSIONAALSED PROTSESSID.....	26
2.4.1. Geenide ja tunnuste (põhimõttelised) seosed fenogeneesi protsessis .....	28
3. teema: ORGANISMI INDIVIDUAALNE MUUTLIKKUS, SELLE KLASSIFIKATSIOON, VORMID JA TEKKEPÕHJUSED .....	29
3.1. GENOTÜÜBILINE MUUTLIKKUS .....	30
3.1.1. Mutatiivne muutlikkus .....	30
3.1.2. Mutageenid.....	31
3.1.3. Geenmutatsioonid.....	33
3.1.4. Kromosoommutatsioonid .....	34
3.1.5. Genoommutatsioonid .....	35
3.1.6. Kasvajate geneetikast .....	36
4. teema: GEENMUTATSIOONIDE AVALDUMINE. GEENMUTATSIOONIDEST PÕHJUSTATUD INIMESE PÄRILIKUD HAIGUSED .....	41
4.1. INIMESE MONOGEENSED PÄRILIKUD HAIGUSED .....	42
4.1.1. MONOGEENSETE AUTOSOOMSETE DOMINANTSETE TUNNUSTE AVALDUMISE ISEÄRASUSED INIMESEL.....	42
4.1.2. MONOGEENSED AUTOSOOMSED DOMINANTSED PÄRILIKUD HAIGUSED JA DEFECTID.....	43
4.1.3. MONOGEENSETE RETSESSIIVSETE TUNNUSTE AVALDUMISE ISEÄRASUSED.....	53

4.1.4. MONOGEENSED AUTOSOOMSED RETSESSIIVSED PÄRILIKUD HAIGUSED JA DEFEKTID INIMESEL .....	53
4.1.5. GEENIDE SUGULIITELISE PÄRANDUMISE ISEÄRASUSED .....	61
4.1.6. MONOGEENSED SUGULIITELISED INIMESE PÄRILIKUD HAIGUSED .....	62
4.2. SUGUPOOLEGA PIIRATUD TUNNUSTE PÄRANDUMINE .....	69
4.3. PENETRANTSUS JA EKSPRESSIIVSUS .....	69
4.4. EPIGENEETILINE GEENIDE AVALDUMISE MÕJUTAMINE. IMPRINTINGU NÄHTUS GENEETIKAS.....	69
4.5. POLÜGEENSED INIMESE PÄRILIKUD HAIGUSED .....	72
5. teema: KROMOSOOM- JA GENOOMMUTATSIOONID (KROMOSOOMIDE ABERRATSIOONID, KROMOSOOMHAIGUSED) JA NENDE AVALDUMISEST PÕHJUSTATUD SÜNDROOMID INIMESEL.....	75
5.1. PÄRILIKE HAIGUSTE SÜNNIEELNE DIAGNOOSIMINE .....	77
5.2. KROMOSOOMMUTATSIOONIDE AVALDUMINE INIMESEL .....	79
5.2.1. Deletsioonid .....	79
5.2.2. Translokatsioonid.....	83
5.2.3. Duplikatsioonid, isokromosoomid ja rõngaskromosoomid .....	85
5.3. GENOOMMUTATSIOONIDEST TINGITUD KROMOSOOMABERRATSIOONIDE AVALDUMINE INIMESEL .....	85
5.3.1. Autosoomsete kromosoomide aneuploidiaid .....	85
5.3.2. Sugukromosoomide aberratsioonidest põhjustatud haigused inimesel.....	89
6. teema: KOMBINATIIVNE MUUTLIKKUS JA PÄRANDUMISE SEADUSPÄRASUSED 92	
6.1. GEENIDE AHELDUMISE NÄHTUS JA MORGANI AHELDUSSEADUS .....	92
6.2. SUGUPOOLE ehk SOO MÄÄRATLEMISEST.....	93
7. teema: MODIFIKATSIOONILINE MUUTLIKKUS JA PÄRILIK REAKTSIOONINORM 97	
8. teema: INIMESEGENEETIKA MEETODID .....	100
9. teema: POPULATSIOONIGENEETIKA ALUSED .....	102
Aineregister.....	103
Õppekirjandus .....	117

# 1. teema: GENEETIKA KUI TEADUS, SELLE TEKKELOO, ARENGUETAPID, ASEND BIOLOOGIATEADUSTE SÜSTEEMIS, ÜLESANDED TÄNAPÄEVAL, SEOS MEDITSIINI JA MAJANDUSEGA

**Geneetika** all mõistetakse tänapäeval teadust organismide pärilikkusest ja muutlikkusest. Ta uurib pärilike tunnuste kokkulangevusi ja erinevusi organismidel põlvkondade lõikes perekondades, suguvõsades, populatsioonides, aga samuti vaadeldavate sarnasuste ja erinevuste tekkepõhjusi ja -mehhanisme ning nende materiaalseid aluseid.

Termin *geneetika* tuleb kreeka keelest ja tähistab sünnisse, põlvnemisse ja tekkesse (geneesi) puutuvat. Termini võttis kasutusele 1906. aastal inglise bioloog **William Bateson** (1861-1926), enne seda oli kasutusel nimetus **mendelism**.

Käesolevas kursuses käsitletakse geneetika üldisi probleeme (üldine geneetika), kuid arvestades kuulajaskonna iseärasusi püütakse võimaluse korral tuua näiteid ka inimese (meditsiiniline geneetika) kohta. Kursus on üks osa õppeaine "**Bioloogia**" mahukast kursusest (on erinevatel õppeastatel olnud mahuga 6-12 ainepunkti) ja on teiste "Bioloogia" kursuse osadega, eeskätt molekulaarbioloogia, rakubioloogia ja arengubioloogia osadega, orgaaniliselt seotud. Samuti on käesolev kursus eelduseks hilisemale "Inimese molekulaarse ja kliinilise geneetika" kursusele.

## 1.1. GENEETIKA TEKKELOOST

Paljude küsimuste hulgas, mis inimesi on ammustest aegadest peale huvitanud, on alati olnud ka järgmised:

- miks iga liigi isendid annavad ainult omataolisi järglasi?
- miks eri liiki isendite ristumisel ei teki (tavaliselt) eluvõimelisi järglasi?
- miks lahsugulistel loomadel sünnib tavaliselt (statistiliselt) võrdne arv erisoolisi järglasi?
- miks mõnikord on järglased oma vanematega imekspandavalt sarnased, mõnikord aga hoopis erinevad? Jne, jne.

Mõningaid neid küsimusi selgitavaid tähelepanekuid tehti juba Vana-Hiina, Vana-Egiptuse ja Mesopotaamia antiikühiskondades. Antiikses Kreekas ja Antiik-Roomas tunti ja rakendati näiteks **taimede kunstlikku tolmeldamist**. Uusaja Euroopas hakati kunstliku tolmeldamisega (**ristamiskatsed**) tegelema alles 18. sajandil, pärast seda kui **Rudolf Jakob Camerarius** 1694. aastal oli tõestanud isas- ja emassuguelundite olemasolu õistaimedel ning selgitanud välja, et taimse vilja (ja seemne) tekkimine eeldab tolmeldamist.

Siiski võttis aega, kuni hakati mõistma pärilikkuse olemust. Selle põhjuseks oli eeskätt asjaolu, et puudusid vahendid elusorganismide ehituse ja talitluse täpsemaks uurimiseks. Puudusid andmed organismide rakulisest ehitusest, rakkude paljunemisviisidest, organismide sigimisprotsesside iseärasustest, rääkimata valkude ja nukleiinhapete ehitusest, sünteesist ja talitlusest. (Nagu bioloogia loengute sissejuhatavas osas kuulsite, oli bioloogia kõikides oma valdkondades kuni 19. sajandi lõpuni eeskätt kirjeldav, mitte eksperimentaalne teadus.)

Esimese **kunstliku taimehübriidi** ehk **ristandi** loojaks peetakse inglise aiapidajat **Thomas Fairchild**'i, kes 1717. a ristis kahte nelgisorti, saades nii viljatu hübriidi, mida vegetatiivselt paljundades säilitati ligi saja aasta vältel.

Saksa loodusteadlane **Joseph Gottlieb Kölreuter** (1733-1806) hakkas süstemaatiliselt tegelema taimede hübriidiseerimisega ja arendas ristamismetoodikat tasemeni, mis võimaldas seda hakata kasutama sordiaretuses. Ta pani tähele, et hübriididel võivad teatavad tunnused olla allasurutud, kuid nad ei lähe lõplikult kaduma, vaid võivad avalduda mõne (mitme) põlvkonna pärast. Sisuliselt tegi ta kindlaks **domineerimisnähtuse**.

Teine inglise taimearetaja **Thomas Andrew Knight** (1759-1838), kes muuseas oli Londoni Aianduse Seltsi rajaja ja selle esimene president, täheldas oma ristamiskatsetes hernestega, et on olemas teatavad "minimaalsed tunnused" (ühiktunnused), mis ei saa lahkneda väiksemateks tunnusteks (vt. G. Mendel'i tegevus).

Prantsuse selektsionäär **Augustin Sageret** (1763-1851) jõudis üsna lähedale pärilikkuse seaduste mõistmisele. Ta täheldas kõrvitsa hübriididel teatavate tunnuste *domineerimise* nähtust ja tunnuste *kombineerumise* nähtust hübriididest vanemate järglaste hulgas.

Prantsuse botaanik **Charles Naudin** (1815-1899) täheldas hübriidide (esimese põlvkonna) *ühetaolisust* vaadeldava tunnuse osas (Mendeli I seadus), samuti seda, et järgmistes põlvkondades esineb järglastel mitmesuguseid tunnuste *kombinatsioone*.

Mis siis ikkagi takistas pärilikkuse seaduspärasusi formuleerimast enne Mendelit?

Põhjuseks oli tollaegne arusaamine pärilikkusest kui nähtusest. Vaated selles küsimuses jagunesid kaheks: idealistlikeks ja materialistlikeks.

**Idealistlike** vaadete järgi juhtisid pärilikkuse protsesse üleloomulikud jõud, mistõttu küsimust nähtuse olemusest, eksperimentaalse kontrollimise vajadusest ja võimalikkusest tegelikult üles kerkida ei saanudki.

**Materialistlike** vaateid oli mitmesuguseid, enamasti oli neile ühine, et:

- pärilikkus on küll materiaalsele alusele põhinev nähtus, kuid see ei allu mingitele ühistele seaduspärasustele või siis on need seaduspärasused igal liigil ja isegi iga tunnuse osas erinevad;
- pärilikkus on tunnuse otsene pärandumine (ülekanndumine) vanematelt järglastele, s.t vanemate ja järglaste otsese ainelise seose tulemus. Oletati, et mõlemal vanemal kogunevad erinevatest organitest kehavedelikesse (eeskätt verre) mingid erilised osakesed (näiteks Ch. Darwin nimetas neid gemmulateks), või ka koespetsiifilised vedelikutilgakased, mis edasi tungivad sugurakkudesse ja nii mõjutavadki tunnuste kujunemist järglasel.
- järglases toimub eri vanemate pärilike tegurite (gemmulad, “ained”, “tilgad”) segunemine ja liitumine, nii kujuneb kombineeritud pärilikkuseaine, mille toimel tunnus kujunebki. Järgmises põlvkonnas toimuks mõistetavalt vaadeldava tunnuse “lahjenemine” Sellist käsitlust tuntakse kui *liitpärilikkuse-* ehk *pangeneesiõpetust*).
- väliskeskkonna toimel tunnused muutuvad ja need muudatused on pärandatavad edasi järglastele (*omandatud tunnuste pärilikkuse hüpotees*).

Peaks olema mõistetav, et selliste vaadete puhul on raske pärilikkuse seaduspärasustele jälle jõuda.

## 1.2. JOHANN GREGOR MENDEL´I (1822-1884) PANUSEST PÄRILIKKUSE SEADUSPÄRASUSTE VÄLJASELGITAMISEL

J. G. Mendel on kaasajal tuntud kui omanimeliste pärandumise seaduste avastaja. Oma põhi-tegevuselt oli ta kõrgema astme vaimulik (Roomakatoliku kiriku Augustiinlaste Ordu Püha Tooma kloostri prelaat ehk juhataja) tollaegse Austria-Ungari Keisririigi Brunn´i linnas Määrimaal (Brno linn tänapäeva Tšehhi Vabariigis). Ta tegutses ka Brno gümnaasiumi füüsika ja filosoofia õpetajana. Ta tundis suurepäraselt oma eelkäijate saavutusi. Pärast hoolikat teoreetilist ettevalmistust alustas ta katseid hernestega, ristates selgesti väljakujunenud ja püsivate tunnustega erinevate sortide esindajaid omavahel. Isetolmlemise vältimiseks töötas ta välja erilise menetluse (kunstlik viljastamine, retsipient-taimel eemaldati tolmukad, viljastati doonor-taime õietolmuga). Oma katsete tulemusi analüüsisid pidas ta arvestust kogu hübriidide põlvkonna üle ja seda paljude põlvkondade vältel. Katsed kestsid 10 aastat (1854-1864).

Ristates herne sorte, mis väliselt erinesid vaid ühe tunnuse poolest, sai ta esimese põlvkonna ( $F_1$ ) organismid, mis sarnanesid vaid ühe lähtevanemaga ja seda sõltumata sellest, kummalt sordilt pärines õietolm. (Sellist ristamist, kus tulemused ei sõltu sellest, kumma sordi esindaja on valitud emasorganismiks ja kumma sordi esindaja on valitud isasorganismiks, nimetatakse *retsiprookseks ristamiseks*).

Seega, ühe esivanema tunnusevariant avaldus (*dominantsus*), teise esivanema tunnusevariant ei avaldunud ehk suruti alla (*retsessiivsus*). Hübriidsete taimede paljundamisel isetolmlemise teel saadud järglastel (F<sub>2</sub>-põlvkond) avaldusid aga taas mõlemad esivanemate tunnusevariandid, seejuures suhtes 3:1.

F<sub>2</sub>-põlvkonna taimede paljundamisel isetolmlemisega selgus, et retsessiivsete tunnustega taimede järglaskonnas saadi ainult endasarnaseid taimi (vaadeldava tunnuse osas), dominantsete tunnusevariantidega taimedest andis 1/3 endasarnaseid järglasi, kuna 2/3 taimede järglaskonnas ilmnis lahkne mine nagu F<sub>1</sub>-hübriididel. Seega, teise hübriididepõlvkonna taimed moodustasid kahte tüüpi seemneid (ja seega ka taimi, kuna seeme on ju vaadeldav kui taime varajane staadium):

- 1) püsivate tunnustega, neist omakorda pool tunnuse dominantse variandiga, pool tunnuse retsessiivse variandiga (kaksikdominantsed ja kaksikretsessiivsed homosügootid);
- 2) seemneid, mis põhjustavad taimedel lahkne mist antud tunnuse osas (heterosügootsed).

Ta tähistas dominantse tunnusevariandi tähega A, retsessiivse tunnusevariandi tähega a, heterosügooti tähekombinatsiooniga Aa ja sai lahkne misele matemaatilise väljenduse:

$$A + 2Aa + a$$

Selgus, et hübriidvormide arvukus isetolmlemisel väheneb järglaskonnas põlvkonniti (Tabel 1).

**Tabel 1.** Genotüüpide lahkne mine põlvkondade reas.

	A	Aa	a	Suhe
F <sub>2</sub>	1	2	1	1:2:1
F <sub>3</sub>	6	4	6	3:2:3
F <sub>4</sub>	28	8	28	7:2:7
F <sub>5</sub>	120	16	120	15:2:15
F <sub>6</sub>	496	32	496	31:2:31
<b>n</b>				(2 <sup>n</sup> -1):2:(2 <sup>n</sup> -1)

Mendel uuris ka mitme tunnusepaari poolest erinevaid hübriide ja sai tulemuseks, et tunnuste poolest ühetaoline esimene hübriidipõlvkond (F<sub>1</sub>) lahkne b järgmistes põlvkondades erisugusteks vormideks, kusjuures **iga tunnus lahkne b teistest tunnustest sõltumatult** ja ikka samas statistilises vahekorras (antud näites 3:1). Ka siin leidis ta matemaatilise seaduspärasuse:

Kui tähistada eri tunnusepaaride arvu tähega **n**, siis

- kombinatsiooniritta kuuluvate isendite arv oleks neli astmes n (4<sup>n</sup>);
- kombinatsioonirea liikmete arv oleks kolm astmes n (3<sup>n</sup>);
- püsivate kombinatsioonide arv ehk homosügootsete genotüüpide arv oleks kaks astmes **n** (2<sup>n</sup>).

**Näide:** Vaatluse all on 4 tunnusepaari (4 erinevat tunnust, neist igaüks on kahevariandiline; näiteks õie värvuse puhul (see on üks tunnus) variandid “valge õis” ja “punane õis”); ristates saame: 256 isendi kohta (see on neli astmes neli, 4<sup>4</sup>) moodustub 81 erinevat tunnusekombinatsiooni (see on kolm astmes neli, 3<sup>4</sup>), seejuures 16 nendest (see on kaks astmes neli, 2<sup>4</sup>) on püsivad ehk homosügootsed.

Mendel kontrollis hernestel saadud tulemusi ka teiste liikide juures. Katsetes **aedoaga** sai ta samasugused tulemused. Võtnud katseobjektiks **aedoa** ja **õisoe ristandid**, selgus, et tulemused ei mahtunud olemasolevasse skeemi. Ka katsetes teatavate **hundi tubaka** (*Hieracium*) liikidega selgus sama kurb tõsiasi - tulemused erinesid nendest, mis saadi isetolmlevate liblikõielistega läbiviidud katsetes. (Alles hiljem selgitati välja, et hundi tubakatel toimub iseäralik viljastamata sigimine, nn apomiks.)

Isetolmlemise puhul on plussiks veel see, et sordi puhtus säilib põlvest põlve. Herne valimine katseobjektiks oli õnnelik valik.

Mendel selgitas välja ka saadud **seaduspärasuste põhjused**. Ta seostas katsete tulemused taimede **sugurakkude omadustega**. Ta järeldas, et tunnuse püsivus (esinemine kõikidel järglastel, nagu see on esimeses hübriidses põlvkonnas) või lahknemine sõltub sellest, kas organismid moodustavad ühesuguseid või erinevaid sugurakke. Tänapäevasemalt öeldes: homotsüootsed organismid tekivad siis, kui viljastumisel ühinevad ühesuguste alleelidega sugurakud (vaadeldava geeni osas), erisuguste alleelidega (vaadeldava geeni osas) sugurakkude ühinemisel tekib aga heterotsüootne organism.

### Mendeli panus oli seega:

#### 1) ta töötas välja **meetodi pärandumise uurimiseks (hübriidoloogilise meetodi)**.

Hübriidoloogiline meetod seisneb selles, et

- a. uurimisobjektiks valitakse katsetingimustes edukalt ristuvad organismid;
- b. ristamiseks valitud isendid erinevad omavahel piiratud arvu (1-5) hästi eristatavate tunnuste poolest, seejuures igal tunnusel on selgelt eristatavad ja üksteist välistavad (alternatiivsed) variandid (nt “defekt esineb” - “defekt puudub” või “karva värvus must” - “karva värvus punane”);
- c. ristamiseks valitud vanemorganismide puhtasordilisuse (“geneetilise puhtuse” antud tunnuse osas) kindlakstegemiseks uuritakse neid eelnevalt - selleks kasutatakse nn **analüüsivat ristamist** ( $aa \times Aa$ );
- d. järglaste hulgas tehakse tunnuste leviku kvantitatiivne analüüs ja andmetöötlusel saadud tulemust võrreldakse teoreetiliselt oodatava tulemusega;
- e. ristamise kohta koostatakse skeem, kus tähistusteks on:  
 $P$  = vanemate põlvkond (ld “parentes” - vanemad);  
 $\text{♀}$  = ema;  $\text{♂}$  = isa;  $\times$  = ristamine;

Järglaskonna tähis on F (ld “*filia*” - tütar; “*filialis*” -poeg, poja-).

Esimene hübriidpõlvkond on  $F_1$ , teine  $F_2$  jne.

**Fenotüüp** on kirjeldatav sõnadega - need on isendi kirjeldatavad, mõõdetavad, keemiliste, bioloogiliste ja füüsikaliste meetoditega määratavad omadused.

**Genotüüp** on tähistatav geenikirjega (geenivalemiga). Geenide tähistamiseks võttis Mendel kasutusele ladina tähestiku tähed, tänapäeval kasutatakse selleks mitmesuguseid tähekombinatsioone.

Kui jälgitakse ainult ühe geeni (ühe alleelipaari) pärandumist (seega ühe tunnuse avaldumist järglastel) siis on tegemist **monohübriidse ristamisega**.

Kui samaaegselt on vaatluse all kaks või rohkem geeni (uuritakse samaaegselt kahe või rohkema tunnuse avaldumist järglastel põlvest põlve), siis on tegemist **polühübriidse ristamisega** (*di-*, *tri-*, *tetra-*, *pentahübriidse* jne). Üle viie tunnuse samaaegset avaldumist järglastel (ja nende omavahelisi kombinatsioone) on raske jälgida.



### Hübriidoloogiline meetod on kasutatav, kui:

- 1) ristamiskatsed on üldse teostatavad;
- 2) isendid ristuvad katse tingimustes hõlpsasti;
- 3) isenditel on palju järglasi igas paljunemistsükli (igas pesakonnas) ja soovitatavalt mitu paljunemistsükli (pesakonda) aastas;
- 4) isendid saavad kiiresti suguküpseteks;
- 5) organismil on võimalikult vähe kromosome (geenide aheldusrühmi);
- 6) igal uuritava tunnusel on kitsas reaktsiooninorm.

Sellistele tingimustele vastavad:

viirused - nt bakteriofaagid;

bakterid - nt soolekepike *Escherichia coli*;

taimedest - kõik isetolmlevad taimed, tuultolmlevatest nt mais;

seentest - paljud, sealhulgas punane leivahallik (*Neurospora crassa*);

putukatest - nt armastatud geneetilise uurimise objekt äädikakärbes *Drosophila melanogaster*;

imetajatest - nt närilised.

Ristamiskatsete korraldamine on keeruline ja iga liigi puhul nõuab spetsiifilist lähenemist. Imetajate puhul tuleb arvesse võtta ühtesid iseärasusi, mikroorganismide puhul hoopis teisi.

### 2) Mendel tegi kindlaks **pärandumise seaduspärasused**, mida nüüd tuntakse kui **Mendeli seadusi**.

Need seadused kehtivad **autosoomse pärandumise** puhul, st juhul, kui vaadeldavaid tunnuseid määravad geenid asuvad autosoomsetes kromosoomides ehk mittesugukromosoomides (ehk reeglina ei asu sugukromosoomides ehk heterosoomides), ja samaaegsel eeldusel, et vaatluse all olevate tunnuste **geenid** (kui analüüsitakse korraga mitut tunnust) asuksid **igauks erinevas kromosoomis**.

Näiteks asub hernel hernertera värvust (kas kollane või roheline) määrav geen 1. kromosoomis, hernertera pinna kuju (kas sile või krobeline) määrav geen aga 7. kromosoomis.

#### **Mendeli I seaduse** sõnastus:

Homosügootsete isendite ristamisel saadakse esimeses põlvkonnas kõik ühetaolised järglased (vaadeldava tunnuse osas).

See on nn **esimese hübriidpõlvkonna ühtlikkuse seadus**.

#### **Mendeli II seaduse** sõnastus:

Hübriidsete esimese põlvkonna isendite omavahelisel ristamisel (või isetolmlemisel) saadud järgmises põlvkonnas toimub alleelsete geenide (järeltõlge ka tunnuste) lahknemine, kusjuures tekib kindlas statistilises sagedussuhtes genotüübiliselt (ja fenotüübiliselt) erinevaid isendeid.

Või ka nii: heterosügootsete F<sub>1</sub>-hübriidide omavahelisel ristamisel toimub teises põlvkonnas (F<sub>2</sub>) tunnuste lahknemine kindlates sagedussuhetes.

Ilmneb see ootuspärane lahknemissuhe suure järglaskonna puhul (minimaalne 40-50, parem aga kui neid oleks sadu või tuhandeid).

See on nn **alleelide lahknemise seadus**.

**Mendeli III seadus** käsitleb alleelipaaride kombineerumist polühübriidisel ristamisel.

Sõnastused:

Polühübriidide aheldumata alleelipaarid lahknevad üksteisest sõltumatult, mistõttu järglaskonnas toimub kõikide võimalike alleelipaaride vaba kombineerumine.

Või ka nii: polühübriidide omavahelisel ristamisel moodustuvad järglastel tunnuste kõikvõimalikud kombinatsioonid.

See on nn *geenide vaba kombineerumise seadus*.

### 3) Nende seaduspärasuste fenotüübilise avaldumise alusel tegi Mendel järgmised järeldused organismide genotüüpide pärandumise kohta:

Iga isendi genotüübis on iga tunnust määrav faktor (st **geen**) esindatud **paarina** (st kahe **alleelina**), kusjuures pärivuspuhastel (homosügootsetel) isenditel on selles paaris identsed faktorid (alleelid), kuid hübriididel (heterosügootidel) koosneb faktorite paar erinevate omadustega faktoritest (alleelidest).

Sugurakkude (gameetide) moodustumisel lahkneb faktorite paar selliselt, et igas gameedis on igast paarist esindatud vaid üks faktor (alleel). Homosügootse isendi gameetid on geneetiliselt identsed, heterosügootse isendi gameetidest sisaldavad statistiliselt pooled gameetid ühte, pooled aga teist alleeli. Seega, heterosügootidel alleelid ei segune, vaid antakse eraldi ehk “puhtalt” järglastele edasi. Seda seisukohta nim. *gameetide puhtuse reegliks*.

Isas- ja emasgameetid **ühinevad** viljastumisel **juhuslikult**, sõltumata sellest, millist alleeli gameet eneses kannab, samuti sõltumata sellest, milliste alleelidega gameetid on varem ühinenud ja millised kunagi hiljem ühinevad.

1865. a tegi G. Mendel oma uuringute tulemustest ettekande Brno Loodusuurijate Seltsi kahel järjestikusel koosolekul. Küsimusi ettekandjale ei olnud, diskussiooni ei järgnenud. 1866.a. ilmus ettekanne trükis Brno LUS-i aasta- raamatus pealkirjaga “Katseid taimehübriididega” ja see saadeti laiali 120-le ülikoolile. Oma kaasaegsete poolt leidis see äramärkimist vaid mõnel juhtumil, nt noor I. F. Schmalhausen (tulevane Venemaa Peterburi Akadeemia akadeemik) nimetas seda oma magistritöö sissejuhatuses (1874) oluliseks avastuseks bioloogias.

Mendeli artikli saksakeelse originaali ja tõlke eesti keelde võib leida internetist Mart Viikmaa koduleheküljelt <http://www.ut.ee/~martv/>

Mendeli seadused taasavastati kolme üksteisest sõltumatult töötanud teadlase poolt. Nendeks olid:

1. Hugo de Vries (1848-1935), hollandi teadlane, kes muide hiljem pretendeeris avastatu autorlusele,
2. saksa teadlane Carl Correns (1864-1933) ja
3. austria teadlane Erich Tschermak von Seysseneegg (1871-1962).

Nende kõikide tööd avaldati aastal 1900 ajakirja “Berichte Deutschen Botanischen Gesellschaft” samas numbris.

### 1.3. GENEETIKA ARENEMINE

**Geneetika arenes** 20. sajandil hämmastavalt kiiresti.

Geneetika arengus võib eristada kahte põhietappi:

1. klassikalise geneetika etapp (1900 -tinglikult kuni II Maailmasõja alguseni 1939);
2. molekulaargeneetika etapp (1940 kuni praeguse ajani).

**Klassikalise geneetika** etapil loodi geneetika põhilised teoreetilised alused, eeskätt **korpuskulaarpärilikkuse teooria**, mis kujunes kolmest omaette teooriast:

- **geeniteooriast** (tähtsamad loojad Johann Gregor Mendel, Hugo de Vries, inglane William Bateson, taanlane Wilhelm Johannsen);
- **mutatsiooniteoriast** (vene botaanik S. I. Koržinski, H. de Vries);
- **kromosoomiteoriast** (kromosoomi kirjeldas taimerakus šveitsi teadlane Karl Wilhelm von Nägeli (1842) ja loomarakus belgia teadlane Edouard Van Beneden (1846); nende käitumist mitoosis kirjeldas saksa teadlane Walther Flemming (1882); termini võttis kasutusele saksa teadlane Heinrich von Waldeyer (1883); ameeriklane Walther Sutton kirjeldas kromosoomide jaotumist meioosis ja seostas seda tunnuste lahknemisega vastavalt Mendeli seadustele; olulise panuse teooria arendamisel andis ameeriklane Thomas Hunt Morgan, kes oma kuulsate uuringute eest äädikakärbsel aastatel 1910-1920 sai aastal 1933 Nobeli preemia meditsiinis ja füsioloogias).

Klassikalise geneetika etapil formuleeriti enamus geneetika põhimõisteid, sealhulgas sellised nagu “geen”, “genotüüp”, “fenotüüp”; kuigi sageli olid need sõnastatud küllaltki formaalselt; uuriti geenide pärandumise ja kombineerumise seaduspärasusi, geenide asetust kromosoomides ja geenide muteerumise seaduspärasusi.

Avastati geenide aheldunud pärandumise seaduspärasused (**Morgani seadus**), suguliiteliste geenide pärandumise iseärasused.

Avastati alleelide vastastikuste toimete sellised variandid nagu intermediaarsus ja kodominantsus. Tehti kindlaks paljude tunnuste polügeenne määratlus ja polüfeensuse (pleiotroopsuse) nähtus.

Populatsioonide geneetilise struktuuri analüüs viis seaduspärasuste avastamisele (**Hardy-Weinbergi seadus**) ja andis tõuke evolutsiooniteooria arenemisele (sünteesiline evolutsiooniteooria).

**Molekulaargeneetika** etapil selgus geeni keemiline ehitus ja tema esmaste funktsioonide olemus, samuti geenide muteerumise mehhanismid. Arendati välja geneetilise informatsiooni käsitlemine, geeni hakati vaatlama kui infoühikut, pärilikkust kui informatsioonilist nähtust biosüsteemides.

Alates 20. sajandi 70. aastatest hakkas molekulaargeneetika sees arenema uus suund, mis kannab nimetust **insenergeneetika** (kasutatakse ka terminit geneetiline inseneering või ka geeni-tehnoloogia). See on vaadeldav kui molekulaargeneetika üks väljund praktikasse.

Kasutades ära olemasolevaid teadmisi geenide ehituse, asetuse, geenide aktiivsuse regulatsiooni kohta, püütakse eriliste meetoditega muuta organismide pärilikke omadusi, samuti ühendada eri organismide geneetilisi elemente. Nii näiteks on hästi õnnestunud tööle panna bakterirakku siirdatud inimese ja teiste imetajate geene. Nüüd toodavad bakterid (laboris) edukalt mitmeid inimesele liigispetsiifiliselt omaseid valke (nt insuliini, kasvuhormooni, interferoone jt), mida kasutatakse meditsiinis ravimitena.

Molekulaargeneetika meetodite abil on õnnestunud viimasel aastakümnel selgitada nukleotiidide järjestus inimese ja paljude teiste liikide genoomides, inimese geenide primaarjärjestus, samuti reguleerivate alade asetus ja talitus.

Praktikas võimaldab see geene vähesest hulgast rakulisest materjalist isoleerida, paljukordselt kopeerida (polümeraasse ahelreaktsiooni tehnika ehk PCR-tehnika) ja seejärel analüüsida. Selline molekulaargeneetiline diagnostika võimaldab kindlaks teha ühe või teise geeni erinevate alleelide olemasolu inimesel, samuti nende esinemissagedust populatsioonis ja seega täiesti uuel tasemel läheneda pärilike haiguste uurimisele.

Üheks (esialgu veel vähekasutatavaks) võimaluseks on **geeniteraapia** - defektsete geenivormide talitluse allasurumine, nende "parandamine" või täiendavalt normaalse geeni lisamine genoomi. Selles valdkonnas on juba esimesi reaalseid õnnestumisi.

**Meditiiniline geneetika** on geneetika üheks rakendusteaduseks. See tegeleb inimese pärilike haiguste igakülgse uurimisega. Eesmärgid on seejuures mitmesugused, näiteks:

1. pärilike haiguste avaldumise iseärasuste uurimine;
  - varajaste diagnostikameetodite väljatöötamine (nt antenataalse diagnostika meetodid);
  - päriliku haiguse avaldumise leevendamise võimaluste otsimine;
  - pärilikku haigust põhjustavate alleelide tuvastamine konkreetsel isikul;
  - pärilikku haigust põhjustavate alleelide leviku määramine populatsioonis;
  - geeniteraapia jne.

Arvestades pärilike haiguste väga suurt arvu (neid on mitmeid tuhandeid, tõsi küll, enamus neist on üliharuldased), peaks meditsiinilise geneetika olulisus olema arusaadav.

Ei tohi aga unustada, et **kõik tunnused** (vaimsed ja füüsilised võimed, kõikvõimalikud füsioloogilised ja biokeemilised omadused) **on geneetiliselt määratud**, seega on ka kõikidel haigustel (patoloogilistel protsessidel laiemalt) **oma geneetiline alus**.

Geneetika-alased teadmised on leidnud ulatuslikku rakendamist ka põllumajanduses (nt selektsioonis) ja tööstuses (biotehnoloogia, s.o elusorganismide ärakasutamine teatavate tööstuslike toodete valmistamisel, nt õlu, vein, kondiitritööstuse tooted, söödavalgu tootmine jne, või ka nende kasutamine nt keskkonna puhastamisel ohtlikest saasteainetest).

## 2. teema: PÄRILIKKUS KUI BIOLOOGILINE NÄHTUS; SELLE STRUKTUUR, MATERIAALSED ALUSED JA FUNKTSIONAALSED PROTSESSID

**Pärilikkus** on üheks elu põhiomaduseks ja see avaldub kõikidel bioloogiliste struktuuride ja funktsioonide tasemetel, seega kõikides elunähtustes. Kõige ilmekamalt avaldub pärilikkus muidugi organismide sigimise, arengu ja eneseuendumise protsessides.

Varasematel aegadel on pärilikkust käsitletud eeskätt põlvkondadevaheliste seoste tasemel ja siingi peamiselt kui vanemate ja järglaste **sarnasust**. Kuid ka **erinevused** vanemate ja järglaste vahel on põhjustatud pärilikkusest, pealegi ärgem unustagem, et mingit tunnuste pärandumist ei toimu - **päranduvad tunnuseid kujundavad geenid**.

Lihtsustatult võiks **pärilikkust** määratleda kui **komplektset protsessi**:

**pärilikkus** on **bioloogilise instruktiivse informatsiooni kodeeritud säilitamine, kopeerimine, kombineerimine** ja **edastamine** organismide sigimisel vanempõlvkonnalt järglaspõlvkonnale ning selle **informatsiooni realiseerimine organismide arenemise ja eneseuendumise käigus tunnuste kujul** (TÜ õppejõu Mart Viikmaa definitsioon).

### 2.1. PÄRILIKKUSE STRUKTUUR. PÄRILIKKUSE MATERIAALSED ALUSED. GEENID

Kuivõrd pärilikkus on kompleksne, mitmeid protsesse hõlmav nähtus, siis on tal ka iseloomulik sisemine struktuur. Siin eristatakse kahte nähtuste ringi:

- pärilikkuse materiaalsed alused;
- pärilikkuse funktsionaalsed protsessid.

Igas inimese rakus on rakutuum, selles reeglina 46 DNA erineva pikkusega molekuli ehk kromosoomi. Nendes on kokku *ca* 6 miljardit ( $6 \times 10^9$ ) nukleotiidipaari (np, ingl *bp*).

Nukleotiidipaaride omavaheline vahemaa on 3,3 ongströmit ( $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$ ).

Seega DNA molekulide kogupikkus on 1,98 m.

Inimese kehas on väga suur hulk rakkusid.

Erinevad arvandmed:

$10^{14} = 100\,000$  miljardit keharakku (Encyclopedia Britannica);

$10^{15} = 1\,000\,000$  miljardit (tuhat miljonit miljonit) (Dawkins);

$10^{16} = 10\,000\,000$  miljardit (kümme miljonit miljardit) (Margulis, Sagan).

Võttes aluseks arvu  $10^{14}$ , saame tulemuseks, et inimese kehas on kokku 200 miljonit kilomeetrit DNA-d. See on 5 tuhat tiiru ümber Maakera.

Aga inimese kehas on ka  $10^{17}$  bakterirakku, igaühes 1 DNA (lühem) molekul.

*Mycoplasma genitalium* on väikseima genoomiga bakter (580 000 np, 517 geeni),

*Hemophilus influenzae* genoom on 1 800 000 np.

Pärilikkuse materiaalsed alused moodustavad geneetiline informatsioon ja kõik seda kandvad materiaalsed struktuurid.

Suur osa DNA-st ei sisalda instruktiivset informatsiooni (infot valgu või RNA molekulide ehituse kohta). Selle osa maht on liigiti erinev, tavaliselt 30-90% kogu DNA mahust. Seda osa jaotatakse omakorda mitmeti: kordusjärjestused, speisserid, pseudogeenid jne.

**Geneetiline info** on pärilikkuse sisu, see kujutab endast instruktiivset informatsiooni valkude ehituse kohta (seda eeskätt) kuid ka teavet selle info kasutamise viiside kohta. Geneetilise info ühikuteks on **geenid**. Rakutuumas paiknev geneetiline info kannab nimetust **genotüüp** (tavaliselt on see diploidne; sugurakkudes paiknevat ühekordset e haploidset geenide komplekti nimetatakse **genoomiks**). Väike osa rakus paiknevast geneetilisest informatsioonist asub antud ajahetkel väljaspool rakutuuma, seda nimetatakse **plasmooniks**. Ta asub kas tsütoplasmas (**plasmiidid**) või mitokondrites (mtDNA, mitokondriaalne DNA), taimedel ka plastiidides (cpDNA).

Osa geenidest on **struktuurgeenid** - need sisaldavad infot **RNA molekulide ehituse kohta**, osa neist seega ka infot valgumolekuli primaarstruktuuri kohta. Siia kuuluvad:

- geenid, mis sisaldavad infot **mRNA** molekuli ehituse kohta (tegelikult küll pre-mRNA molekuli kohta); neid on nimetatud ka struktuurgeenideks kitsamas mõttes;
- geenid, mis sisaldavad infot **rRNA** molekulide ehituse kohta (rRNA-geenid);
- geenid, mis sisaldavad infot **tRNA** molekulide ehituse kohta (tRNA-geenid);
- geenid, mis sisaldavad infot **snRNA** molekulide ehituse kohta (snRNA-geenid);
- geenid, mis sisaldavad infot **snoRNA** molekulide ehituse kohta (snoRNA-geenid);
- geenid, mis sisaldavad infot **miRNA** molekulide ehituse kohta (miRNA-geenid).

Teine osa geene on **regulaatorgeenid**, mis kontrollivad struktuurgeenide aktiivsust, avaldumist, määrates sellega ära erinevate valkude sünteesi toimumise võimaluse, selle aktiivsuse ja ka ajastatuse ontogeneesis. Regulaatorgeenide arv arvatakse eukarüootidel olevat suurem kui prokarüootidel ja nende süsteem hierarhilise ülesehitusega.

Geenid võivad esineda teisendite ehk variantide kujul. Selliseid geeni teisendeid nim **alleelideks**. Geene, millel on alleelid olemas, nim. **alleelseteks geenideks**; nende osatähtsus on liigiti erinev, kuid tavaliselt on see 30-60% geenide koguarvust.

Et kromosoomistik keharakkudes ehk somaatilistes rakkudes on tavaliselt diploidne, on iga geen esindatud paarina, kusjuures paaris on kas identsed geenid (mittealleelsete geenide puhul) või geeni erinevad alleelid. Konkreetsel geenil võib populatsioonis olla rohkem kui kaks alleeli. Sellisel juhul on antud geeni osas erinevate genotüüpide ja fenotüüpide arv suurem. Hea näide on siin inimese ABO-süsteemi veregrupe määrav geen (I) oma kolme alleeliga ( $I^A$ ,  $I^B$ , i).

Iga geen asub kindlas kromosoomis konkreetsetes asupaigas ehk lookuses.

**Geenide tähistamiseks** kasutatakse ladina tähestiku tähti ja nende kombinatsioone, võimalikud on ka mitmesugused numbrilised lisaindeksid. Erinevatel liikidel on samal geenil sageli erinev tähistus, seetõttu on eri liikide jaoks koostatud geneetilised registrid.

**Geeni pikkus** võib olla väga erinev samal organismil ja erineda ka liigiti.

Näiteks isoleeriti surusääse *Chironomus tentans* süljenäärmetest gigantne mRNA molekul, mis arvutuslikult annaks valgu molekulmassiga 850 000 daltonit. Vastav geen oleks 37 000 np pikkune (np = nukleotiidipaari; ingliskeelses kirjanduses bp, 1000 bp = 1 kb).

Inimese ühe lihasvalgu, düstrofiini, geeni pikkus on 2 300 np.

Enamus rakkudes sünteesitavatest valkudest on aga kokku pandud 400-600 aminohappest, seega oleks vastav mRNA ligikaudu 2 000 nukleotiidi pikkune. Pre-mRNA molekul on tavaliselt küll palju pikem, seetõttu on keskmine geen 10 000-20 000 nukleotiidi pikkune.



### 2.1.1. Bakteri genoom

Hästi on uuritud *Escherichia coli* (soolekepikese) genoom.

Selle suurus on  $4,6 \times 10^6$  np (4 600 000 np ehk 4 600 kb), geenide arv on ca 4 000.

*Mycoplasma genitalium* on väikseima genoomiga bakter (580 000 np, 517 geeni),

Keskmine bakteri struktuurgeen kodeerib 330-st aminohappest koosnevat valku (keskmise geeni pikkus on seega vähemalt  $3 \times 330 \approx 1\,000$  np).

**Mobiilsed elemendid** on DNA järjestused, mis võivad korduvalt siseneda genoomi erinevatesse piirkondadesse; bakteritel nimetatakse neid **IS-elementideks** (ingl *insertion sequence elements*), Tn-elementideks ehk transposoonideks ja episoomideks. Need on bakteri genoomi tähtsad koostisosad. Näiteks mobiilne element IS-1 on bakterirakus esindatud 20 koopiaga, igas 768 nukleotiidi, kokku seega ca 15 500 nukleotiidi, mis on 0,4% kogu genoomi mahust.

IS-elementid reeglina geene ei sisalda.

**Transposoonid** sisaldavad täiendavaid geene, (näiteks selliseid, mis määravad antibiootikumi-resistentsuse), **episoomid** on suurema mahuga, sisaldades sageli IS- ja Tn-elemente.

**Regulaatorgeenid** paiknevad bakteril kas struktuurgeenide vahetus läheduses (operonis) või nendest eraldi.

### 2.1.2. Eukarüootide genoomi iseärasustest

Pagaripärmi *Saccharomyces cerevisiae* genoomi maht on ca  $1,2 \times 10^7$  np (12 000 kb), seega umbes 3 korda suurem kui soolekepikesel.

Veel mõned näited eukarüootsete organismide genoomimahtudest:

- putukatel väga varieeruv –  $10^7$  np (10 000 kb) –  $10^9$  np (1 000 000 kb):
  - a) hallasääsk *Anopheles gambiae* – genoomi suurus  $2,8 \times 10^7$  np, geenide arv 13 680;
  - b) meemesilane *Apis mellifera* – genoomi suurus  $1,8 \times 10^9$  np, geenide arv 10 160;
- amfiibid, reptiilid ja linnud -  $8 \times 10^8$  np (800 000 kb);
- imetajad - rohkem kui  $2,5 \times 10^9$  np (2 500 000 kb).

Seejuures on ühe taksonoomilise üksuse piirides võimalikud suured kõikumised genoomimahtude osas (isegi üle 1000 korra).

Eukarüootidel on **geenide üldarv**, võrreldes bakteritega, suurenenud kuni 10-100 korda. **Kordusjärjestused** suurendavad genoomi mahtu omakorda sadu kordi. Transkriptsiooniühikud (transkriptonid) on eukarüootidel mõõtmetelt oluliselt suuremad. Selle põhjuseks on evolutsiooni käigus ulatuslike reguleerivate alade tekkimine, samuti geenisiseste intronite tekkimine. Nii ongi keskmiselt **eukarüooti geen** vähemalt **mitu korda suurem** ja **genoom** ligi **1 000 korda suurem** kui keskmisel bakteril. Kuid on ka eukarüote, kelle genoomi suurus ei ületa bakterite oma.

Eukarüootide genoomide võrdlemisel on jõutud järeldusteni:

- 1) genoomi suurusel pole otsest seost organismi keerukuse ja evolutsioonitasemega;
- 2) pole korrelatsiooni genoomi suuruse ja geenide arvu vahel;
- 3) pole korrelatsiooni geenide arvu ja organismi organisatsioonitaseme vahel.

Väga suur osa eukarüooti DNA-st, näiteks selgroogsete genoomides kuni 95 %, ei kodeeri mRNA ja teiste RNA-de molekule. Enamusele sellele "ülealusele" DNA-le pole esialgu täpseid funktsioone leitud ja on arvatud, et see tõenäoliselt ei omagi neid. Mittekodeeriv DNA sisaldab palju korduvaid (sarnaseid, kuid mitte identseid) piirkondi, mille osas esineb nii suur varieeruvus, et iga indiviid (näiteks iga inimene) on teistest eristatav oma mittekodeeriva DNA mustri ehk geneetilise "sõrmejälje" põhjal tänu korduvjärjestuste varieerumisele.

Enamgi veel, mõned korduv-DNA järjestused ei paikne sama liigi isendite genoomis kindlatel kohtadel. Sellised n-õ liikuvad elemendid on olemas nii pro- kui ka eukarüoodis, nad võivad esile kutsuda mutatsioone ja seega mängida olulist osa evolutsioonis, kuigi indiviidi elus nad üldiselt tähtsust ei omavat.

Viimaste aastate uuringud on näidanud, et suurt osa mittekodeerivat DNA-d (*noncoding DNA*, *ncDNA*) rakkudes siiski transkribeeritakse ja saadudprodukte töödeldakse. Tekivad **lincRNA** molekulid (*large intervening noncoding RNA*), millel on oluline roll **geenide aktiivsuse reguleerimisel**.

### 2.1.3. Geenide struktuur-funktsionaalne klassifikatsioon

Struktuur-funktsionaalselt jaotuvad **struktuurgeenid** järgmiselt:

**1. Unikaalsed struktuurgeenid** (neid on genoomis üks või mõni koopia):

**1.1.** unikaalsed struktuurgeenid, mis määravad eeskätt valgumolekulide ehituse ja mis aktiivselt ekspresseeruvad **koespetsiifilistes kõrgelt diferentseerunud** rakkudes. Selliste geenide produkti (nt globiin, ovalbumiin, albumiin, tseruloplasmiin jt valgud) on rakus palju. Need geenid sisaldavad introneid. Üldiselt on see enamuuritud struktuurgeenide klass.

**1.2.** unikaalsed struktuurgeenid, mis on aktiivsed **paljudes rakutüüpides**. Nad ekspresseeruvad nõrgemalt. Siia kuuluvad geenid, mille produktid osalevad transkriptsiooni ja posttranskriptsioonilise töötuse reguleerimises.

**2. Kordistunud struktuurgeenid:**

**2.1. grupeeritud struktuurgeenid**, mis enamasti on mõõdukalt kordistunud ja paiknevad kromosoomis teatavas fikseeritud piirkonnas (ribosomaalse RNA geenid, histoone kodeerivad geenid, jt). Vastavat produkti on rakus tavaliselt väga palju.

**2.2.** genoomi laialipuistatud e **hajusad struktuurgeenid**, mis võivad olla väga erineva funktsiooniga. Siia kuulub osa rRNA gene, osa tRNA gene, osa histoonide gene, snRNA-geenid, jne.

Enamus struktuurgeenidest esineb nn multigeensete perekondadena, mille eri geenide produktid on sarnased ja mis ekspresseeritakse (näiteks) erinevas vanuses.

Alamatel organismidel on enamus struktuurgeenidest unikaalsed, kõrgematel organismidel aga on enamus struktuurgeenidest kordistunud (loomadel *ca* 50 %, taimedel *ca* 80 %). Erandeid on aga igas taksonoomilises rühmas. Näiteks krabidel pole genoomis üldse mõõdukalt kordistunud piirkondi, genoomis on neil vaid kas unikaalsed struktuurgeenid või kõrgeltkordistunud geenid ja mittekodeeriva DNA alad.

**Regulaatorgeenid** on genoomis samuti kas unikaalsetena või kordistunult. Ka geenidevahelised mittekodeerivad alad (speisserid) võivad olla seotud geeni transkribeerimise reguleerimisega (on seega vaadeldavad kui regulaatorgeenid).

**Mobiilsed elemendid** on olemas ka eukarüootidel, näiteks *Drosophila* mobiilsed elemendid sarnanevad paljus bakteriaalsetele transposoonidele. Nad on võimelised suurendama geenide mutatsioonide sagedust, samuti kromosoomaberratsioonide sagedust.

### 2.1.4. Inimese genoom.

Inimese genoomi uurimisel on viimastel aastatel saavutatud suurt edu. Kui 20. sajandi 70. aastatel oli olukord selline, et igas inimese kromosoomis oli suudetud kindlaks teha vähemalt ühe geeni asukoht, siis 1985. aastaks oli eraldatud ja iseloomustatud kokku 249 valkusid kodeerivat struktuurgeeni ja lisaks veel üle 800 ebaselge ülesandega fragmendi. Struktuurgeenide koguarvuks pakuti siis umbes 100 000.



1990. aasta 31. juuliks oli täpne lokalisatsioon määratud 1909 geenil, seejuures oli neist sekveneeritud (määratud nukleotiidne primaarjärjestus) 772 geeni. Kõige paremini oli uuritud inimese 1. kromosoom: selles oli määratud 192 geeni asukoht, neist 82 geeni oli sekveneeritud; lisaks oli kromosoomist eraldatud veel mitmesuguseid DNA lõike, nii et kokkuvõttes oli olemas info 388 576 nukleotiidipaari kohta, mis moodustab ligi 10% selle kromosoomi DNA mahust. Teiste kromosoomide kohta oli infot vähem. Kuid ka X-kromosoomis oli selleks hetkeks tuvastatud 179 geeni asukoht (seda on palju, sest X-kromosoom on väike, moodustades inimese genomist vaid 4,7%). 31 geeni oli sekveneeritud.

Juba 1992. aasta oktoobriks oli lokaliseeritud geenide arv 2 349 ja sekveneeritud oli 14 325 mitmesugust DNA fragmenti. 1995. aastaks oli lokaliseeritud *ca* 7000 inimese geeni ja pikemat DNA fragmenti.

Aastal 2000 teatati inimese genoomi täielikust sekveneerimisest. (Seda nimetati “mustandiks” ehk esialgseks versiooniks). Sellega said hakkama rahvusvaheline uurimisrühm (Human Genome Project, alates aastast 1995) ja USA teadlased (Celera Genomics, alates 1998) tänu tihedale koostööle. Ees seisab inimese genoomi muutlikkuse täpsustamine ja geenide aktiivsuse regulatsiooni selgitamine.

Inimese haploidse genoomi suuruseks on veidi üle  $3 \times 10^9$  np, kuid *ca* 53% sellest moodustavad mittekodeeriva DNA eritüübilised **kordusjärjestused** (LINEs, SINEs, mobiilsed elemendid). Kui siia lisada konstitutiivse heterokromatiini osa (*ca* 8% genomist) ja tundmatu funktsiooniga DNA piirkonnad, siis **struktuurgeenid** ja **regulaatorgeenid kokku** hõlmavad ainult 28–30% kogu DNA-st.

**Geenide üldarv inimese rakus** arvatakse olevat *ca* 45 000 – 50 000 (varem *ca* 100 000), neist aktiivses seisundis *ca* 12 000 – 15 000.

Geenide arvuga opereerides tuleks teha täpsustusi: kas räägitakse

1. struktuurgeenidest või regulaatorgeenidest või geenidest kokku;
2. valku kodeerivatest geenidest (mRNA-geenid) või kõikidest struktuurgeenidest (mRNA-geenid, rRNA-geenid, tRNA-geenid, snRNA-geenid, snoRNA-geenid, miRNA-geenid);
3. aktiivsetest geenidest või üldiselt geenidest;
4. teadaoleva asukohaga geenidest;
5. teadaoleva ehitusega geenidest;
6. teadaoleva ülesandega geenidest.

Osa struktuurgeenidest kodeerib mRNA-d, kusjuures nendes omakorda on eksonite ehk mõttekate piirkondade kogupikkus *ca* 10% (ülejäänud kuulub intronite koosseisu, mis on aga geenisisised mittekodeerivad piirkonnad). Praegustel andmetel hõlmavad mRNA-geenide eksonid (valkusid reaalselt kodeerivad struktuurgeenide osad, s.t informatsioon valkude ehituse kohta) ainult 1,5–2% kogu genoomi mahust.

**Valkusid kodeerivate geenide (mRNA-geenid) arv** inimesel arvatakse olevat 20 000–25 000, (2015. a seisuga 20 296), erinevaid valkusid on inimesel aga üle 100 000 (mõne hinnangu järgi 0,5-1 miljon või isegi enam).

**Valkude arv ei ole võrdne geenide arvuga.**

Väga palju sama valgu eri vorme või isegi täiesti erinevaid valkusid saadakse kas ühe ja sama geeni primaarse produkti (pre-mRNA) alternatiivse splaissinguga ja/või hilisema valgu posttranslatsioonilise töötusega.

**Unikaalsed struktuurgeenid** inimesel on sellised, mida on üks (või mõni) genoomi kohta. Siia kuulub enamuse „tõelisi“ struktuurgeene ehk valkude ehitust kodeerivaid geene (mRNA-geene). Ühed esimestena iseloomustatud seda tüüpi geenid olid **globiinide geenid**. Nad paiknevad rühmiti ehk **klastritena**.

Näiteks  **$\alpha$ -globiiniide geenid** asuvad 16. kromosoomis. Klastris on 5 geeni:

5' -  $\xi$  -  $\psi\xi$  -  $\psi\alpha$  -  $\alpha 2$  -  $\alpha 1$  - 3'.

Iga geeni pikkus on *ca* 1000 np, igaüks sisaldab 3 eksonit ja 2 intronit.

**$\beta$ -globiiniide geenid** asuvad 11. kromosoomis, klastris on 6 geeni:

5' -  $\varepsilon$  -  $\gamma^G$  -  $\gamma^A$  -  $\psi\beta 1$  -  $\delta$  -  $\beta$  - 3'.

Iga geeni pikkus on *ca* 1600 np, igaüks sisaldab 3 eksonit ja 2 intronit. Geenid asetsevad klastris füüsiliselt samas järjekorras nagu nad ontogeneesi käigus ajaliseltsisse lülituvad.

Näiteid **kordistunud struktuurigeenide** kohta:

### 1. Ribosomaalsed geenid ehk rRNA-geenid.

Enamus neist paikneb inimese akrotsentriliste kromosoomide lühikeses õlas NOR-piirkonnas (**13., 14., 15., 21. ja 22. kromosoom**). Diploidses genotüübis on seega 10 klastrit. NOR kujundab tuumakese heterokromatiinse ümbrise. Tuumakese sisemus on eukromatiinne – rRNA-geenide aasad, kus toimub aktiivne rRNA süntees (nn “jõulupuud”). rRNA geenid asetsevad tandemsete kordustena. Ühes tandemis on *ca* 40 000 nukleotiidi. Igas tandemis on geenid **28S-rRNA, 18S-rRNA** ja **5,8S-rRNA** kohta. Produktiks on **45S molekul** (pre-rRNA), mis protsessingul annab **28S-, 18S- ja 5,8S-rRNA**.

Tandemite arv varieerub inimeseti ja muutub *ca* 10% igas põlvkonnas (rekombinatsioonid). Seega igal isikul on unikaalne rRNA-geenide kogum. Keskmiselt on inimesel **haploidses** genoomis **300 tandemit**, seega **900 geeni**.

**5S-rRNA-geenid** on inimesel samuti suurtes tandemsetes rühmades **1. kromosoomis** (1q42). Tandemite arv varieerub inimeseti suuresti (**35 -175 koopiat**).

### 2. tRNA-geenid.

Erinevaid tuumas paiknevaid tsütoplasmaatilise tRNA geene on **497** tükki, igit geeni on genoomis 10-20 korduses. Tsütoplasmaatilise tRNA geenid jaotatakse **49 perekonnaks** vastavalt nende antikoodonite omadustele. Paiknevad laiali kõikides kromosoomides (va 22. ja Y-kromosoom). Suur kogum paikneb 6p (140 tRNA geeni), samuti 1. kromosoomis. Lisaks on inimesel leitud 324 tRNA- pseudogeeni (ei ole aktiivsed).

Inimese mitokondriaalses DNA-s on 22 mitokondriaalse tRNA geeni.

### 3. snRNA-geenid.

**Splaisseosoomid** on tuumas ja tuumakeses paiknevad granulaarsed tuuma peenstruktuurid. Need on ehitatud snRNA-st ja valkudes, kokku snRNP.. Splaisseosoom on U1/U2-U4-U5-U6-snRNP-kompleks. Splaisseosoomides toimub pre-RNA molekulist mittekodeerivate alade (intronite) väljalõikamine ja kodeerivate alade (eksonite) ühendamine (splaiissing ehk plessimine). snRNA (small **n**uclear RNA) on 56 – 216 nukleotiidi pikk, palju eri tüüpe. (U-snRNA-d on näiteks: U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac).

snRNA-d (U1...U12) on määratud **65 geeni** poolt, igaüks neist paljudes koopiates.

U1 ja U2 snRNA geenid asetsevad **tandemitena**, näit: U1 30 tandemit, U2 25 tandemit.

Splaisseosoomide valgud: *ca* 150 erinevat valku, millest kombineeritakse valkuseid *ca* 10-kaupa. Nendest olulisemad on Sm-valgud ja valk Prp8.

**4. Aktiini-geenid** on genoomis samuti laiali, igit geeni on 20-30 korduses.

**5.  $\alpha$ -tubuliini ja  $\beta$ -tubuliini geenid** on analoogilised, igaüks neist on keskmiselt 15-kordsena esindatud.

**Mittekodeerivad (instruktiivse informatsioonita) kordusjärjestused** inimesel jaotatakse kaheks:

- kõrgelt kordistunud DNA piirkonnad (paljukorduv DNA);
- mõõdukalt kordistunud DNA piirkonnad

**1. Kõrgelt kordistunud DNA piirkonnad** on sellised, kus ühesuguseid lõike on genoomi kohta  $ca 10^6$ .

Osa kõrgelt kordistunud DNA-st on eriliste füüsikalise-keemiliste omadustega ja seda saab eraldada muust DNA-st tsentrifugimisel tseesiumisoolade tihedusgradiendis - see on nn **satelliit-DNA**. Sellise DNA osatähtsus on  $ca 2\%$  genoomist ja see jaotub omakorda nelja suurde klassi ja paljudeks nn minoorseteks klassideks. I ja II klassi satelliit-DNA on oma ehituselt väga lihtne: neis kordub pidevalt 6-10 nukleotiidist motiiv (järjestus). Satelliit-DNA ülesanne on selgusetu, kuid et see tavaliselt paikneb kromosoomide tsentromeerses alas (1., 9., 11., 16. ja X-kromosoomil), siis on oletatud, et funktsioon võib olla seotud tsentromeeride ja homoloogiliste kromosoomide ühinemisalade ehk kinetohooride stabiliseerimisega.

Nn **alfoidsed DNA** piirkonnad ei eraldu DNA põhimassist mitte fuugimisel  $CsCl_2$  keskkonnas, vaid töötlemisel restriktaas EcoRI-ga. Oma nime on see fraktsioon saanud ühelt rohemardikalt, kelle DNA-st seda tüüpi DNA lõigud esimesena isoleeriti. Need lõigud (keskmise pikkusega 340 np) sisaldavad ohtrasti terminaatorikoodoneid määravaid triplete, seega ei saa nad kodeerida valkusi. Alfoidne DNA lokaliseerub samuti kromosoomide tsentromeeride alas (7., 10., 19. ja X-kromosoomil), aga ka akrotsentriliste kromosoomide NOR-piirkondades.

**2. Mõõdukalt kordistunud DNA piirkonnad** on sellised, kus igat lõiku on  $10^4$ - $10^5$  koopiat.

Siia kuulub geneetilist infot mittekodeerivaid alasid, mis asetsevad genoomis rühmiti (tandeemsed kordused) või ka hajusalt laiali (**hajuskordused**).

Inimese genoom sisaldab kahte põhilist tüüpi DNA **hajuskordusi** (*interspersed repeated sequences*, IRS): **lühikesi** (SINEs) ja **pikki** (LINEs) hajuskordusi.

**Alu-järjestused** (lühikesed hajuskordused, *short interspersed repeated DNA elements* ehk **SINEs**, **13%** genoomist) on  $ca 300$  np pikkused, igaühel on  $ca 5 \times 10^5$  koopiat. Inimese genoomis on  $ca 1$  miljon Alu-järjestust. Neil kõigil on ühesugune ala restriktaas AluI äratundmiseks. Arvatakse, et nad levivad genoomis kui mobiilsed elemendid RNA-st vahendajate ja pöördtranskriptaaside abil. Paljusid neist transkribeeritakse RNA-polümeraas III abil, saadud RNA võib töötada matriitsina pöördtranskriptaasi jaoks. Selliselt tekkinud cDNA (komplementaarne DNA) võib lülituda tagasi genoomi (sarnaselt retroviirusele), mistõttu neid kordusjärjestusi nimetatakse ka retrotransposoonideks. Teiselt poolt, enamus nende kordusjärjestuste alusel sünteesitud RNA-d lammutatakse RNA töötluse (protsessingu) käigus. Nad produtseerivad iseennast (amplifikatsioon) sagedusega 1:200 vastündinu kohta.

**33 pärilikku haigust ja 16 kasvaja vormi on seotud Alu-järjestuste omavaheliste rekombinatsioonidega.**

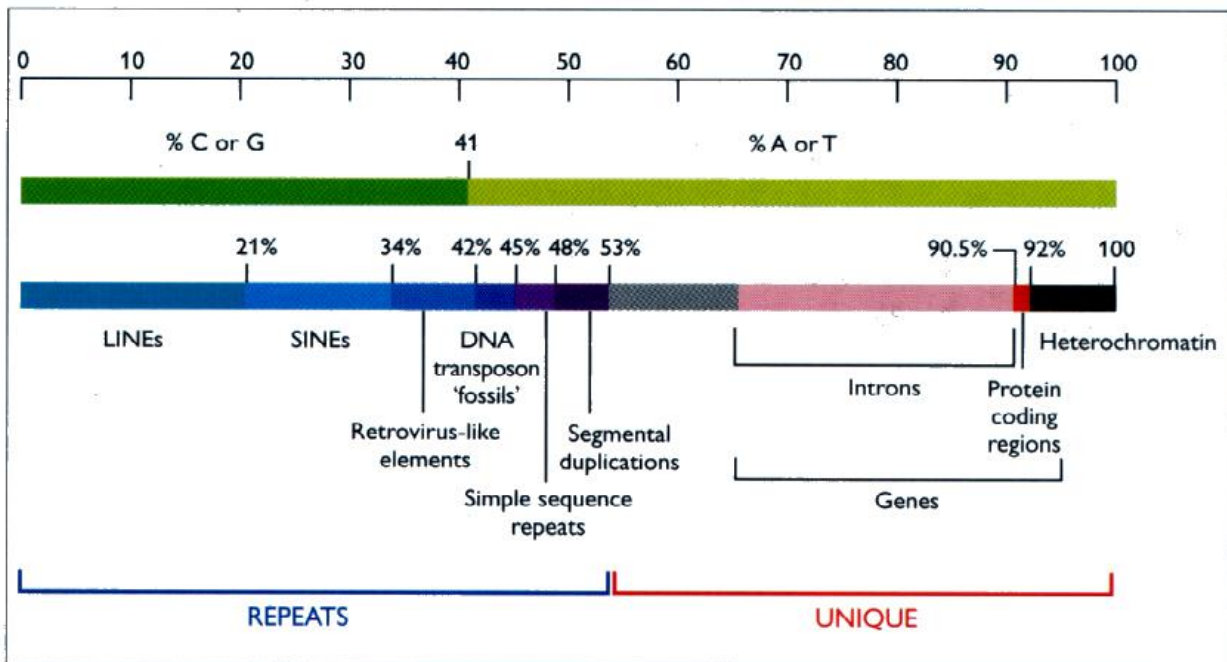
**Kpn1-järjestused** (pikad hajuskordused, *long interspersed repeated DNA elements* ehk **LINEs**, **21%** kogu genoomist) saadakse, kui DNA-d töödeldakse restriktaaasiga KpnI. Rakutuumas on igat sellist lõiku keskmiselt  $10^4$ , igaüks on seejuures 1500-7000 np pikk. Neid transkribeeritakse RNA-polümeraas II abil, saadavad transkriptid on tavaliselt ilma polü-(A)-treilerita ja ei välju tuumast. *In vitro* tingimustes saavad nad olla matriitsideks valkude (polüpeptiidide) sünteesil, mistõttu arvatakse tegemist olevat potentsiaalsete struktuurgeenidega. Inimese  $\beta$ -globiini geenide piirkonnas asub näiteks 9 eri pikkusega KpnI-DNA lõiku.

Hajuskordused jaotuvad ühtlaselt üle genoomi. Enamus kordusjärjestusi on inaktiivsed (nn "molekulaarsed fossiilid"). Mõned kordusjärjestused on aga aktiivsed, muudavad oma asukohta genoomis ja seostuvad patoloogiatega. Nt **aktiivne retrotransposoon L1** (ehk LINE-1): normaalsetes rakkudes see puudub, samas kopsuvähi rakkudes on neid palju. Meeste X-kromosoomis on neid tavalisest arvust rohkem X-liitelise vaimse mahajäämuse puhul.

**lincRNA-d reguleerivad geenide aktiivsust epigeneetiliselt** (nt eukromatiin  $\leftrightarrow$  heterokromatiin üleminekut).

Nt: muteerunud **lincRNA HOTAIR** (HOTAIR = *HOX antisense ncRNA*) toimib geenile *PRC2* (*Polycomb Repressive Complex 2*), mis juhib histoonide metüleerimist, seda seostatakse kasvaja tekkega.

Nt: muteerunud **LOCKs-piirkonnad** (*large organized chromatin lysine (K) modifications*) kujundavad genoomis suuri plokkide (tuhendeid np-sid), mis juhivad rakkude diferentseerumist üle **lamiinide** (*lamin-associated domains, LADs*), ka seda seostatakse kasvajatega.



**Joonis 1.** Inimese genoomi struktuur.

## 2.2. KROMOSOOMID

Kromosoomid eukarüootse raku interfaasis ja mitoosikromosoomid erinevad ehituselt oluliselt.

**Interfaasikromosoomid** on pikkade niitude kujulised, kusjuures nende erinevad piirkonnad on erineval määral despiraliseerunud, moodustades nii raku tuumas heterokromatiinse ja eukromatiinse ala.

**Heterokromatiinne** ala värvub tuumavärvidega tugevalt ja on elektronmikroskoobis elektroni tihed (tume). Siin asuvad erinevate kromosoomide tihedalt pakitud piirkonnad. Selle ala geenid on reeglina inaktiivsed, s.t nendelt ei toimu RNA sünteesi. Heterokromatiinse ala paiknevad ka informatsiooni mittekandvad DNA lõigud.

**Eukromatiinne** ala värvub valgusmikroskoobi jaoks valmistatud preparaatides nõrgalt ja on elektronmikroskoobi preparaatides hele. Eukromatiinne ala on see osa tuuma ruumist, kus paiknevad erinevate kromosoomide **hõredalt** kokkupakitud piirkonnad ehk lihtsustatult öeldes aktiivsed geenid.

Interfaasikromosoomide otsene uurimine (näiteks valgusmikroskoobi abil) on nende keerulise ruumilise asetuse tõttu raskendatud. Erandiks on siin polüteensed ehk hiidkromosoomid, mis on interfaasi ajal nähtavad valgusmikroskoobis ja mille uurimine on andnud palju väärtuslikke teadmisi geenide lokaliseerimise kohta interfaasi tuumas.

**Sugurakkudes** on hulkraksetel organismidel tavaliselt **haploidne kromosoomistik (n)**, s.t iga kromosoom on esindatud ühekordselt (inimesel 23 kromosoomi, neist 22 nn autosoomset kromosoomi ehk mittesugukromosoomi ja 1 sugukromosoom ehk heterosoom, kas X- või Y-kromosoom). **Sugukromosoomid** on oma nime saanud seetõttu, et nendes paiknevad lisaks paljudele teistele geenidele ka need geenid, mis vastutavad organismi soo kujundamise eest.

**Keharakkudes**, mis kõik on ju tekkinud sügoodist, on reeglina **diploidne (2n) kromosoomistik** (inimesel 23 kromosoomide paari ehk 46 kromosoomi, neist 44 autosoomset kromosoomi ja 2 sugukromosoomi). Tõsi küll, paljudes erinevate kudede rakkudes on ka inimesel kromosoomide arv **polüploidne** - kordselt suurenenud (nt 4n, 8n, südamelihase kardiomiotsüütide tuumades isegi kuni 32n). See nähtus on aga sekundaarne, kujunenud endomitoosi teel.

Kromosoomide arv on erinevatel liikidel erinev (Tabel 2).

**Tabel 2.** Genoomi suurus ja kromosoomide arv mõnedel eukariootsetel organismidel.

Liik	Genoomi suurus, Mb	Kromosoomide arv haploidne komplekt, n
Hobusesolge ( <i>Parascaris univalens</i> )		1
Inimesesolge ( <i>Ascaris lumbricoides</i> )	261	2
Harilik müürlook ( <i>Arabidopsis thaliana</i> )	119	5
Äädikakärbes ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	139	6
Varbuss ( <i>Caenorhabditis elegans</i> )	100	6
Harilik sibul ( <i>Allium cepa</i> )		8
Mais ( <i>Zea mays</i> )	2 046	10
Hiina ehk vööthamster ( <i>Cricetulus griseus</i> )	2 400	11
Pagaripärm ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	12	16
Aafrika kannuskonn ( <i>Xenopus laevis</i> )	3000	18
Kass ( <i>Felis catus</i> )		19
Koduhiir ( <i>Mus musculus</i> )	3000	20
Rott ( <i>Rattus norvegicus</i> )	2800	21
Küülik ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	2700	22
Inimene ( <i>Homo sapiens</i> )	3102	23
Gorilla ( <i>Gorilla gorilla</i> )	3030	24
Šimpans ( <i>Pan troglodytes</i> )	3300	24
Jänes ( <i>Lepus timidus</i> )		24
Lammas ( <i>Ovis aries</i> )	2900	27
Elevant ( <i>Loxodonta africana</i> )	3200	28
Siidiuss ( <i>Bombyx mori</i> )	482	28
Koduveis ( <i>Bos primigenius taurus</i> )	2700	30
Eesel ( <i>Equus africanus asinus</i> )		31
Hobune ( <i>Equus ferus caballus</i> )	2500	32
Merisiga ( <i>Cavia porcellus</i> )	2700	32
Kodukoer ( <i>Canis lupus familiaris</i> )	2400	39
Kodukana ( <i>Gallus domesticus</i> )	1050	39
Jäälind ( <i>Alcedo atthis</i> )		66
Kuldkoger ( <i>Carassius auratus</i> )		70-78
Tömpkoon-tuur ( <i>Acipenser brevirostrum</i> )		372

[http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_organisms\\_by\\_chromosome\\_count](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_organisms_by_chromosome_count)

### 2.2.1. Polüteniseerumine ja polüteensed kromosoomid

1881. a kirjeldas prantsuse embrüoloog E.-G. Balbiani kahetiivaliste (*Diptera*) vastsete süljenäärmete rakkudes väga suuri ehk **hiidkromosoomide** kui ühte huvitavat kromosoomitüüpi. Nii näiteks on *Drosophila* vastsete hiidkromosoomid üle saja korra suuremad kui tavalised metafasi kromosoomid. Hiidkromosoomid kujutavad endast **polüteenseid interfaasikromosoomide**, mis tekivad kromatiidide korduva replikatsiooni tagajärjel (nn endoreplikatsioon) ja juhul, kui sellele ei järgne tuuma ja raku jagunemist (tsütokineesi).



**Polüteniseerumine** on DNA replikatsiooni modifikatsioon, kus korduvalt replitseerunud kromatiidid jäävad kokku ja paarduvad. Nii näiteks tekib 9 replikatsioonitsükli tagajärjel 512-kromatiidiline, 10 replikatsioonitsükli järel 1024-kromatiidiline kromosoom jne. Polüteniseerumisel moodustub hiidkromosoomis ristivöötide muster, mis koosneb erineva laiusega tumedatest vöötidest ja vöötidest vahelistest heledamini värvunud aladest. Tihedalt kokkupakitud kromomeersed alad annavadki lateraalselt reastudes tumedad vöödid. Vöötid vaheliste alade DNA on despiraliseerunud. Kahetiivaliste polüteensed kromosoomid võivad ühineda tsentromeeri alade abil nn kromotsentriks.

Polüteensete kromosoomide tsütoloogilist tähtsust hakati hindama eelmise sajandi 20.-30. aastatel, mil nende vöötidest muster seostati lineaarselt järjestatud geenidega kromosoomis. 1935. a avaldas C. B. Bridges äädikakärbsel polüteensete kromosoomide esimese täieliku kaardi ning töötas välja ka numbrilise süsteemi vöötidest tähistamiseks. Kahetiivaliste hiidkromosoomides, kus mitte ainult kromatiidid, vaid ka homoloogsed kromosoomid paarduvad, on võimalik vöötidest analüüsil lihtsalt kindlaks teha kromosoommutatsioone nagu deletsioonid, inversioonid ja duplikatsioonid ning seeläbi lokaliseerida gene kromosoomides.

Geenide arv on äädikakärbsel ligi 13 000 ja vastab enam-vähem kromosoomivöötidest arvule. Aktiivsed geenid asuvad põhiliselt vöötidest vahelistes alades. Seda on tõestatud immunotsütokeemiliste uuringutega, kus kasutati RNA-polümeraasi vastaseid antikehi, mis lokaliseerusid just vöötidest vahelistesse aladesse. Vöödi alades leidub hulgaliselt histooni H1, mis viitab DNA tugevale kondenseeritusele. Kui mingi geen aktiveerub, siis vastava ala kromomeerid despiraliseeruvad ning piirkond omandab difuusse välimuse (moodustub puhv). Väga suurt puhvi nimetatakse ka Balbiani rõngaks (ringiks). Nendes alades paiknevad eriti aktiivselt funktsioneerivad ja amplifitseerunud geenid. Puhvide arv ja paiknemine sõltuvad arengustaadiumist ja koest. On teada, et varastes puhvides transkribeeritavad geenid võivad indutseerida järgmiste puhvide kujunemist.

Polüteensed kromosoomid esinevad nii ainuraksetel, taimedel kui ka loomadel, sealhulgas mõnedel imetajatel. Polüteenseid kromosoomide on leitud lisaks loomade süljenäärme rakkudele ka Malpighi rakkudes, ovariaalsetes toiterakkudes, naha- ja soolepiteelis, imetajate trofoblasti rakkudes ning taime endospermi rakkudes. Inimesel on polüteenseid kromosoomide leitud trofoblasti ja platsenta teatavatest rakkudest.

## 2.2.2. Mitoosikromosoomid

Mitoosikromosoomide erinevad piirkonnad on spetsialiseerunud ja täidavad erinevaid funktsioone. Metafaasi kromosoomi lineaarne diferentseeritus avaldub selles, et teatud kromosoomipiirkonnad nagu näiteks soonised ja satelliidid on naaber aladest visuaalselt eristatavad.

Spetsialiseerunud kromosoomipiirkondade hulka kuuluvad:

- 1) **soonised** ehk heledamini värvunud alad. **Primaarsoonis** ehk **tsentromeer** (*cen*) jagab kromosoomi kaheks õlaks ning hoiab mitoosi ja meioosi teatud staadiumides koos tütarkromatidide. **Sekundaarsoonis** (*h*) on ükskõik milline soonis, mis pole seotud tsentromeeriga ja avaldub kui vähevärvunud ala kromosoomis (*gap*). Sekundaarsoonised võivad olla seotud **tuumakese organisaatori piirkonnaga** (*nucleolus organizer region*, NOR) ja paiknevad kõige sagedamini kromosoomi otsa lähedal;
- 2) **satelliidid** (*sat*) on sekundaarsoonisest distaalsem kromosoomipiirkond. Nende alade suurus varieerub oluliselt eri indiviididel (kromosomaalne polümorfism);
- 3) **telomeerid** (*ter*) on morfoloogiliselt lihtsalt kromosoomiotsad ehk terminaalised alad. Stabiilsed lineaarsed interfaasi G<sub>1</sub>-staadiumi kromosoomid omavad kahte telomeeri, ühte mõlemas DNA molekuli otsas; G<sub>2</sub>-staadiumi ja mitoosikromosoomid vastavalt nelja telomeeri;
- 4) **kromomeerid** on helmetaolised piirkonnad ehk tumedad vöödid, mis tekivad piirkondliku kromatiinniidi keerdumise tagajärjel. Kromomeere võib näha meioosi profaasi kromosoomides kui tumedamaid kohti, kust lingud alguse saavad või polüteensetes kromosoomides, kus nad lateraalselt üksteise kõrval paiknedes annavad vöödistuse.

Meioosi profaasi kromomeerid on ekvivalentseid G- ja Q-vöötidega metafaasi kromosoomides, v.a telomeersed kromomeerid, mis vastavad R-vöötidetele;

- 5) **kromosoomivöödid** ehk heledamini ja tumedamini värvunud alade vaheldumine piki kromosoomi. Homoloogsetes kromosoomides on ühesugune vöötidete muster. Kromosoomivöödistus saadakse diferentsiaal- ja selektiivvärvimise tulemusena või ka näiteks taimede puhul temperatuuriga mõjutamisel.

Kromosoomi funktsioneerimise seisukohast on eriti olulised kaks spetsialiseerunud kromosoomipiirkonda - **tsentromeer** ja **telomeer**. Selleks, et õigesti duplitseeruda ja segregeeruda, peavad kromosoomid sisaldama veel ühte funktsionaalset elementi - **replikatsiooni lähtekohta**.

### 2.2.2.1. Mitoosikromosoomi kujutüübid tsentromeeride arvu ja asukoha järgi

Kromosoomitüübi hindamise aluseks võetakse kromosoomi õlgade pikkuse suhe ja nn **tsentromeeri indeks**. Õlgade suhe on kromosoomi pika õla suhe lühikesse ( $q/p$ ).

Tsentromeeriindeks väljendatakse protsentides ja selle all mõeldakse lühikesse õla suhet kogu kromosoomi pikkusesse ( $p / (p+q) \times 100$ ).

Mitoosi metafaasi kromosoomides on tsentromeer nähtav kui primaarsoonis ja kromosoomitüüpi on tavaliselt lihtne hinnata. Suhteliselt pikkades prometafaasi kromosoomides on aga tsentromeeri asukohta väga raske määrata.

#### Loomsetel organismidel eristatakse järgmisi kromosoomitüüpe:

1) **atsentriline** kromosoom (*ace*) on kromosoom, milles tsentromeer puudub. Sellised kromosoomid tavaliselt ei segregeeru ja kaovad kromosoomistikust; inimesel puuduvad.

2) **holotsentriline** kromosoom on selline kromosoom, kus lokaliseerunud tsentromeer (primaarsoonis) puudub. Kogu kromosoom võib aga seostuda käävi mikrotoobulitega. Holotsentrikuid kirjeldatakse mõnedel putukatel nagu sarnastiivalised (*Homoptera*), lutikalised (*Heteroptera*) ja liblikalised (*Lepidoptera*) ja taimedest näiteks lugadel (*Juncus*) ja tarnadel (*Carex*); inimesel puuduvad.

3) kui kromosoomis on üks tsentromeer, (ja nii see tavaliselt ka on), siis võib tsentromeeri asukoha järgi eristada järgmisi kromosoomitüüpe:

a) **metatsentriline** kromosoom, kus kromosoomi õlgade pikkus on enam-vähem sama, st  $q/p=1$ ;

b) **submetatsentriline** kromosoom, kus õlasuhe on umbes 3, st kromosoomi lühike õlg moodustab pikast vaid kolmandiku;

c) **akrotsentrilistel** kromosoomidel on väga väikesel lühikesel õlal sageli satelliidid ja sekundaarsoonis;

d) **telotsentriline** kromosoom on selline kromosoom, kus lühike õlg hoopis puudub; inimesel puuduvad.

Tõeliselt telotsentrilises kromosoomis funktsioneerib tsentromeer ka telomeerina. Taolisi kromosoomi esineb väga harva, näitena võib tuua ühe ainurakse (*Barbylanympha*), kelle tsentromeer paikneb kromosoomi otsas ja funktsioneerib ka kui telomeer. *Barbylanympha* kromosoom on pidevalt kinnitunud tsentromeeripidi tuumaümbrise külge.

4) **ditsentrilises** kromosoomis (*dic*) on kaks tsentromeeri. Ditsentrikud võivad normaalselt segregeeruda juhul, kui üks tsentromeer inaktiveerub või kromatiidid on orienteeritud mõlema tsentromeeriga ühele poolusele. Inimesel puuduvad.

### 2.2.2.2. Tsentromeer

Tsentromeer on keeruline polüfunktsionaalne kromosoomipiirkond, mis koosneb spetsiifilistest kordus-DNA järjestustest ja on assotsieerunud valkudega. Tsentromeer vahendab kromosoomide kinnitumist mitootilise või meiotilise käävi külge, osaleb kromosoomide liikumises poolustele ja hoiab koos tütarchromatiide.

Tsentromeeri struktuuri on kõige enam uuritud pärmidel ja imetajatel. Kõige lihtsam ja mõneti erandlik on pagaripärmi (*Saccharomyces cerevisiae*) tsentromeer. Tsentromeeri piirkonna DNA järjestus on ainult 220 np pikk

ning selles eristatakse 3 funktsionaalselt olulist ala (regioonid I, II ja III). Erinevate pärmiliikide cen-alade võrdlemisel leiti, et I ja III regioonis paiknevad konserveerunud nukleotiidijärjestused, II regioon on aga varieeruva pikkusega, A-T rikas ja seal puudub kindel konsensusjärjestus. Kõigi teiste uuritud liikide tsentromeerid on aga palju keerulisema ehitusega, moodustades DNA korduselementidest ning nendega seonduvatest funktsionaalselt olulistest tsentromeerivalkudest.

### 2.2.2.3. Kinetohoor

Kinetohoor on spetsiaalne valguline struktuur, mis moodustub tsentromeeri lähedusse. See on koht, kuhu kinnituvad kääviniidid (käävisüsteemi mikrotobulid).

Kinetohoor on kolmekihiline valguline struktuur, mis on paigutatud kahe kromosoomiõla struktuurse heterokromatiini (tsentromeeri) piirkonda, koosnedes välimisest plaadist, mis on 40-60 nm paksune mitte väga tihe kiht; millele järgneb suhteliselt läbipaistev 25-30 nm keskmine kiht ning sisemine kiht on tihedalt pakitud ja 40-60 nm paksune. Kääviniidid (mikrotobulite kimbud) kinnituvad kinetohoori välimisele kihile.

### 2.2.2.4. Telomeer

Telomeer moodustab kromosoomi otsa, hoiab ära DNA lagundamise nukleasid poolt ja kromosoomide omavahelise ots-otsaga liitumise. Telomeerides töötavad ensüümid telomeraasid, mis püüavad säilitada telomeeride pikkust. Ometi lühenevad telomeerid iga rakutsükliga. Seda peetakse üheks rakkude limiteeritud jagunemise ja organismi kui terviku vananemise põhjuseks. Samal ajal ei toimu telomeeride lühenemist generatiivsetes rakkudes, tüvirakkudes ja kasvajate rakkudes.

Telomeeridel on unikaalne struktuur, mis sisaldab tandeemsetes kordustes lühikesi nukleotiidseid järjestusi. Selgroogsetel on selleks järjestuseks TTAGGG, mille koopiaarv varieerub nii liigiti kui ka liigisiselt sõltuvalt kromosoomist ja ka rakutüübist. Inimese somaatilistes rakkudes sisaldavad telomeerid 500-3000 sellist kordust.

Ensüüm **telomeraas** on kompleks valgust ja snoRNA-st (kokku snoRNP). Telomeraas on pöörd-transkriptaas. See lisab DNA replikatsioonil nukleotiide mahajääva ahela 3' otsale, komplementsaarselt telomeraasi enda snoRNA nukleotiidse järjestusega. Telomeeri DNA sünteesil on seega matriitsiks ensüümi enda RNA.

### 2.2.2.5. Replikatsiooni lähtekoht

Replikatsiooni lähtekoht, alguspunkt ehk stardipunkt (ingl *origin of replication*) on DNA piirkond, mis on vajalik ja piisav DNA replikatsiooni algatamiseks. Prokarüootidel on oma DNA rõngasmolekuli kohta tavaliselt üks replikatsiooni lähtekoht. Eukarüootidel on igas kromosoomis palju replikatsiooni lähtekohti, üks replikoni (DNA sünteesi ehk replikatsiooni funktsionaalse ühiku) kohta. Need on jaotunud üle kromosoomi, paiknedes *ca* iga 100 000 aluspaari tagant.

Replikatsiooni initsiatsiooniks on vajalik DNA ahelate lahtikeerdumine ning praimerisüntees. Lisaks on vaja eriliste initsiatsiooni piirkondade – *ori*-regioonide olemasolu.

Erinevate DNA molekulide replikatsiooni puhul võib praimeriks olla kas DNA või RNA, samuti valguga seonduvad nukleotiidid. Praimerit on vaja selleks, et sünteesitava polinukleotiidahelal oleks vaba 3'-OH ots, kuhu DNA-polümeraas saaks liita nukleotiide. Praimeri sünteesib kas RNA-polümeraas e praimaas (ingl *primase*). Kuna DNA biheeliksi avamine on lihtsam A-T rikastes regioonides, on *ori*-regioonid alati A-T-rikkad. Kujuneb struktuur, mida nimetatakse **replikatsioonisilmaks**.

Hästi on uuritud **pagaripärmi** (*Saccharomyces cerevisiae*) replikatsiooni lähtekohtade ehitus. Igaüks neist koosneb lühikesest (*ca* 11 np) DNA järjestusest, millega seostuvad erilised regulatoorsed valgud (lähtekohta äratundev **valgukompleks ORC** (ingl *origin recognition complex*; valgud Cdc6, Cdt1; MCM-valgukompleks, ingl *mini chromosome maintenance complex*). Tekib nn pre-replikatsiooni kompleks ja DNA replikatsioon võib alata.

Hulkraksetel loomadel võib pre-replikatsiooni kompleksi inhibeerida valk **geminiin** (seostub valguga Cdt1).



## 2.3. KROMOSOOMIKAARDID

Selleks, et näidata genoomsete markerite (nukleotiidjärjestuste, geenide, restriksioonisaitide, fragiilsaitide jms) paiknemist kromosoomides ja hinnata nende omavahelisi kaugusi kromosoomis, koostatakse iga liigi jaoks kromosoomikaardid. Kromosoomikaardi all mõeldakse skeemi, millele on kantud geneetilised, tsütogeneetilised või molekulaarsed märgised, nende järjestus ja vahekaugused. Kromosoomikaardid võib jagada kahte suurde gruppi: geneetilised ja füüsilised.

### 2.3.1. Geneetilised kromosoomikaardid

Geneetiline kromosoomikaart koostatakse geneetilise analüüsi põhjal. See kujutab aheldunud geenide vastastikust paiknemist piki kromosoomi. Geenide vahemaa suhtelist pikkust mõõdetakse rekombinatsioonisageduse kaudu ja väljendatakse **sentimorganites** (cM) ehk morganiidides. 1cM on distant kahe geeni vahel, kui nende rekombinatsioonisagedus on 1%.

Rekombinatsioonisagedus ei ole sama erinevate liikide genoomides ja varieerub ka kromosoomisiselt. Näiteks pärmil on rekombinatsioonisagedus 1% geenide jaoks, mille vahekaugus on keskmiselt 3000 np. Inimesel on 1% rekombinatsioonisagedus geenide vahel, mille kaugus on keskmiselt  $10^6$  np.

Kõik ühes kromosoomis paiknevad geenid on aheldunud, **aheldusrühmade** arv vastab seega liigi erinevate kromosoomide arvule (inimese puhul on see 24, st 22 autosoomi, lisaks X ja Y). Geeniahelduse tõttu päranduvad ühes kromosoomis paiknevad geenid enamasti koos. Mida kaugemal aga geenid üksteisest kromosoomis asuvad, seda suurem on nendevahelise krossing-overi ehk ristsirde tõenäosus. Seetõttu on aheldusrühmasid, eriti pikkades kromosoomides, tavaliselt rohkem kui üks kromosoomi kohta.

### 2.3.2. Füüsilised kromosoomikaardid

Füüsiliste kromosoomikaartide hulka kuuluvad tsütogeneetilised ja molekulaargeneetilised kaardid.

**Tsütogeneetiline kromosoomikaart** näitab tsentromeeri, sekundaarsooniste, kromomeeride, eu- ja heterokromatiinivöötide jms asukohti.

**Molekulaargeneetilised kromosoomikaardid** kujutavad kromosoomi füüsikalise-keemilise analüüsiga määratud järjestustüüpe, ensüümide toimepunkte, geene ja geenivahemikke, kusjuures nende pikkusi ja vahekaugusi mõõdetakse nukleotiidipaaride arvuga.

Üheks aluseks füüsilise kromosoomikaardi koostamiseks on kromosoomivöödistused. Vöötide muustril baseeruvad kromosoomikaardid on aga üsna väikese lahtusega, sest iga G-vööt võtab enda alla suhteliselt suure ala (2,5–10%) kromosoomist, sisaldades üle 2 Mb DNA-d. Märgistatud DNA proovidega *in situ* hübriidiseerimisel (ISH-meetod) saab geene lokaliseerida mingisse kindlasse kromosoomivööti. Ühes kromosoomivöödi alas on aga palju geene. Nii on näiteks inimesel 1000-vöödilise karüotüübi värvingu korral, mis on praktiliselt kõige suurem lahtus, ühes vöödis vähemalt 30 geeni (eeldusel, et inimesel on 30 000 geeni).

Füüsiliste kromosoomikaartide hulka kuuluvad näiteks **restriksioonikaardid**, mis näitavad restriksioonil osalevate ensüümide toimepunktide paiknemist kromosoomi DNA-s. Praeguseks on inimese DNA-s identifitseeritud tuhandeid restriksioonifragmentide pikkuse polümorfisme (ingl *restriction fragment length polymorphisms*, RFLP) kui geenimarkereid. Nende polümorfsete markerite pärandumise analüüsil saab koostada erinevate RFLP-ide aheldatuskaarte ning analüüsida siis neid juba teadaolevate geenide asukohtade suhtes. Näiteks võiks tuua autosomaalse retsessiivse haiguse **tsüstilise fibroosi**, mille geen lokaliseeriti aheldatusanalüüsil 7. kromosoomi. Kasutades mõlemal pool geeni paiknevaid RFLP-sid kloneeriti see geen, mille produkt oli siis veel tundmatu.

Geenikaardistamine eeldab päranduvate **DNA markerite** olemasolu, millega määratleda mingi lookus kromosoomis. Geenikaartide koostamisel kasutatakse erinevaid markereid (funktsionaalsed geenid), teadmata funktsiooniga DNA segmendid jne). Kromosoomimarkerite hulka kuuluvad näiteks heterokromatiini variandid, fragiilsaidid ja struktuurselt aberrantsed kromosoomid. Esimeseks inimese geeniks, mis lokaliseeriti markerkromosoomi abil oli **Duffy veregrupi geen FY**, mis lahkes koos 1. kromosoomi suure C-vöödiga (tsentromeerse heterokromatiini variant). *FY*-geen lokaliseeriti 1q21-25 kromosoomialasse. See geen kaardistati 1968. aastal ja oli üldse **esimeseks kaardistatud autosomaalseks geeniks inimesel**.

Tänu geenikaardistamise meetodite tormilisele arengule kasvab kaardistatud geenide hulk väga kiiresti. Seni koostatud kromosoomikaartide hulgas on täiuslikumad pärimi, maisi, nisu, tomati, aedherne, äädikakärbse, kana, hiire ja inimese omad.

Aastaid tagasi avaldasid inimese tsütogeneetikud kahetsust, et neil pole uurimismeetodit, mis oleks sama efektiivne kui äädikakärbse polüteensete kromosoomide uurimine ja võimaldaks geene kaardistada n-õ otse mikroskoobi all. Isegi kõrglahutusvöödistuse kasutamisel saab inimese kromosoomistikus kindlaks teha vaid neid ümberkorraldusi, mis hõlmavad vähemalt 2 Mb suuruse ala. 70-ndate aastate alguses rakendatud meetod, DNA *in situ* hübridiseerimine (ISH-meetod), andiski võimaluse nii kordistunud DNA järjestuste kui ka unikaalsete järjestuste lokaliseerimiseks kromosoomides (seega geenide kaardistamiseks). ISH-meetod võimaldab ka kromosoomide teatud piirkondade ja tervete kromosoomide identifitseerimist mitoosi metafaasis ja interfaasi tuumas.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Virtual\\_Karyotype#Virtual\\_karyotype](http://en.wikipedia.org/wiki/Virtual_Karyotype#Virtual_karyotype)

## 2.4. PÄRILIKKUSE FUNKTSIONAALSED PROTSESSID

Pärilikkus teostub paljude erinevate protsesside alusel, kuid kõik need on vaadeldavad kahe põhilise protsessi raamides. Need on **pärandumine** ja **fenogenees**.

**Pärandumise** all mõistetakse **geneetilise info ülekannet** organismide **sigimise** käigus vanem- põlvkonnalt järglaspõlvkonnale. See on järglaste genotüüpide kujundamine vanemate genotüüpide alusel. Pärandumine teostub mitmete elementaarprotsesside kaudu. Olulisemad neist oleksid:

- DNA replikatsioon koos sellele järgneva DNA reparatsiooniga;
- kromosoomide jaotumine tütarakkude vahel (segregatsioon);
- viljastumine (fertilisatsioon).

**Pärandumisviisid, olenevalt organismide sigimisviisist on:**

- **sugutu** ehk mittesuguline ehk aseksuaalne sigimine - järglased tekivad ühest vanemast (või eellasrakust) rakkude mitootilise jagunemise teel. Leiab aset vanema genotüübi täielik ja tavaliselt muutusteta edasikandumine kõikidele järglastele.
- **suguline** ehk seksuaalne sigimine - järglased tekivad sugurakkude liitumisel (viljastumine), sugurakud pärinevad (enamasti) erisoolistelt isenditelt (isalt ja emalt). Sugurakkude tekkimise ajal (meioosi käigus) toimub eri vanematelt pärinevate geenide kombineerumine (krossing-over). Vanemate geenid võivad kombineeruda järglaste väga erinevateks genotüüpideks.

**Fenogeneesi** all mõistetakse **geneetilise informatsiooni realiseerumist** fenotüübi **tunnusteks**. Selline fenotüübi kujunemine leiab aset organismi individuaalse arengu käigus (nii embrüonaalse arengu käigus kui ka ontogeneesi hilisematel etappidel, siis eeskätt regeneratsiooni protsessides).

Ka **fenogenees** koosneb elementaarprotsessidest, sealhulgas:

- **DNA transkriptsioon** ja järgnev **DNA posttranskriptsiooniline töötlus**;
- **mRNA translatsioon** ja järgnev **valgu posttranslatsiooniline töötlus**.

**Geneetiline informatsioon ja geneetiline kood.** Neid mõisteid ei maksa segamini ajada.

**Valgud määravad ära organismi fenotüübilised omadused ehk tunnused.**

**Ensüümvalgud** määravad ära organismis toimuvate biokeemiliste reaktsioonide iseärasused.

**Struktuurvalgud** määravad ära rakustruktuuride ehituse iseärasused.

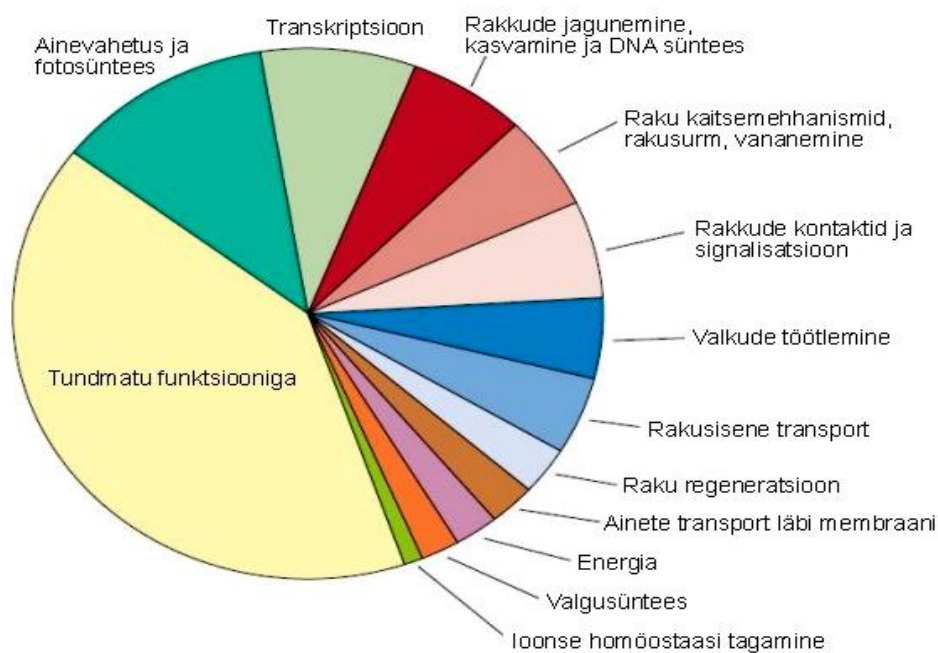
Need, n-õ rakusised parameetrid oleksidki esmased ehk **primaarsed tunnused**. (Võib ka öelda, et polüpeptiidi ehk valgu aminohappeline järjestus on esmane fenotüübiline tunnus, sest just valgu aminohappeline järjestus määrab ära valgu kõrgema astme struktuuri ja seega ka valgu otstarbe rakus).

Rakkude ehitus ja talitus määrab ära koe ja organi ehituse ja talitluse ja seega vastava taseme tunnused. Need omakorda määravad ära tunnused, mis on tuvastatavad organismi ehituse ja talitluse tasemel.

Kui 20. sajandi alguse geneetikud tegelesid peaaesjalikult just viimast tüüpi tunnuste analüüsimisega, siis tänapäeval võib tunnuse all mõista nii polüpeptiidi ehituslikke iseärasusi kui ka selliseid asjaolusid nagu ensüümi olemasolu või puudumine rakus, organi ehituse ja talitluse iseärasused, isendi psüühika omadused või käitumuslikud iseärasused kaasa arvatud.

### Valkude ülesanded rakus.

Geenide poolt kodeeritavatel valkudel on rakus väga erinevaid ülesandeid (joonis 2.). Näiteks 30% valkusiid omavad oma struktuuris ala, mis tüüpiliselt on vajalikud membraani läbimiseks (transmembraanset piirkonda ehk domääni). Seega on need valgud seotud rakkude retseptiooni, signalisatsiooni, membraanse transpordi jt ülesannetega.



**Joonis 2.** Valkude ülesanded rakus harilikul müürloogal *Arabidopsis thaliana*. Nature, 2000, 408:796.

Geeni aktiivsus ja selle regulatsioon on igal juhul tunnuse kujunemise aluseks.

Need probleemid on jätkuvalt molekulaarbioloogia tulipunktis.

(Vt. ka raku- ja molekulaarbioloogia ning arengubioloogia osad “Bioloogia” loengukursuses.).

### 2.4.1. Geenide ja tunnuste (põhimõttelised) seosed fenogeneesi protsessis

Need seosed selgitati välja juba klassikalise geneetika perioodil.



Joonis 3. Genotüübi ja fenotüübi põhilised seosed.

**A. monogeensus** - olukord, kus üks geen määrab teistest geenidest sõltumatult ära ühe tunnuse. Monogeensusust esineb piisavalt sageli, selliselt määratud tunnustega kohtume näiteks inimese pärilike haiguste juures. Alleelsete geenide puhul sõltub tunnuse loomus **alleelide koostoime tüübist**, siin on kolm võimalust:

- 1) **dominantsus** (domineerimine) - tunnuse määrab ära ainult üks alleelidest (tugevama toimega ehk dominantne alleel), teine alleel (nõrgema toimega ehk retsessiivne alleel) jääb hübriidil avaldumata ehk varjatuks.
- 2) **intermediaarsus** (tuntud ka kui “domineerimise puudumine”), see on olukord, kus alleelid on oma fenotüüpi kujundava toime poolest võrdväärse tugevusega ja seetõttu mõjutavad tunnuse kujunemist võrdselt. Näide: punase ja valge õiega vanem-taimede ristamisel on järglased kõik roosa õiega.
- 3) **kodominantsus** - alleelid on toime tugevuselt samuti võrdsed, kuid avalduvad mõlemad, praktiliselt teineteisest sõltumatult. Heterosügootil on seetõttu mõlema esivanema tunnusevariandid samaaegselt olemas. Näide: punase ja valge õiega vanem-taimede ristamisel on kõik järglased punase-valgekirju õiega.

**B. polügeensus** - tunnus kujuneb **mitme geeni koostoime tulemusena**, iga geen võib seejuures olla mitme alleeliga. Geenid võivad olla mitmesugustes koostoimetes (seostes):

- 1) **komplementaarsus** - kahe või enama geeni (tavaliselt dominantse alleeli) koosmõjul kujuneb tunnuse selline variant, mis vanematel puudus.
- 2) **epistaas** - üks geen surub alla teise (teiste) geeni avaldumise.

Need on näited **kvalitatiivsetest** seostest geenide vahel fenogeneesis.

**Kvantitatiivsed** seosed geenide vahel on sellised, kus iga geen avaldab tunnuse kujunemisele suhteliselt väikest mõju, kuid nende toimed summeeruvad.

- 3) **polümeerne** toime - tunnuse avaldumise aste sõltub toimivate geenide arvust ehk geenidoosist;
- 4) **modifitseeriv** toime - tunnuse määravad ära nn põhigeenid, teised rühma kuuluvad geenid kas tugevdavad või nõrgendavad lõpptulemust. Arvatakse, et suur osa tunnuseid inimesel on olemuselt polügeensed.

**C. polüfeensus** ehk **pleiotroopsus** (pleiotroopia) - olukord, kus üks geen mõjutab samaaegselt mitme tunnuse kujunemist. Arvatakse, et polüfeensus on seotud mõnede ainete (ensüümid, ainevahetuse vaheproduktid jt) sünteesiga, mis mõjutavad mitmete kõrgemat järku tunnuste avaldumist (eeskätt häiriv toime). Oluline on siin see, millises ontogeneesi etapis geen (eeskätt tema defektne alleel) avaldub: kui see juhtub varases arengus, siis on kahjulik mõju suurem.

**Näide:** Hollandi mustakirjul veisetõul esineb pärilik sündroom (defektide kogum), kus samaaegselt tuvastatakse kõhulahtisus, nahahaavandid, ekseem, normist väiksemate mõõtmetega vererakud, erütrotsüütide vähenenud rauasisaldus. Arvatakse, et üks geen, mis põhiliselt määrab ära erütrotsüütide ehituse, mõjub ka teiste tunnuste kujunemisele.

Pleiotroopsuse nähtus on tänapäevase tunnuse käsitluse juures jäänud mõnevõrra tahaplaanile.

Meditsiinilise geneetika valdkonnast on pleiotroopsuse ehk polüfeensuse näiteks **Marfan'i sündroom**.

Praktiliselt kõikide tunnuste kujunemisel on oma roll ka **keskkonna tingimustel**. Keskkond on seejuures vaadeldav kõige laiemas tähenduses: lisaks kliimatingimustele ka organismisisene keemiline keskkond. (Vt näiteks teratogeneesi arengubioloogia loengutes).

Keskkond määrab ära **tunnuse varieeruvuse**, mida omakorda piirab **pärilik reaktsiooninorm** (vt modifikatsiooniline muutlikkus).

“Inimese teatavate tunnuste kujunemisel on keskkonna roll suurem, teiste puhul väiksem. Isiksuseomaduste kujunemisel on otsustav roll geenidel. Inimene sünnib oma põhiomadustega, jäädes täpselt niisama tööakaks, avatuks kui talle geenidega kaasa antud on. Inimene sünnib isiksusena, mitte ei ole kasvatuses produkt, nagu varem arvati. Keskkonna mõju isiksuse baasomadustele on nulli-lähedane”.

(J. Allik, A. Realo, K. Konstabel “Isiksusepühholoogia”, TÜ Kirjastus, 2003).

### 3. teema: ORGANISMI INDIVIDUAALNE MUUTLIKKUS, SELLE KLASSIFIKATSIOON, VORMID JA TEKKEPÕHJUSED

Geneetika üheks ülesandeks on uurida **pärilikku muutlikkust**, selle tekkepõhjusi ja materiaalseid aluseid. Tegelikult on pärilikku muutlikkust sageli raske eristada mittepärilikust muutlikkusest, seetõttu uurib geneetika kogu **individuaalset muutlikkust**.

**Muutlikkus** on mitmekülgne nähtus. Kõik organismid on alati teatud määral individuaalsete, ainuomaste joontega. Organismid muutuvad ajas ja ruumis. Eristada saab **evolutsioonilist muutlikkust**, selle alusel on kujunenud erinevad liigid. Muutlikkus avaldub ka iga liigi piires - alamliigid, ka ökoloogilised populatsioonid erinevad paljude tunnuste osas. Muutlikkus avaldub ka populatsiooni sees - isendid erinevad üksteisest. See ongi **individuaalne muutlikkus**, mida defineeritakse kui **erinevuste olemasolu samaliigiliste organismide samasooliste ja samaalaste isendite rühmas**.

Muutlikkuse avaldumistaseme alusel eristatakse:

- **genotüübilist muutlikkust** - erinevuste olemasolu indiviidide genotüüpides;
- **fenotüübilist muutlikkust** - erinevuste olemasolu indiviidi fenotüübis ehk tunnuste tasemel.

Need tasemed ei ole teineteisest täiesti sõltumatud. Fenotüübiline muutlikkus on tingitud genotüübilisest ja genotüübiline avaldub suuremal või väiksemal määral fenotüübilises muutlikkuses. Kuid mitte kogu fenotüübiline muutlikkus ei ole tingitud otseselt genotüübilisest, samuti ei avaldu kogu genotüübiline muutlikkus fenotüübilises muutlikkuses.

Muutlikkuse tekkepõhjuste või tekkemehhanismide alusel jaguneb kumbki veel omakorda:

#### 1. genotüübiline muutlikkus

##### 1.1. mutatiivne ehk mutatsiooniline muutlikkus

###### 1.1.1. geenmutatsioonidest tingitud

###### 1.1.2. kromosoommutatsioonidest tingitud

###### 1.1.3. genoommutatsioonidest tingitud



## 1.2. kombinatiivne ehk kombinatsiooniline muutlikkus

### 1.2.1. kromosoomidevaheline ehk interkromosomaalne

### 1.2.2. kromosoomidesisene ehk intrakromosomaalne

## 2. fenotüübiline muutlikkus

2.1. geneetiline ehk pärilik muutlikkus (on põhjustatud genotüübilisest muutlikkusest)

2.2. modifikatsiooniline ehk mittepärilik muutlikkus (on põhjustatud keskkonnatingimuste mõjust tunnuse kujunemisele)

Fenotüübilisel muutlikkusel eristatakse veel kahte vormi tunnuste iseloomu alusel:

1. **kvalitatiivne** ehk **diskreetne** ehk **alternatiivne muutlikkus** - tingib eri indiviididel kvalitatiivselt eristatavaid tunnuse variante (näiteks: tunnus - silmade värv; variandid - sinine ja pruun). Sellisel juhul on populatsiooni võimalik tunnuse variandi alusel kergesti jagada rühmadesse ja tunnuse sagedust iseloomustada seda omavate indiviidide osatähtsuse (sageduse) järgi.

2. **kvantitatiivne** ehk **pidev muutlikkus** - tunnus esineb populatsioonis mitmete avaldumisvormidena, alates minimaalväärtusest ja lõpetades maksimaalväärtusega (näiteks keha pikkus). Populatsiooni ei ole võimalik selle alusel jaotada objektiivselt piiritletud rühmadeks. Paljud inimese monogeensed autosoomsed dominantse pärandumistüübiga haigused on suure kvantitatiivse fenotüübilise muutlikkusega (nad avalduvad seda tugevamalt, mida suuremas arvus põlvkondades nad levivad).

## 3.1. GENOTÜÜBILINE MUUTLIKKUS

### 3.1.1. Mutatiivne muutlikkus

Mutatiivse muutlikkuse tekkepõhjuseks on **mutagenees** - mutatsioonide kujunemise protsess. Elementaar muutusteks on siin **mutatsioonid** - **organismi geneetilise struktuuri püsiva iseloomuga muutused** (kas kvalitatiivsed või kvantitatiivsed).

Mutatsioonid on looduses **juhuslikud** sündmused. Mutatsioon võib aset leida iga geeni igas osas ja muutuse tulemus ei pea organismile konkreetsetes keskkonnatingimustes olema kasulik (pigem vastupidi). Mutatsioonid on organismi geneetilise struktuuri **hüppelised ja lõpliku loomusega muutused**. Mutatsioon tekib nõ. lõplikul kujul. Muteerunud geen pärandub järglastele sama suure tõenäosusega kui muteerumata geen. Mutatsioonid põhjustavad geneetilise struktuuri **püsivaid** muutusi. Need muutused kanduvad edasi põlvest põlve (välja arvatud sellised, mis põhjustavad organismi enneaegset surma, sigimatust või muudavad ta sugulises konkurentsivõimetuks; kui sellised muteerunud geenid edasi kanduvad, siis peavad nad olema varjatud, st põhigeeni retsessiivsed variandid).

Mutatsioonid on **madala sagedusega** sündmused. Geenmutatsioonide keskmine sagedus arvatakse olevat  $10^{-5}$  -  $10^{-8}$  (1:100 000-1:100 000 000) ühe geeni kohta põlvkonnavahtuse aja jooksul (inimese puhul ca 25 aastat). Näiteks kui mutatsioonide sagedus oleks 1:100 000 ja geenide arv oleks samuti 100 000, siis tekiks igas haploidises kromosoomide komplektis 25 aasta jooksul üks geenmutatsioon.

Mutatsioonide sagedust väljendatakse ka mutatsioonide arvuna geenidekogumi kohta ühes rakutsükklis. Tavaliselt on see väiksem kui 1 mutatsioon  $10^4$  geeni kohta ühes rakutsükklis (ehk ühe DNA replikatsiooni kohta). Sellist hinnangut on kasutatud rakukultuuris kasvavate rakkude puhul. On aga selgunud, et *in vitro* tingimustes on mutatsioonide sagedus rakus palju suurem kui organismi kudedes olevates rakkudes (*in vivo*).

Näiteks inimese varajastest embrüotest eraldatud rakud (inimese embrüonaalsed tüvirakud ehk hESC, *human embryonal stem cells*) muutuvad rakukultuuri tingimustes kasvajaseliseks rakkudeks just mutatsioonide tõttu.

Analüüsid inimese Y-kromosoomi teatavat mittekonjugeeruvat piirkonda kahel mehel, kelle ühine esivanemast isa elas 13 põlvkonda tagasi, avastasid uurijad ainult neli mutatsiooni (SNP-d ehk üksiknukleotiidset asendust). Mutatsioonide sageduseks oli 1 nukleotiid 30 miljoni nukleotiidi kohta ühes põlvkonnas.

**Konkreetse geeni muteerumise sagedus võib sellisest keskmisest oluliselt erineda.**

**See sõltub paljudest asjaoludest, näiteks:**

- kas geen asetseb keharakus (somaatilises rakus) või sugurakus (gameedis);
- kui geen asetseb keharakus, kas see rakk paikneb keha pinnakihis või keha süvakihis;
- mis liiki organismiga on tegemist;
- mis soost organismiga on tegemist;
- milline on organismi füsioloogiline seisund;
- milline on mutageenide toime (mutageeni tüüp, selle toime intensiivsus);
- kas geenil on "kalduvus" sagedasteks muteerumisteks jne.

Vastavalt sellele, kas mutatsioon leiab aset keharakus või sugurakus, jaotatakse mutatsioone **somaatiliseks** mutatsioonideks ja **generatiivseteks** mutatsioonideks.

Hulkaksetel suguliselt sigivatel organismidel päranduvad vaid generatiivsed mutatsioonid. Somaatilised mutatsioonid võivad neil põhjustada mitmesuguseid patoloogilisi protsesse: kasvaja tekkimist lähtuvalt muteerunud geeniga rakust, enneaegset vananemist, arenguhäireid jne. Somaatiliste mutatsioonidega tuleb arvestada ka organismide kloonimisel (kui näiteks sügodi tuum asendatakse keharakust võetud rakutuumaga ja nii saadakse uus organism).

Vastavalt sellele, kas mutatsioonid tekkisid looduslikes tingimustes või olid nad kunstlikult esile kutsutud, jaotatakse neid **spontaanseteks** mutatsioonideks ja **indutseeritud** mutatsioonideks. Viimased on palju suurema sagedusega (10-1000 korda sagedamad).

Mutatsioone esile kutsuvaid tegureid nimetatakse **mutageenideks**.

Neid jaotatakse:

1. **füüsikalised** (ioniseerivad kiirgused:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, UV- ja röntgenkiirgused; kõrge temperatuur);
2. **keemilised** (eeskätt nn supermutageenid).

## 3.1.2. Mutageenid

### 3.1.2.1. Füüsikalised mutageenid

**Ioniseeriv kiirgus** on olnud inimkonna (ja kogu eluslooduse) kaaslaseks alati. Igal looduslikul piirkonnal on oma iseloomulik radioaktiivse kiirguse foon, mille tekitajaks on pinnasest, kosmosest või mõlemast allikast lähtuv radioaktiivne kiirgus. Looduslik kiirgusfoon on enamasti 0,4-4,0 mSv/aastas.

**Siivert** on kiirguse bioloogilise doosi ühik SI süsteemis, 1 siivert (Sv) = 1 grei (Gy, neeldumiskoosi ühik) = 100 rad (raadi)  $\approx$  100 R (röntgenit).

**Röntgen** (tähistus R) on tegelikult ekspositsioonidoosi ühik, ta põhineb röntgenkiirguse või gamma-kiirguse õhku ioniseerival toimel.

Ligikaudselt 100 R = 100 rad = 1 Gy = 1 Sv.

**Looduslik kiirgusfoon** maapinnal (meretasemel) on 0,2-2 mSv/aastas (tavaliselt vahemikus 0,04-0,4 rad/aastas ehk 0,04-0,4 R/aastas, viimane on ebaloomulik väljendus ja ei peaks olema kasutusel).

Looduslik kiirgusfoon 200 m kõrgusel on *ca* 1,1 mSv/aastas.

Himaalaja mägedes *ca* 5-6 km kõrgusel on see *ca* 3,0 mSv/aastas (0,3 rad/aastas).

Üks transkontinentaalne (või transatlantiline) lennureis annab inimesele sama suure kiirgusdoosi, kui ta saab aasta jooksul merepinna tasemel elades (sõltumata sellest, kas lennata 7,5 tundi 12 km kõrgusel või 2,5 tundi 20 km kõrgusel).

95% elanikkonnast Maal elab piirkondades, kus kiirgusdoos on 0,3-0,6 mSv/aastas.

Kuid Maal on ka kõrgendatud loodusliku radiatsiooniga alasid: Brasiilias 200 km Sao Paolo linnast põhja poole jäävas inimtühjas kõrbes on foon 250 mSv/aastas; Brasiilia kuurortlinna Guarapari (80 000 elanikku) mererannal kuni 40 mSv/aastas. Seal on tegemist tooriumi sisaldava rannaliivaga. Sellele vaatamata puhkab seal igal aastal tuhandeid puhkajaid.

Iraanis Kaspia mere lõunakaldal Ramsari linna lähedases piirkonnas on looduslik foon kuni 260 mSv/aastas (põhjuseks raadiumirikkad allikad).

Selliseid alasid on ka Prantsusmaal, Indias, Nigeerias, Madagaskaril jne.

Looduslikku fooni tõstavad ka tehniliku päritoluga kiirgusallikad. Meditsiinis kasutatavad allikad lisavad foonile *ca* 0,4 mSv/aastas, radioaktiivsed jäätmed - 0,02 mSv/aastas, aatomienergeetika - 0,001 mSv/aastas.

Üks kopsu röntgenlõhkeannetus annab *ca* 0,5 mSv/aastas (lihtsustatult 0,05 R).

Aastas on lubatav kiirgusdoos 5 mSv (0,5 R), eluajal – 35-50 mSv (3,5-5,0 R).

Ühekordne (kogu keha haarav) doos, mis inimese tapab, on 2,5-5,0 Sv (250-500 R).

Äge kiiritustõbi võib tekkida, kui inimene saab doosi 1 Sv.

Kui inimese elutähtsad piirkonnad on kaetud varjestusega, talub inimene ka kõrgemaid doose.

Ioniseerivale kiirgusele on erinevad DNA molekuli piirkonnad erineval määral tundlikud. Eristatakse “stabiilseid” geene ja “mutabiilseid” geene.

Kasvajate rakud on enam tundlikud mitoosi ajal ja vahetult enne seda (G<sub>2</sub>-perioodil) ning vähemtundlikud S-perioodil, kui toimub DNA replikatsioon ja reparatsioon.

Kiiritusele enam tundlikud on mitmesugused tüvirakud ja diferentseerumisradade alguses olevad noored rakud. Kõrgelt diferentseerunud rakud (lihaskud, närvirakud jt) on kiiritusele vastupidavamad.

Tundlikkus kiirgusele sõltub ka liigist, soost, organismi arengustaadiumist, keskkonna temperatuurist jt teguritest. Lisaks määravad organismi tundlikkuse kiirgusele ka erilised geenid, inimesel näiteks geen XRS (*X-ray sensitivity*), mis asub 13. kromosoomi pikema haara lookuses nr 14 (valemil 13q14).

Kiirguse mutageenne toime arvatakse olevat kumuleeruv - väikesed kiirgusdoosid pikema aja vältel võivad teatud hetkel toimelt summeeruda.

Sõltuvus mutatsioonide sageduse ja kiirgusdoosi suuruse vahel on lineaarne. Samal ajal on andmeid, et väikesed ühekordsed kiirgusdoosid võivad stimuleerida DNA reparatsioonimehhanismi, suurendada resistentsust kiiritusele, mistõttu järgnev suurem kiirgusdoos on väiksema mutageense toimega.

Tšernobõli AEJ plahvatus (1986) saastas suure maaala ja nende alade elanikud said arvestuslikult keskmise kiirgusdoosi 25 mGy. <http://www.unscear.org/docs/reports/annexj.pdf>

**Kõrge temperatuur** on ebaoluline füüsikaline mutageen. Andmed soome sauna või isegi pükste kandmise mõjust mutatsioonide sagedusele on vastukäivad. Siiski on tõestatud, et kuumus on võimeline deaminiima tsütosiini uratsiiliks, põhjustades nii nukleotiidide asendumist.



### 3.1.2.2. Keemilised mutageenid

Igal aastal sünteesitakse üle 100 000 uue keemilise ühendi, neist tootmisesse jõuab umbes 500. Uute keemiliste ühendite mutageensuse (aga ka teratogeensuse, kantserogeensuse, allergeensuse) kontrollimine on aeganõudev ja keeruline töö. Mutageensuse seisukohalt on ohtlikud eeskätt nn **supermutageenid**, mille toime põhineb nende otsesel keemilisel reageerimisel DNA molekuliga. Supermutageenid põhjustavad kokkuvõttes ligi 100 korda rohkem mutatsioone kui kiirgused.

Nende hulka kuuluvad:

- lämmastikushape ( $\text{HNO}_2$ );
- hüdrosüülamiin ( $\text{NH}_2\text{OH}$ );
- nitroosühendid (näiteks N-nitroosodimetüülamiin);
- lämmastikaluste mõned keemilised derivaadid (5-broomuratsiil, 2-aminopuriin) jt;
- akridiin-värvid (akridiinoranž, proflaviin);
- etüül-metaan-sulfonaat ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ja etüül-etaan-sulfonaat ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) on võimelised lagundama puriinirõngast, põhjustades nukleotiidide väljalangemist DNA ahelast.

Tugevatoimelised mutageenid on ka mitmed herbitsiidid, insektitsiidid, fungitsiidid, defoliandid, mõned antibiootikumid (biomütsiin, azaseriin).

Mutageensed (tõsi, nõrgemad) omadused leiti isegi vesinikülhipendil ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ja ka mõnel (nüüdseks tootmisest kõrvaldatud) deodorandil ja juuksevärvil.

Üheks näiteks keemilise mutageeni toimest on juhtum defoliandiga “Agent orange”, mida USA armee kasutas Vietnami sõjas miljoneid kilogramme, et kõrvaldada džunglitaimestikult lehed (teha metsad “lääbipaistvaks”, et vastase liikumist kontrollida). See põhjustas ligi 10 000 USA sõduril mitmesuguseid somaatilisi haigusi, lisaks sündis tuhandetel sõduritel hiljem defektidega lapsi. (Algatati kohtuasi “Veteranid USA valitsuse vastu”, mille veteranid võitsid.).

Uuringud Vietnami sõdurite laste hulgas tuvastasid teatavate pärilike defektide sageduse 10-100-kordse suurenemise (sealhulgas selliste nagu anentsefaalia, mikrotsefaalia, hüdrosefaalia, lühenenud jäsemed, alaarenenud silmad, nina ja/või silmade puudumine, lõhenenud huuled (“jänesemokk”), lõhenenud suulagi (“hundikurk”) jt).

### 3.1.3. Geenmutatsioonid

Geenmutatsioonid on üksikute geenide struktuursed muutused, mille tagajärjel muutub geneetiline info üksiku geeni piires. Nii tekivad geeni uued vormid ehk **alleelid**.

Kõige sagedasemad geenmutatsioonid on **asendusmutatsioonid**, kus asendub üksik nukleotiidipaar teisega (30% kõikidest geenmutatsioonidest). Info muutub seega ühe DNA tripleti piires, see põhjustab mRNA-s ühe koodoni muutumise, mis omakorda tingib ühe aminohappe asendumise valgu molekulis. Põhjuseks on mutagenees, teatud juhtumitel ka spontaansed vead DNA replikatsioonil, mis jäävad parandamata. (Viimane omakorda võib olla põhjustatud mõne reparatsiooniensüümi defektist, see omakorda mutatsioonist ensüümi määravas geenis.).

Asendusmutatsioonid on **tähenduslikud** ainult siis, kui nad muudavad koodonite mõtet. Kui koodon küll muutub, kuid tulemuseks on sünonüümne koodon, siis valgu tasemel mingit muutust ei täheldata - need on **sünonüümsed** mutatsioonid. Kui tekib koodon, mis ei kodeeri ühtegi aminohapet (terminaatorikoodon), on tegu **mõtteta** mutatsiooniga - selle koha peal translatsioon katkeb ja tulemuseks on kas valgu puudumine või alaväärtuslik valk.

**Sirprakulise aneemia** puhul sisaldavad erütrotsüüdid anomaalset hemoglobiini vormi (vorm HbS tavalise vormi HbA asemel). Hemoglobiini molekulis on 4 polüpeptiidi ahelat, neist kaks  $\alpha$ -ahelat ja kaks  $\beta$ -ahelat. Mutatsiooni tulemusena on asendunud üks aminohape:  $\beta$ -ahelates 6. positsioonis olev glutamiinhape on asendunud valiiniga. Selle põhjuseks on vastavas geenis 17. nukleotiidi asendumine (Tabel 3).

**Tabel 3.** Asendusmutatsioon sirprakulise aneemia puhul.

Nukleotiidi positsioon	17		17
normaalne DNA	-C-T-C-	mutantne DNA	-C-A-C-
normaalne mRNA	-G-A-G-	mutantne mRNA	-G-U-G-
aminohape	-Glu-		-Val-

Et mõista geeni muteerumise kahjulikkust, on vaja mõista valgus toimunud aminohappe asendumise mõju valgu molekuli ehitusele. Val on erinevalt Glu-st hüdrofoobne aminohape, see põhjustab hemoglobiini füüsikaliste omaduste (ruumilise struktuuri ja lahustuvuse) muutuse, mis omakorda moonutab erütrotsüüdi kuju, vähendab selle eluiga ja kajastub hemoglobiini võimes siduda hapnikku.

Analoogilise tekkega hemoglobiнопaatiate vorme on ligi 100.

Teised geenmutatsioonide tüübid:

- **mikrodeletsioon** - nukleotiidipaari väljalangemine;
- **insertsioon** - nukleotiidipaari lisandumine;
- **transversioon** - ühe paari nukleotiidid vahetavad asukohta DNA samas punktis (ahelate suhtes), kodeeriva ahela nukleotiidide osas on tegu muutusega;
- **inversioon** - teatava järjestuse (nn tsistroni) ümberpöördumine oma kohal 180 kraadi (eeldab ahela katkemist, ajutist eraldumist, ümberpöördumist ja tagasi kinnitumist);
- **duplikatsioon** - teatava lõigu kordistumine.

### 3.1.4. Kromosoommutatsioonid

Need on **kromosoomide struktuuri tsütoloogilised muutused** (muutub kuju, suurus, siseehitus). Erinevuseks geenmutatsioonidest on suurem mastaap. Eelduseks on tavaliselt kromosoomide katkemised, mille põhjuseks on omakorda DNA ahela katkemine. Mutatsiooni tulemust kromosoomi tasemel nimetatakse **kromosoomaberratsiooniks**.

Enamlevinud kromosoomaberratsioonide tüübid on:

- **deletsioon** - lõik kromosoomist läheb kaduma. Inimesel on see üheks põhilisest vormiks, sagedased on deletsioonid 4., 5., 13., 18., 21., 22. ja X-kromosoomis;
- **translokatsioon** - lõik ühelt kromosoomilt (või ka terve kromosoom) kinnitub mõnele teisele, tavaliselt mittehomoloogilisele kromosoomile. Translokatsioone jaotatakse tasakaalustatud ja tasakaalustamata vormideks. Esimesel juhul ei kaasne mingeid muutusi geenide talitlusliku aktiivsuse tasemel - geene ei ole kaduma jäänud ega ei ole muutunud nende aktiivsus. Teisel juhtumil on kahjulik mõju olemas. Näiteks Burkitt'i lümfoomi tekkepõhjuseks on translokatsioon (tähistusega t(8;14)(q24;q32)), kus onkogeen *c-Myc* (asetseb 8q otsmiselt) translokeerub kromosoomi 14 (14q, distaalne asetus) immuunoglobuliini geeni Ig-C<sub>μ</sub> lähedusse;

- **duplikatsioon** - lõigu ülekandumine homoloogilisele kromosoomile; põhjustab sageli steriilsust või embrüonaalse arengu katkemist;
- **inversioon** - lõigu ümberpöördumine samas kromosoomis. Kui leiab aset kromosoomi ääres, nimetatakse ka paratsentriliseks inversiooniks (geenid „tagurpidi“ reas);
- **isokromosoom** - kujuneb juhul kui ei lahkne mitte kromatiidid (nagu tavaliselt), vaid kromosoom murdub pooleks tsentromeeri kohalt (“lahknevad” lühikesed ja pikad õlad). Tekkinud fragmendid on alati geneetiliselt inaktiivsed. Seda peetakse üheks võimalikuks Turner'i sündroomi (45, X0) tekkepõhjuseks;
- **rõngaskromosoom** - kui ühe kromosoomi kromatiidid ühinevad otsmiselt; kromatiidid ei lahkne mitoosi anafaasis või meioosi II anafaasis. Sageli kaasnevad tõsised arenguhäired.
- **katked kromosoomides** - küllaltki sage nähtus inimeselt isoleeritud kasvajariinide rakkudes. Arvatakse, et katked geenides on üheks vähkkasvaja tekkepõhjuseks.

Näiteid:

Rakuliinil HeLa (emakakaela vähkkasvaja) on katked kromosoomides nr 3, 5, 6 ja 7;

Burkitt'i lümfoomi B-rakulise vormi liinil Raji (sellele on iseloomulik 20. kromosoomi trisoomia ja 11. kromosoomi tetrasoomia) on katked 6., 7., 8., 11., 14. ja 21. kromosoomis;

Burkitt'i lümfoomi B-rakulise vormi liinil Namalwa (sellele on iseloomulik 7. kromosoomi trisoomia) on katked 1., 3., 9., 13. ja 15. kromosoomis;

Burkitt'i lümfoomi T-rakulise vormi liinil Jurkat (sellele on iseloomulik 20. kromosoomi trisoomia) on katked 6., 8., 11. ja 13. kromosoomis.

- **insertsioon** - geneetilise materjali lisandumine. Üheks näiteks on viirusest pärineva DNA lisandumine raku genoomi, mis võib muuta lähedalpaiknevate geenide struktuuri või mõjutada nende aktiivsust. Seda nimetatakse ka **insertsiooniliseks mutageneesiks**, kuna muutus pärandub kui mutatsioon.

### 3.1.5. Genoommutatsioonid

Genoommutatsioonid kutsuvad esile kromosoomide arvu muutusi karüotüübis. Tulemust nimetatakse **genoomaberratsiooniks**.

Esimene põhitüüp on siin kromosoomide arvu kordne muutus - **euploidsus**.

Üheks võimaluseks on kromosoomide arvu **kordne vähenemine**, seda on leitud taimedel ja ka loomadel, inimesele on see alati letaalne.

Teiseks võimaluseks on kromosoomide komplekti **kordne suurenemine** - **polüploidsus**. Polüploidsus on laialt levinud taimedel aga ka alamatel loomadel. Kõrgematel loomadel on **polüploidised sügoodid** määratud hävimisele. Polüploidiseerumine võib toimuda aga ka kõrgelt diferentseerunud rakkudes, inimese keharakkudele on polüploidsus küllaltki tavaline (neuronid, kardiomyotsüüdid, skeletivöötlihaskoe rakud jt).

Teiseks põhitüübiks on **aneuploidsus** - üksikute kromosoomide arvu muutus. Võimalused:

- **nullsomsus** - puuduvad mõlemad homoloogilised kromosoomid;
- **monosomsus** - muidu diploidses kromosoomide komplektis on mingi kromosoom esindatud ühekordselt. Inimese puhul põhjustab selline muutus 20%-l sügoodi hukkumise. Eluvõimeline on organism, kus X-kromosoom on monosoomne (Turner'i sündroom, 45,X0).
- **trisomsus** - mingi kromosoom on komplektis esindatud kolmekordselt. Trisoomia on võimalik nii autosoomsete kromosoomide osas kui ka sugukromosoomide (heterosoomide) osas. Näiteks 21. kromosoomi trisoomia esineb nii inimesel (Down'i sündroom) kui ka šimpansil. (Selliste genoom-aberratsioonide avaldumisest vt tagapool).

### 3.1.6. Kasvajate geneetikast

**Kasvajate põhjustajateks** on mitmesugused välistegurid (**kantserogeenid** ehk kartsinogeenid) ja muteerunud geenid (**onkogeenid**).

**Kantserogeenideks** on **füüsikalised tegurid** (radioaktiivne kiirgus) ja **keemilised tegurid** (asbest, tubakasuitsu komponendid, aflatoksiin, benseen, bens(a)püreen, nitroosamiin, formaldehüüd, akrüülamiid, dioksiin, arseeniühendid, berülliumiühendid, kaadmiumiühendid, kroomiühendid jt). Vastavalt ohtlikkuse astmele on kantserogeenid jaotatud 5 rühma. Kantserogeenid mõjutavad ainevahetusprotsesse rakkudes kas otse või põhjustavad geenide muteerumist ja/või väärat avaldumist. Üldiselt käsitletakse kasvajat kui geneetilist haigust.

Kasvajarakkudele on iseloomulikud mitmed iseärasused:

- Väldivad apoptoosi;
- Piiramatult jagunemisvõime (surematus);
- Rakujagunemise suurem kiirus;
- Diferentseerumisvõime muutunud;
- Tundetud kasvufaktorite ja induktorainete inhibiitorite suhtes;
- Toodavad ise enese jaoks kasvufaktoreid ja induktoraineid (autokriinne signalisatsioon);
- Telomeraaside üleekspressioon;
- Kontaktinhibitsiooni-võime on kadunud;
- Võime tungida ümbritsevasse kudedesse;
- Võime moodustada metastaase;
- Võime stimuleerida veresoonte moodustumist (angiogenees).

#### **Viirused ja kasvajakasvajad.**

On selgunud, et näiteks **viirusliku** RNA-polümeraasi geeni kõrge aktiivsusega promootor võib asetuda mõne rakugeeni lähedusse, mille tulemuseks on selle geeni muutunud ekspressioon, mis kutsub esile raku fenotüübi muutumise kasvajakule iseloomulikuks. Lisaks võivad mitmed kasvajakasvajad põhjustada viirused sisaldada ühte või mitut onkogeeni, mis liitunult peremeesraku genoomiga, võivad põhjustada malignisatsiooni ehk raku transformeerumist kasvajakule. Selliseid **viiruslikke onkogeene** (tähistus v onc) on teada suur hulk.

Paremini on uuritud retroviiruste (RNA-viiruste) onkogeene. Sageli kodeerivad onkogeenid ensüüm proteiini-kinaasi, mis katalüüsib fosfaatrühma ülekannet nukleosiidtrifosfaadilt valgu teatavatele amino-happejääkidele. Iga viiruslik proteiinkinaas fosforüülib mitut valku, see selgitab onkogeenide mitmekesiseid efekte.

Osa muudetud valkudeid on sellised, mis mõjutavad mitoosi kulgu. Osa neid valkudeid on seotud plasmamembraaniga, need faktid kinnitavad seisukohta, et rakkude jagunemist reguleerivad signaalid, mis toimivad plasmamembraani retseptorite kaudu.

Aktiivseid onkogeene ja onkovalkudeid on õnnestunud eraldada inimese ja looma kasvajakasvajarakkudest (kopsu-, põie-, jämesoolekasvajatest, samuti neuroblastoomide, lümfoomide ja leukoosi rakkudest). Nende onkogeenide siirdamine normaalsesse rakkudesse muutis viimased (koekultuuri tingimustes) piiramatult jagunevateks ehk kasvajakasvajarakkudeks. Selgus, et erinevatest kasvajakasvajatest isoleeritud onkogeenid olid väga sarnased ja kaks nendest (eraldatud põiest ja kopsust) osutusid olevat homoloogsed varem identifitseeritud retroviiruslike onkogeenidega.

Tuntumad kasvajaid põhjustavad viirused on inimese papilloomiviirus (DNA-viirus), hepatiit-B viirus (DNA-viirus), Epstein-Barr'i viirus (inimese herpesviirus tüüp 4, DNA-viirus), inimese T-lümfotroopse viiruse erinevad tüübid (DNA-viirus).

Viiruste põhjustatud kasvajaid jaotatakse kujunemise kiiruse alusel kaheks: akuutseteks (kiirelt kujunevateks) ja aeglaselt arenevateks.

Kiirelt kujunevate kasvajate puhul kannab viirus üliaktiivset onkogeeni (*v-onc*), mis rakus ekspresseerudes (*c-onc*) muudabki raku kasvaja rakuks.

Aeglaselt arenevate kasvajate puhul sisaldab viiruse genoom geene reguleerivat ala (promootor, võimendaja (enhancer) jt), mis asetunult rakus proto-onkogeeni lähedusse, muudab selle üliaktiivseks ja põhjustab raku kontrollimatut jagunemist ja/või apoptoosi inhibeerumist.

### **Kasvajate tekkimisega seotud geenid jaotuvad kahte rühma:**

- **Onkogeenid ja proto-onkogeenid** – kasvajat põhjustavad nende **dominantsed alleelid**, mis kodeerivad onkovalkuseid.
- **Tuumori supressorgeenid** - kasvajat põhjustavad nende **retsessiivsed alleelid**.

**1. Onkogeenid** (üldtähistus *c-onc*) on muteerunud geenid, mille **dominantsed** alleelid kas oma vigaste produktide (**onkovalkude**) kaudu või oma liigse aktiivsuse kaudu põhjustavad normaalse rakkude muutumise kasvajarakkudeks. Nende geenide normaalsed vormid on rakkude elutegevuse tähtsad juhtijad. Arvatakse, et enamasti on need geenid levitatud **viiruste** poolt (üldtähistus *v-onc*). See on põhiline ajalooline põhjus onkogeenide eristamiseks proto-onkogeenidest.

Paremini iseloomustatud onkogeenid on *c-MYC*, *c-RAS* ja *c-ERBB2*.

Järgnev lühike ülevaade põhineb andmebaasil OMIM.

- **Onkogeen *c-MYC*. Geeni *MYC* poolt kodeeritav valk on üks transkriptsioonifaktoritest** (transkriptsioonifaktorite kompleksi MAX osa), mis mõjutab paljude geenide (üle 50) aktiivsust. Osa geene aktiveeritakse, osa aga inaktiveeritakse. Onkogeeni *c-MYC* erinevad vormid (*MYCN*, *MYCL*) on tekkinud mutatsioonide tulemusel geeni *MYC* erinevates piirkondades. Onkogeeni *c-MYC* produkt on onkovalk, mis töötab samuti transkriptsioonifaktorina, kuid mõju on normaalsest transkriptsioonifaktorist erinev. See aktiveerib liigselt mitmeid geene, mis stimuleerivad rakkude jagunemist ja surub maha geene, mis kodeerivad rakutsükli pidurdavaid valkuseid. Onkogeeni *c-MYC* olemasolu on tuvastatud paljude kasvajatüüpide puhul (rinnavähk, põievähk, B-rakuline leukeemia, melanoom jt).
- **Onkogeen *c-RAS* (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*). Geeni *RAS* kodeerib valku **p21**, mis asub plasmamembraani siseküljel, omab GTPaaset aktiivsust, osaleb signaalide vastuvõtmises ja on tsükliin-sõltuva kinaasi (CDK) inhibiitoriks (CDKI). Valk p21 inhibeerib tsükliin-CDK2 või tsükliin-CDK4 kompleksi ja juhib rakutsükli G<sub>1</sub>-staadiumist edasi.**

Geeni *c-RAS* avaldumine on kontrollitud valgu p53 poolt. Mitmed stressi põhjustavad stiimulid aktiveerivad p53 kaudu (ja see omakorda p21 abil) rakutsükli seisaku

G<sub>1</sub>-staadiumis. Valk p21 seostub rakutuumas nn raku proliferatsiooni põhjustava tuumaantigeeniga (PCNA), mis on ensüümi DNA-polümeraas komponent ja osaleb seega DNA replikatsioonil ja DNA reparatsioonil interfaasi S-staadiumis.

Onkogeeni *c-RAS* kodeerib valgu p21 vigast vormi. Kui p21 lammutatakse ensüümide kaspaasid poolt, siis järgneb CDK2 aktiveerimine ja raku kontrollimatu jagunemine, mis viibki kasvaja tekkele.



Onkogeen *c-RAS* olemasolu kasvajakudedes on tuvastatud vereloome kasvajate, rinnavähi, põievähi, pankrease kasvaja, kopsuvähi jt kasvajate puhul.

- **Onkogeen *c-ERBB2*. Geen *ERBB2*** kuulub epidermi kasvufaktori retseptorit (EGFR) kodeerivate geenide perekonda. Selles geeniperekonnas on 4 geeni, mis kõik kodeerivad **türosiinikinaasse** aktiivsusega plasmamembraani retseptori koosseisu kuuluvat valku p185. Kasvajates (rinnavähk, süljenäärme adenokartsinoom, eesnäärme kasvaja, maovähk jt) on onkogeen *c-ERBB2* kordistunud või muteerunud.
- **Onkogein *c-FOS*. Geen *FOS*** kodeerib **transkriptsioonifaktorit** FOS, mis omakorda kuulub transkriptsioonifaktorite kompleksi AP-1 (*activator protein-1*) koosseisu. Juhib skeleti arenemist. Geen *FOS* reguleerib histoonide metüleerimist ja atsetüülimist ning muutused kromatiini keemilises modifitseeringus (nn epigeneetilised protsessid, mis mõjutavad geenide aktiivsust) võivad viia rakkude muutumisele kasvajakasvatisteks.

Lisaks kuuluvad viiruste poolt ülekantavate onkogeenide hulka veel mitmed teised onkogeinid

(*v-AKT*; *v-CRK*; *v-ETS*; *v-FES*; *v-FMS*, *v-JUN*; *v-KIT*; *v-MOS*; *v-MYB*, *v-RAF-1*; *v-SKI*; *v-SRC*; *v-YES-1* jt).

2) **Proto-onkogeinid** (normaalsed geenid, millest võivad saada **onkogeinid** kas **mutatsiooni teel oma tavalises asukohas** või **asukoha vahetuse teel**).

Normaalsetena on nende geenide produktid olulised signaalide ülekandekaskaadides, transkriptsiooni läbiviijatena või apoptoosi regulaatoritena. Geenmutatsioonid (asendusmutatsioonid, translokatsioonid, duplikatsioonid või viiruslikud insertioonid) põhjustavad **dominantse** alleeli tekkimise, mis kutsus esile kasvaja tekke.

Proto-onkogeinide poolt kodeeritavate valkude hulka kuuluvad kasvufaktorid, kasvufaktorite retseptorid, signaali ülekandjad ja raku jagunemise ning kasvu kontrolli seisukohalt olulised tuuma transkriptsioonifaktorid, millel on oma kindel roll raku rutiinses masinavärgis ja mis normaalsetes tingimustes vähki esile ei kutsu.

- ***BCL-2* geenid** on **apoptoosi inhibiitorvalkude** geenid, mis suruvad alla rakkude hävimise (apoptoosi). Näide: kui retsiprooksel translokatsioonil t(14;18), geen *BCL-2* (18. kromosoomist) satub 14. kromosoomi Ig-geenide võimendaja (*enhancer*) kõrvale, siis muutub see üliaktiivseks ja vananenud lümfotsüüte ei hävitata. Tulemuseks on krooniline lümfotsütaarne leukeemia.
- ***BCR-ABL* kimäärne onkogein** kodeerib kahte valku, need on valk p210(BCR-ABL) ja valk p186(BCR-ABL). Need valgud rikuvad plasmamembraani **türosiinikinaasse** ja **seriini-treoniinikinaasse retseptori** tööd, tulemuseks on teatav leukeemia vorm. Geen *BCR* paikneb 22. kromosoomis ja geen *ABL* paikneb 9. kromosoomis. Retsiprooksel translokatsioonil t(9;22) satuvad 22. kromosoomi kõrvuti geenid *ABL* ja *BCR* ning geen *ABL* aktiveeritakse liigselt (türosiinikinaasi liigne aktiivsus on antud juhtumil korrigeeritav türosiinikinaasi inhibiitoriga imatiniib ehk Gleevec). See translokatsioon põhjustab üle 90% kroonilise müeloidse leukeemia, kuni 30% täiskasvanute akuutse lümfoblastilise leukeemia ja kuni 10% laste akuutse lümfoblastilise leukeemia juhtudest. *BCR* geen kodeerib fosfoproteiini (M=160 kD), mis kuulub seriini-treoniinikinaasse plasmamembraani retseptori koosseisu.
- **Proto-onkogein *DEK***, mis põhjustab akuutset mittelümfotsütaarset leukeemiat translokatsiooni t(6;9)(p23;q34) puhul. Geeni *DEK* poolt kodeeritav valk osaleb transkriptsiooni ja signaalide ülekande mehhanismides.
- **Proto-onkogein *CBL*** on **türosiinikinaasse** signalisatsiooniraja negatiivne reguleerija – juhib retseptori ubikvitineerimist (vajalik järgneva valguga lammutamiseks proteasoomides). Seostatakse erinevate leukeemiatega.
- **Proto-onkogein *RET*** on geeni *RET* muteerunud vorm, kodeerib **türosiinikinaasse** aktiivsusega **plasmamembraani retseptori** ühte osa. Mutatsioonid geenis *RET* on tüüpilised kilpnäärme medullaarse kartsinoomi, erinevate endokriinsüsteemi hulgakasvajate ja käärsoole kasvaja teatava vormi (hiidkäärsool) rakkudes.

- **Proto-onkogeen *PIM3*** kodeerib **seriini-treoniinikinaase** aktiivsusega **plasmamembraani retseptori** osa. Muteerunult põhjustab erinevaid maksa kasvaja ja kõhunäärme kasvaja.
  - **Proto-onkogeen *PIMI*** kodeerib **seriini-treoniinkinaase** **plasmamembraani retseptori** ühte osa ja on seotud eesnäärme kasvaja kujunemisega.
  - **Proto-onkogeen *PIM2*** kodeerib **seriin-treoniinikinaase** **plasmamembraani retseptori** ühte osa. Seotud leukeemia, lümfoomi, jämesoole adenokartsinoomiga.
  - **Proto-onkogeen *TRK*** on mutatsiooni teel kahe kõrvuti paikneva normaalse geeni (geeni *NTRK1* – neurotroofse **türosiinikinaasi** retseptori tüüp-1 geen ja geeni *TPM3* = tropomüosiin-3 geen) osadest **somaatilise rekombineerumise** teel tekkinud nn kimäärne liit-onkogeen. See onkogeen on aktiivne kilpnäärme papillaar-kartsinoomis.
  - **Proto-onkogeen *MET*** kodeerib maksarakkude plasmamembraanil paikneva **türosiinikinaase** aktiivsusega hepatotsüütide kasvufaktori retseptori (HGFR) teatavat osa. Muteerunult põhjustab rinnavähki ja neeru papillaar-kartsinoomi.
  - **Proto-onkogeen *ABL*** kodeerib valku (145 kD), mis on **türosiinikinaase** aktiivsusega kuid ei paikne plasmamembraanis. Muteerunud *ABL* kodeerib defektset türosiinikinaasi, mis translokeerub rakutuuma, kus see seostub DNA-ga. On näidatud, et tuumas seostub valk *ABL* retinoblastoomi valguga Rb1. Tuumas paiknev valk *ABL* on võimeline suurendama transkriptsiooni aktiivsust, kuid retinoblastoomi valk Rb1 surub selle võime maha.
  - **Proto-onkogeen *ETRB*** kodeerib **endoteliini** (üks tsütokiinidest) **retseptorit B**. Muteerunult põhjustab hiidkäärsoole tekkimist.
  - **Proto-onkogeen *JUNB*** on seotud klassikalise Hodgkin'i lümfoomi tekkimisega. *JUNB* geeni kontrollib omakorda transkriptsioonifaktor NF-kB.
  - **Proto-onkogeen *STAT3*** – kodeerib transkriptsioonifaktorit, mis vahendab signaalide kaskaadi interferooni tüüp-1 plasmamembraani retseptorilt. On leitud paljudes inimese kasvajas.
  - **Proto-onkogeen *MASI*** kodeerib **G-valguga** seotud **plasmamembraani retseptori** ühte osa. Põhjustab epidermoidset kartsinoomi.
  - **Proto-onkogeen *MCF2*** on üks GDP-GTP üleminekufaktoritest, mis mõjutab Rho-tüüpi väikeste GTPaaside aktiivsust. Tegemist on valguga p66 vormidega. Seotud rinnavähiga.
  - **Proto-onkogeen *VAV*** (*VAV1*, *VAV2*, *VAV3*) on tekkinud geenist *VAV*, mis kodeerib GDP-GTP üleminekufaktorit, mis mõjutab Rho-tüüpi väikeste GTPaaside aktiivsust, transkriptsioonifaktorit NF-kB, ja suunab B- ja T-lümfotsüütide diferentseerumist.
3. **Tuumori supressorgeenid** juhivad oma produktide kaudu rakkude jagunemist (rakutsükli regulaatorid, transkriptsiooni regulaatorid). Neid kutsutakse ka **anti-onkogeenideks**, kuna (vähemalt **koekultuurides**) suruvad nad alla onkogeeni talitlust ja takistavad kasvaja tekkimist eeskätt mitoosi inhibeerimise kaudu. Mutatsioonid tuumori supressorgeenides põhjustavad **retsessiivsete** alleelide tekke, mis **homosügootses kombinatsioonis** omakorda põhjustavad kasvajat. Siin on sageli täheldatud ka nähtust nimega **heterosügootsuse kadumine**, mis seisneb selles, et mutatsioonist (antud geeni osas) puutumata kromosoomist on geeni dominantne (normaalne) alleel kaduma läinud ja teises homoloogilises kromosoomis mutatsiooni teel tekkinud retsessiivne alleel kujundab haiguse.
- **Tuumori supressorgeen *P53***. Kui raku vigastus on väike, siis **valk p53** (transkriptsioonifaktor) peatab rakutsükli kuni kahjustus on kõrvaldatud. Kui raku vigastus on tõsine, siis p53 suunab raku apoptoosi. Mutatsioonid tuumori supressorgeenis *P53* ja tuumori supressorgeenis *BRCA1* põhjustavad genoomi ebastabiilsust, tsentrosoomi amplifitseerumist, rakutsükli ja apoptoosi regulatsiooni häirumist. Vigane valk p53 on iseloomulik paljudele (üle poole) kasvajatele.

- **Tuumori supressorgeeni *RB*** (retinoblastoomi geen) produkt **valk Rb** on samuti tähtis rakutsükli reguleerija. Selle geeni puudumine on iseloomulik paljudele kasvajatele (kopsuvähk, rinnavähk, põievähk). Normaalsetes rakkudes valk Rb seostub transkriptsioonifaktoriga E2F ja takistab nii rakutsükli S-staadiumi läbimist. Valgu Rb fosforüülimine kutsub esile Rb eraldumise transkriptsioonifaktori E2F küljest, E2F aktiveerub ja see aitab ületada rakutsükli G<sub>1</sub>-staadiumi kontrollpunkti ning sisenemist S-staadiumi. Kui valk Rb on geenmutatsiooni tõttu muudetud inaktiivseks, siis see ei saa ühineda E2F-ga ja rakutsükkel muutub püsivalt aktiivseks. Tulemuseks on võrkkesta kasvaja (retinoblastoom).
- **Tuumori supressorgeenid *BRCA1* ja *BRCA2***. Mutatsioonid geenides piimanäärme või munasarja rakkudes põhjustavad vastavate kasvajate tekkimist.
- **Tuumori supressorgeen *CDKN1A*** (*cyclin-dependent kinase inhibitor-1A*). Geen kodeerib valku, mis töötab kui tsükliin-sõltuvate kinaaside inhibiitor ja blokeerib rakutsükli G<sub>1</sub>-staadiumis. See valk on geeni *P53* produkti (valgu p53) poolt reguleeritav.
- **Tuumori supressorgeen *P16*** ehk *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, INK4a*) inhibeerib samuti tsükliin-CDK-kompleksi lagunemist ja blokeerib sellega rakutsükli. See geen on inaktiivne paljude kasvajate puhul, kaasaarvatud kopsuvähk.
- **Tuumori supressorgeen *APC***. Mutatsioonid selles geenis põhjustavad käärsoole adenomatoosse polüpoosi tekkimist.
- **Tuumori supressorgeen *FHIT*** (*fragile histidine triad gene*) on seotud kopsuvähi, pea ja kaelapiirkonna jt kasvajate tekkimisega.
- **Tuumori supressorgeen *NF-κB*** (*nuclear factor of kappa light chain gene enhancer in B cells*) on seotud vereloome kasvajatega ja paljude teiste kasvajatega.
- **Tuumori supressorgeen *PTEN*** (*phosphatase and tensin homolog on chromosome ten*) juhib rakus mitmeid funktsioone (rakkude migratsioon, kemotaksis, kardiomyotsüütide kontraktsioon, raku kasvamine). Geeni puudumisel või aktiivsuse puudumisel on häiritud raku homöostaas.

On näidatud, et kopsuvähi puhul on paljud tuumori-supressorgeenid (*APC*, *CDH13*, *DAPK*, *FHIT*, *MGMT*, *P16*, *SEMA3B*, *RAR*, *RASSF1A*, *TIMP*) inaktiveeritud nende promootorite hüpermetüleerituse tõttu.

Kromosoomide otsasid – **telomeere** pikendav **ensüüm telomeraas** on liigselt aktiveeritud paljude kasvajate puhul. Normaalsetes somaatilistes rakkudes lüheneb telomeer iga rakutsükliga. See arvatakse olevat üheks rakkude eluiga (ja seega kogu organismi eluiga) määravaks nähtuseks. Kasvajate rakkudes telomeerid praktiliselt ei lühene.

Ensüüm telomeraas on snoRNP molekul, mis töötab kui pöördtranskriptaas – sünteesib ja lülitab üheaheelalisse DNA-sse kordusjärjestusi -TTAGGG-. Telomeraasi aktiivsust kontrollivad mitmed mehhanismid, sealhulgas on oluline roll tuumori supressorgeenil *P53* (transkriptsioonifaktoril p53) ja molekulaarsetel hooldevalkudel (Hsp70, väikesed kuumašoki valgud).

<http://en.wikipedia.org/wiki/Telomere>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Telomerase\\_reverse\\_transcriptase](http://en.wikipedia.org/wiki/Telomerase_reverse_transcriptase)



## 4. teema: GEENMUTATSIOONIDE AVALDUMINE. GEENMUTATSIOONIDEST PÕHJUSTATUD INIMESE PÄRILIKUD HAIGUSED

Geenmutatsioonidel on tohutu tähtsus evolutsiooni seisukohalt - nii tekkisid alleelid, mis on aluseks pärilikule muutlikkusele, see omakorda olelusvõitlusele ja looduslikule valikule. Evolutsiooni käigus on välja sõelutud sellised genotüübid, mis praegustes keskkonnatingimustes on antud liigi säilimise seisukohalt piisavalt head. Seetõttu on kujunenud tasakaalu rikkumine (ehk uute mutatsioonide lisandumine) tavaliselt kas neutraalse mõjuga (geenide uued vormid jäävad varjatuiks, on retsessiivsed) või kahjuliku toimega (avalduvad kui pärilikud defektid). Tühine arv mutatsioone on konkreetse liigi organismile kasulikud (hea näide on siin ravimresistentsuse tekkimine bakteritel). Inimesel võib näiteks tuua mutatsiooni kemokiini retseptori *CCR5* geenis, mille tõttu HI-viiruse sisenemine rakkudesse (T-lümfotsüütidesse ja makrofaagidesse) on raskendatud.

**Tabel 4.** Inimese geenmutatsioonidest põhjustatud pärilike haiguste üldine klassifikatsioon.

1. MONOGEENSED	arv	avaldumine populatsioonis
1.1. autosoomsed dominantset	<i>ca</i> 2 800	1-2% (kohati 10%)
1.2. autosoomsed retsessiivsed	<i>ca</i> 2 700	0,3-0,5%
neist ainevahetushaigusi	<i>ca</i> 440	
1.3. suguliitelised	<i>ca</i> 1 000	0,05-0,1%
X-kromosoomi mitte-homoloogilises alas paiknevate geenide dominantsetest alleelidest põhjustatud	<i>ca</i> 425	
X-kromosoomi mitte-homoloogilises alas paiknevate geenide retsessiivsetest alleelidest põhjustatud	<i>ca</i> 500	
c) sugukromosoomide homoloogilises alas paiknevate geenide dominantsetest alleelidest põhjustatud	19	
d) sugukromosoomide homoloogilises alas paiknevate geenide retsessiivsetest alleelidest põhjustatud	18	
e) Y-kromosoomi mittehomoloogilises alas paiknevate geenide põhjustatud	<i>ca</i> 50	
2. POLÜGEENSED	<i>ca</i> 3 000	4-10%
<b>Kokku:</b>	<i>ca</i> 10 000	5-13 (20)%

Mis on haigus? Haiguste (ld.k. morbus, kr.k. nosos) klassifitseerimisega tegeleb nosoloogia. Kahjustus (alteratsioon) on raku, koe või organi vigastus, mille tulemusena organism hälbib homöostaasi seisundist. Etioloogia uurib kahjustuse tekke põhjuseid ja tekkemehhanismi (patogeneesi). Etioloogia faktorid on kas välised (füüsikalised ja keemilised mõjud, infektsioonid) või sisemised (geneetilised). Haigus on seega välisel või sisemisel põhjusel tekkinud häire, millele organism vastab omapoolse reaktsiooniga raku, koe või organi tasemel. (Vt. R.-H.Mikelsaar "Haigusõpetus. Üldpatoloogia I. Sisesejuhatuse. Alternatiivmuutused", Trt, 2002.)

Mis on pärilik ehk geneetiline haigus?

Põhjuseks on geneetilise materjali:

- 1) vead ehk mutatsioonid või
- 2) väär avaldumine (eeskätt epigeneetika valdkond).

Allpool toodav loetelu sisaldab vaid mõningaid näiteid enamlevinud pärilikest haigustest ja teadaoleva pärandumistüübiga defektidest.

Mõnest konkreetsest haigusest põhjaliku ülevaate saamiseks võite tutvuda andmebaasiga **OMIM**: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Enamus inimese **monogeensetest** pärilikest haigustest kuulub **haruldaste haiguste** hulka. Haruldased on haigused, mille esinemissagedus populatsioonis on **1:2 000 või harvem**. Kokku on selliseid haigusi üle 6000, neist *ca* 2000 osas on teada haigusega seotud geen või geenid. Euroopa elanikkonnast omab selliseid haigusi 5-8%.

Vaata ka **Orphanet Eesti** koduleht: <http://www.orpha.net/national/EE-ET/index/avaleht/>

Hea ülevaate inimese sagedamatest pärilikest haigustest ja defektidest saab andmebaasidest Gale Encyclopedia of Genetic Disorders ja Geneva Foundation for Medical Education and Research.

## 4.1. INIMESE MONOGEENSED PÄRILIKUD HAIGUSED

### 4.1.1. MONOGEENSETE AUTOSOOMSETE DOMINANTSETE TUNNUSTE AVALDUMISE ISEÄRASUSED INIMESEL

Üldiselt:

1. Ühesugune avaldumine nii homosügootses kui ka heterosügootses seisundis.

On siiski ka erandeid:

- homosügootses seisundis võivad sagedamini põhjustada letaalsust;
- homosügootses seisundis võib tunnus avalduda tugevamalt;
- avaldumine sõltub genoomsest imprintingust;
- avaldumine võib sõltuda sugupoolest (vt ka genoomne imprinting);
- erinev avaldumine võib olla seotud regulaatorgeenide erineva toimega;
- avaldumisel on konkreetne penetrantsus ja ekspressiivsus, mille tõttu paljud tunnused on vaid tinglikult vaadeldavad kui monogeenselt määratud tunnused (tegelikult võivad olla polügeensed).

2. Isa ja ema on sageli mõlemad tunnuse omanikud.

3. Tunnus (defekt) avaldub 50-75% järglastel. Avaldumise sagedus on ebareeglipärane, kui homosügootsed järglased on määratud hukkamisele.

4. Defekt avaldub mitmes järjestikuses põlvkonnas, nii meesliinis kui ka naisliinis.

5. Enamasti on patoloogiat põhjustava alleeli sagedus populatsioonis alla 1:10 000.

6. Põhjustavad sageli arenguhäireid, patoloogilisi morfoloogilisi muutusi kudede ehituse tasemel, kuigi enamasti on anomaaliad suhteliselt kerged. (Raskete defektidega isikud ei ole sugulise valiku seisukohalt konkurentsivõimelised, seega pole neil ka järglasi).

7. Osa defekte avaldub alles keskeas ja vanemas eas, see teeb defekti sageduse hindamise keerulisemaks.

## 4.1.2. MONOGEENSED AUTOSOOMSED DOMINANTSED PÄRILIKUD HAIGUSED JA DEFEKTID

(valik näiteid)

### I Arenguhäired

#### 1. Sõrmede arengu häired

##### 1.1. Polüdaktüülia (liigsõrmelisus).

Defekti pärandumist uuris juba 130 aastat enne Mendelit prantsuse matemaatik Pierre Louis de Maupertuis (1698-1759). Ta oletas, et defekti pärandumiseks peavad vanematelt järglastele edasi kanduma erilised pärilikud algmed.

Polüdaktüülia kohta arvas ta õigesti, et tegemist on dominantse pärandumistüübiga defektiga.

Keskmine defekti avaldumise sagedus populatsioonides on **1:500**, seejuures 1:450 europiidse mehe kohta, 1:1700 europiidse naise kohta, 1:75 USA neegermehe kohta ja 1:90 USA neeger-naise kohta. Negriidsel rassist esineb seda defekti ligi 10 korda sagedamini kui europiiididel.

Defektil on mitmeid vorme. Erinevad vormid on seotud mutatsioonidega erinevates geenides (lokalisatsioonid 7p13, 7q36, 13q21, 19p13 jt).

<http://en.wikipedia.org/wiki/Polydactyly>

##### 1.2. Brahhüdaktüülia (lühisõrmelisus).

Defekti pärandumistüübi selgitas välja USA geneetik William C. Farabee 1903. aastal. Defektile on iseloomulik, et sõrmede keskmised lülid on ebanormaalselt lühikesed. Suhteliselt sagedamini esineb defekt indiaanlastel.

Defektil on üle 10 vormi. Erinevad vormid on seotud mutatsioonidega erinevates geenides (st mõnes konkreetses geenis, nt lokalisatsiooniga 2q, 4q, 5p, 9q, 12p, 20q jt).

Erinevate vormide avaldumise sagedus kõigub erinevates populatsioonides **üliharuldasest** kuni **20%** (tüüp A3 Jaapanis teatavas piirkonnas). Defekti penetrantsus võib ulatuda 50 %.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Brachydactyly>

##### 1.3. Sündaktüülia (liitsõrmelisus).

Defekt seisneb sõrmede kokkukasvamises, seda kas pehmete või ka kõvade kudede osas. Sagedasemad on III ja IV sõrme liitumised. Erinevad vormid (kokku 5 vormi) on seotud mutatsioonidega erinevates geenides (nt lokalisatsioonid 2q, 6q, 7q jt).

Defekti avaldumise sagedus on keskmiselt **1:2 000**.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Syndactyly>

<http://emedicine.medscape.com/article/1244420-overview>

##### 1.4. Kamptobrahhüdaktüülia (sõrmedekõnksus).

Homosügootidel avaldub samaaegse sündaktüülia ja polüdaktüüliana, sagedasti kaasneb nõrgamõistuslikkus. Heterosügootidele on iseloomulikud lühikesed randme- ja kämbalaluud, mis põhjustavad laiu ja lühikesi käelabasid. Sagedus keskmiselt **1:2 000**.

Geenide lokalisatsioon on esialgu teadmata.

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=1319](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=1319)

##### 1.5. Arahnodaktüülia (ämbliksõrmelisus).

Defektile on iseloomulikud ebatavaliselt pikad ja peened (ja ka kõverad) sõrmed, pikad ja peened jäsemed; sageli kaasnevad ka siseelundite anomaaliad (nt aordi defektid) ja silmaläätse defektid (nt katarakt). Ühe enamlevinud vormi põhjuseks peetakse mutatsiooni valgu **fibrilliin-2** geenis (*FBN2*, lokalisatsiooniga 5q23-q31). Arahnodaktüülia on iseloomulik ka Marfan'i sündroomile.

Defekti avaldumise sagedus on keskmiselt **1:10 000**.

Penetrantsus on *ca* 30%.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Fibrillin>

<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-contractural-arachnodactyly>

## 2. Silma arengu häired

### 2.1. Kanapimesus ehk hämaruspimesus, nüktalopia (ingl *night blindness*).

Selle päriliku defekti pärandumist kirjeldati 1833. aastal, kui prantslase Nougaret' perekonnas defekti uuriti ja selle pärandumist analüüsiti 9 põlvkonna lõikes. Analüüsil leiti suguvõsas 134 haiget ja 246 defektita isikut. Kuna defektiga isikute ja tervete isikute suhe peaks olema vähemalt 1:1, siis võib arvata, et paljud defekti omanikud olid osanud oma viga varjata. Selgus ka, et defekt pärines esivanemalt, kes sündis aastal 1637.

Defekti põhjuseks on võrkkesta **fotoretseptorite (kepikeste)** fotopigment-kompleksi defekt. Kuna kepikeses, erinevalt kolvikestest, leiab aset pidev rakusisene füsioloogiline regeneratsioon, võis arvata, et defekt on seotud fotopigmentide (rodopsiini) ehituse iseärasusega.

**Rodopsiini** defekti määrav geen *RHO* asub lookuses 3q21-q24.

Teised kanapimesuse autosoomsed dominantseid vormid on põhjustatud mutatsioonidest geenis *PDE6B* (4p16) või geenis *GNAT1* (3p21).

<http://en.wikipedia.org/wiki/Nyctalopia>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Retinitis\\_pigmentosa](http://en.wikipedia.org/wiki/Retinitis_pigmentosa)

### 2.2. Aniriidia (vikerkesta osaline või täielik puudumine).

Defekt on määratud arenemist juhtiva geeni *PAX6* defektse alleeli poolt. See geen sisaldab homeoboksi piirkonda, mis on väga sarnane hästi uuritud äädikakärbse arengut määravate *HOX* geenide homeoboksidega. Defekti avaldumine on varieeruv, alates iirise mõningast õhenemisest kuni iirise täieliku puudumiseni. Sama geen on ka hiirel, mistõttu on hiir antud defekti uurimiseks hea mudelobjekt. Inimesel on geeni lokaliseerimine 11p13. Aniriidia kaasneb ka Wilms' i kasvajaga.

<http://omim.org/entry/106210>

### 2.3. Silmaläätse katarakt.

Vanaduskatarakti omab 48% Maakera elanikest vanuses 52 kuni 64 aastat.

Pärilikul kataraktil ehk läätse progresseeruva tuhmumisel on mitmeid vorme.

Autosoomse dominantse pärandumistüübiga katarakti vorme seostatakse mutatsioonidega nn optilise atroofia geenis *OPAI*, (lokaliseerimine 3q28-q29, kodeerib ühte täpsemalt lokaliseerimata **mitokondriaalset valku**), geenis *OPA3*, (lokaliseerimine 19q13.2-q13.3, kodeerib mitokondri sisemembraani ühte valku).

Mõned katarakti vormid on põhjustatud väikese kuumašokivalgu **alfa-B-kristalliini** geeni *CRYAB* (lokaliseerimine 11q22.3-11q23.1) ja **alfa-A-kristalliini** geeni *CRYAA* (lokaliseerimine 21q22.3) mutatsioonidest.

<http://omim.org/entry/123590>

<http://omim.org/entry/123580>

## 3. Teisi arenguhäireid

### 3.1. Marfan'i sündroom.

Autosoomne dominantne tunnus, (ca 15% juhtudest "värske" mutatsioon). Sidekoe kujunemise häire. Avaldumise sagedus keskmiselt **1:4 000**.

Mõned tunnused: pikk kasv, pikad ja peened jäsemed, pikad sõrmed ja varbad (arahnodaktüülia), esiletungivad abaluud, selgrookõverus (skolioos ehk vildakselgsus), nõgus rind, lampjalad, silmaläätse dislokatsioon, irdunud reetina. Kaasneb südame klapihäire ja õhenenud aordisein (raske füüsilise pingutuse puhul võib puruneda). Puudub biokeemilise testimise võimalus.

Selle paljude defektidega sündroomi põhjuseks on mutatsioon **valku fibrilliin-1** kodeerivas geenis (geen *FBNI*, lokaliseerimine 15q21.1). Valk fibrilliin-1 on ekstratsellulaarse matriksi fib-

rillaarne komponent, seda eeskätt nahas, kopsus, neerus, lihastes, veresoontes, liigestes, kõõlustes ja skeletis. See sündroom on hea näide **pleiotroopsest (polüfeensest) geen-tunnus seosest**.

Marfan'i sündroomi omamist on kahtlustatud Abraham Lincolnil (USA president 1861-1865) ja Nicolo Paganinil (18.-19. sajandi itaalia viiulivirtuoos).

[http://en.wikipedia.org/wiki/Marfan\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Marfan_syndrome)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Fibrillin>

<http://omim.org/entry/134797>

### **3.2. Kaasasündinud puusaniheistus** - esineb tütarlastel 6 korda sagedamini kui poislastel.

Eurooplaste populatsioonides on defekti avaldumise sagedus keskmiselt **1:1 000**. Penetrantsus on ca 25%. Haiguse erinevad vormid on tingitud mutatsioonidest erinevates geenides (nt geenis *BHD* lokaliseerimisega 4q35 või geenis *ACTD* lokaliseerimisega 13q22 jt).

<http://omim.org/entry/142669>

<http://omim.org/entry/142700?search=familial%20hip&highlight=hip%20familial>

**3.3. Neerude polütsüstoos** - neerude kahjustus, kaasneb neerude hüpertroofia, ureemia, proteiinuuria, hüpertooniatõbi. Haiguse erinevad vormid on tingitud mutatsioonidest erinevates geenides (lokaliseerimisega 4q, 6p, 16p jt).

Dominantse defekti avaldumise sagedus on keskmiselt **1:1 000**, retsessiivse vormi avaldumise sagedus 1:20 000.

Dominantse defekti põhjuseks peetakse mutatsiooni geenis *PKD2* (lokaliseerimine 4q22.1, kodeerib valku polütsüstiin-2).

<http://omim.org/entry/613095>

### **3.4. Akondroplasia** ehk **akondroplastiline kääbuskasv**.

Haigust tuntakse ka lootelise kondrodüstroofia nime all. Defekt on seotud skeleti luustumiscentrumite puudulikkusega. Haigel kujuneb selgrootülide, roiete, sõrmede ja pikkade toruluude väärareng. Enamus selliseid organisme hukkab lootejärgus. Vaimsed võimed ei pruugi olla kahjustatud. Uuemate andmete alusel on akondroplasia põhjustajaks mutatsioon **fibroblastide kasvufaktori retseptor-3** geenis (*FGFR3*, lokaliseerimine 4p16.3).

Sagedus on populatsioonides erinev, kõikides **1:10 000** kuni **1:100 000**.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Achondroplasia>

### **3.5. Näokolju düsostoosid** - koljuluude arenemise anomaaliad.

Ühe vormi (Nager'i sündroomi) puhul on põhjuseks mutatsioon geenis *AFD1* (lokaliseerimine on 9q32).

Teise vormi, Treacher Collins-Franceschetti sündroomi puhul on tegemist arenguhäirega, kus need läbi neuraalharja migreeruvad rakud, mis peaksid kujundama näokolju, on vigased, põhjuseks mutatsioon geenis *TCOF1* (lokaliseerimine 5q32-q33.1). Tulemuseks on näokolju, kõrvade ja silmade väärarengud.

Defekti avaldumise sagedus on **1:25 000–50 000** vastsündinu kohta.

<http://omim.org/entry/154400>

**3.6. Otoskleroos** – keskkõrvakõvastumus, kõrva kuulmeluukeste defekt. Haiguse erinevad vormid on tingitud mutatsioonidest erinevates geenides (lokaliseerimisega 5q, 7q, 15q, 17q jt).

**Kurtus**, mis sageli põhjustab kurtumust, on 50% juhtudest pärilik defekt, 50% juhtudest aga on põhjustatud sellistest häiretest arenguprotsessides, kus geneetiline komponent on esialgu selgusetu.

Stickler'i autosoomse dominantse pärandumistüübiga sündroomi tüüp 1 (ehk kaasasündinud progresseeruv liigese ja silmade haigus) on põhjustatud mutatsioonist geenis *COL2A1* (lokaliseerimisega 12q13.11-q13.2), mis kodeerib **kollageeni II** (nn kõhrekollageeni, 90% kõikidest kollageeni vormidest kõhres). Sama geeni teised mutatsioonid põhjustavad mitmeid erinevaid luustiku arenguhäireid.

Defekti avaldumise sagedus populatsioonides on keskmiselt **1:10 000**.

Stickler'i sündroom tüüp 2 ja Marshall'i sündroom on põhjustatud mutatsioonidest geenis *COL11A1* (lokalisatsioon 1p21), mis kodeerib **kollageen XI** (oluline kõhres, nahas, lihastes, kopsus jne).

Stickler'i sündroomi tüüpi 3 põhjustab mutatsioon geenis *COL11A2* (lokalisatsioon 6p21.3), see on samuti **kollageen XI** defekt.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Stickler\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Stickler_syndrome)

[http://en.wikipedia.org/wiki/Marshall\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Marshall_syndrome)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tpl=dispmimTemplate&list\\_uids=108300](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tpl=dispmimTemplate&list_uids=108300)

## II Hemoglobiinopaatiad (erütrotsüütide defektid)

### 1. Alfa-hemoglobiinopaatiad ( $\alpha$ -talasseemiad).

$\alpha_1$ -gloibiini geenis (*HBA1*, lokalisatsioon 16p) on tuvastatud 14 erinevat punktmutatsiooni (ühe nukleotiidi deletsiooni), mis kõik viivad nn lugemisraami ehk translatsiooniraami nihkumisele ja seetõttu kujuneb 35. koodoniks terminaatorikoodon. Tulemuseks on defektne alfa-hemoglobiini molekul. Dominantse pärandumistüübiga defekti sagedus on erinevates populatsioonides väga erinev, üldiselt haruldane, sagedasem Lääne-Aafrikas ja Lõuna-Aasias.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Alpha-thalassemia>

**2. Pärilik sferotsütoos** (pärilik sferotsüütne aneemia, hemolüütilise aneemia üks vormidest). Haigus on enamlevinud Põhja-Euroopas. Heterosügootidel on erütrotsüüdid väiksemad, kujult sfäärilised (mitte kaksiknõgusad), kergemini purunevad. Homosügootidele on iseloomulik hemolüütiline aneemia, mida on õnnestunud korrigeerida põrna eemaldamise teel.

Hemoglobiini vabanemine põhjustab pigment bilirubiini taseme tõusu, mis omakorda võib põhjustada sapikivide tekkimist. Põhjustajateks on mutatsioon geenis *HS* (lokalisatsioon 8p11.2), mis kodeerib erütrotsüütides valku **anküriin-1**, mille vahendusel kinnituvad tsütoskeleti aktiini filamendid plasmamembraanile. Haigusel on ka autosoomne retsessiivne vorm.

Keskmine defekti avaldumise sagedus populatsioonides on **1:50 000**, samas Põhja-Euroopa populatsioonides **1:2 000**.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Hereditary\\_spherocytosis](http://en.wikipedia.org/wiki/Hereditary_spherocytosis)

## III Leukotsüütide defektid

### 1. Leukotsüütide tuuma ehituse anomaalia ehk Pelger-Huët defekt.

Homosügootidel on neutrofiilsete leukotsüütide (polümorfonukleaarsed leukotsüüdid, kuuluvad granulotsüütide hulka; nende ülesandeks on eeskätt bakterite surmamine) tuum ebatüüpilise kujuga - see on liiga ümmargune, rikutud sisestruktuuriga.

Heterosügootidel on rakutuomad samuti omapärased - nn hantli-kujulised. Selliste rakkude funktsioon on häiritud. Põhjus – mutatsioon valgu **lamiin B retseptori** geenis (*LBR*, lokalisatsioon 1q). Lamiin B on intermediaarne filament, mis kuulub tuumakattealuse kihi (tuumalestmee) koosseisu. Haigust peetakse healoomuliseks.

Defekti avaldumise sagedus on vahemikus **1:1 000–1:10 000**, samas Saksamaal Gelenau piirkonnas **1:100**.

<http://omim.org/entry/169400>

<http://www.emedicine.com/ped/topic1753.htm>

## IV Närvihaigused (neurodegeneratiivsed haigused)

**Angelman'i sündroom** - närvihaigus, kaasneb vaimne mahajäämus, kõne puudulikkus, liigutuste koordinatsioonihäired, ebaadekvaatne lõbusus. Sündroomil on neli erinevat tekkevõimalust:



- 70% juhtudest kromosoommutatsioon (deletsioon) emapoolses 15. kromosoomis (15q11.2-q13),
- 25% juhtudest geenmutatsioon ensüümi ubikvitiin-proteiniigaasi E3A geenis (*UBE3A*), mis asub samas kromosoomi piirkonnas (lokalisatsioon 15q),
- 3%-l juhtudest emapoolse 15. kromosoomi imprinting (inaktiveerimine),
- 2%-l juhtudest isapoolse 15. kromosoomi disoomia.

Defekti avaldumise sagedus maailmas on keskmiselt **1: 20 000**, Eestis **1:52 000**.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Angelman\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Angelman_syndrome)

<http://omim.org/entry/105830>

(Vt. ka 5.2. Kromosoommutatsioonide avaldumine inimesel).

**2. Prader-Willi sündroomi**, mille sümptomid on sarnased Angelman'i sündroomiga (lisandub rasvumine), ühte varianti põhjustab geenmutatsioon samas 15. kromosoomi alas (15q11.2-q13).

Defekti avaldumise keskmine sagedus maailmas on **1:10 000**, Eestis **1:30 000**.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Prader%E2%80%93Willi\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Prader%E2%80%93Willi_syndrome)

(Vt ka 5.2. Kromosoommutatsioonide avaldumine inimesel).

**3. Huntington'i tõbi** (Huntington'i korea, tants(u)tõbi ehk Püha Vitus'e tõbi).

See on raske närvihaigus, kirjeldatud põhjalikult 1872. aastal USA arsti G. Huntington'i poolt. Haigus avaldub tavaliselt alles keskeas. Põhjuseks on mutatsioon valgu **huntingtiin** geenis (*HD*, lokalisatsioon 4p16.3), kus on kordistunud (duplitseerunud) triplett GTC.

Triplett GTC määrab ära mRNA koodoni CAG, see omakorda aminohappe glutamiini (Glu). Vigane valk huntingtiin (liigpalju glutamiinijääke) kahjustab omakorda rakus teisi valkusi, näiteks põhjustab oluliste transkriptsioonifaktorite (nn TATA-boksiga seostuvad valgud) agregeerumist tsütoplasmas. Kujunevad tsütoplasmasisesed sisaldised (inklusioidid). Samuti on häiritud geenide aktiveerimine raku tuumas.

Haiguse avaldumise sagedus on keskmiselt **1:10 000**.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Huntington%27s\\_disease](http://en.wikipedia.org/wiki/Huntington%27s_disease)

[http://en.wikipedia.org/wiki/Trinucleotide\\_repeat\\_disorders](http://en.wikipedia.org/wiki/Trinucleotide_repeat_disorders)

**4. Perekondlik amüotroopne lateraalne skleroos.**

Defekti ingliskeelne lühend on **ALS1**. Haigus on tuntud ka kui mootorsete neuronite haigus, ja ka kui Lou Gehrig'i (USA pesapallitäh) haigus, samuti kui Maladie de Charcot (prantsuse neuroloog) haigus. Seda haigust põeb teiste hulgas ka kuulus inglise füüsik Steven Hawking.

Tegu on kesknärvisüsteemi mootorsete neuronite haigusega, mille põlvkonniti dominantsena päranduv variant (ainult ca 10% kõikidest haigusjuhtumitest) on määratud geeni *SOD1* poolt (lokaliseerub 21q22.1). See geen vastutab neuronites ensüümi **Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>-superoksiididismutaas** ehituse eest, mis osaleb detoksikatsiooni protsessides, kus muudab superoksiidi aniooni vesinikperoksiidiks. Vigaste mootorsete neuronite poolt innerveeritavad jäsemete lihaskiud kõhetuvad (atroofia).

Osa tekkinud vigase ensüümi molekulid koristatakse rakust molekulaarsete hooldevalkude ehk kuumašoki valkude kompleksi poolt (Hsp27, Hsp70) ja suunatakse proteasoomidesse lammutamisele. Osa vigase ensüümi molekulid seostub rakus mitokondrite välismembraanil oleva antiapoptootilise valguga Bcl-2 ja käivitab nii neuronites apoptoosi.

Haiguse avaldumise sagedus populatsioonides on keskmiselt **1:15 000**. Haiguse sagedus on kõrgem Lääne-Paapuas ja Jaapanis. Haigusel on ka autosoomne retsessiivne vorm.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Amyotrophic\\_lateral\\_sclerosis](http://en.wikipedia.org/wiki/Amyotrophic_lateral_sclerosis)

## V Kasvajad (MAD, perekondlikud ehk pärilikud)

**1. Wilms'i kasvaja** (neeru kasvaja) on üks sagedasem pärilik kompaktkasvaja lastel (osatahtsus 8% kõikidest lastel esinevatest kompaktkasvajatest). Põhjuseks oletatakse neeru tüvirakkude diferentseerumise häiret.

Kasvaja eri vormidega seostatakse erinevaid geene ja kromosoomide piirkondi (11p13, 11p15.5, 16q, 7p15-p11.2, 17q12-q21, Xq26).

Wilms'i kasvaja tüüp 1 on põhjustatud mutatsioonist geenis *WT1* (lokalisatsioon 11p13), mis kodeerib ühte Zn-sõrme tüüpi **transkriptsioonifaktorit**. Defekti avaldumise sagedus on keskmiselt **1:10 000**.

<http://omim.org/entry/607102>

**2. Neurofibromatoos tüüp 1** ehk **von Recklinghausen'i haigus** on naha kasvaja, millega sageli kaasnevad kesknärvisüsteemi kasvajad. Haiguse põhjustajaks on mutatsioon valk **neurofibromiini** geenis (*NF-1*, lokalisatsioon 17q11.2).

Geeni peetakse tuumori supressorgeeniks, mis oma produkti kaudu reguleerib Ras-tüüpi väikeste GTPaaside aktiivsust ja seega signaalide ülekannet plasmamembraanilt rakku. Ligi 50% juhtudest on tegemist *de novo* mutatsiooniga. Sagedus on keskmiselt **1:4 000**.

Vähemlevinud on **neurofibromatoos tüüp 2**, mis on esikuteonärvi ehk kuulmis- ja tasakaalu-närvi kasvaja (enamasti bilateraalne). Sellega kaasnevad sageli teised kesknärvisüsteemi kasvajad (aju meningioom, seljaaju schwannoom). Neurofibromatoosi tüüp 2 seostatakse mutatsioonidega valk **merliini** geenis *NF-2* (22q12.2). Valk merliin pidurdab rakkude kasvamist, reguleerib rakkude kinnitumist ehk adhesiooni (muteerunud rakud ei kinnitu substraadile), organiseerib tsütoskeletis aktiini mikrofibrillide paigutust. Geeni peetakse tuumori supressorgeeniks ja selles on leitud suur arv eritüübilisi mutatsioone (keharakkudes).

Mutatsiooni põhjustatud inaktivatsioon ühe alleeli osas põhjustab dominantse pärandumistüübiga haigusvormi kujunemist, inaktivatsioon mõlemas alleelis (homosügootne kaksikdominantne seisund) põhjustab raskemate haigusvormide tekkimist ja surma.

<http://omim.org/entry/162200>

<http://omim.org/entry/101000>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Neurofibromatosis\\_type\\_II](http://en.wikipedia.org/wiki/Neurofibromatosis_type_II)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Meningioma>

**3. Li-Fraumeni sündroom** - autosomaalse dominantse pärandumistüübiga sündroom, mille puhul kasvajad võivad kujuneda **samaaegselt erinevates organites** (sarkoom, osteosarkoom, rinnanäärme kasvaja, aju kasvajad, leukeemia, adrenokortikaalne kartsinoom).

Üheks sündroomi põhjustajaks on muteerunud geen *CDKN2A* (*Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* ehk valgu p16 geen). **Valk p16** on CDK4 inhibiitoriks (geeni lokalisatsioon on 9p21).

Teiseks põhjuseks on muteerunud tuumori supressorgeen **P53** (valgu p53 geen, lokalisatsiooniga 17p13.1).

Mõnel juhtumil on mõlemad geenid olnud defektsed (vaadeldakse aga endiselt kui mono-geenset haigust).

[http://en.wikipedia.org/wiki/Li-Fraumeni\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Li-Fraumeni_syndrome)

<http://omim.org/entry/151623?search=Li-Fraumeni&highlight=lifraumeni>

**4. Perekondlik melanoom** (nahavähk) on suhteliselt halvasti geneetilisel iseloomustatud. 92% juhtudest on leitud DNA vigastusi, mille põhjusteks võivad olla UV-kiirgus ja keskkonnamürgid.

Haigus võib olla põhjustatud ka mutatsioonidest geenis *CMM* (1p36), geenis *CDKN2A* (9p21) või geenis *DK4* (12q14). Sagedasti on haigetel aga ka deletsioone või translokatsioone 6. kromosoomis (6q15-q23), kus asub onkogeen *c-MYB*.

Samuti on leitud, et haigetel on liigselt kordistunud miRNA-geenid ja/või neid omakorda reguleerivad geenid.  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Melanoma>

**5. Endokriinne hulgi-neoplaasia** tüüp 2A on põhjustatud proto-onkogeeni *RET* (kodeerib plasmamembraani türoosiinikinaase aktiivsusega **plasmamembraani retseptorit**, lokalisatsioon 10q11) mutatsioonist. Kujunevad endokriinsüsteemi kasvaja (neerupealise säsi kasvaja, kilpnäärme amüloidne kartsinoom).

<http://omim.org/entry/171400>

## VI Lihaste haigused

**1. Müotooniline düstroofia II** – üks tõsisemaid ja sagedasemaid lihaspatoloogiaid, müotooniline jäikus ja lihase lõtvumise häire on seotud elektrofüsioloogilise defektiga (ühikordne mehhaaniline või elektriline lihase stimulatsioon põhjustab lihasraku membraanis korduvate aktsioonipotentsiaalide tekkimise). Defektse geeni *ZNF9* (lokalisatsioon 3q13, arvatakse kodeerivat ühte **RNA-ga seostuvat valku**) esimeses intronis on liiga palju CCTG-korduseid. Kui normaalses alleelis on CCTG-kordusi 30, siis defektse alleelis on neid üle 75.

Keskmine sagedus maailmas on **1:5 000 - 1:10 000**.

Defektset alleeli omab teatavas USA piirkonnas 2% euroopiidse rassi liikmetest (1:50) ja 8% afroameeriklastest (1:13). Defekti avaldumise sagedused oleksid siis vastavalt **1:36** ja **1:16**.

<http://omim.org/entry/602668>

**2. Müotooniline düstroofia I** - sellele defektile on iseloomulikud lihaste kõhetumine (atroofia), käitumishälbed, hüpogonadism. Ekspressioon sõltub geeni *DMPK* (kodeerib ühte ensüüm **proteiinikinaasi**, lokalisatsioon 19q13) alleelide kombinatsioonist.

Defektne geeni alleel sisaldab CTG-kordusi. Kui CTG-kordusi on üle 50, siis haigus avaldub. Haigus avaldub tavaliselt alles keskeas. Keskmine avaldumise sagedus populatsioonides on **1:25 000**. Haigus on sagedasem näiteks Kanada Quebec'i provintsis (**1:500**).

<http://omim.org/entry/160900>

**3. Okulofarüingealne düstroofia** on tavaliselt autosoomne dominantne alles täiskasvanueas algav haigus. On kirjeldatud ka selle haiguse autosoomset retsessiivset tüüpi.

Haigus on põhjustatud lühikesest trinukleotiidses korduses *PABP2*-geenis, 14. kromosoomi pikas õlas (14q11.2), mis kodeerib mRNA polü-A-treilerile kinnituvat valku.

Defekti avaldumise sagedus on eri populatsioonides erinev: Prantsusmaal **1:200 000**, Kanadas Quebec'is 1:7500, 1:700 Buhhaara juutidel.

Haigus algab ajavahemikus neljandast kuuenda elukümnendini, väljendudes ptoosina (ülemise silmalau allavae), mis haiguse algstaadiumis võib olla asümmeetriline. Lisandub neelamishäire (düsfaagia) ja kujuneb mõningane näolihaste nõrkus. Väliste silmalihaste kahjustus on varieeruva raskusega, kuid tavaliselt väliste silmalihaste halvatust (oftalmopleegiat) ei kujune. Küllaltki iseloomulik on puusa- ja õlavöötme nõrkus. Kõige invaliidistavamaks kujuneb düsfaagia, mis põhjustab kaalulangust ja sülje kogunemist suhu.

Lihassensüümide sisaldus veres jääb tavaliselt normi piiresse, kuid võib seda ka kolm kuni neli korda ületada.

EKG-s võivad avalduda erutuse ülejuhtehäire ilmingud.

Lihasiopsial tulevad esile väikesed sarkolemmialused granulaarse sisaldisega vakuoolid.

Elektronmikroskoopilisel uuringul tulevad lihasrakkude rakutuumades nähtavale intranuklearsed torujad kiud. On tuvastatud kuumašokivalkude Hsp40 ja Hsp70 üleekspressioon ja ubikvitiin-proteasoomse raja defektid.

Nii haigetele kui haiguskandjatele on geneetilise testimise võimalus olemas.

Ptoosi korrigeerimiseks ja düsfaagia parandamiseks on võimalik mõõdukalt ja raskelt väljendunud haiguse korral rakendada kirurgilist ravi.

<http://omim.org/entry/164300>

**4. Fatsioskapulohumeraalne düstroofia (tüüp 1A)** on **autosoomne dominantne** tugeva penetrantsuse, kuid erineva ekspressiivsusega lihashaigus. 10–30% juhtudest on põhjuseks *de novo* mutatsioonid.

Sageduselt on see haigus lihashaiguste rühmas 3. kohal (Duchenne'i lihasdüstroofia ja müotoonilise düstroofia vormide 1 ja 2 järel). Keskmiseks defekti avaldumise sageduseks on arvatud **1:250 000**.

Hiljutiste uurimuste põhjal on haigus põhjustatud 4. kromosoomi pikal õlal asuvast lookusest (4q35), kus teatavate kordusjärjestuste arv on vähenenud.

Haigusele on iseloomulik näo- ja abaluud fikseerivate lihaste nõrkus.

Haigus ilmneb tavaliselt esimeses või teises elukümnendis kui kerge lihasnõrkus. Kulg on aeglaselt progresseeruv, patsiendid elavad tavaliselt täisväärtuslikku elu. Algne leid on näolihaste nõrkus, võimetus huuli mossitada ja silmi täielikult sulgeda. Koos näolihastega võivad haaratud olla ka ülajäsemete lihased. Kadunud on skapulat fikseerivad lihased, varakult kahjustuvad nii tritseps- kui biitsepslihas; küünarvarrelihaste suhteliselt hea säilimise tõttu kujuneb ebaproportsionaalne käsi. Võib kujuneda puusalihaste ja tahapainutajalihaste nõrkus, mis teeb selle haiguse raskesti eristatavaks skapuloperoneaalsest düstroofiast.

Intellekt on säilinud.

<http://omim.org/entry/158900>

**5. Jäseme-vöötme lihasdüstroofia** oli algselt üldtermin kirjeldamaks eri haigusi, mille korral esines õla- ja puusavöötme nõrkus aga düstrofinopaatiat ei esinenud. Haigused on autosoomse dominantse, autosoomse retsessiivse või suguliitelise pärilikkusetüübiga. Tüüpe on palju.

Tüüp 1A (autosoomne dominantne) on seotud geeni *TTID* mutatsiooniga (lokalisatsioon 5q31.2), mis kodeerib lihases valku **müotiliin** (sarkomeeri valk, lokalisatsioon Z-joones, *myofibrillar titin-like protein*).

<http://omim.org/entry/159000>

Kõige sagedamini ilmneb haigus teises või kolmandas elukümnendis puusavöötme nõrkusena, millele järgneb lühikese aja jooksul õlavöötme nõrkus. Võib esineda biitsepslihase kaugelearenenud atroofia. Haiguse kulg on aeglaselt progresseeruv. Lõpuks võivad patsiendid jääda ratastooli, skeletimuutusi esineb harva. Kardiomüopaatia ja südame erutusjuhtehäired on düstrofinopaatiate korral esinevate häiretega võrreldes harvemad.

Lihasarakkude kreatiinkinaasi sisaldus veres võib olla kuni 10 korda normist suurem.

Elektromüograafiline ja lihasbiopsia leid on mittespetsiifiline ja viitab müopaatiale.

**6. Distaalse müopaatia** terminiga tähistatakse gruppi müopaatiaid, millel on ebatavaline kliiniline väljendus **alajäsemete** distaalse nõrkusena.

Kõige sagedamini kirjeldatud distaalse müopaatia tüüp on **Welanderi distaalne müopaatia** (tüüp 1, hilise täiskasvanuea algusega), mis esineb põhiliselt Skandinaaviamaades. Defektne geen asub lookuses 2p13.

<http://omim.org/entry/604454>

**7. Hüpokaleemiline perioodiline paralüüs** - vanim teadaolev müopaatia vorm, iseloomulik on hootine lihasnõrkus. Haigusele on iseloomulik K-ioonide taseme langus seerumis (plasma kaaliumisisaldus on haigushoogude ajal 1,2-3,2 mmol/l, normaalne tase on 3,5–5,0 mmol/l). Haigetele on tüüpiline kilpnäärme ületalitlus.

Haiguse erinevate vormidega on seotud mitmed geenid (lookustes 17q23, 1q25, 1q32, 11q13).

Haiguse põhjuseks peetakse signaali ülekande defekti lihasrakkude plasmamembraanis ja **plasmamembraani** (sarkolemmi) **Na-ioonpumba** defektsust.

Meestel avaldub (penetreerub) defekt 100%, naistel avaldub harva.

<http://omim.org/entry/170400>

**8. Hüperkaleemiline perioodiline paralüüs** (müopleegia) - iseloomulikud on perioodiliselt korduvad lihaskrambid, hiljem halvatus. Defekt on põhjustatud lihasrakkude **plasmamembraani** (sarkolemmi) **Na-ioonpumpade** defektsusest (K-ioonide liigne väljavool rakust). Defektne on Na-ioonkanali  $\alpha$ -alaühikut kodeeriv geen *SCN4A* (lokalisatsioon 17q23).

Esineb kas lapsea-vormina (avaldub esimesel 10 eluaastal) või hilise vormina (sümptomid avalduvad 20.-40. eluaastatel).

Haigus avaldub lihaskõrgeksena, seda indutseerivad külm, füüsilisele koormusele järgnev puhkeperiood, K-ioonide manustamine, samuti nälgimine. Haiged lapsed õpivad käima alles 4-6 aastasel.

<http://omim.org/entry/170500>

**9. Nemaliini-müopaatiad** on geneetiliselt heterogeenne lihashaiguste rühm, kus ühiseks morfoloogiliseks tunnuseks on valguliste kiuliste sisaldiste akumulatsioon lihaskiudude tsütoplasmasse.

Vorm 1 on põhjustatud mutatsioonidest valgu **alfa-tropomüosiin-3** geenis (*TPM3*, lokaliseerimine 1q22-q23),

vorm 2 on põhjustatud mutatsioonidest valgu **nebuliini** geenis (*NEB*, lokaliseerimine 2q22),

vorm 3 mutatsioonidest valgu **alfa-aktiini-1** geenis (*ACTA1*, lokaliseerimine 1q42),

vorm 4 mutatsioonidest valgu **beeta-tropomüosiini** geenis (*TPM2*, lokaliseerimine 9p13),

vorm 5 (Amish) mutatsioonidest valgu **tropomiini T1** geenis (*TNNT1*, lokaliseerimine 9q13),

vorm 6 mutatsioonidest lookuses 15q,

vorm 7 mutatsioonidest valgu **kofiliini-2** geenis (*CFL2*, lokaliseerimine 14q12).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=609284>

Sellesse lihashaiguste rühma paigutatakse sageli lisaks morfoloogiliselt sarnased, kuid geneetiliselt väga heterogeensed haigused, kus lihaskiududes on defektsed müofibrillid, tsütoskeleti intermediaarsed filamendid, liiga vähe mitokondreid ja endoplasmaatilise retiikulumi elemente.

Põhjuseks on mutatsioonid erinevates lihaskiudude valkude kodeerivates geenides, mille tõttu vastavad valgud on vigased (desmiin, alfa-B-kristalliin, müotiliin, düstrofiin jt).

## VII Ainevahetushaigused

**1. Trombofiilia** on veenitromboosi põhjuseks. Haigus omab mitmeid kliinilisi vorme. Haigus avaldub keskeas, avaldumine sõltub mitmete teiste geenide seisundist, keskkonna teguritest ja infektsioonidest. Seda käsitletakse üldiselt kui multifaktoriaalset haigust.

<http://omim.org/entry/188050>

Rasketel juhtudel kujuneb süvaveeni tromboos või kopsuemboolia.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Thrombophilia#Congenital>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary\\_embolism](http://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary_embolism)

Dominantse pärandumistüübiga vorm on seotud vere hüübimisfaktor V geeni (*F5*, lokaliseerimine 1q24.2) mutatsiooniga **Leiden**, mille tulemuseks on C-proteiini resistentsus (allumatus töötlusele antikoagulandiga).

<http://omim.org/entry/176860>

Homosügootses seisundis on defekti avaldumine sagedasem (Euroopas on populatsioonides homosügootse keskmiselt 0,02%).

Mutatsiooniga geenivormi omanike (homosügootid pluss heterosügootid) sagedus on Euroopas keskmiselt 2,7% (1:37). Taani populatsioonis on selle mutatsiooni omanikke 4%, Rootsis 7%, Saksamaal 8%, **Eestis 3%**.

Selle defektiga naistel on raseduse katkemise oht suurem.

Eestis on haiguse avaldumise sagedus **1:17**.

<http://omim.org/entry/612309>

<http://omim.org/entry/188055>

Teine dominantse pärandumistüübiga trombofiilia vorm on seotud **S-proteiini** defitsiidiga (geen *PROS1*, lokaliseerimine 3q11.1).

<http://omim.org/entry/612336>



## 2. Podagra.

Defekt seisneb **kusihappe soolade** (Na-uraatide) ladestumises liigestesse. Selle tulemusena kujunevad liigesepõletikud (artriidid), ka uraatsed neerukivid.

Huvitaval kombel olevat haigetel keskmisest kõrgemad vaimsed võimed.

Penetrantsus meestel *ca* 20%, naistel reeglina ei avaldu. Teatav podagra vorm (vorm 1) on monogeenne autosoomne dominantne (geen *GOUT1*, lookus 4q25), samas on kirjeldatud ka X-liitelist ja polügeenset-multifaktoriaalset vormi.

Euroopa populatsioonides on defekti avaldumise sagedus **1% (1:100)**, seega ei ole üldse haruldane haigus). Avaldumist soodustab teatav toitumine (alkohol, mereannid, fruktoosi sisaldavad joogid) ja vähene füüsiline aktiivsus.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Gout>

**3. Hüperlipideemia** omab mitmeid vorme. Ühel juhul (hüperlipideemia tüüp 1) on tegemist **apolipoproteiin C-2** puudumisega (mutatsioon geenis *APO2*, lokalisatsioon 19q13.2), mis on vajalik kofaktor ensüümi lipoproteiini lipaasi aktiveerimisel. See ensüüm omakorda hüdrolüüsib vereplasma triglütseriide ja kannab rasvhappeid kudedesse.

Hüperlipideemia tüüp 4 ja tüüp 5 puhul on iseloomulikud kõrge VLDL tase (*very low density lipoprotein*, nn "halb kolesterool"), kolesterooli ladestused arterite seintel, ksantoomid (kihelevad kollakad sõlmekesed nahas, healoomuline kasvaja).

**Soodumus hüperlipideemiaks** on määratud geeni *HYPLIP1* poolt (1q22-q23) poolt, mis reguleerib oma produkti kaudu valku **tioredoksiin** (oluline rakusisene redoksreaktsioonide reguleerija) määravat geeni.

Haiguse erinevate vormide all kannatab *ca* **1%** USA elanikkonnast (sagedus **1:100**).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=144250>

**4. Hüperkolesteroleemia** (autosoomse dominantse pärandumistüübiga vorm).

Haigus avaldub kõrge kolesterooli veretasemenä, mis viib südame stenokardia, isheemia ja varase infarktini (20. eluaastaks). Kaasneb küünarnuki, põlve ja sõrmeliigeste sõlmjas ksantoom (healoomuline kasvaja).

Põhjuseks on mutatsioon geenis *LDLR* (*low density lipoprotein receptor gene*, lokalisatsioon 19p13.2). Geen *LDLR* kodeerib plasmamembraani **retseptorit**, mis seob endaga **LDL molekule** (LDL = madala tihedusega lipoproteiin).

LDL molekulide funktsiooniks on kolesterooli transport perifeersetesse kudedesse, samuti rakkude varustamine vitamiiniga E. Pärast seostumist spetsiifiliste plasmamembraanil asetsevate retseptoritega viiakse LDL molekulid endotsütoosi teel rakku, kus see lammutatakse lüsoosoomides ja tekkinud komponendid (kolesterool, vitamiin E jt) kasutatakse raku ainevahetuses.

LDL retseptorite hulk on kõrgeim maksas (kolesterooli vajatakse sapihapete sünteesiks) ja neerupealise koores (kolesterooli vajatakse steroidhormoonide sünteesiks). Kolesterool on vajalik ka rakkudes endis mikrosomaalse kolesterooli sünteesi juhtiva ensüümi (3-hüdrosü-3-metüülglutarüül-koensüüm-A reduktaasi) aktiivsuse allasurumiseks (tagasisidestus).

Sagedasem on haigusvorm, kus normaalsete LDL retseptorite hulk on 2-3 korda alla normi (heterosügoodid, sagedus **1:500**).

Haigusvorm, kus normaalsed LDL retseptorid täiesti puuduvad (homosügoodid) on üliharuldane, sagedus 1:1 000 000.

<http://omim.org/entry/143890>



### 4.1.3. MONOGEENSETE RETSESSIIVSETE TUNNUSTE AVALDUMISE ISEÄRASUSED

1. avalduvad ainult homosügootses (kaksikretsessiivses) vormis;
2. avalduvad *ca* 25% järglastel (eeldusel, et vanemad on antud geeni osas heterosügootsed ja homosügootne kaksikretsessiivne järglane on eluvõimeline);
3. avalduvad harva kõikides järjestikustes põlvkondades (erandiks on sugulusabielud);
4. retsessiivse alleeli sagedus on tavaliselt 1:100-1:1 000, vastava homosügootse haiguse sagedus tavaliselt 1:10 000-1:1 000 000.
5. inimese retsessiivse pärandumistüübiga haiguste hulgas on suur osatähtsus ainevahetushaigustel (ensümopaatiatel).

### 4.1.4. MONOGEENSED AUTOSOOMSED RETSESSIIVSED PÄRILIKUD HAIGUSED JA DEFEKTID INIMESEL

(valik näiteid)

#### I Ainevahetushaigused ehk ensümopaatiad

##### 1. Aminohapete ainevahetuse defektid

###### 1.1. Albinism

Albinismil on defekt (mitte haigus), millel on palju vorme. Pärandumistüüp võib olla autosoomne retsessiivne või X-liiteline. Häiritud on pigment melaniini süntees, kuna L-DOPA (L-3,4-dihüdrosüfenüülalaniin, tekib omakorda aminohappest L-türosiin (Tyr)) muundamine dopakinooniks on defektne (edasi tekiks: dopakroom → indoolkinoon → melaniin).

<http://et.wikipedia.org/wiki/Melaniin>

Ensüüm **türosinaas**, geen *TYR*, lokalisatsioon 11q14-q21, ja/või seda geeni reguleeriv regulaatorgeen kas puuduvad, on mutatsioonide tõttu inaktiivsed või madala aktiivsusega.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list\\_uids=606933](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list_uids=606933)

Haigusena seda defekti ei käsitleta, kuigi need isikud on ülitundlikud UV-kiirguse suhtes, eelsoodumusega nahavähile ja nõrga nägemisega.

<http://www.omim.org/entry/606933>

###### 1.2. Fenüülketonuuria

Defektne on geen *PKU1*, mis asub 1. kromosoomi lühemas õlas ja vastutab ensüümi **fenüülalaniini hüdroksülaas** aktiivsuse eest. Aminohape fenüülalaniin (Phe) on üks asendamatuatest aminohapetest, inimene seda ise ei sünteesi vaid saab toiduga.

(Inimese organismis on 22 erinevat aminohapet, neist asendamatuaid aminohappeid on 8: Val, Thr, Lys, Leu, Ile, Phe, Trp ja Met).

Ensüüm fenüülalaniini hüdroksülaas muundab fenüülalaniini (Phe) teiseks asendamatuks aminohapeks türosiiniks (Tyr), selle ensüümi puudumisel hakkab Phe rakkudesse kogunema. Organism püüab liigest Phe vabaneda kasutades selleks kõrvalteid, nii tekib mitmesuguseid toksilisi ühendeid (fenüülpüroviinamarihape, ketoühendid jt). Need omakorda kahjustavad arenguprotsesse, eriti tundlik on aju. Kujuneb nõrgamõistuslikkus (IQ alla 30).

Riskirühma kuuluvad heledanahalised sinisilmsed vastsündinud (embrüonaalse arengu käigus on olnud häiritud ka pigmentide süntees). Neil on häiritud ka kilpnäärmehormoonide süntees, mis lähtub aminohappest Tyr, see suurendab samuti aju arengu häirumist.

Kuigi Phe tase rakkudes suureneb 40-50x, võimaldas varemkasutatud diagnostikameetod (põhines fenüülpüroviinamarihappe tuvastamisel uriinis) defekti diagnoosida alles 5-6 nädalat pärast sündi (kui ajus olid kujunenud pöördumatud kahjustused). Kaasaegsed meetodid võimaldavad haigust diagnoosida vastsündinul.

Fenüülketonuuria oli üks esimesi pärilikke haigusi, mida õpiti **leevendama**. Haige viiakse dieedile, kus Phe sisaldus on täpse kontrolli all (valgu hüdrolüsaadid, pudrud määrapiimal, saagojahu, juurvili, mesi jne). Diagnostikavead on ohtlikud, sest Phe on hädavajalik ja selle puudus põhjustab samuti KNS-i arenguhäireid. Täiskasvanu organism on vähem tundlik Phe ja tema metaboliitide kõrge kontsentratsiooni suhtes.

**Tabel 5.** Defekti avaldumise sagedus eri populatsioonides.

Populatsioon	Sagedus
Iirimaal	1:4 000
Venemaal	1:6 500
Poolas	1:8 000
Inglismaal	1:10 000
Saksamaal	1:10 000
Austrias	1:12 000
Prantsusmaal	1:14 000
Jaapanis	1:21 000
Soomes	1:43 000
Iisraelis (aškenazi-juutide hulgas)	1:180 000
<b>Eestis</b>	<b>1:6 000-1:7 000</b>

Käesoleval ajal on meil pidevalt arvel ligi 40 last vanuses 1-15 aastat.

[http://www.gfmer.ch/genetic\\_diseases\\_v2/gendis\\_detail\\_list.php?cat3=781](http://www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?cat3=781)

<http://omim.org/entry/261600>

**1.3. Alkaptonuuria** – organismi kuhjuvad homogentisiinhape ja selle soolad, kuna defektne on seda töötlev ensüüm **homogentisaat-1,2-dioksügenaas** (geen *HGD*, lokaliseerimine 3q21-q23).

Kõhredes ladestub tume melaniiniline aine, kujunevad artriidid.

Defekt on üldiselt populatsioonides üliharuldane (**1:500 000 – 1 000 000**).

Kõrgema sagedusega kui mujal esineb defekt Haiti Vabariigis, Tšehhi Vabariigis ja Slovakkia Vabariigis (**1:19 000** vastsündinu kohta).

<http://omim.org/entry/203500>

**1.4. Wilson'i haigus** ehk **hepatotserebraalne düstroofia** on autosoomne retsessiivne haigus, mille puhul kuhjub kudedesse vase ioone. Defektne on geen *ATP7B* (lokaliseerimine 13q14.3-q21), mis kodeerib plasmamembraanides **Cu<sup>2+</sup> transportivat polüpeptiidi**. Ka valgu **tseruloplasmiin** (on vereplasmas ja kudedes vaseioonide transportijaks) tase on madal. Kui tavaliselt liigsed vaseioonid kogutakse maksa ja sealt suunatakse sappi, siis selle haiguse puhul vaseioonid sappi ei satu. Tulemuseks on maksakahjustus (tsirroos), aju kahjustus, neerudes on häiritud kusihappe, fosfaatide, aminohapete ja glükoosi transport rakkudesse. Avaldub tavaliselt 10-15-aastaselt.

Üldiselt on see üliharuldane haigus (avaldumise sagedus populatsioonis keskmiselt **1:55 000**), samas Vahemere- maades on sagedus oluliselt kõrgem (Sardiinia saarel on mutantse alleeli kandjaid 1:90, defekti avaldumise sagedus **1:12 000**).

<http://omim.org/entry/277900>

### 1.5. Hüperornitineemia

Defekt on põhjustatud mutatsioonist geenis *OAT* (lokalisatsioon 10q26), mis kodeerib ensüümi **ornitiini aminotransferaas**. Iseloomulik on silma soonkesta (korioidea) ja võrkkesta (reetina) progresseeruv atroofia, lapsepõlves avalduv kanapimesus, rakus vabalt esineva (ei kuulu valkude koosseisu) aminohappe ornitiini taseme tõus vereplasmas ja uriinis (10-20 korda üle normi), hüperammoneemia, võib kujuneda katarakt (lääse tuhmumine) ja kiirete lihaskiudude atroofia (lihaskiudude tüübid II A ja II X).

Pooled kõikidest haigusjuhtudest (mida kokku on dokumenteeritud 91) on leitud Soomest.

<http://omim.org/entry/258870>

### 1.6. Homotsüsteinuuria

Defekti puhul on häiritud asendamatute aminohapete metioniin (Met) ja tsüsteiin (Cys) ainevahetus. Met-ist tekkiva homotsüsteiini peab muutma tsüstationiiniks (sellest omakorda tekib tsüsteiin) ensüüm **tsüstatiooni beeta-süntetaas**, selle defektsuse puhul homotsüsteiin ladestub kudedes kristallidena. Kaasneb südame kahjustus, neerude kahjustus (homosügootidel neerudes ka homotsüsteiinsed neerukivid, heterosügootidel neerukivitõbi ei avaldu), luudes rahhiiditaolised muutused. Võib olla letaalse kuluga.

<http://omim.org/entry/236200?search=homocystinuria&highlight=homocystinuria>

## 2. Lipiidide ainevahetuse defektid

**2.1. Niemann-Pick'i haigus** (histiotsütoos, sfingomüeliinne lipidoos, sfingomüelinaasi puudumine) on autosoomne retsessiivne lipiidide ainevahetuse häire, millel on 4 põhilist vormi (A, B, C ja D). Ühine kõikidele vormidele on füüsiline ja raske vaimne mahajäämus arengus, kollatõbi, maksa-põrna suurenemine (hepatosplenomegalia), seedehäired. Sfingomüeliinide (sfingolipiidide rühm) akumulatsioon erinevates kudedes kajastub naha, silmade, lihaste, skeleti, maksa, lümfoense süsteemi ja närvisüsteemi talitluse häirimises juba lastel.

Haiguse vormide A (akuutne) ja B (krooniline) puhul on muteerunud geen *SMPD1* (vastutab **lüsosomaalse ensüümi happelise sfingomüoliini fosfataas-1** eest, lokalisatsioon 11p15.4-p15). Sagedasem on defekt Ida-Euroopa ja Venemaa päritoluga juutide (aškenazi juutide) hulgas (vigase alleeli kandjaid on selles populatsioonis **1:75**), samuti Tuneesia, Alžeeria ja Maroko populatsioonides.

Vormide C ja D puhul on muteerunud geen *NPCI* (lokalisatsioon 18q11-q12, vastutab ensüüm **sfingomüelinaasi** eest). Vorm C on sagedasem Ladina-Ameerikas (USA-s üle 300 haige, kogu maailmas *ca* 1 miljon haiget). Vorm D on levinud Kanada prantslaste hulgas (Yarmouth'i ringkonnas Nova Scotia's on haiguse avaldumise sagedus **1:100**).

<http://omim.org/entry/257220>

**2.2. Tay-Sachs'i haigus** ehk ensüümi **heksoosaminidaas A puudumine** ehk **amaurootiline idiotism** (amaurootiline pimedus ehk tsentraalse põhjusega nägemisvõime kadumisega seotud haigus) - kujuneb närvirakkude ja närvide raske kahjustus.

Närvisüsteemi arenemiseks on vajalikud gangliosiidid (sfingolipiidid). Liigsed gangliosiidid lammutatakse ensüümi **heksoosaminidaas A** poolt **lüsosoomid**es. Defektne on geen *HEXA* (lokalisatsioon 15q23-q24), mis kodeerib ensüümi heksoosaminidaas A.

Mutatsioon on sagedasem Ida-Euroopa ja Venemaa päritoluga juutide (aškenazide) hulgas (haiguse avaldumise sagedus **1:3 600**). Eestis on defektse geenivormi kandjaid sagedusega 1:84, haiguse avaldumise sagedus **1:14 000**. Käesoleval ajal on meil arvel ligi 40 last vanuses 1-15 aastat. Defekt avaldub alles pooleaastastel lastel, kellel kujuneb nägemise vähenemine ja vaimne alaareng. Põhjustab surma 4.-5. eluaastaks.

<http://omim.org/entry/272800>

### 3. Süsivesikute ainevahetuse defektid

**3.1 Laktoosi-omastamatus** (talumatus, intolerants) ehk **laktaasi puudumine** (hüpolaktaasia) – ensüümi defektsuse tõttu ei ole imikud võimelised lammutama piimasuhkrut (laktoosi). Varasematel aegadel põhjustas see imikute vältimatut surma. Disahhariid laktoosi lammutamine leiab aset peensoole kattudes, tekivad monosahhariidid glükoos ja galaktoos, mis imenduvad verre. Laktoosi lammutusvõimega seotud **defektid** on tegelikult **kõige sagedasemad auto-soomsed retsessiivsed pärilikud ensüümpaatiad inimesel**.

Ensüümi **laktaas** kodeerib geen *LCT* (lokalisatsioon 2q21), millel on 3 alleeli (L,  $1_1$  ja  $1_2$ ). Genotüübid LL,  $L1_1$  ja  $L1_2$  tagavad ensüümi sünteesi nii lapseas kui ka täiskasvanul (80-90% Põhja-Euroopa elanikkonnast).

Genotüübid  $1_11_1$  ja  $1_11_2$  tagavad ensüümi sünteesi lapseas (iseloomulik indiaanlastele, samuti Aafrika ja Aasia populatsioonidele), täiskasvanu on sunnitud kasutama hapupiima (kumõssi, keefirit). Meie piirkonna täiskasvanutel, kes täiskasvanuna ei suuda toorpiima seedida (ca **15%**), on ensüümi laktaas aktiivsus vähenenud tegelikult ainult 5-10%.

Defektne on genotüüp  $1_21_2$ . Sellised imikud ei ole võimelised seedima rinnapiima. Põhja-Euroopas esineb seda **ühilharva**. Näiteks on see üks 30-st haruldasest endeemsest Soome pärilikust haigusest. Viimase 50 aasta jooksul on seda defekti Soomes diagnoositud ligi 50 inimesel.

Väga kõrget piimasuhkru omastamisvõimega inimeste protsenti Põhja-Euroopa populatsioonides seostatakse sellega, et laktoos soodustab Ca-ioonide paremat imendumist, mis kompenseerib suhteliselt nõrka UV-kiirgust, mis omakorda on vajalik D-vitamiini sünteesiks nahas (D-vitamiin reguleerib kaltsiumi ainevahetust).

<http://omim.org/entry/223000>

**3.2 Galaktooseemia** - galaktoos koguneb maksa, põhjustades maksatsirroosi, ja ajukoosse.

Kujuneb nõrgamõistuslikkus. Sagedus ca **1:50 000**.

Haigusel on kolm vormi, raskeim variant põhjustab varajast surma.

Galaktooseemia puhul kujuneb juba lapseas silmaläätse **katarakt**. Kui galaktoosi allikad (nt piim) kõrvaldada menüüst, siis läätse tuhmumine taandareneb. Haigust seostatakse ensüümide **galaktokinaasi** (geen *GALK1*, lokaliseerub 17p24, mutatsioonid selles geenis põhjustavad galaktooseemia 2. vormi) ja **galaktoos-1-fosfaat-uridüül-transferaasi** (geen *GALT*, lokalisatsioon 9p13, mutatsioonid selles geenis põhjustavad haiguse 1. vormi) madala aktiivsusega rakkudes.

Haiguse 3. vorm on väga haruldane (geen *GALE*, lokalisatsioon 1p36, kodeerib ensüümi **uridüül difosfogalaktoosi-4-epimeraas**).

<http://omim.org/entry/230400?search=galactosemia&highlight=galactosemia%20galactosaemia>

**3.3. Fruktooseemia** - maksas ja neerudes on inaktiivne ensüüm **aldolaas** ehk fruktooso-1-fosfataas (geen *ALDOB*, lokalisatsioon 9q22.3), mille tõttu fruktoosi ei omastata.

(Fruktoosi, aga ka sahharoosi tarvitamisel tekib haigetel kooma, kollatõbi, ka surm).

Veres on glükoosi tase madal, fruktoosi tase kõrge. Uriinis on fruktoosi tase kõrge.

Sagedus ca **1:150 000**.

Haiguse teisel vormil on põhjuseks ensüümi **fruktooso-1,6-bifosfataasi** defekt (geen *ALDOA*, lokalisatsioon 16q22), eeskätt maksas, neerudes ja mao limaskestas. Põhjustab arengupeatust. On leevendatav dieediga. Omapärane on see, et nendel haigetel ei esine hammaste kaariest.

<http://omim.org/entry/229600>

<http://omim.org/entry/103850>

## II Hemoglobiнопaatiad (erütrotsüütide defektid)

**1. Sirprakuline aneemia** on autosoomne retsessiivne haigus. Mutatsiooni olemuse kohta vaata eespool olevat teksti. Defektset hemoglobiini (**S-hemoglobiini**, HbS) määrav geeni *HBB* (lokalisatsioon 11p) defektne alleel (*HBB*, GLU6VAL) on tekkinud sõltumatult kolmes erinevas piirkonnas (tekketsentris):

- 1) alal, mis hõlmab praegused riigid Benin, Nigeeria ja Alžeeria;
- 2) Senegali alal;
- 3) Kesk-Aafrika Vabariigi alal.

Kaks esimest varianti on tänapäeval rohkem levinud, sealhulgas ka Euroopa Vahemere-maades, kuhu alleel on sattunud nn geenisiirde teel.

Homosügootid surevad noorelt aneemiasse. Heterosügootidel (defekti kandjad) on alleelide koostoime tüüp intermediaarsus, mis põhjustab subkliinilise kuluga haigust. Defektne ehk S-hemoglobiin seob ca 50% vähem hapnikku. Hapnikupuudus (hüpoksia) avaldub aga ainult raske füüsilise koormuse puhul ja ka kõrgmäestiku tingimustes (alates 4000 m üle merepinna). Hüpoksia põhjustab siseelundite kahjustumist (infarktid müokardis, põrnas jt elundites). Kahjustuste kujunemist kiirendab näiteks alkoholi tarbimine, ka narkoosis viibimine.

Sirprakulisele aneemiale on iseloomulikud nn sirbi- ehk poolkuu-kujulised erütrotsüüdid. Omapärase kuju põhjuseks on S-hemoglobiini molekulide polümeriseerumine erütrotsüütide tsütoplasmas kiulisteks moodustisteks. Need erütrotsüüdid on oluliselt lühema elueaga (10–12 päeva, normaalsetel erütrotsüütidel keskmiselt 120 päeva).

Heterosügootidele on iseloomulik üks huvitav eelisomadus - nad ei haigestu troopilisse malaariasse, sest *Plasmodium falciparum* ei suuda sellist hemoglobiini toiduna omastada, kuna see põhjustab parasiidi teatavate ensüümide inaktiveerumist. Sellel omadusel on olnud malaariaohtlikes piirkondades evolutsiooniline tähtsus. Sirprakuline aneemia on levinud Aafrikas, Vahemeremaades, Kesk-Aasias, Indias, Kariibi mere regioonis ja Ladina-Ameerikas. Defekti keskmine sagedus on **1:250 000** vastsündinu kohta. USA neegerpopulatsioonis on defekti sagedus **1:400** vastsündinu kohta.

S-hemoglobiin tekib ka neil juhtumitel, kui geenis *HBB* on lisaks mutatsioonile GLU6VAL toimunud mõni täiendav mutatsioon (vormid nimedega Antillide, Omaani, Providence, Travis).  
<http://omim.org/entry/603903?search=sickle-cell&highlight=sicklecell>

## **2. Beeta-talasseemia ( $\beta$ -talasseemia ehk mikrotsütaarne aneemia).**

See on eelmisest haigusest mõnevõrra väiksema kahjuliku toimega haigus. Homosügootid, tõsi küll, tavaliselt hukuvad (95%), heterosügootidel avaldub haigus subkliiniliselt.

Ühesuguse haiguspildi annavad erinevad geenmutatsioonid:

- 1) mutatsioon  $\beta_E$  ( $\beta_{26}$  Glu  $\rightarrow$  Lys ehk GLU26LYS);
- 2) mutatsioon  $\beta_{knossos}$  ( $\beta_{27}$  Ala  $\rightarrow$  Ser ehk ALA27SER).

Vea tekkimise mehhanism on järgmine: geenmutatsiooniga **hemoglobiini** geenis *HBB* positsioonis 26 või 27 aktiveeritakse nn varjatud splaissingupunkt (mis asub läheduses), häirub pre-mRNA splaissing ja tekivad ebanormaalsed mRNA molekulid, mida ei saa transleerida. Haigusele on iseloomulikud nn **pungadega erütrotsüüdid**. Defektiga kaasnevad skeleti arengu häired (luude deformatsioon) ja maksa kahjustus.

Defekti sagedus on väga kõrge Vahemeremaade mõnedes populatsioonides (mutatsiooni kandjaid Küprosel 14%, Sardiinial 12%).

<http://omim.org/entry/613985?search=Thalassemia&highlight=thalassemia%20thalassaemia>

### III Kasvajad (MAR, perekondlikud ehk pärilikud)

**1. Retinoblastoom** (silma võrkkesta pahaloomuline kasvaja), avaldub tavaliselt juba enne 3. eluaastat, seejuures on pooltel juhtudel mõlemas silmas. Defekt põhjustab nägemise kadumist ja surma (vt. **tuumori supressorgeeni RB** iseloomustus).

Geeni *RB* lokalisatsioon on 13q14.1-q14.2. Kuigi tegemist on tuumori supressorgeeniga, milles mutatsioonid põhjustavad reeglina retsessiivsete alleelide tekkimist ja seega peaks defekt (kasvaja) avalduma ainult homosügootses (kaksikretsessiivses) kombinatsioonis, on retinoblastoomi pärandumist suguvõsades hinnatud dominantseks.

Samas ainult 5-10% juhtudest on defekt levinud läbi mitme põlvkonna. Mutatsioonid selles geenis on enamasti (70%) sporaadilised, s.t uued juhuslikud mutatsioonid keharakkudes (somaatilised mutatsioonid, antud juhtumil võrkkesta rakkudes).

Haiged võivad surra järglasi saamata.

<http://omim.org/entry/180200>

**2. Perekondliku rinnanäärme ja munasarja kartsinoomi riski suurenemist** seostatakse mitme tuumori supressorgeeni mutatsioonidega (geen *BRCA1*, lokalisatsioon 17q12-21, geen *BRCA2*, lokalisatsioon 13q12-13). Nende geenide mutatsioonidega seostatakse ka **eesnäärme vähi** teatavat vormi.

Need tuumori supressorgeenid on eeskätt rinnavähi kasvaja riskiga seostatavad geenid. Ligi 80% juhtudest on süüdi mutatsioonid tuumori supressorgeenis *BRCA1*. Siin on sageli (90%) täheldatud ka nähtust nimega **heterosügootsuse kadumine**, mis seisneb selles, et mutatsioonist (antud tuumori supressorgeeni osas) puutumata kromosoomist on geeni dominantne (normaalne) alleel kaduma läinud (niisiis ikkagi mutatsioon, seekord deletsioon) ja teises homoloogilises kromosoomis inaktiveerunud alleel kujundab haiguse. Inaktiveerumise mehhanism on seni teadmata. Nende geenide produktid on **rakutuuma valgud**, mis on seotud mitoosi reguleerimisega. Need tuumavalgud osalevad **käavisüsteemi** kujundamisel, kromosoomide stabiliseerimisel mitoosi ajal ja kasvaja tekkimise ärahoidmisel.

<http://omim.org/entry/114480>

**3. Von Hippel-Landau sündroomiga** kaasneb väikeaju kasvaja (hemangioblastoom) ja neeru kasvaja (kartsinoom). Põhjustajaks arvatakse olevat mutatsioonid geenis *VHL* (3p26), mis on **tuumori supressorgeen**.

<http://omim.org/entry/193300>

**4. Perekondlik jämesoole adenomatoosne polüpoos**, seostatakse kromosoomilookusega 5q21-q22, kus paikneb **tuumori supressorgeen APC**.

Selle geeni poolt kodeeritav valk APC osaleb rakus signaali ülekandel (arengu juhtijate induktorainete ehk morfogeenide Wnt ja beeta-kateniin - rajad) ja rakkude migratsioonil.

<http://omim.org/entry/175100?search=adenomatous%20polyposis&highlight=adenomatous%20polyposi>



## IV Teisi retsessiivse pärandumistüübiga haigusi

**1. Tsüstiline fibroos** ehk **mukovistsidoos (viskoos-limitõbi)** on suhteliselt sage (keskmiselt **1:2 000**, Eestis **1:8 000**) autosoomne retsessiivne haigus, mis avaldub juba varases lapseas ning areneb välja kopsu või pankrease vormiks.

Geen *CF* paikneb kromosoomipiirkonnas 7q31.2 ja haiguse korral on tegemist mutatsioonidega geeni erinevates piirkondades.

Defektne on **rakumembraani kloori-iooni pump**. Mõlemast soost tsüstilise fibroosiga patsientidel, nii tüdrukutel kui poistel, esineb lisaks põhihaigusele tugev mahajäämus kasvus. DNA-markerite analüüs näitas, et patsiendid olid pärinud mõlemad 7. kromosoomid (sh ka mõlemad mutantsed geeni *CF* alleelid) oma emalt.

<http://omim.org/entry/219700>

**2. Hutchinson-Gilford'i sündroom** on üks enneaegse vananemise (infantiilse progeeria) geneetiliselt määratud vorm. Patsientidel täheldatakse juba esimesel eluaastal kasvutempo aeglustumist, lapseas kujunevad vanadusele iseloomulikud tunnused (kortsud, kiilaspäisus, ateroskleroos jt), suguline areng puudub, eluiga on lühenenud (meestel keskmine eluiga ca 35 aastat, naistel vähem).

Vigane on raku tuuma siselestme intermediaarne filament **lamiin A** (geen *LMNA*, lokalisatsioon 1q21.2).

<http://omim.org/entry/176670?search=Hutchinson-Gilford&highlight=hutchinsongilford>

**3. Jäseme-vöötme lihasedüstroofia** (ingl *limb-girdle muscular dystrophy*) on rühm haruldasi lihasedüstroofiaid, millest osa on autosoomse retsessiivse ja osa autosoomse dominantse pärandumistüübiga. Jäseme-vöötme lihasedüstroofia oli algselt üldtermin kirjeldamiseks eri haigusi, mille korral esines õla- ja puusavöötme nõrkus ja düstrofinopaatia ei esinenud.

Kõige sagedamini ilmneb haigus teises või kolmandas elukümnendis puusavöötme nõrkusena, millele järgneb lühikese aja jooksul õlavöötme nõrkus. Võib esineda biitsepslihase kaugelearenenud atroofia. Kulg on elukümnendite jooksul aeglaselt progresseeruv. Lõpuks võivad patsiendid jääda ratastooli, skeletimuutusi esineb harva. Kardiomüopaatia ja südame erutusjuhtehäired on düstrofinopaatiate korral esinevate häiretega võrreldes harvemad.

Kreatiinkinaasisisaldus veres võib olla kuni 10 korda normist suurem ja on tendents, et retsessiivse vormi korral on see suurem kui dominantse vormi korral. Elektromüograafiline ja lihasbiopsia leid on mittespetsiifiline.

Ühe vormi puhul (**kalpainopaatia**, autosoomne retsessiivne, tüüp 2A) on lihasrakkudes defektne lihasspetsiifilise kaltsium-aktiveeritava mittelüsosomaalse neutraalse proteaasi **kalpaiini** suuremat alaühikut määrav geen (*CANP3*, lokalisatsioon inimesel kromosoomis 15q15.1-q21.1). See vorm on sagedasem baskidel, türklastel, Reunioni saarte elanikel (Prantsusmaa meretagune ala) ja amišitel (anabaptistide sekti liikmed USA-s ja Kanadas), kus **10-30%** inimesi on selle mutatsiooni kandjateks. Haigetel on raskused liikumisega treppidel, raskuste tõstmisega jne.

<http://omim.org/entry/253600>

**4. Spinaalne lihasatroofia** (*spinal muscular atrophy, SMA*) on seljaaju motoneuronite kahjustusega kulgev haruldane autosoomne retsessiivne haigus, millel eristatakse 4 vormi: Teisi seljaaju motoneuronite kahjustusega kulgevaid pärilikke haigusi esineb lapseas harva.

Defektne on geen *SMN* (*survival motor neuron*) või geen *NAIP* (*neuronal apoptosis inhibitor protein*, lokalisatsioon mõlemal 5q11.2 – 5q13.3)

1. tüüp (infantiilne SMA, SMA1 ehk Werdnig'i-Hoffmann'i haigus, raskeim vorm). See haigus on euroopiisel rassist sageduselt teine väikelaste varast surma põhjustav haigus (tsüstilise fibroosi järel).

<http://omim.org/entry/253300>

2. tüüp (vahevorm ehk Dubowitz'i haigus);

<http://omim.org/entry/253550>

3. tüüp (juveniilne ehk Kugelberg'i-Welander'i haigus).

<http://omim.org/entry/253400>

4. tüüp (täiskasvanu vorm)

<http://omim.org/entry/271150>

Haiguse avaldumine erinevates populatsioonides on **1:6 000 – 1:20 000**.

Eestis on viimase 30 aasta jooksul diagnoositud see haigus 15 lapsel, sagedus seega ligikaudu **1:30 000**.

**5. Distaalne spinaalne lihasatroofia-1** (*distal spinal muscular atrophy*, DSMA1) on harvaesinev autosoomne retsessiivne lihashaigus, millele on iseloomulik respiratoorne düstress (hingamisraskused seoses diafragma kahjustusega). Defektne on geen *IGHMBP2* (lokalisatsioon 11q13.3), mis kodeerib valku nimega **immunoglobuliini Mu (piirkonnaga) seostuv valk 2** (*immunoglobulin mu-binding protein 2*). See ensüüm helikaasi tüüpi regulaatorvalk seostub immunoglobuliini geeni Mu piirkonnaga ja on transkriptsiooni regulaatoriks. Geen on leitud üle 60 erineva mutatsiooni, mis kõik on seotud selle lihashaigusega.

<http://omim.org/entry/604320>

<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IGHMBP2>

**6. Kongenitaalne lihasdüstroofia** on harvaesinev, heterogeenne autosoomne retsessiivne lapseas algav kaasasündinud lihasdüstroofia. Seda haigusgruppi jaotatakse jämedalt kliinilistele andmetele toetudes kas minimaalse või väljendunud kesknärvisüsteemi haaratusega kulgevaks haiguseks. Sagedus maailmas **7:1 000 000**.

Kesknärvisüsteemi vähe haaravate vormide korral on prognoos parem, intellektuaalne võimekus eakohane ja haigus on aeglase stabiilse kliinilise kuluga.

Lihaskude ekstratsellulaarse maatriksi olulise komponendi heterotrimeerse valgu **laminiini** ühe ahela (alfa-2 ahela) vaegus põhjustab minimaalse kesknärvisüsteemi haaratusega kulgevat lihashaigust. Geeni *LAMA2* lokalisatsioon on 6q22.33.

25%-50%-l haigusjuhtudest on vigane laminiin 211 molekul (varasem nimetus laminiin-2 ehk merosiin). On võimalikud ka olukorrad, kus defektseks laminiiniks on laminiin 221 (laminiin-4) või laminiin 213 (laminiin-12). Sagedus maailmas **3:1 000 000**.

Kongenitaalse lihasdüstroofia patsientidele on iseloomulik üldine lihasnõrkus, kusjuures säilib silmalihaste jõud. Kreatiinkinaasi sisaldus seerumis võib olla suurenenud erineval määral ning elektromüograafiline leid on normaalne.

Biopsial saadud proovitükis võib leida erinevaid patoloogilisi muutusi (lihaskiu suuruse muutusi, nekroosi, turses ja hüaliniseerunud kiude, liigset fibroosi ja rasvinfiltratsiooni).

<http://omim.org/entry/607855>

**7. Aspartüülglükooamiinuuria** on geeni *AGA* (lokalisatsioon 4q32-33) mutatsioonist põhjustatud haigus. Tegemist on lüsoosomaalse ladestushaigusega. Lüsoosomaalne ensüüm **glükooasparaginaas** (N-aspartüül-beeta-glükooaminidaas) on vigane ja lüsoosoomidesse kogunevad lammutamisele määratud glükooamiinid.

Iseloomulik on vaimne mahajäämus, lühike kael, lame nägu ja nina, perioodiline hüperaktiivsus, vakuoliseerunud lümfotsüüdid jne.

Soomes on avastatud selle haiguse kohalik (endeemne) variant *AGU<sub>Fin</sub>*, (*AGA*, asendus Cys163Ser), mida seni teistes maades ei ole leitud (uuriti ka eestlasi, marisid ja mordvalasi). Sellel haigusel on Soomes enamvähem sama sagedus kui fenüülketonuuriat teistes Euroopa riikides (mis Soomes puudub). Ida-Soomes on sageduseks **1:3 600**, kogu Soome kohta **1:26 000**. Peaaegu kõik uuritud haiged isikud (118/126) olid selle alleeli osas homosügootsed, heterosügootidel (8/126) avaldub defekt nõrgemalt. Tegemist on kahe lähestikuse asetusega aminohappe asendusega ensüümi molekulis, põhjuseks asendusmutatsioonid geenis.

<http://omim.org/entry/208400>

**8. Neuraminidaasi puudumine** (sialidoos, mukolipidoos) on haruldane **lüsoosomaalne ladestushaigus**. Mutatsioonid on geenis *NEU1* (lokalisatsioon 6p21), mis kodeerib **lüsoosomaalset** ensüümi **alfa-N-atsetüülneuraminidaas** (neuraminidaas, sialidaas)

Lüsoosoomid maksa Kupfferi rakkudes, lümfotsüütides, fibroblastides jne on täidetud osaliselt lammutatud sialüüloligüsahhariididega ja sialüülglükopeptiididega, tekivad nn inklusioonkehad. Haigusel on mitu erineva raskusega vormi. Sagedus USA-s on **1:250 000** vastasündinu kohta.

<http://omim.org/entry/256550>

**9. Kilpnäärme talitluse häired.** Terve rida autosoomseid retsessiivseid pärilikke haigusi on seotud kilpnäärme talitluse defektide, kilpnäärme-hormoonide puuduliku sünteesi ja joodi ainevahetuse defektidega. Enamus organismis ringlevast joodist on seotud kilpnäärmehormoonidesse türoksiini (T4) ja trijoodtüroniini (T3).

Kilpnäärme **alatalitus** (hüpotüroidism, kilpnäärmehormoonide tase veres madal) põhjustab arenguhäireid, vaimse ja füüsilise arengu aeglustumist, rasketel juhtudel vaimset alaarengut (kretinismi).

Kui kaasasündinud hüpötüroidsust ei hakata koheselt (esimestel elukuudel) hormoonraviga kompenseerima kujuneb raske vaimne ja füüsiline kahjustus. Hüpotüroidism on 80% juhtudest põhjustatud **kilpnäärme alaarengust**. Põhjuseks peetakse mutatsiooni organogeneesi juhtivas homeoosses geenis *PAX8* (lokalisatsioon 2q12-q14).

Põhjuseks võib olla ka hormoon **türeotropiini** puudumine (kilpnääret stimuleeriva hormooni puudumine ehk kaasasündinud kretinism, mutantne on geen *TSHB*, lokalisatsioon 1p13), häire türeoglobuliini sünteesis ja selle jodeerimises kilpnäärmes, viga kilpnäärmehormoonide retseptorite ehituses jne.

<http://omim.org/entry/218700>

**10. Hüpofosfataasia** on luukoe haigus, millel on mitmeid erineva raskusastmega vorme. Haigetel puudub või on defektne ensüüm **aluseline fosfataas** (geen *ALPL*, lokalisatsioon 1p36.1-p34). Defektne on just ensüümi aluseline fosfataas see vorm, mida on tavaliselt rohkelt luukoes, maksas ja neerus. See ensüüm on oluline luukoe mineraliseerumisel ja hammaste arengus. Defekti sagedus **1:100 000**.

Haigusel on mitmeid erineva sümptomaatika ja kuluga vorme. Kergemal juhul ei asendu piimahambad pärishammastega, rakematel juhtudel põhjustab defekt varajast surma.

<http://omim.org/entry/171760>

#### 4.1.5. GEENIDE SUGULIITELISE PÄRANDUMISE ISEÄRASUSED

**Suguliitelisteks geenideks** nimetatakse X-kromosoomis olevaid gene, millel ei ole partnereid Y-kromosoomis. Seetõttu on genotüübid nende geenide osas eri sugupooltel erinevad.

**Heterogameetne** sugupool (mehed) on **hemisügootne** (poolsügootne), st esineb geeni üks või teine alleel, mitte aga alleelide paar. Heterogameetse soo esindajatel on suguliitelised geenid paaritud, need on päritud vastassoost vanemalt (emalt) ja pärandatakse omakorda vastassoost järglasele (tütrele).

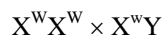
**Homogameetse** soo esindajatel (naised) on suguliitelised geenid paarilised (2 alleeli).

**Suguliitelisel pärandumisel on järgmised iseärasused:**

**1. tunnuste jagunemine eri soost järglaste hulgas on erinev, st lahknemine oleneb järglaste soost.**

Näide: ristati äädikakärbse (*Drosophila*) puhtaid liine:

P: emased: punased silmad × isased: valged silmad (mutant).



F<sub>1</sub>-põlvkonnas saadi eri sugu järglasi võrdselt, seejuures kõigil olid punased silmad (dominantne tunnusevariant); seega vastavalt Mendeli I seadusele.

Järglaste genotüübid olid: X<sup>W</sup>X<sup>w</sup> ja X<sup>W</sup>Y, neid ristati omavahel,

F<sub>2</sub> põlvkonnas oli:

**emaste** hulgas 50% kärbeid genotüübiga X<sup>W</sup>X<sup>W</sup> ja 50% genotüübiga X<sup>W</sup>X<sup>w</sup>, seega kõigil olid **punased** silmad;

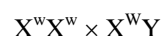
**isaste** hulgas 50% genotüübiga X<sup>W</sup>Y (punaste silmadega) ja 50% genotüübiga X<sup>w</sup>Y (valgete silmadega).

Seega, üldiselt oli tunnuse lahknemine järglaskonnas suhtarvuga 3:1 (nagu võis oodata), kuid kui lahknemist vaadelda eraldi eri sugupoolte osas, siis osutus lahknemine olevat ebatüüpiline (ei tohiks nii olla, sest mende-leerumise puhul pole sootunnusel tähtsust).

**2. lahknemine võib toimuda juba esimeses järglaspõlvkonnas (F<sub>1</sub>).**

Näide: ristati äädikakärbse puhtaid liine, seejuures valiti vanemad

P: emased (valged silmad) × isased (punased silmad) :



F<sub>1</sub>-põlvkonnas saadi (suhtes 1:1) punaste silmadega emaseid (X<sup>W</sup>X<sup>w</sup>) ja valgesilmseid isaseid (X<sup>w</sup>Y); tunnus "liigub" isalt tütrele ja emalt pojale; seda nim kriss-kross-pärandumiseks ehk **ristpärandumiseks**.

**3. retsiprooksed ristamised (sellised, mis ei sõltu sellest, kas dominantse tunnuse kandjaks on isa või ema) ei ole võrdväärised.** (Võrrelge eelmisi näiteid sellest vaatepunktist).

#### 4.1.6. MONOGEENSED SUGULIITELISED INIMESE PÄRILIKUD HAIGUSED

Inimese X- ja Y-kromosoomidel on **homoloogilised** ja **mittehomoloogilised** alad. Ühises, st homoloogilises alas asetsevad geenid päranduvad samade reeglite järgi, nagu autosoomsetes kromosoomides paiknevad geenid (mendeleeruvad). Selliseid geene nimetatakse ka **pseudo-autosoomseteks**. Sugukromosoomide mittehomoloogilistes alades paiknevad geenid päranduvad aga erilise suguliitelise pärandumise reeglite järgi.

Kõigepealt mõned näited haigustest, mida põhjustavad defektsed geenid paiknevad sugukromosoomide **homoloogilises** alades.

X- ja Y-kromosoom sisaldavad ühiseid ehk homoloogilisi alasid PAR1 ja PAR2 (*homological pseudoautosomal regions*). PAR1 ala paikneb X- ja Y-kromosoomide lühikeste õlgade otstes (lokalisatsioon on Xp22 ja Yp11, suurus 2,6 Mnp). PAR2 ala paikneb X- ja Y-kromosoomide pikkade õlgade otstes (lokalisatsioon Xq ja Yq, suurus 320 knp). Meioosi ajal toimub nende alade konjugatsioon (krossing-over). Häireid sugukromosoomide konjugatsioonil meestel (eriti PAR1 osas) seostatakse hilisema azoospermiaga.

Homoloogiliste alade geenide defektsus avaldub päriliku haigusena. Muteerunud ehk defektsed geenide vormid on nende geenide nõrgemad ehk **retsessiivsed alleelid**. Haiguse avaldumiseks peab laps olema saanud defektse retsessiivse alleeli nii isalt kui emalt.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Pseudoautosomal\\_region](http://en.wikipedia.org/wiki/Pseudoautosomal_region)

**1. Lühikese kasvuga** seostub geen *SHOX*. Geeni nimetus on “pseudoautosoomne homeoboksisaldav osteogeenne geen”, lokaliseerub see Xpter-p22.32. Geen kodeerib transkriptsioonifaktorit, mis on aktiivne embrüonaalse arengu ajal osteogeensetes rakkudes. Selle geeni defektiga seostatakse ka Turner'i sündroomiga (45, X0) naiste lühikest kasvu. Lisaks arvatakse, et selle geeni aktiivsus naistel sõltub “geenidoosist” (kas üks või kaks X-kromosoomi selle geeniga).

<http://omim.org/entry/312865>

**2. Hodgkin'i lümfoom** on põhjustatud mutatsioonist geenis *KLHDC8B* (lokalisatsioon 3p21.31). Tegemist on teatava **lümfiõlmede kasvajaga**. Sagedasti kaasneb selle haigusega skeleti väärareng (Leri-Weill'i düskondroosteos), mille põhjuseks on mutatsioon geenis *SHOX* (lokalisatsioon Xpter-p22.32).

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list\\_uids=236000](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list_uids=236000)

<http://omim.org/entry/300221>

**3. Kõhremoodustumishäire** (kondrodüsplaasia, täpjas vorm) on põhjustatud vigasest geenist *CDPX1* (lokalisatsioon Xp22.3), mis vastutab Golgi aparraadi ensüümi **arüülsulfataas E** eest.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list\\_uids=302950](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list_uids=302950)

<http://omim.org/entry/302950>

**4. Ihtüoos** (X-liiteline) ehk **steroidsulfataasi puudumine** on määratud geeni *STS* poolt (lokalisatsioon Xp22.31), mis kodeerib endoplasmaatilises retiikulumis ensüümi **steroidsulfataas**. See ihtüoosi vorm erineb histoloogiliselt tavalisest autosoomsest dominantsest soomustõvest (kalanahksusest).

<http://omim.org/entry/308100>

**Tõeliselt suguliitelised pärilikud haigused** - defekti põhjustav geen (täpsemalt tema **retsessiivne** alleel) asub **X-kromosoomi mittehomoloogilises** alas. Üldiselt avalduvad sellised defektid poisslastel, kes saavad vastava geeni retsessiivse alleeli koos X-kromosoomiga oma emalt (kellel endal defekt ei pruugi avalduda, ta on nn defekti varjatud kandja). Defektne geenivorm pärandub emalt pojale ja sellelt omakorda oma tütrele - seda tuntakse kui **kriss-kross pärandumist**.

Tüüpilist (oodatavat) pärandumist segavaks teguriks on siingi **genoomne imprinting**. Seetõttu avaldub defekt tüüpilise selgusega **hemisügootsetel meestel** ( $X^aY$ ), kuid võib nõrgemas vormis avalduda ka **heterosügootsetel naistel** ( $X^AX^a$ ).

**1. Hemofiilia A** – vere hüübimisfaktor VIII tase veres on (haigetel meestel) 0-20% normist, mis põhjustabki verehüübimatust. Kaasnevad lihastesisesed ja nahasisesed verevalumid.

Heterosügootsetel naistel võib faktor VIII tase olla genoomse imprintingu tõttu langenud *ca* 50%.

See defekt oli ulatuslikult levinud Euroopa kuningakodades. Mutatsioon tekkis Inglise kuningannal Victoria'1, selle kandjaid oli Saksamaal, Hispaanias, Venemaal (bolševike poolt tapetud troonipärija Aleksei).

Hemofiilia A esineb populatsioonides keskmise sagedusega **1:5 000 – 1:10 000**.

180 kb pikkune **hüübimisfaktor VIII** geen *F8* asub X-kromosoomi pikas õlas (Xq28) ja koosneb 26 eksonist, mis kodeerivad 9 kb mRNA ja sellele vastava 265 kDa polüpeptiidi sünteesi.

Hemofiilia A mutatsioonide registrisse on kantud sadu erinevaid geenidefekte, mis põhjustavad selle haiguse erinevaid vorme. Eestis oli aastaks 2003 diagnoositud 34 hemofiilia A haiget, nendest 22 põdes rasket hemofiiliat, 8 keskmist hemofiiliat ja 4 kergemat hemofiiliat. Defekti avaldumise sagedus Eesti populatsioonis oli arvutuslikult **1:30 000**.

<http://omim.org/entry/306700>

**2. Hemofiilia B** - põhjustatud **hüübimisfaktor IX** alanenud tasemest (nn plasma tromboplastiinne komponent), kahjulik toime avaldub nõrgemini kui hemofiilia A puhul. Hüübimisfaktor IX geen *F9* paikneb Xq27.1-q27.2.

<http://omim.org/entry/306900>

### **3. Värvipimeduse vormid.**

Inimese värvustaju on trikromaatiline, st värvide tajumiseks on vajalik kolme tüüpi nägemispigmentide olemasolu, need on nn punane pigment (maksimaalne tundlikkus valguse lainepikkusele 560 nm), roheline pigment (96% ulatuses identne punase pigmendiga, maksimaalne tundlikkus lainepikkusele 530 nm) ja sinine pigment (43% ulatuses identne punase pigmendiga, maksimaalne tundlikkus lainepikkusele 420 nm).

Värvustundlikud nägemispigmentid paiknevad võrkkesta retseptoorsetes rakkudes (3 tüüpi **kolvikestes**).

**Värvipimedusel** on palju erineva raskusastmega ja erineva tekkepõhjusega vorme.

**Monokromaatilise** nägemise puhul inimene värvusi ei taju. Üheks põhjuseks võib olla kolvikeste puudumine.

**Dikromaatilise** värvustaju puhul on inimesel ainult kahte tüüpi kolvikesi: **protanoopia** ehk "puna-pimeduse" puhul sinise ja rohelise pigmendiga, **deuteranoopia** ehk "rohe-pimeduse" puhul sinise ja punase pigmendiga (seda tuntakse ka kui **daltonismi**).



**Osalisel värvipimedusel** ehk **trikromaatilise värvitaju hälb** (anomaalia) on mitu vormi.

**Protanomaalia** - isikud ei taju õigesti spektri punase värvi alatoone; avaldub erineval määral, kuid nii meestel (**1%**) kui ka naistel (**0,01%**). Defekti määrav geen *OPNILW* (lokalisatsioon Xq28) määrab kolvikestes punase pigmendi sünteesi.

**Deutanomaalia** - isikud ei taju rohelisi toone õigesti; meestel, kes üldiselt rohelist värvi tajuvad, on hälve selles, et nad kas

a) ei taju lainepikkust 515 nm või

b) ei taju lainepikkust 525 nm.

Defekti määrav geen *OPNIMW* (lokalisatsioon Xq28) määrab kolvikestes rohelise pigmendi sünteesi. See geen on kordistunud ja tandeemse asetusega. Aktiivne on selles tandemis ainult üks geen. Defekti keskmine sagedus erinevates populatsioonides on meestel 6% ja naistel 0,4%. Deutanomaalia esinemissagedus on Euroopa populatsioonides (k.a Eesti populatsioon) aga samuti ka USA-s europiidsete meeste (ingl *caucasian*) hulgas, ligi **8%**.

**Tritanomaalia** – sinise värvi tajumatus, sagedus nii meestel kui naistel **0,01%**. Geen *OPNISW* paikneb 7. kromosoomis (7q32.1). Raskem vorm on **tritanoopia**.

<http://omim.org/entry/303900>

<http://omim.org/entry/303800>

<http://omim.org/entry/613522>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Color\\_blindness](http://en.wikipedia.org/wiki/Color_blindness)

**4. Duchenne'i lihasdüstroofia** (*Duchenne muscular dystrophy*, DMD) on põhjustatud geeni *DMD* (lokalisatsioon Xp21.2) mutatsioonidest. See geen määrab omapärase **lihasvalgu düstrofiini** sünteesi (M=427 kD), mis tervete inimeste skeletilihase kogu lihasvalgust moodustab vaid ca 0,001-0,002% ja mis asetseb lihasrakkude plasmamembraanide sisepinnal (eeldatavasti on üheks funktsiooniks lihasraku tsütoskeleti aktiinifilamentide sidumine plasmamembraaniga). Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsientidel (poistel) puudub see valk kas täiesti või on väiksema molekulmassiga. Haigus avaldub kergemas vormis ka heterosügootsetel naistel.

DMD-patsientidel kujuneb lapseas progresseeruv lihaste düstroofia (eeskätt jalgade lihastes). 12 aasta vanuselt on enamus võimelised liikuma ainult ratastoolis. Sellega kaasnevad kontraktuurid ja küfoskolioos. Keskmine IQ on 85. Surm saabub tavaliselt kolmandas eluküm- nendis hingamispuudulikkuse ja infektsiooni tõttu. Teistest organsüsteemidest võib kahjustuda südamerütusjuhtesüsteem, samuti võib esineda soolestiku pseudo-obstruktsiooni kliiniline pilt.

Seerumi kõrge kreatiinfosfokinaasi tase on üheks haiguse tunnuseks (viitab lihasrakkude plasmamembraani kahjustusele, tsütoplasma valgud pääsevad lihasrakust välja). Sagedus populatsioonides keskmiselt **1:3 000** poisi kohta.

**Eestis** on sageduseks hinnatud **1:8 000**.

Mõnevõrra kergema lihasdüstroofia vormi, nn **Becker'i lihasdüstroofia** (*Becker muscular dystrophy*, BMD) puhul, mis avaldub nii poistel kui ka heterosügootsetel naistel, on valk **düstrofiin** küll olemas, kuid väiksema molekulmassiga valguvormi osatähtsus on suhteliselt suur. Patsientidel esineb samasugune puusa- ja õlavöötme nõrkus, säärtede hüpertroofia ja kalduvus kõndida varvastel. Enamus haigeid on võimelised kõndima kuni 16. eluaastani. BMD puhul ei ole vaimne mahajäämus nii iseloomulik. Kalduvus kontraktuuride tekkeks on väiksem ja luulised deformatsioonid on vähem väljendunud kui DMD puhul.

Sagedus **1:25 000**.

<http://omim.org/entry/310200>

**5. Emery-Dreifuss'i lihasdüstroofia-1** on X-liiteline lihahaigus, mis tavaliselt ilmneb esimeses või teises eluküm- nendis. Haigust põhjustav defektne geen *EMD* (lokalisatsioon Xq28) kodeerib valku **emeriin**.



Valk emeriin paikneb skeleti-, südame- ja silelihaste tuumakattes ning tema funktsioon on seni selgusetu. Südamelihases paikneb emeriin ka rakkusid ühendavas läikevöödis. Emeriini puudumisega läikevöötidest seletatakse südame erutusjuhtesüsteemi defektsust.

Kliiniliselt iseloomustab haigust skapulo-humero-peroneaalsete lihaste nõrkus ja kõhetumine, varakult väljenduvad kontraktuurid õlas, kaela tagumise grupi lihastes ja Achilleuse kõõluses. Nõrkus on aeglaselt progresseeruv. Tavalised on südame juhtehäired, ning nii haigetel kui haiguskandjatel on esinenud äkksurma. Haiguse progresseerudes võivad ilmuda ka teised arütmiaid, nagu atriaalne fibrillatsioon, bradükardia, ventrikulaarne arütmia.

Naissoost haiguskandjatel esineb skeletilihaste nõrkust ja kontraktuure harva.

Diagnoos põhineb kliinilisel pildil, lihasnõrkuse lokaliseerimisel, kontraktuuride esinemisel ning südame erutusjuhte defektil. Lihasbiopsia ei näita patogeenseid muutusi.

<http://omim.org/entry/310300>

**6. Mukopolüsahharidoos tüüp II** (varasem nimetus Hunter'i sündroom). on ensüümpaatia, põhjuseks **lüsosomaalse** ensüümi **iduronaatsulfaadi sulfataasi** defektsus. Haiguse põhjuseks on mutatsioonid geenis *IDS* (lokaliseeritud Xq28), mis põhjustavad intronite pikkuse muutumist ja see omakorda annab alternatiivsel splaissingul erinevaid (defektseid) mRNA molekule.

Näiteks:

- a) asendusmutatsioon positsioonis 135, AAA→AGA, Lys→Arg, annab tüüpilise raske vormi, mis on letaalse kuluga juba lapseas;
- b) sama positsioonis 86, CCG→CGC, Pro→Arg, füüsiline ja vaimne puudulikkus, eluiga lühenenud;
- c) sama positsioonis 221, CUG→CCG, Leu→Pro, keskmise raskusega haiguse vorm;
- d) sama positsioonis 422, UGC→GGC, Cys→Gly, pehme vorm, normaalne intelligentsus.

Lisaks asendusmutatsioonidele on leitud rida deletsioonidel põhinevaid (60% haigetest) ja teistel mutatsioonitüüpidel põhinevaid vorme. Seda haigust on käsitletud ka kui erinevast genoomsest imprintingust põhjustatud eri vormidega haigust.

Sagedus populatsioonides on **1:3 000 - 1:5 000**. Saksamaal avastatakse keskmiselt 52 patsienti aastas, seega Eestis võiks eeldatavalt avastada 2-5 patsienti aastas.

<http://omim.org/entry/309900?search=Hunter&highlight=hunter>

**7. Testikulaarne feminisatsioon** (androgeense tundlikkuse puudumise sündroom) on meheliku sugulise ja kehalise arengu häire, mille põhjuseks on rakkudes **retseptorite** puudumine steroidsetele androgeensetele ehk meessuguhormoonidele.

XY-genotüübiga isikul kujuneb seetõttu arengu käigus naiselik kehaehitus (naise välised suguelundid, umbne tupp, emakas puudub, rinnanäärmed), psüühika ja käitumistüüp. Testised paiknevad kõhuõõnes.

Heterosügootsetel naistel avaldub vaid eriti nõrgas karvkatte arengus. Geen *AR* mis kodeerib androgeenide retseptorit lokaliseerub Xq11-q12.

Defekt on üliharuldane. Sagedus populatsioonis on **1:65 000** vastündinud poisslapse kohta.

<http://omim.org/entry/300068>

**8. Hüperammoneemia ornitiini transkarbamülaasi puudumise tõttu.**

Haigus on põhjustatud mutatsioonist geenis *OTC* (lokaliseeritud Xp21.1), mis kodeerib ensüümi **ornitiini karbamüültransferaasi**.

Haigus on leevendatav spetsiaalse dieediga (madala valgusisaldusega, samas kõrgendatud aminohappe arginiini sisaldusega).

Haigus on üliharuldane, näiteks Jaapanis on defekti sagedus **1:80 000**.

<http://omim.org/entry/311250>

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list\\_uids=311250](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=OMIM&dopt=Detailed&tmpl=dispomimTemplate&list_uids=311250)

**X-kromosoomi mittehomoloogilises alas** paiknevate geenide **dominantsetest alleelidest** põhjustatud pärilikud haigused on üldiselt väga haruldased.

Kui poisslapsel puudub X-kromosoomis geeni **normaalne dominantne alleel** (ja mutatsiooni tulemusena tekkinud vigane alleel on dominantse loomusega), siis reeglina põhjustab selline defekt **embrüo, loote või vastsündinu hukkumist**.

Sellist pärandumistüüpi nimetatakse ka **meestele letaalseks X-liiteliseks dominantseks pärilikkuseks**.

Samuti ei eksisteeri selle geeni osas homosügootseid naisi. Eluvõimelised on ainult antud geeni osas heterosügootsed naised, kellel defektne geeni vorm on epigeneetiliselt vaigistatud. Sellistelt emadelt saavadki poisslapsed endale vigase dominantse alleeli.

**1. Martin-Bell'i sündroom** (*fragile X mental retardation syndrome*), X-kromosoomi fragiilsus ehk fraX-sündroom on **üldse kõige sagedasem päriliku vaimse mahajäämuse vorm**.

Sündroomi sagedus meestel on erinevates populatsioonides 1:1 000 – 1:6 000 (keskmiselt **1:4 000**). Fragiilse X sündroomi sagedus naistel on ligikaudu poole väiksem kui meestel (keskmiselt **1:8 000**). Vaimne mahajäämus on neil vähem väljendunud kui meestel ja erilised füüsilised tunnused puuduvad.

X-kromosoomi fragiilsait avaldub tsütogeneetiliselt kui mittevärvunud ala (tühik, ingl *gap*) X-kromosoomi pika õla distaalses osas vähestes (10-30%) rakkudes, ja sedagi juhul, kui rakke kasvatatakse eritingimustes (foolhappe defitsiidiga söötmes, mis viib tumidulaadi süntetaasi inhibeerimisele).

Pikka aega käsitleti Martin-Bell'i sündroomi kui kromosoommutatsiooni. Tänapäeval on teada, et tegemist on ühe geeni (*FMRI*, lokalisatsioon Xq27.3) mutatsiooniga (duplikatsiooniga). Geen kodeerib **mRNA-ga seostuvat valku FMRP**, tekkiv mRNP on vajalik molekulide transpordiks tuumast tsütoplasmasse ja seostumiseks ribosoomiga.

FraX sündroomi puhul sisaldab geeni *FMRI* esimene ekson liigpalju trinukleotiidseid (-CGG-) kordusi. Kui normaalses *FMRI* geenis on CGG-kordusi 6-54, siis haigetel on neid üle 230. Kui CGG-kordusi on 54–230, siis sellist olukorda nimetatakse premutatsiooniliseks seisundiks. Nendel inimestel haigus tüüpilises vormis ei avaldu, küll on aga suurem tõenäosus, et nende järglaste hulgas on haigeid isikuid.

<http://omim.org/entry/300624>

**2. Rett'i sündroom** on vaadeldav kui X-liiteline dominantne tunnus, mis on tekkinud kui *de novo* mutatsioon. Sellisel juhul on muteerunud geen *MECP2* (lokalisatsioon Xq28), mis kodeerib teisi geene reguleerivat valku **metüül-CpG-seostuv valk 2**. See on vajalik neuronite normaalseks arenguks. Tegemist on progresseeruva neuroloogilise haigusega. Haigetele on iseloomulik vaimne mahajäämus, puudulik kõne, koordinatsioonihäired, väike pea, ebaharilikud käte liigutused. Enamus haigeid on naissoost. Poisslapsed ei ela üle 2 aasta vanuseks.

Sagedus on **1:15 000–1:20 000**.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Rett\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Rett_syndrome)

**3. Rahhiit**, vitamiin D resistentne, X-liiteline dominantne ehk **hüpofosfateemia**. Geen *HPDRI* (lokalisatsioon Xp22.2-p22.1) kodeerib ensüümi **endopeptidaas**, mis lammutab rakkudes peptiidhormoone. Haigusele on iseloomulik kasvupeetus, luude rahhiitsed kahjustused, luudepehmuus (osteomalaatsia), fosfaatide liigmadal tase veres (hüpofosfateemia), neerudes fosfaatide tagasiimendumise häire, vitamiin D sünteesi häire. Täiskasvanutel kujuneb kõhrede luustumise tõttu liigesejäikus (liigesekokkukasve, anküloos) suurtes liigestes ja lülisambas.

Sagedus *ca* **1:20 000**, sagedasem mõnedes araabia nomaadide suguharudes.

<http://omim.org/entry/307800>

**4. Hammaste puudumine** (X-liiteline dominantne) on määratud geeni *EDAI* (lokalisatsioon Xq12-q13.1), mis kodeerib valku **ektodüsplasiin A**. See valk paikneb plasmamembraanis, omab kontakte tsütoskeleti elementidega ja arvatakse osalevat ektodermi derivaatide kujundamises. Haigus avaldub meestel tugevamini, naistel nõrgemini.  
<http://omim.org/entry/313500>

**5. Amelogenesis imperfecta**, X-liiteline, tüüp 1E (ka *amelogenesis imperfecta*, **hambaemali vaegmoodustumus**, hüpoplaasia) puhul on hambaemal normaalse tugevusega kuid liiga õhuke. Geen *AMG* (lokalisatsioon Xp22.3-p22.1) määrab valgu **amelogeniin** sünteesi (90% emaili orgaanilisest ainest, sünteesitakse ameloblastide poolt).  
<http://omim.org/entry/301200>

**6. Koldeline naha hüpoplaasia** (ingl *focal dermal hypoplasia*) ehk Goltz-Gorlin'i sündroom on naha, juuste, hammaste ja küünte arenguhäire. Nahk on kohati õhem (nahahaavandid), hambad on vaid osaliselt kujunenud, juuksed puuduvad lapiti, küüned on ebanormaalsed, lisaks võivad esineda skeleti ja silmade väärarengud. Hambad on vale kujuga, vale asetusega või puuduvad, email on kujunenud vaid osaliselt. Haiged on ainult tüdrukud (poisid hukuvad). Tegemist on mutatsiooniga lookuses Xp22.3.  
<http://omim.org/entry/305600>

**7. Ihtüoos**, X-liiteline dominantne vorm. Vähestel ellujäänud defekti omanikel on tuvastatud Conradi-Hunermann'i sündroom (kondrodüsplaasia, vigane on geen mis määrab ensüümi **3-beeta-hüdroksüsteroid-delta-isomeraasi aktiivsuse**).  
<http://omim.org/entry/300205>

**8. Glükogeeni ladestushaigus** (glükogenoos vorm VIII) põhjuseks on muteerunud geen *PHKA2* (lokalisatsioon Xp22.2-p22.1), mis kodeerib (eeskätt maksas) ensüümi **ATP fosfotransferaas**. See on üheks kõige väiksema kahjulikkusega glükogenoosi vormiks. Haigetele lastele on iseloomulik kasvu mahajäämus, maksa suurenemine, hüperkolesteroleemia, hüpertriiglütserideemia, glutamaadi transaminaaside kõrge tase vereseerumis. Täiskasvanul need nähud kaovad.  
<http://omim.org/entry/30600>

**9. Aicardi sündroom** on haruldane silmade (soonkesta ja vikerkesta) ning aju kahjustus. Esineb ainult naistel (poisid hukuvad). Haiged on kas juba sündides pimedad või jäävad lapseas pimedaks. Vaimne mahajäämus on varieeruv keskmisest tugevani. Geeni *AIC* lokalisatsioon on Xp22.3.  
Üliharuldane, kogu maailmas kirjeldatud ca 500 juhtumit.  
<http://omim.org/entry/304050>

**10. Charcot´-Marie´-Tooth´i haigus** on perifeerse närvisüsteemi haigus ja omab erinevaid vorme, mis päranduvad erinevate pärandumistüüpide järgi.  
**Suguliiteline vorm** on põhjustatud defektist geenis *CX32* (lokalisatsioon Xq13.1) , mis kodeerib rakkusid ühendavates aukliidustes valku **konneksiin**. Konneksiin on vajalik ka närvisüsteemis, kus ta moodustab tunneleid närvide müeliinkesta kihtide vahel.  
<http://omim.org/entry/302800>

**Y-kromosoomi mittehomoogilises alas** võib samuti leiduda geene, mille defektsed alleelid põhjustavad defekte. Päranduvad need loomulikult vaid meesliini pidi.

**1. Aurikulaarne hüpertrihoos** (kõrvalestade liigkarvasus) on määratud geeni *HEY* (lokalisatsioon Yq) poolt. Seda omapärast tunnust on leitud nii Euroopas, Indias kui ka Hiinas.  
<http://omim.org/entry/425500>

**2. Spermatogeneesi häire**, mittesulgumuslik (mitteobstruktiivne) ehk Y-liiteline azoospermia. Defekt on põhjustatud geenmutatsioonidest (deletsioonidest) Y-kromosoomis.

Üheks selliseks geeniks on *USP9Y* (lokalisatsioon Yq11.2), mis kodeerib ensüümi **ubikvitiin-spetsiifiline proteaas-9**.

Geen paikneb Y-kromosoomi piirkonnas, mis kannab nimetust azoospermia faktor (AZF). Piirkond jaotub kolmeks alaks: AZFa, AZFb ja AZFc. Meestel, kellel on diagnoositud oligozoospermia või azoospermia on reeglina tsütoloogiliselt normaalsed kromosoomid, kuid neil on mikrodeletsioone AZF-piirkonnas.

<http://omim.org/entry/415000>

**Mehepoolse viljatuse molekulaargeneetilised põhjused** on tegelikult väga mitmekesised.

Oligozoospermia ja azoospermia põhjusteks on mutatsioonid nii mittesugukromosoomides kui ka sugukromosoomides.

**Mittesugukromosoomides** on meeste lastetuse põhjustena tuvastatud mutatsioonid näiteks järgmistes geenides (loetelu ei ole täielik):

- 1. kromosoomi osas – aspermiogeneesi faktori geen *ASG* ja erütrotsüütide membraanivalgu 4.1 geen;
- 2. kromosoomi osas – folliikuleid stimuleeriva hormooni retseptori geen *FSHR*;
- 3. kromosoomi osas – azoospermia geen *DAZL*;
- 7. kromosoomi osas – seemnejuha kaasasündinud bilateraalse aplaasiaga seotud geenid ja tsüstilise fibroosiga seotud geenid;
- 15. kromosoomi osas – Bloomi sündroomi geen *BLM*.

**X-kromosoomi** geenide mutatsioonidega on meeste lastetus, sealhulgas oligozoospermia ja azoospermia, seostatud järgmiste geenide osas:

- androgeeni retseptori geen,
- X-seoselise RNA-seostumisjärjestuse-valgu geen *RBM3*;
- spermatogeneesi seiskamise geen,
- XX-mehe sündroomi geen,

**Y-kromosoomis** asuvate geenide mutatsioonide poolt esile kutsutud mehepoolset viljatust seostatakse järgmiste geenidega selles kromosoomis:

- azoospermia faktorite geenid *AZF1*, *AZF2*;
- deletsioonidest põhjustatud azoospermia vormidega seotud geenirühm *DAZ*;
- geen *DBU*;
- geenid *RBMY1A1* ja *RBM2* (*RNA-binding motif protein*);
- ubikvitiin-spetsiifilise proteaas-9 geen *USP9Y*;
- koesobivuse Y-antigeeni geen *HY*.

Eestis pöördub androloogi poole aastas umbes 30-60 azoospermset või sügava oligozoospermia all kannatavat meest.

**Steriilsus** on üks loodusliku valiku avaldumisvorme ja on igati normaalne, kui selliste mutatsioonide kandjad ei saa lapsi. **Defektsete geenide levitamine järglaskonna populatsioonis meditsiiniliste meetodite abil** (IVF ehk *in vitro* fertilisatsioon, IVF ja intratsütoplasmaatiline spermis sisestamine ootsüüti ehk ICSI jne) **ei ole bioloogiliselt põhjendatud**.

## 4.2. SUGUPOOLEGA PIIRATUD TUNNUSTE PÄRANDUMINE

Suguliitelisi tunnuseid ei tohi ära segada **sugupoolega piiratud tunnustega ehk soost sõltuvate tunnustega**. Viimased määratakse ära geenide poolt, mille avaldumine sõltub suguhormoonidest, nende fenotüübiline efekt on seega piiratud ühe või teise sugupoolega (nt sekundaarsed sugutunnused). Neid määravad geenid pole ise bioloogilise soo määramisega seotud ja asuvad tavaliselt autosoomides, olles ühised mõlemale sugupoolele.

Sugupoolega piiratud tunnused avalduvad vaid ühel sugupoolel, tunnused sõltuvad niisiis järglaste soost ja/või esinevad eri sugude puhul erineva sagedusega. Soost sõltuv tunnus (nt kiilaspäisus) on meestel dominantne, naistel retsessiivne.

## 4.3. PENETRANTSUS JA EKSPRESSIIVSUS

**Penetrantsus** - tavaliselt kvaliteeditaseme hinnang isendil (kas tunnus avaldub või ei avaldu, hinnang "on" - "ei ole").

**Ekspressiivsus** - tavaliselt kvantitatiivse külje hinnang isendil (kuivõrd intensiivselt tunnus avaldub, kas 0%, 25%...80%...100%, hinnang "vähem" - "rohkem").

Need mõisted võttis kasutusele vene geneetik N. Timofejev-Ressovski, kes hiljem hakkas neid kasutama ka teises ("vääras") tähenduses, laiendades neid populatsioonidele: penetrantsus: avaldunud mutatsiooniga isendite protsent populatsioonis (seega kvantitatiivne hinnang, analoogiline hinnanguga "vähem"- "rohkem");

ekspressiivsus:

- mutatsiooni avaldumise aste konkreetsel isendil, see võib varieeruda vahemikus 0-100, aga ka väärtusskaalas minimaalne-maksimaalne., seega samuti kvantitatiivne hinnang, "vähem" - "rohkem";
- isendite arv (või ka protsent) populatsioonis, kellel mutatsioon (tunnus) avaldub maksimaalse tugevusega (kvaliteedi hinnang, "on" - "ei ole" tasemel).

(Kontrollimiseks vaata venekeelne õpik: A.S.Severtsov: "Osnovõ teorii evoljutsii", MGU, 1987).

W.Lentz (1983) defineerib nii:

**penetrantsus** - tunnuse avaldumine selgelt (kõigil järglastel, 100-protsendiliselt) või avaldumine hindamissüsteemis "avaldu" - "ei avaldu", (mitteavaldumise põhjuseks võib olla nt geenide vastastikune toime).

**ekspressiivsus** - tunnuse avaldumise kvantitatiivne külg olukordades, kus dominantne patoloogiline tunnusevarianti kujundav alleel on siiski teataval määral mõjutatav terve, kuigi retsessiivse, alleeli poolt.

## 4.4. EPIGENEETILINE GEENIDE AVALDUMISE MÕJUTAMINE. IMPRINTINGU NÄHTUS GENEETIKAS

Geenide avaldumist (ekspressiooni) võivad lisaks klassikalistele põhjustele (alleelide omavahelised toimed, geenide omavahelised toimed) mõjutada ka nn **epigeneetilised mehhanismid**.

Viimastel aastakümnetel on palju uuritud selliseid epigeneetilisi mehhanisme nagu histoonide keemiline modifitseerimine (metüleerimine, atsetüülimine, fosforüülimine). Neid nähtusi nimetatakse sageli ka **imprintinguks**. Histooneid pole ainult kromosoomide DNA pakkimismaterjal, vaid ka oluline regulatoorne ehk funktsionaalne komponent.

Imprintingu puhul eristatakse:

- genoomset imprintingut (ehk genoomi imprintingut),
- kromosoomi imprintingut;
- kromosoomipiirkonna imprintingut.

**Histoonide keemiline modifitseerimine** mõjutab DNA pakkimistaset ja RNA sünteesi võimalikkust.

- Histoonide **atsetüülimine** neutraliseerib aminohapete Lys ja Arg “+” laenguid (eeskätt histoonis H3, positsioonis 9 ja positsioonis 27) ja aktiveerib transkriptsiooni, kuna DNA eemaldub nukleosoomi pinnalt ja saab võimalikuks transkriptsioonifaktorite ja ensüümide seostumine DNA-ga.
- Histoonide **metüleerimine**, mis neutraliseerib Lys “+”-laenguid, inhibeerib transkriptsiooni.
- Histoonide **fosforüülimine** teeb kromosoominiidi kompaktsemaks (tekib 300 nm ehitustase) ja kromosoom hakkab kondenseeruma (see juhtub enne mitoosi).

Teiseks võimaluseks on **DNA enda keemiline modifitseerimine**. DNA tsütosiin-nukleotiidide **metüleerimine** takistab transkriptsioonifaktorite kinnitumist ja RNA süntees (transkriptsioon) on alla surutud.

Viimastel aastatel on **genoomse imprintingu** (GI) mõiste kasutusele võetud näitamaks **geneetilise info valikulist ekspressiooni** (genoomi, kromosoomi, alleeli jne tasemel) sõltuvalt sellest, kas see geneetiline materjal pärineb isalt või emalt. Imprintitavate alade muster pannakse paika gametogeneesis ning võib puudutada samaaegselt genoomi erinevaid piirkondi. See protsess on pöörduv - vanematelt saadud imprintingu muster võib muutuda ning järgmises põlvkonnas võib järglastel olla hoopis uus, muutunud imprintingu muster.

Meestel ja naistel toimub gameetides erinev geenide töötlemine (epigeneetiline modifitseerimine, imprinting). Oogeneesi käigus suur osa DNA-st metüleeritakse (vastavad geenid seejuures inaktiveeruvad), spermatogeneesi käigus DNA demetüleeritakse ja/või atsetüülitakse (aktiveeritakse). Metüleerituse aste (CH<sub>3</sub>-rühmade arv) sõltub vastavatest regulaatorgeenidest, need aga töötavad isal ja emal erineva aktiivsusega. Konkreetset organismil on konkreetne imprintingu juhtimise regulaatorgeenide komplekt, seetõttu võib tunnus järgmises põlvkonnas avalduda erinevalt (näiteks mitte avalduda). Imprintinguga võib seletada suurt hulka juhtumeid, kus tunnuste avaldumine ei toimu tavalise mendelistliku pärandumistüübi järgi.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Genomic\\_imprinting](http://en.wikipedia.org/wiki/Genomic_imprinting)

Mõned imprintingu näited eespool toodud inimese pärilike haiguste puhul:

**1. Huntington'i tõbi** – monogeenne autosoomne dominantne raske närvihaigus, mis tavaliselt avaldub meestel alles keskeas (keskmiselt 38-aastaselt), kuid 10%-l juhtudest avaldub juba lapseas. Viimasel juhtumil on dominantse loomusega defektne (või imprintingu abil inhibeeritud) geeni *HD* alleel (lokalisatsioon 4p16.3) saadud isalt (kes ise haigestub alles keskeas). Imprintingu taset määrav geen (regulaatorgeen, modifikaator) asub X-kromosoomis (poiss saab selle järelikult emalt). Kui see regulaatorgeen ise on defektne, siis metüleeritakse ka geeni *HD* teine alleel (normaalne, emalt saadud) ja haigus avaldub varakult (mitte aga keskeas).

Naistel avaldub see haigus väga harva, siis kui mõlemas X-kromosoomis paikneb defektne regulaatorgeen.

Haiguse sümptomaatika kujuneb aeglaselt, alates hüperkineesiast ja progresseeruvast nõrgamõistuslikkusest (põhjustatud eesaju neuronite ja juttkeha ehk *corpus striatum*'i kahjustusest) kuni ataksiani (lihaste kooskõlastatud tegevuse puudumiseni). Haiged ei suuda määrata enda asendit ruumis teiste esemete suhtes. USA-sse toodi haigus oletatavalt sisse Inglismaalt 1630. aastal kolme noormehe poolt. Nende haigeid järglasi on tänapäeval kokku ligi 7000.

Haigusel on kaks põhilist vormi: klassikaline ja jäik. Haigus on tänapäeval levinud üle kogu maailma. Sagedus *ca* 1:10 000.



Seda haigust tuntakse juba keskajast kui Püha Vitus'e tõbe (nimi on seotud Sitsiiliast pärit pühakuks kuulutatud ristiusu märtriga, kes on tantsijate kaitsepühak ja kelle säilmed on maetud Praha katedraali). Huntington'i tõbe nimetatakse ka tantstõveks ehk korea'ks (*chorea* - kr kooritants), kuna haigetele on iseloomulikud lihaste tõmblused.

Haiguse kirjeldas ühe esimesena Norra arst Johan Christian Lund (1860) Setesdalis (Edela-Norra). Norras tuntakse haigust nime all *setesdalsrykkja* või *rykkja*. Praeguse nime sai haigus USA arsti George Huntington'i (1872) põhjaliku kirjelduse järgi.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Huntington%27s\\_disease](http://en.wikipedia.org/wiki/Huntington%27s_disease)

**2. Embrüonaalne rabdomüosarkoom** (lihaste kasvaja, autosoomne retsessiivne) on seotud ühe tuumori supressorgeeni (anti-onkogeeni) inhibeerumisega (tegemist on geeniga *SLC22A1L* lokalisatsiooniga 11p15.4).

Normaalseks raku talitluseks peab tekkima geeni poolt kodeeritav valk, kui seda aga ei sünteesita, muutub rakk kasvajakarvaks. Et kujuneks kasvaja, peavad inaktiveeritud olema mõlemad, nii isalt kui ka emalt saadud geeni alleelid. Alleelid võivad olla inaktiveeritud erineval viisil, näiteks isalt saadud alleel imprintingu teel, emalt saadu aga mutatsiooni teel. Mõlema alleeli inaktiveerimise tulemusena kujunebki kasvaja. Kui üks alleelidest metüleeritakse (inaktiveerimine) vähemal määral, siis defekt ei pruugi avalduda.

<http://omim.org/entry/268210>

**3. Prader-Willi sündroom** – selle monogeense autosoomse dominantse raske närvihaiguse ühe variandi puhul on põhjuseks imprintingu häire. Defekt avaldub siis, kui laps on saanud mõlemad geeni alleelid emalt (tegemist on ühe snRNA geeniga, geeni tähistus on *SNRPN*, kodeerib **splaiissingus vajatavat valku** tähistusega SmN, geen asub 15. kromosoomis lookuses 15q11-q13, mõlemad kromosoomid on vale lahknemise tõttu meiosisil pärit emalt).

Isal ja emal on aga paljude geenide metüleerituse aste erinev.

<http://omim.org/entry/176270>

Olukord, kus mõlemad kromosoomid homologiliste kromosoomide paarist on pärit ühelt vanemalt, on võimalik (kuigi haruldane) nii inimesel kui ka loomadel. Hiirtel põhjustab see olulisi arenguhäireid. Kui näiteks mõlemad 11. kromosoomid on pärit emalt, siis hiirte mõõtmed on erakordselt väikesed, kui aga isalt, siis ebatavaliselt suured. Katsetest pronukleuste siirdamisega (hiirtel) selgus, et ühesuguste geneetiliste komplektidega embrüod ei arene üldse lõpuni (ei sellised, kus on kaks isaspronukleust - androgeenilised sügoodid, ega ka sellised, kus on kaks emaspronukleust - gūnogeneetilised sügoodid).

Androgeenilistel embrüotel olid abiorganid (platsenta, rebukott jt) normaalsed, aga embrüod ise alaarenenud, gūnogeneetilistel on olukord vastupidine. Selgituseks pakutakse, et vale arengu tingivad ühesuguse metüleerituse astmega (kas mõlemad üle või mõlemad alla normi) alleelid, kuivõrd emal ja isal on geenide metüleerituse aste erinev.

**Kokkuvõtteks:** genoomne imprinting modifitseerib geenide avaldumist isendeil, nende järglastel võib selline toime olla aga muutunud. Genoomne imprinting võib mõjutada iga geeni avaldumist.

Lisaks on leitud, et geenide läheduses paiknevad **mitteinformatiivse DNA** piirkonnad võivad olla olulised geenide ekspressiooni mõjutajad.

- **Z-DNA** (vasakpöördelised) piirkonnad (*ca* 100 000 tk inimese genoomis) on vajalikud geenide aktiveerimiseks, kuna need võimaldavad transkriptsioonifaktoritel seostuda geeni reguleerivate aladega. Näit: immuunsüsteemi rakkudes geenide aktiveerimine.
- **DNA üheahelalised alad** moodustavad mõnikord nn propelleri-taolise struktuuri ehk G-guadrupleksi (guaniini-rikkad). Sellised “propellerid” on geenide aktiveerimise vältijad – hoiavad kõrvalolevat geeni inaktiivses vormis. Näiteks on “propeller” onkogeeni *c-MYC* kõrval. Selles nähakse uut võimalikku rakendust meditsiinis - tekitada või stabiliseerida neid “propellereid”, et suruda mittevajaliku või vigase geeni talitlus maha.

## 4.5. POLÜGEENSED INIMESE PÄRILIKUD HAIGUSED

Sellise pärandumistüübiga tunnused (ka defektid, haigused) on väga varieeruvad.

Polügeenseid haigusi ja defekte on 4-10% inimestel, seejuures mõni neist haigustest on populatsioonis nii laialdaselt levinud, et seda ei peetagi haiguseks ja jäetakse seetõttu arvestustest välja (lühinägelikkus, allergia jt).

**1. Lühinägelikkus** - on esindatud erinevate vormidega, kokku on selliste defektide omanikke maailmas 2,3 miljardit (2006).

<http://omim.org/entry/160700>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Myopia>

**2. Allergia** vormid – polügeenne immuunsüsteemi haigus, kus oluline roll on üksikutel peamistel geenidel. Haiguse teatavaid vorme (nt tüüp I ülitundlikkus) seostatakse gammaglobuliini E-vormi (IgE) geenide liigse ekspressiooniga (tase vereseerumis üle 250 ng/ml, selline olukord on 25-28% inimestest keskmises populatsioonis).

On tõendeid, et inimese IgE-klassi antikehad on evolutsiooniliselt kujunenud võitluseks inimese endoparasiitidega. Nad kutsuvad esile (pärast vastavate antigeenide avastamist immuunsüsteemi poolt) mitmesuguseid reaktsioone, mis kokkuvõttes tagavad parasiitide väljundamise organismist: sellisteks reaktsioonideks on palavik, aevastamine, köhimine, pisaravool, bronhide kontraktsioonid, lima sekretsioon, kõhulahtisus, kõik muuseas allergiliste nähtuste tavalised tunnused).

IgE on oma nime saanud erüteemist (nahapunetusest), mille allergeenid kutsuvad esile tundlikus nahas.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Allergy>

<http://omim.org/entry/607154>

**3. Diabeet** ehk **suhkurtõbi** omab mitut vormi, eri populatsioonides on sagedus erinev: Saksamaal 7,1%; Marokos 3,6% jne.

Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) jaotuse järgi on suhkurdiabeetil 3 põhilist vormi: tüüp 1, tüüp 2 ja rasedusdiabeet.

Tüüp 1 on põhjustatud kõhunäärme insuliini tootvate rakkude (Langerhansi saarte beeta-rakud) autoimmuunoloogilisest (põletikulisest) kahjustusest, tüüp 2 on seotud kudede resistentsusega (tundetusega) insuliinile, tüüp 3 ehk rasedusdiabeet arvatakse olevat seotud rasedusega kaasnevate ainevahetuslike muutustega.

Diabeet põhjustab tõsiseid komplikatsioone. Häiritud on süsivesikute ainevahetus, suureneb risk haigestuda südame-veresoonkonna haigustesse, kroonilistesse neeruhaigustesse, kahjustub silma võrkkest (on põhiliseks nägemise kaotamise põhjuseks täiskasvanutel), kujunevad närvi-kahjustused, impotentsus, tekivad halvasti paranevad nahahaavad (peamiselt jalgadel, on gangreeni põhjustajad).

<http://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes>

<http://omim.org/entry/125853>

### 4. Autoimmuunhaigused

Kaua peeti võimatuks, et organismis tekiks immuunreaktsioonid organismi enese rakkude või nende komponentide vastu. Tänapäevaks on kirjeldatud üle 80 haiguse, mille tekkes on kesksel kohal autoimmuunmehhanismid ning sadu molekule, mille vastu võib tekkida autoimmuunreaktsioon. Autoimmuunhaigusi jagatakse süsteemseteks (organspetsiifikata) ja organspetsiifilisteks haigusteks.

Eestis arvatakse autoimmuunhaiguste all kannatavat 5–7% rahvastikust, ca 1-2% meestest ja 3-4% naistest. Epidemioloogiliste uuringute alusel on haiglates ja ambulatoorselt registreeritud autoimmuunhaigustega inimeste osakaal USA elanike hulgas samuti 5-8%.

On alarmeeriv, et enamikku autoimmuunhaigusi tuleb ette järjest sagedamini. Tõestuseks võib tuua Tartu ja Uppsala noorte täiskasvanute võrdlusuuringu, mis näitas rakutuumaga reageerivate autoantikehade (*anti-nuclear antibodies*, ANA, assotsieeruvad enamasti reumaatiliste haigustega) märksa suuremat sagedust Rootsi elanikel.

Autoimmuunhaigused avalduvad sagedamini naistel. Kõik need haigused arvatakse olevat tingitud HLA-süsteemi ületalitlusest (inimese leukotsüütide antigeenide geenide ehk **HLA-geeniperekonna** geenide liigest aktiivsusest). *HLA*-geenid kodeerivad koosobivusantigene (MHC I ja MHC II), mis on olulised näiteks kudede transplantatsioonil ühelt inimeselt teisele.

Erinevate autoimmuunhaiguste puhul on haigetel sageli veres iseloomulik autoantikehade kombinatsioon. Samas võib ühel inimesel olla mitu autoimmuunhaigust.

Autoimmuunsed reaktsioonid on tagajärg, mitte algne põhjus. Millised on autoimmuunhaiguste esmased põhjused – seda ei teata. Oletatakse, et autoimmuunhaiguste käivitajateks võivad olla viiruslikud, bakteriaalsed ja mikrosetest põhjustatud infektsioonid.

<http://omim.org/entry/109100>

1997. a avastati inimesel geen **AIRE** (nn autoimmuunsuse regulaator, lokalisatsioon 21q22.3). Selle geeni produktiks olev transkriptsioonifaktor kujundab tüümuse medullaarsete epiteelirakkude tuumades granulaarseid kogumeid. See transkriptsioonifaktor mõjutab paljusid gene, kaasa arvatud geeni, mis määrab ensüümi **ubikviitini liigaas E3** aktiivsust tüümuse rakkude tsütoplasmas (oluline valkude lammutamisel proteasoomides). Autoimmuunhaigetel inimestel on geeni *AIRE* valguline produkt vigane (normaalsest lühem).

Tüümuse medullaarsetes epiteelirakkudes ekspresseerub ebatavaliselt palju erinevate rakutüüpide spetsiifilisi gene, st toodetakse kõikvõimalikke valkusi. Tüümuses astuvad noored T-lümfotsüüdid kontakti medullaarsete epiteelirakkudega – toimub erinevate kehaomaste valkude ehk “keelatud” antigeenide tutvustamine. Pärast sellist “õpetamist” kujunevad T-lümfotsüütide plasmamembraanis vastavate antigeenide suhtes spetsiifilised retseptorid. Kehaomaste ainete suhtes spetsiifiliste retseptoritega T-lümfotsüüdid ei välju tüümusest ja surevad (apoptoos). Kui geen *AIRE* tüümuse medullaarsetes epiteelirakkudes on inaktiivne või puudub, siis noored T-lümfotsüüdid (millele on vaja tutvustada organismiomaseid komponente ehk “keelatud” antigeene) ei saa piisavalt “õpetust” (teatavad rakutüübi-spetsiifilised geenid ei ekspresseeru). T-lümfotsüüdid, millel tekivad retseptorid organismi enda antigeenide vastu, pääsevad tüümusest välja ja põhjustavad hiljem autoantigeense reaktsiooni tekkimist.

Tüümuse medullaarsetes epiteelirakkudes toodetakse tuhandeid valke. Mõned nendest on paratamatult vigased. Geeni *AIRE* aktiivsus võib olla alla surutud ka epigeneetiliste mehhanismidega.

*AIRE* ei ole ilmselt ainuke geen, mis oma produkti kaudu reguleerib tüümuse medullaarsete epiteelirakkude talitlust ja selle kaudu juhib noortele T-lümfotsüütidele esitletavate valkude sünteesi. Autoimmuunse reaktsiooni kujundamisel osalevad peale T-lümfotsüütide ka teised immuunsüsteemi rakud (T-helperid, dendriitirakud, B-lümfotsüüdid, plasmarakud jt). Oletatakse, et autoimmuunhaiguste avaldumiseks on vajalikud nii geenid (ca 20-30), mis kujundavad eelsoodumuse haigestumiseks kui ka keskkonnategurid (stress, trauma, mürgistus).

<http://omim.org/entry/607358?search=aire&highlight=aire>

**4.1. Reumatoidartriit** – tuntuim liigeseid kahjustav autoimmuunhaigus, vereseerumis on autoantikehad kollageen-2 vastu.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid\\_arthritis](http://en.wikipedia.org/wiki/Rheumatoid_arthritis)

<http://omim.org/entry/180300>

**4.2. Süsteemne erütematoosne luupus** – sidekoehaigus mitmete vormidega, haigete veres on kõrges tiitris ANA (*anti-nuclear antibodies*, rakutuuma-vastased antikehad, neid on omakorda üle saja tüübi), kardioliipiini vastased antikehad, kaheaheelise ehk dsDNA-vastased antikehad, splaisseosoomide valgu Sm vastased antikehad jt. Haigus kahjustab peaaegu kõiki siseorganeid.

<http://omim.org/entry/152700>

**4.3. Pernitsioosne aneemia** (pahaloomuline aneemia) – veres on mao parietaalrakkude vastased antikehad (PCA);

[http://en.wikipedia.org/wiki/Pernicious\\_anemia](http://en.wikipedia.org/wiki/Pernicious_anemia)

<http://omim.org/entry/170900>

**4.4. Diabeet (tüüp I)** – lapseea suhkurtõbi, veres autoantikehad pankrease saarte vastu (ICA), glutamaadi-dehüdrgenaasi vastu (GAD-65);

<http://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes>

<http://omim.org/entry/222100>

**4.5. Behterev'i tõbi** ehk anküloseeruv spondüliit (liigesejäikuslik selgroolüli-põletik).

[http://en.wikipedia.org/wiki/Ankylosing\\_spondylitis](http://en.wikipedia.org/wiki/Ankylosing_spondylitis)

<http://omim.org/entry/106300>

**4.6. Psoriaas.** Psoriaasi on pikka aega peetud primaarseks epidermise diferentseerumise ja proliferatsiooni häireks. Viimase aastakümne uuringud on näidanud, et psoriaas on immunoloogiline protsess, mille käivitavad haiguskoldeisse infiltreeruvad T-lümfotsüüdid, mis tsütokiinide vahendusel kutsuvad esile keratinotsüütide hüperprolifereerumise. Defekti avaldumise sagedus on Jaapanis 0,068%, Rootsis 1,9%, Fär'i saartel 2,8% elanikest.

<http://omim.org/entry/177900>

**4.7. Alopeetsia** (juuksekadu) on USA-s 1,7% elanikest. Haigus seisneb juuste laiguti väljalangemises (alates väikesest laigudest kuni kiilaspäisuseni), karvanääpsu põletikus, küünte kahjustumises. Kindlat antigeeni ei ole selle haiguse puhul veel tuvastatud. Üheks haiguse põhjuseks peetakse nakatumist mikroseenega *Stachybotrys*, mis toodab spetsiifilist toksiini.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Alopecia>

<http://omim.org/entry/104000>

**4.8. Hashimoto türeoidiit**, sellega seostatavad põhilised geenid on *HT* (lokalisatsioon 8q23-q24) ja *CTLA4*, (lokalisatsioon 2q33, vastutab seriini esteraas-4 aktiivsuse eest) tsütotoksilistes T-lümfotsüütides. Lisaks on leitud veel üle 50 erineva geeni, kõik seotud kilpnäärme põletiku erinevate vormidega. Haigete veres on autoantikehad silelihaskoe vastu (SMA) ja peroküdaasi vastu (TMA/TPO).

<http://omim.org/entry/140300>

**4.9. Sclerosis multiplex** (ingl *multiple sclerosis*) ehk polüskleroos, hulgikoldeskleroos (kr *skleros* – kõvastumus) on krooniline põletik, mis ründab kesknärvisüsteemi. Kujunevad närvide müeliinkatte koldelised vigastused.

Arvatakse, et üheks autoantigeeniks selle haiguse puhul on väikeste kuumašoki valkude hulka kuuluv alfa-B-kristalliin.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Multiple\\_sclerosis](http://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_sclerosis)

<http://omim.org/entry/126200>

**5. Kõrgvererõhktõbi** (pahaloomuline arteriaalne hüpertensioon) on üks sagedasemaid polügeenseid haigusi. Sellega on seotud üle 50 geeni.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Hypertension>

<http://omim.org/entry/145500>

## 6. Skisofreenia

<http://en.wikipedia.org/wiki/Schizophrenia>

<http://omim.org/entry/181500>

## 7. Alkoholism (alkoholisõltuvus)

<http://en.wikipedia.org/wiki/Alcoholism>

<http://omim.org/entry/103780>

Polügeensed (normaal)tunnused on näiteks ka juuste värvus, reesusfaktor ja mitmed teised, mis tavaliselt arvatakse olevat monogeense määratlusega.

## 5. teema: KROMOSOOM- JA GENOOMMUTATSIOONID (KROMOSOOMIDE ABERRATSIOONID, KROMOSOOMHAIGUSED) JA NENDE AVALDUMISEST PÕHJUSTATUD SÜNDROOMID INIMESEL

Kromosoomide eritüübilisi aberratsioone on inimesel teada umbes 750 tk, nende avaldumise sagedus populatsioonis (ehk ka vastsündinutel) on **0,5-1,0 %**. Valdav enamus neist on letaalsed (surma põhjustavad) või erakordselt kahjulikud, kuigi nende avaldumise aste sõltub ka keskkonna-teguritest.

Termin **kromosoomhaigus** (ingl *chromosome disorder*) ka kromosomopaatia ehk kromosoomisündroom on kasutusel 1959. aastast, kui Downi sündroomiga patsientidel avastati G-rühma lisakromosoom (trisoomia). Kromosoomhaiguse all mõeldakse haigust, mille põhjuseks on kromosoomide struktuuri muutus (kromosoommutatsioonide tulemus) või nende arvu muutus (genoommutatsioonide tulemus). Tegemist pole küll haigusega päris tavalises mõttes, pigem on tegemist seisunditega, sümptomide komplekside ehk sündroomidega. (Haiguse all mõeldakse organismi elutegevuse häiret, mingi morfoloogilise või funktsionaalse kahjustuse avaldust, patoloogilist protsessi). Ka kromosoomhaiguste puhul on tegemist protsessiga, kuid see on alanud väga varases embrüonaalses arengus. Sellest aspektist lähtudes on täiesti õigustatud termini kromosoomhaigus kasutamine.

Osa kromosoomhaigustest olid juba aastaid enne seda, kui neid seostati ühe või teise kromosoomianomaaliaga, tuntud sündroomidena nagu näiteks Down'i sündroom, Turner'i sündroom, Klinefelter'i sündroom jt. Paljud kromosoomhaigused on aga määratletud tsütogeneetiliste meetodite abil; siia kuuluvad näiteks trisoomia 13 ehk Patau sündroom, trisoomia 18 ehk Edwards'i sündroom, 5p- ehk kassikisa sündroom jt.

### **Kromosoomianomaaliad võivad olla konstitutiivsed või omandatud.**

**Konstitutiivsed kromosoomianomaaliad** on olemas kõige varasemast arengustaadiumist alates, kusjuures nad esinevad kõigis kudedes (v.a mosaiigid). Nad tekivad enamasti kui vead meioosis ja reeglina on risk nende kordumisele perekonnas väike. Erandiks on siin balansseeritud translokatsioonid.

**Omandatud kromosoomianomaaliad** tekivad indiviidi eluajal ning vaid osades rakkudes (somaatilistes rakkudes, põhjustades kasvaja teket).

On näidatud, et kuni 10% normaalse fertiilse mehe sugurakkudest (spermatosoididest) kannab kromosoomide arvu või kromosoomide struktuuri anomaaliad.

Ootsüütide kohta on vähem andmeid, kuid viimasel ajal tehtud uuringute põhjal võib öelda, et ainuüksi I meiootilises jagunemises tekib 20-25% ootsüütides aneuploidia. DNA polümorfismide uurimise kaudu on kindlaks tehtud, et trisoomiad on enamasti põhjustatud kromosoomide mittelahknemisest ootsüütides.

On hinnanguid, et kui vanemad kui 35-aastased naised loobuksid lapsi sünnitamast, siis väheneks kromosoomide arvu anomaaliatega laste sünniarv 1/3 või isegi 1/2 võrra. Tänapäeval, mil sünnitajate keskmine vanus arenenud riikides oluliselt tõuseb, on kasutusel ja kõigile soovijatele kättesaadav lapse sünnieelne kromosoomistiku analüüsi meetod. Ema vanus 35 aastat ja vanem ei ole ainsa näidustusena tänapäeval enam piisav, et vastav analüüs läbi viia.

Kromosoomianomaaliatega sagedus viljastumise momendil pole täpselt teada.

Oletatakse, et umbes 30% sügootidest kannab mingit kromosoomianomaaliat. On teada, et **50-70% sügootidest hakkab** esimese 2 nädala jooksul, kusjuures valdaval enamusel neist (umbes 90%) on kromosoomianomaalia.

Sügootide suremise põhjusteks võivad olla veel näiteks infektsioon, hormonaalsed häired või emaka anatoomilised defektid. Kõige varasemad andmed kromosoomianomaaliatega kohta inimese embrüotel on saadud meditsiiniliste (indutseeritud) abortide uuringutest (8-12 nädalat). Spontaansete abortide uuringutest on teada, et umbes 30-60% iseeneslikult katkenud rasedustest leitakse kromosoomianomaalia.

Kõikidest diagnoositud rasedustest katkeb ca 15%. Mida varasemas raseduse järgus spontaanne abort aset leiab, seda suurem on tõenäosus, et põhjuseks on embrüo (loote) kromosoomianomaalia.

Uurides **spontaansete abortide** materjali (Kulešov, Moskva) selgus, et kariotüübianomaaliaid esines 42% juhtudest. Surnult sündinud laste puhul oli kariotüübianomaaliaid 6%, elusalt sündinute hulgas 0,7-1,0%.

**Sügootid** nimetatakse viljastatud munarakku viljastumise momendist kuni 15. päevani; **embrüoks** arenevad indiviidi alates 15. päevast kuni 12. nädalani; **looteks** 12. nädalast kuni 40. nädalani.

Alla 28 nädala vanust loodet kaaluga alla 1000 g (WHO järgi 24 nädalat ja 500 g) loetakse abortuseks, üle 28 nädala vanust enneaegselt sündinuks.

**Spontaanselt aborteerunud embrüudel** (ja loodetel) on leitud kõigi kromosoomide (v.a 1. kromosoom) trisoomiat, reeglina ei esine autosomaalseid monosoomiaid (v.a mõned juhud 21. monosoomiaga). Samuti ei ole leitud kariotüüpi 45,Y0.

Kõige sagedasemateks kromosoomianomaaliatega **abortustel** on **triploidia**, **16. kromosoomi trisoomia** ja **X-monosoomia**. Viimastest (45,X ehk 45,X0 ehk Turner'i sündroomiga) embrüodest aborteerub 95%, sündroomi sagedus on aga 1:2500-1:5000 elusalt sündinud tüdrukute kohta. Saja naissoost abortuse kohta tuleb 125-135 meessoost abortust.

**Korduvate spontaansete abortidega** abielupaaridel leitakse kromosoomianomaalia ühel vanemast 7-9% juhtudel; suhteliselt sage on balansseeritud translokatsioonide esinemine.

**Perinataalselt surnud vastsündinute** kromosoomiuuringute põhjal on 5-6% neist lastest kromosoomianomaaliaga, kõige sagedamini esinevad +18, triploidia, 13q deletsioonid, +9, +22 ja mosaiigid.

Kaasasündinud väärarenditega **enneaegsetel lastel** on kromosoomianomaaliatega sagedus umbes 20%; enneaegsetel lastel kokku 5-10%.

Aastate vältel üle kogu maailma läbi viidud massilised tsütogeneetilised uuringud (kokku sadadel tuhandetel vastsündinutel) on välja selgitanud kromosoomianomaaliatega tüübid ja sagedused sünnimomendil. Saadud tulemused näitavad, et **0,5-1% elusalt sündinud lastest** on kromosoomianomaaliaga. Mõnede põhiliste kromosoomianomaaliatega sagedus on esitatud tabelis 6.



**Tabel 6.** Kromosoomi aberratsioonid vastsündinutel.

Anomaalia	Sagedus 1000 sünni kohta
<b>Sugukromosoomide aberratsioonid:</b>	
47,XXY	0,47
47,XXY	0,47
45,X0	0,05
47,XXX	0,52
muud	0,56
<b>Autosoomsed trisoomia:</b>	
Trisoomia 13	0,05
Trisoomia 18	0,12
Trisoomia 21	1,25
muud	0,02
<b>Balansseeritud struktuurianomaaliad</b>	1,93
<b>Balansseerimata struktuurianomaaliad</b>	0,60
<b>Kokku</b>	<b>6,04 = 0,6%</b>

## 5.1. PÄRILIKE HAIGUSTE SÜNNIEELNE DIAGNOOSIMINE

**Meditsiinigeneetika** on inimesegeneetika rakendusharu, mis uurib inimeste haiguste pärilikke tegureid ning pärilike haiguste diagnoosimist, prognoosimist, profülaktikat ja ravi.

**Pärilike haiguste** all mõeldakse põlvkonniti edasiantavaid haigusi ja laiemas mõttes kuuluvad nende hulka ka kromosoomide struktuuri või arvu muutumisest tekkinud haigused. Meditsiinigeneetika praktikas on olulisel kohal meditsiinigeneetiline konsultatsioon, vastsündinute sõeltestimine ja geneetiliste haiguste sünnieelne ehk antenataalne diagnoosimine.

**Kromosoomiuuringuid** on mõttekas läbi viia patsientidel, kellel esinevad kas vaimne mahajäämus, kaasasündinud hulgiväärarendid, kasvu mahajäämus, korduvad spontaansed abordid, infertiilsus või puberteedi puudumine, samuti rasedatel naistel vanuses üle 35 aasta (lapse sünnieelne kromosoomiuuring) ja pahaloomuliste kasvajatega haigetel.

Andmed inimese kromosoomianomaaliade sageduse kohta on kogunenud tsütogeneetilistest uuringutest, mida on läbi viidud viimase 35 aasta vältel väga paljudes riikides.

Sia kuuluvad:

- 1) kromosoomiuuringud ontogeneesi eri etappidel (sugurakkudes, indutseeritud ja spontaansete abortide materjalis, vastsündinutel, täiskasvanutel);
- 2) kromosoomiuuringud erinevates normaalses populatsioonides ja patsientide rühmades.

Geneetiliste haiguste sünnieelse ehk **antenataalse diagnoosimise meetodid** töötati välja 60-ndate aastate lõpus, kui taibati, et amnionirakud on lootelise päritoluga ning võimaldavad anda infot veel sündimata lapse genotüübi kohta.

Alguses viidi läbi põhiliselt antenataalseid kromosoomiuuringuid, seejärel hakati diagnoosima ka ainevahetushaigusi (defektsete ensüümide ja valkude põhjal) ning veidi hiljem ka neuraalortu defekte ja embrüonaalseid kasvajaaid (alfa-fetoproteiini hulga järgi amnionivedelikus).

<http://en.wikipedia.org/wiki/Alpha-fetoprotein>

Sünnieelne diagnoosimine viiakse läbi raseduse I või II trimestril ja seda peetakse põhjendatuks juhtudel, kui lapse haigus on piisavalt raske, et raseduse katkestamine on õigustatud ja kui ravi puudub.

### **Sünnieelse diagnoosimise näidustused on järgmised:**

- 1) eelneva biokeemilise testi tulemused;
- 2) ultrahelidiagnoosimisel on leitud loote anomaalia (väike loode, väike platsenta jt);
- 3) ühel vanematest on leitud kromosoomianomaalia (näiteks balansseeritud translokatsioon);
- 4) perekonnas on varem sündinud neuraalortu anomaaliaga laps (anentsefaaliaga, ajusongaga jt);
- 5) keegi perekonnaliikmetest põeb autosoomset retsessiivset või X-liitelist haigust. Siia kuuluvad näiteks pärilikud ainevahetushaigused, hemofiilia, Duchenne'i lihasdüstroofia, fragiilse X sündroom jt.

**Eestis** rajati meditsiinigeneetilise konsultatsiooni kabinet 1969. aastal Tartu Kliinilise Haigla juures, 1990. aastal moodustati selle baasil Eesti Meditsiinigeneetika Keskus, kus koostöös Tartu Naistekliinikuga on nüüd kasutusel ka pärilike haiguste sünnieelse diagnoosimise meetodid. Kõige enam kasutatavamate antenataalse diagnostika meetodite hulka kuuluvad ultrahelidiagnoosimine ning loote vere ja rakkude uuringud.

Ultrahelidiagnoosimine võimaldab kindlaks määrata loote ja platsenta asendi ja suuruse ning defekte (anentsefaalia, jäsemete, skeleti jne anomaaliad), samuti mitmikrasedust.

Loote verd saadakse aspiratsiooni teel platsentast või fetoskoopia meetodil (fiiberoptiliste instrumentide abil) nabaväädist. Loote verd analüüsitakse eelkõige nende haiguste diagnoosimiseks, mille sagedus on vastavas piirkonnas suur (näiteks  $\beta$ -talasseemia ja sirprakuline aneemia Vahemeremaades). Loote vere saamise protseduurid on seotud teatud riskiga raseduse katkemisele, ultrahelidiagnoosimine seevastu on aga ohutu nii rasedale kui ka lootele.

**Loote rakkude saamiseks** kasutatakse kahte meetodit: amniotsenteesi ja koorionbiopsiat.

**Amniotsentees** (*amniocentesis*, AC) on maailmas kasutusel 60-ndate aastate lõpust. Protseduur viiakse läbi kas 12. rasedusnädalal (varane AC) või 14.-16. rasedusnädalal (hiline AC). Sel ajal on võimalik saada juba piisav kogus elusaid loote (abiorganeist irdunud) rakke sisaldavat amnionivedelikku. Protseduuri käigus viiakse punktsiooninõel ultraheli kontrolli all läbi kõhunaha amnioniõõnde. Eraldatud amnionirakke kultiveeritakse *in vitro* 2-3 nädalat, et saada uurimiseks vajalik hulk mitotoilisi rakke. Kromosoomiuuringud viiakse läbi diferentsiaalvärvimise ja fluorestsentsmärgisega *in situ* hübriidsatsiooni (FISH) meetodeid kasutades.

**Koorionbiopsia** (*chorionic villus sampling*, CVS) meetod nihutab sünnieelse diagnoosimise raseduse I trimestrisse (8-12 nädalal). Hatulisest koorionist (trofoblastist) tehakse juba ligi viieteistkümmne aasta vältel kromosoomiuuringuid ning viimasel ajal üha rohkem DNA-analüüse. Erinevalt amniotsenteesist saab kromosoomianalüüsi vastuse CVS-i puhul juba paari päevaga; nii on võimalik patoloogia avastamise korral rasedus katkestada tunduvalt varem kui AC meetodit kasutades. Risk, et rasedus katkeb CVS protseduuri tagajärjel, on väike, alla 1%.

**Preimplantatsiooniline geneetiline diagnostika** juurutati 90. aastate alguses kui alternatiivne meetod prenataalsele diagnostikale ja eeskätt selliste abielupaaride jaoks, kellel on kõrge risk saada geneetilise haigusega laps. Protsess algab ovaaride hüperstimuleerimisega, järgneb ootsüütide kogumine ja IVF. 48–72 tundi hiljem, kui embrüo koosneb *ca* 8 rakust (blastomeerist), tehakse *zona pellucida*'sse laseriga ava ja eraldatakse üks rakkudest. Rakust eraldatakse DNA, see paljundatakse PCR-meetodi abil ja analüüsitakse vastavatele monogeensetele pärilikele haigustele iseloomulike alleelide osas. Analüüs viiakse läbi 24 tunni jooksul. Kui selgub, et embrüo on ilma pärilikku haigust määrava defektse geenita, siirdatakse see emakasse.

**Mitteinvasiivne loote DNA analüüs** (sünnieelne testimine) **lähtudes ema verest**. On leitud, et alates 10. rasedusnädalast on võimalik ema verest isoleerida loote DNA-d. See fragmenteerunud DNA (~200 np) on pärit trofoblasti ja platsenta apoptoosi läbinud rakkudest. Selle hulk ema veres suureneb raseduse jooksul ja kaob vahetult pärast sünnitust. See loote rakuvaba DNA (*cffDNA*, *cell-free fetal DNA*) on kasutatav kromosoomaberratsioonide ja soo määramiseks.

Pärilike haiguste sünnieelset diagnoosimist ja defektsete loodete elimineerimist vaatavad mõned teadlased kui eugeenika ilminguid, st süstemaatilist püüt vähendada kahjulike geenide edasikandumist või kahjustatud indiviidide sündi. Kuigi praegusel ajal teeb sünnieelse diagnoosimise põhjal otsustuse alati perekond, nähakse ohtu, et tulevikus võib riik osutada meditsiinile survet (olles näiteks finantseerinud kallite diagnostika meetodite rakendamist), nagu peaks sünnieelse diagnoosimise tulemusena vähenema pärilike haiguste ja kaasasündinud anomaaliatega indiviidide hulk. Siinjuures meenutatakse ajaloost sundsteriliseerimise seadusi Ameerika Ühendriikides ja Euroopas (Saksamaal ja mujal).

Tänapäeval on üha enam võimalik teatud genoomi järjestuste põhjal ennustada inimese füüsilist ja vaimset täisväärtuslikkust ja ettemääratust varem või hiljem haigestuda mingisse raskesse pärilikku haigusesse. Seoses sellega on ka pärilike haiguste sünnieelse diagnoosimisega päevakorda kerkinud eetilised ja juriidilised küsimused. Praegu on siin küll tegemist vaid patsiendi ja arsti suhtega, kuid pole välistatud, et ühel päeval võib see muutuda riigi poliitikaks ning inimesel võib väheneda õigus ise otsuseid teha. Ühel meelel ollakse selles, et patsiendi õigusi on vaja kaitsta seadustega ning tuleb välistada võimalus, et arvutisüsteemi viidud info patsientide ja haiguste kohta saab kättesaadavaks inimese töökohas või üldse teistele inimestele. Suund on võetud arenguhäiretega inimeste rehabiliteerimisele (hooldus, õpetus, tööle rakendamine jne). Nii näiteks võeti 1990. aastal USA-s vastu rida seadusi puuetega inimeste õiguste kaitseks, mis puudutavad vähemalt 3 miljonit USA kodanikku.

## 5.2. KROMOSOOMMUTATSIOONIDE AVALDUMINE INIMESEL

### 5.2.1. Deletsioonid

Deletsioonisündroomid on kromosoomhaigused, mis on seotud geneetilise materjali kaoga tavaliselt ühes homoloogses kromosoomis. Deletsioon võib viia karüotüübi funktsionaalsele monosoomiale.

Tsütogeneetilise määratluse (st deletsiooni asukoha järgi kromosoomis) võivad deletsioonid olla kas terminaalised või interstitsiaalsed. Suurte terminaalsete deletsioonide kindlakstegemine oli võimalik juba 20. sajandi 60-ndatel aastatel kromosoomide totaalkärvimise meetodit kasutades. Nii seostati rida sündroomide teatud kromosoomipiirkondade deletsioonidega; siia kuuluvad klassikalised deletsioonisündroomid nagu 5p- ("kassikisa" sündroom), 4p- (Wolfi sündroom) ja 18. kromosoomi lühikese ja pika õla deletsioonid (18p- ja 18q- sündroomid).

70-ndatel aastatel, kui rakendati kromosoomide diferentsiaalvärvimise meetodeid, seostati mitmeid väiksemaid terminaalset deletsioone kaasasündinud väärarendite sündroomidega.

Kõrglahutusvõõdistuse meetodite kasutuselevõtt 20. sajandi 80-ndate aastate alguses võimaldas aga mitmete varem teada olevate kliiniliste sündroomide seostamise valdavalt just interstitsiaalsete deletsioonidega. Kuna on tegemist väga väikeste, sageli vaid prometafaasi kromosoomides nähtavate deletsioonidega, siis nimetatakse taolisi sündroome mikrodeletsiooni-sündroomideks.

**1. DiGeorge sündroom** (Sedlačkova sündroom, Shprintzen'i sündroom, velo-kardio-fatsiaalne sündroom) on põhjustatud mikrodeletsioonist 22. kromosoomis (22q11).

See sündroom on suhteliselt sage (sagedus **1:2 000 – 1:6 000**).

Oluliseks peetakse ühe **arengu regulaatorgeeni** (*TBX1*, T-boksi geen 1, lokalisatsioon 22q11.2) kaotsiminekut. Mutatsioon on 90% juhtudest sporaadiline (lapsevanematel sarnast defekti ei ole), kuid võib ka päranduda autosoomselt dominantsetl.

Iseloomulikud tunnused on südame arengu defektid, näo ja suulae arengu defektid, immuunsüsteemi alatalitus, vaimne alaareng (õppimisraskused) jt probleemid.

<http://omim.org/entry/188400>

[http://en.wikipedia.org/wiki/DiGeorge\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/DiGeorge_syndrome)

**2. 1p36 deletsioonisündroom** on üks sagdasemaid deletsiooni-sündroome, sagedus vastsündinute hulgas on **1:5 000 – 1:10 000**. Kaasneb raskekujuline vaimne alaareng, kasvupeetus, hüpotiroidism, hüpotoonia, krambid, kuulmise ja nägemise kahjustus, mikro-tsefaalia, südame arengu defektid, genitaalide hüpoplaasia, iseloomulik näoilme (väikesed viltuse lõikega sügavuti asetsevad silmad, lame nina, väike suu, sagedasti ka jänese-mokk ehk orofatsiaalne lõhe, paksenenud kõrvalesta keerd, ebasümmeetrilised kõrvad jt tunnused).

Kuna 1. kromosoomis paiknevad mitmed tuumori supressorgeenid on selle sündroomi omanikel kõrgenenud risk kasvujate arenguks.

[http://en.wikipedia.org/wiki/1p36\\_deletion\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/1p36_deletion_syndrome)

**3. Prader-Willi sündroom** (15. kromosoomi aberratsioon, 15q- sündroom) on keerulise etioloogiaga haigus, tekkepõhjused on sarnased Angelman'i sündroomi omadega. Praktiliselt alati on see sündroom sporaadilise tekkega (lapsevanematel sarnast defekti ei ole).

Esinemissagedus on **1:10 000 – 1:25 000**.

Sündroomi tekkeks on järgmised võimalused:

1. deletsioon isapoolse 15. kromosoomi piirkonnas 15q11-q13, mis hõlmab geeni *SNRPN*, mis kodeerib snRNP koostisesse kuuluvat **valku SmN**, või geeni *NDN*, mis kodeerib **valku nektiin** (70-80% juhtudest);
2. mõlemad kromosoomid pärit emalt (maternaalne uniparetaalne disoomia, 20-30% juhtudest). Sellisel juhul on vigane splaissingu mehhanism - geen *SNRPN*, mis kodeerib spaissoomide koosseisu kuuluva snRNP valku tähistusega SmN, on emapoolses kromosoomis imprintinguga vaigistatud.

Selle sündroomi puhul esineb kehaline alaareng, vaimne alaareng (50%-l), rasvumine, lihaste hüpotoonia (raskendatud söömine ja imemine), lühike keha, hüpogonadism, väikesed käed ja jalalabad.

<http://omim.org/entry/176270>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Prader-Willi\\_Syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Prader-Willi_Syndrome)

**4. Angelman'i sündroom** (15. kromosoomi aberratsioon, 15q- sündroom) põhjustab rasket vaimset alaarengut. Angelman'i sündroom on keerulise etioloogiaga haigus.

Sündroomi esinemissagedus on **1:20 000**.

Sündroomi tekkeks on järgmised võimalused:

1. deletsioon emapoolse 15. kromosoomi piirkonnas 15q11.2-q13, mis hõlmab ka geeni *UBE3A* (70% juhtudest);
2. geenmutatsioon geenis *UBE3A* (kodeerib ensüümi ubikvitiini proteiinligaas E3A, 25% juhtudest);
3. mõlemad kromosoomid pärit isalt (uniparetaalne disoomia, geenid inaktiivsed, 2% juhtudest);
4. emalt saadud 15. kromosoom on imprintinguga saanud sama aktivatsioonimustri nagu isa 15. kromosoom (st on muutunud inaktiivseks, 2-3% juhtudest).

Sündroomile on iseloomulik normaalne sünnieelne ja sünnijärgne areng, sünnidefekte pole, arengupeatetus avaldub alates 6-12 kuust. Lapsel on normaalsed ainevahetuse näitajad, hematoloogilised ja keemilised parameetrid. Kompuutertomograafia ja magnetresonantskujutise-uuringu (MRI) alusel on aju struktuurid normaalsed (kuigi on võimalik mõningane kortikaalne atroofia või müelinisatsiooni häire).

Väljakujunenud Angelman'i sündroomile on alati iseloomulikud tunnused järgmised: sügav arengupeatetus, kõnekahjustus (väga väheste sõnade kasutamine, mitteverbaalsed suhtlemisvõimed on paremad kui lingvistilised), liikumise ja tasakaalu häired, liigutuste kooskõlastushäire (ataksia), ebaadekvaatne käitumine (ülisage naer, õnnelik põhiolamus, kerge erutuvus, üliaktiivsus, kätega vehkimine käimise ajal, vähene keskendumisvõime).

Sagedasti (üle 80%) kaasnevad: pea ebaoproportsionaalselt aeglane kasvamine (2. eluaastaks kujuneb mikrotsefaalia), krambihood (epileptilised konvulsioonid, alates 2.-3. eluaastast), ebanormaalne elektroentsefalogramm (EEG, iseloomulik on madallainelise laine kõrge amplituud).

Enamasti võivad kaasneda (20-80%): kõõritus (strabism ehk heterotroopia), hele nahk ja heledad silmad (hüpogigmentus), suur suu, laialiasetsevad hambad, keele väljalangemine, raskused imemise ja neelamisega, pidevad mälumisliigutused, probleemid söömisega (lapseeas), esiletükkiv alalõug, lame kukal, ülitundlikkus soojusele, unehäired, vee-armastus, hüperaktiivsed kõõluse refleksid.

<http://omim.org/entry/105830>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Angelman\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Angelman_syndrome)

#### **5. Nn "kassikisa"-sündroom (46,XX,5p-) ehk 5p- sündroom**

Kassikisa sündroom ehk *cri du chat* sündroom on deletsioonisündroom, mis esineb sagedusega **1:20 000-1:50 000** vastsündinust. Enamasti on mutatsioon sporaadiline (90%).

Patsiente iseloomustab vaimne mahajäämus ja lapseeas nõrk lihastoonus (hüpotoonia), mis täiskasvanutel asendub hüpertooniaga. Pea ja näo arengu defektid (väike pea, ümarik nn kuunägu, epikantus, antimongoliidne silmalõige, madalal asetsevad düsplastilised (vääraarenenud) kõrvad, kõõrdsilmsus, nõrgalt arenenud lõualuud) on tüüpilised suurele osale "kassikisa" sündroomiga patsientidest. Vastsündinutel meenutab nutt mõnevõrra kassi näugumist, mis on põhjustatud hääleparaadi defektsusest, lisaks kaasnevad siseorganite (süda, neerud) defektid ja nõrk immuunsüsteem (mis on varase surma põhjuseks).

Sündroomi kriitiline piirkond paikneb lookuses 5p15.2, kus paikneb geen *TERT* (lokalisatsioon 5p15.33) , mis kodeerib **ensüümi telomeraasi pöördtranskriptaasi**.

<http://omim.org/entry/123450>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Cri\\_du\\_chat](http://en.wikipedia.org/wiki/Cri_du_chat)

**6. Smith-Magenis´e sündroom** on põhjustatud mikrodeletsioonist 17. kromosoomis (piirkond 17p11.2) ja hõlmab mitmeid gene.

Sama sündroomi kujundab ka geenmutatsioon geenis *RAI1*, mis reguleerib retinoidhappe (tähtis ontogeneesi suunaja, induktoraine ehk morfogeen) toimet rakule (lokalisatsioon 17p11.2) või selle kromosoomipiirkonna duplikatsioon.

Sagedus on **1:25 000–1:50 000**.

Sündroomile on iseloomulik terve rida kaasasündinud defekte (mõõdukas brahhütsefaalia ehk lühipealisus, lame nägu, brahhüdaktüülia, lühike keha, lühikesed ja laiad käelabad, kõrge laup, esiletungiv alalõug jt), vaimne alaareng (IQ=50-60, õppimisraskused, kõnehäired) ja käitumishäired (valutundlikkuse puudumine, unehäired, hüperaktiivsus, agressiivsus jne).

<http://omim.org/entry/182290>

**7. Wolf-Hirschhorn´i sündroomi** (4p- sündroom) kirjeldati 1965. aastal. Sündroom esineb harva, sagedus on **1:50 000** vastsündinust, olles sagedam tüdrukutel. Enamasti (90%) on mutatsioon sporaadiline. 10% haigete puhul on ühel vanemal balanseeritud translokatsioon, mis vanemal ei avaldu, küll aga põhjustab meiosis deletsiooniga kromosoomi tekkimise. Keskmine eluiga on väike (35% sureb vanuses alla kahe aasta).

Vastsündinuid iseloomustab selgesti väljendunud lootelise arengu mahajäämus, tugev psühhomotoorse arengu peetus, näo mikroanomaaliad, näolõhed ning südame ja neerude arenguhäired.

Wolf-Hirschhorni sündroomi kriitiline piirkond on 4p16.3. kus paikneb selle sündroomi kandidaatgeen *WHSC1*, mis sarnaneb ühe arengut juhtiva geeniga (*HOX7*).

<http://omim.org/entry/194190>

<http://omim.org/entry/602952>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Wolf-Hirschhorn\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Wolf-Hirschhorn_syndrome)

#### **8. 18p- deletsioonisündroom**

Sagedus on *ca* **1:60 000**.

18p- sündroomi iseloomustab vaimne alaareng, väike kasv, epikantus, ptoos jt mikroanomaaliad, samuti sõrmede ja varvaste arenguhäired. 18q- sündroomile on tüüpiline "kalasuu", näo keskosa düsmorfia, kõõrdsilmsus, suulaelõhe, väike pea, lame profiil, aju arengu defektid ning südamerikked.

<http://omim.org/entry/146390>

<http://www.chromosome18.org/TheConditions/18p/tabid/126/Default.aspx>

**9. Miller-Dieker´i sündroom** on üliharuldane 17. kromosoomi ala 17p13.3 mikrodeletsioon (sagedus **1:100 000**), mille tõttu läheb kaduma geen *LIS1* (juhiv aju arengut).

Sündroom põhjustab raskekujulist aju arengu häiret ja spetsiifilisi näo ja kolju defekte. Kaasnevad söömisprobleemis ja sage kopsupõletik. Reeglina ei ela nad üle 2 aasta vanuseks.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=247200>

**10. Langer-Giedion´i sündroom** (trihho-rino-falangeaalne sündroom tüüp II) on üliharuldane, põhjustatud

8. kromosoomi mikrodeletsioonist (piirkond [8q24.11-q24.13](#)), kus on kaduma läinud mitmed geenid (geen *TRPS1*, *EXT1*, *LGCR*).

Kaasnevad mõõdukas vaimne alaareng, skeleti arengu defektid (k.a. sõrmede ja varvaste väärareng), kolju väärarengud (k.a. nina ja kõrvade väärareng).

<http://omim.org/entry/150230>

Kirjeldatud on veel haruldasi 1p-, 7q- (Williams´i sündroom), 9p- (Alfi sündroom), 11p-, 11q- (Jacobsen´i sündroom), 13q-, 15q-, 22q- deletsioonisündroomide ja mikrodeletsioonisündroomide.



## 5.2.2. Translokatsioonid

Translokatsioonid on üheks võimalikuks põhjuseks, miks järglasel kujuneb aneuploidne kromosoomistik.

Kui näiteks täiskasvanu keha rakkudes on osa või kogu 21. kromosoom translokeerunud mõnele teisele, sagedamini 15., 22., 20., 4. või 2. kromosoomile, siis sellisel inimesel endal ei ole mingeid kõrvalekaldeid normist - esindatud on kõik kromosoomid, sealhulgas üks iseseisev 15. kromosoom, üks 21. kromosoom ja „liitkromosoom” 15+21. Seda nimetatakse tasakaalustatud (balansseeritud) translokatsiooniks.

Kui see aga juhtub meioosi käigus suguraku eellasrakus, siis tekib gameet, mis omab ühte "tavalist" 21. kromosoomi ja lisaks veel teist 21. kromosoomi, mis on kinnitunud näiteks 15. kromosoomi külge. Kui selline gameet viljastumisel ühineb tavalise gameediga, siis tekib sügoot, mis sisaldab kolme 21. kromosoomi (kujuneb Down'i sündroomiga organism).

Ka olukord, kus 15. ja 21. kromosoom vahetavad omavahel ära õlad, annab Down'i sündroomi sümptomaatika.

Translokatsioone jaotatakse

- **retsiprookseteks** (vastastikused ehk mitte-Robertsoni-tüüpi) ja
- **Robertsoni-tüüpi translokatsioonideks**.

Retsiprooksed jaotuvad omakorda **tasakaalustatud** (balansseeritud) ja **tasakaalustamata** translokatsioonideks.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Chromosomal\\_translocation](http://en.wikipedia.org/wiki/Chromosomal_translocation)

### **Retsiprooksed (vastastikused) translokatsioonid.**

Sellise translokatsioonide puhul vahetavad erinevate paaride kromosoomid omavahel vastastikku osasid ja geenid satuvad uues kohas uute „naabrite” lähedusse. Selle tõttu muutub geenide talitlus. Üldiselt on retsiprooksete translokatsioonide sagedus usumatult kõrge, keskmiselt **1:600–1:700** vastsündinu kohta.

#### **1. Retsiprookne translokatsioon 14. kromosoomi ja 18. kromosoomi vahel, 46, t(14;18)**

Proto-onkogeen *BCL-2* (18. kromosoomist) asetub 14. kromosoomi antikeha raske ahela geeni võimendaja kõrvale.

*BCL-2* kodeerib apoptoosi inhibiitorvalku Bcl-2, mis asub mitokondrite välismembraanis, ER-s ja tuumakattes. Valk Bcl-2 stabiliseerib mitokondri membraani, kuid vajadusel võimaldab apoptoosi. Oma õiges kohas on proto-onkogeen *BCL-2* mõõdukalt aktiivne.

Kui proto-onkogeen *BCL-2* translokeerub Ig-geenide (immunoglobuliinide ehk antikehavalgude geenide) võimendaja (*enhancer*) kõrvale (Ig-geenid on lümfotsüütides alati aktiivsed), siis muutub ka *BCL-2* ise eriti aktiivseks ja surub alla lümfotsüütide apoptoosi. B-lymfotsüütide arv suureneb, kujuneb kasvaja (**krooniline lümfotsütaarne leukeemia**).

<http://omim.org/entry/151430>

Sama translokatsiooniga sarnane kasvaja on **follikulaarne lümfoom** ehk mitte-Hodgkini lümfoom.

<http://omim.org/entry/613024>

## 2. Retsiprookne translokatsioon 8. ja mõne teise kromosoomi vahel, 46, t(8;2); 46, t(8;14); 46, t(8;22).

Antud juhtumil toimub 8. kromosoomi 8q24 piirkonnas murdumine ja 8. kromosoomi lõik kandub kas 2. kromosoomile, 14. kromosoomile või 22. kromosoomile. Tulemuseks on onkogeeni *c-MYC* aktiveerumine (kodeerib transkriptsioonifaktorit, mis aktiveerib liigselt gene, mis stimuleerivad rakkude jagunemist või surub maha gene, mis pidurdavad rakkude jagunemist).

See kutsub esile **agressiivse B-rakulise lümfoomi** ehk **Burkitt'i lümfoomi (enamasti t(8;14))** kujunemise (30-50% kõikidest laste lümfoomidest ja 2% täiskasvanute lümfoomidest).

Burkitt'i lümfoomil on 3 kliinilist varianti: endemne (Ekvatoriaal-Aafrikas), sporaadiline (väljaspool Aafrikat) ja immuundefitsiitsusega kaasnev variant (kaasneb 90% AIDS-i juhtudest).

<http://omim.org/entry/113970>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Burkitt%27s\\_lymphoma](http://en.wikipedia.org/wiki/Burkitt%27s_lymphoma)

## 3. Retsiprookne translokatsioon 9. kromosoomi ja 22. kromosoomi vahel, t(9;22).

Sellise translokatsiooni sagedus **1:50 000**.

Tekib ülipikk 9. kromosoom (der9) ja lühike nn **Philadelphia kromosoom** (Ph), milles on liitunud geenid **ABL** (*Abelson*, leukeemia viiruse järgi, mis kannab sama valku) ja geen **BCR** (*breakpoint cluster region*; tsükliin D1 geen, reguleerib valgu Rb fosforüülimist ja selle kaudu rakutsükliit).

Philadelphia kromosoom ehk Philadelphia translokatsioon (Ph) seostub **kroonilise müelogeense leukeemiaga** (CML). 95% CML-haigetest on selle translokatsiooniga; ülejäänutel (2-3%) on väga sarnane anomaalia.

Ph on leitud veel **akuutse** ehk ägeda **lümfoblastilise leukeemia** (ALL, 25-30% täiskasvanud haigetest ja 2-10% haigetel lastel) ja **akuutse müelogeense leukeemia** (AML) puhul.

Geenide ümberasetumise tulemusena 22. kromosoomi tekib seal nn kimäärne onkogeen, mis kodeerib kahte valku, need on valk p210(BCR-ABL) ja valk p186(BCR-ABL). Need valgud rikuvad plasmamembraani **türosiinkinaasse** retseptori ja **seriin-treoniinkinaasse** retseptori tööd, tulemuseks on üks või teine leukeemia vorm.

Türosiinkinaasi liigne aktiivsus on mõnel juhtumil korrigeeritav türosiinkinaasi inhibiitoriga imatinib ehk Gleevec™ (Novartis). Kahjuks ei toimi imatinib paljudel juhtumitel. Selle põhjuseks on punktmutatsioonid kimäärses onkogeenis, mille tõttu türosiinkinaasne liitvalk on muutunud (nt T315I, st treoniini asendus isoleutsiiniga liitvalgus positsioonis 315). Sellisele liitvalgule inhibiitor imatinib ei toimi. Lisaks inhibeerib imatinib ka Eph-perekonna (ligandiks efrin) türosiinkinaasse retseptori ja võib selle kaudu põhjustada kasvaja teket.

22. kromosoomis paikneb geeni *BCR* kõrval ka geen *LIF*, mis kodeerib nn leukeemiat inhibeerivat faktorit (lokalisatsioon 22q12.1-q12.2), mille talitluse muutusega (pärast geeni *ABL* ümberasetumist lähedusse) seostatakse samuti leukeemia tekkimist.

<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/ABL.html>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Philadelphia\\_chromosome](http://en.wikipedia.org/wiki/Philadelphia_chromosome)

## 4. Y-kromosoomi ala (geeni *SRY*) translokatsioon X-kromosoomile.

Sagedus on **ca 1:20 000** vastündinud poisi kohta.

Tulemuseks on 46,XX, mees.

Nendel meestel on spermatogeneesi häiritud (azoospermia).

<http://omim.org/entry/278850>

### **Robertsoni-tüüpi translokatsioonid.**

Robertsoni translokatsioonid puudutavad **akrotsentrilisi kromosoome** (13, 14, 15, 21 ja 22). Nende kromosoomide lühikestes p-õlgades on peamiselt heterokromatiin ja rRNA-geenid.

Translokatsiooni tulemusena toimub akrotsentriliste kromosoomide pikkade õlgade omavaheline liitumine või akrotsentrilise kromosoomi pika õla liitumine mõne teise kromosoomi pika õlaga. Lühikesed õlad lähevad kromosoomidel kaduma. Sagedus on sellistel mutatsioonidel üldiselt *ca* **1:10 000**.

Sagedasemad on Robertsoni translokatsioonid järgmiste kromosoomide vahel: 13 ja 14; 13 ja 21; 21 ja 22. Näiteks 13. ja 14 kromosoomi omavahelise translokatsiooni sagedus on **1:1 300**.

Robertsoni translokatsioon võib olla tasakaalustatud, siis selle kandjal patoloogia ei avaldu. Kui ühes akrotsentrilises kromosoomis lähevad translokatsiooni tulemusena rRNA-geenid kaduma, siis kompenseeritakse see teistes akrotsentrilistes kromosoomides olevate rRNA-geenide abil. Sellise inimese sugurakkudes võib aga Robertsoni translokatsioon olla ebanormaalselt sugurakkude tekkimise põhjuseks, mille tulemusena järglane omab trisoomiat või deletsiooni.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Robertsonian\\_translocation](http://en.wikipedia.org/wiki/Robertsonian_translocation)

### **5.2.3. Duplikatsioonid, isokromosoomid ja rõngaskromosoomid**

**Duplikatsioonid** (kromosoommutatsioonid) inimesel põhjustavad sageli organismi surma, alati põhjustavad nad aga steriilsust.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Chromosomal\\_duplications](http://en.wikipedia.org/wiki/Chromosomal_duplications)

**Isokromosoomid** ja **rõngaskromosoomid** põhjustavad alati arenguhäireid kuid on õnneks üliharuldased.

## **5.3. GENOOMMUTATSIOONIDEST TINGITUD KROMOSOOMABERRATSIOONIDE AVALDUMINE INIMESEL**

**Aneuploidsuse** põhiliseks tekkepõhjuseks peetakse lahknemishäireid meioosi I või II pooles. On võimalik kindlaks teha, kas lisakromosoom(id) pärinevad isalt või emalt. Selleks kasutades erivärvimise meetodit, mis toob esile teadaolevad erinevused isa ja ema vastavas kromosoomis. Ligi 2% sügootidest olevat lisakromosoomiga, neist õnneks 96% aborteerub, nii et vaid 0,3% vastündinuist on trisoomiaga, neist omakorda on see 0,1% autosoomsete kromosoomide osas.

### **5.3.1. Autosoomsete kromosoomide aneuploidiaid**

Autosoomsetel kromosoomhaigustel on palju ühiseid tunnuseid. Reeglina põhjustab kromosoomide (või isegi väga väikeste kromosoomisegmentide) lisandumine või kadumine vaimset mahajäämist ning arengu- ja kasvupeetust (sh väike sünnikaal).

Lisaks nendele üldistele tunnustele täheldatakse sageli pea ja näo piirkonna defekte (pisipealisus, pisilõualisus, mittetäielik luustumine, ebanormaalne silmade lõige, madalal asetsevad ja ebanormaalselt arenenud kõrvad ja düsmorfne nägu), aju arengu häireid ja krampe ning südameveresoonkonna ja eritus-suguelundkonna häireid.

Peale ühiste tunnuste iseloomustavad kromosoomhaigusi ka spetsiifilised sümptoomid. Näiteks loetakse **Patau sündroomile** (+13) spetsiifiliseks sõrmede ja varvaste arvu suurenemist (polüdaktüüliat) ning eesaju defekte.

Kuigi kromosoomhaiguste puhul on paljudel juhtudel tegemist ühe või teise kromosoomi täieliku või osalise trisoomse seisundi või osalise monosoomiaga, taandub sündroomi kriitiline piirkond väga väikesele kromosoomialale, mis võib sisaldada vähe geene. Näiteks **Down'i sündroomi** puhul on tegemist 21. kromosoomi lisandumisega, sündroomi kriitiline piirkond piirdub aga 21q22.3 regiooniga, milles on eeldatavalt 10-20 geeni. Need geenid vastutavad (trisoomses seisundis üleekspresserudes) Down'i sündroomi fenotüübi eest.

## Trisoomia sündroomid

Inimese **autosoomsetest trisoomiatest** sünnivad vaid kolm varianti (+21, +18 ja +13) sellise sagedusega, mida on vastsündinute skriinimisel võimalik hinnata.

Kromosoomide 7, 8, 9, 14, 15 ja 22 puhul on trisoomiaid kirjeldatud vaid üksikutel elusalt sündinud vastsündinutel (tabel 7), monosoomiat on leitud ainult 22. kromosoomi osas.

**Tabel 7.** Autosoomid, mille trisoomiat on leitud elusalt sündinud vastsündinutel

Trisoomia	Kromosoomianomaalia	Sagedus
7. trisoomia	+7	üksikud juhud
8. trisoomia	+8	üksikud juhud
9. trisoomia	+9	üksikud juhud
Patau sündroom	+13	<b>1:12 000</b>
14. trisoomia	+14	üksikud juhud
15. trisoomia	+15	üksikud juhud
Edwards'i sündroom	+18	<b>1:6 000</b>
Down'i sündroom	+21	<b>1:700</b>
22. trisoomia	+22	üksikud juhud

**Osalise trisoomia sündroomid** on seotud ühe või teise kromosoomi lühikese või pika õla mingi ala trisoomse seisundiga. Sagedasemad on 4p, 4q, 7q, 9p, 10p, 10q, 11q ja 12p osalised trisoomiad. Kirjeldatakse ka 22. kromosoomi osalist trisoomiat, mispuhul on lisandunud 22. kromosoom, mille pikast õlast on osa deleteerunud. See on tuntud kassisilma (*cat eye*) sündroomina.

**1. Down'i sündroom** (21. kromosoomi trisoomia, omaaegse nimetusega "mongoliidne idiotism") on sagedaseim, sagedus sõltub ema vanusest: kui eri populatsioonides on keskmine sagedus **1:600 - 1 000**, siis eraldi vanuserühmades on sagedus erinev:

20-24 a	1:1 600 - 3 000
25-29 a	1:1 200
30-34 a	1:870
35-39 a	1:300
40-44 a	1:100
üle 45 a	1:46-50

Sagedus on ka eri populatsioonides erinev: Michigani linnas 0,89 promilli (‰), Moskva linnas 1,25‰, Jeruusalemma linnas 2,5‰.

80% Down'i sündroomi juhtudest on põhjustatud emapoolsest 21. kromosoomi mittelahknemisest, mille tõenäosus suureneb vanusega. Ka teiste aneuploidiate puhul (+13, +18, XXX, XXY) on täheldatud analoogset seost ema vanusega.

Üldiselt avaldub Down'i sündroom kui kaasasündinud vaimse, füüsilise ja sugulise arengu aeglustumine ja eluea lühenemine (keskmine eluiga 40 a, 50% sureb enne 10. eluaastat).

IQ tase on 20-60 ühikut, paljud õpivad lugema ja kirjutama, vähesed suudavad ühiskonnas iseseisvalt elada (kerge vorm). Neid on iseloomustatud kui sõbralikke, hea mälu (nägudele ja muusikale), jäljendamisvõimelisi isikuid. Puudub abstraktne mõtlemine (nt ei suuda arvutada). Täiskasvanuna intellektuaalsed võimed vähenevad.

Välised tunnused: lühipealisus, lame nägu, epikantsus (silmanurgas nahakurru ehk kolmanda silmalau olemasolu), sõrmede dermatogluüfiliste jooniste anomaaliad, käitumishälbed, lame ninajuur, liigete defektid, valkjad laigud vikerkestal. Lisanduvad südame defektid, steriilsus, infektsioonitundlikkus, leukeemia.

Vaatamata sellele, et iga üksiku Down'i sündroomiga patsiendi puhul täheldatakse kliiniliste sümptomide suurt varieeruvust, on ainuüksi kliiniliste tunnuste alusel sündroomi kerge diagnoosida juba vastsündinueas.

Vaimse mahajäämuse üheks põhjuseks peetakse 21. kromosoomis asuva geeni *β-APP* (lokalisatsioon 21q21, määrab nn **beeta-amüloidse valgu A4** eellase ehituse) liigset ekspressiooni.

Down'i sündroomi (nii sümptoome kui ka kromosoomianomaaliat) on kirjeldatud ka šimpansil, gorillal ja orangutanil.

Down'i sündroomi (DS) kliinilist pilti kirjeldas esmakordselt J. Langdon Haydon Down 1866. aastal. 1959. aastal seostasid J. Lejeune jt DS-i väikese G-grupi lisakromosoomiga, arvates, et selleks on üks kromosoom suuremast paarist, st 21. kromosoom. Pärast Q-vöödistuse meetodi kasutuselevõtmist selgus aga, et Down'i sündroomi puhul on lisandunud üks kromosoom väiksemast paarist G-grupis, st 22. kromosoom. Kuna DS oli juba erialases kirjanduses juurdunud kui 21. kromosoomi trisoomia, jäeti see seos muutmata. Inimese karüotüübis (kromosoomid on järjestatud pikkuse järgi) on aga seetõttu üks erand - nimelt on 21. kromosoom lühem kui 22.

1974. aastal näitas E. Niebuhr, et DS patogeneesiga on seotud vaid 21. kromosoomi pika õla distaalne segment. Selle, nn Down'i segmenti, suurus on järjest vähenenud, piirdudes praeguste teadmiste juures 21q22.3 bändiga.

Kuna Down'i sündroomi fenotüüp varieerub erinevatel patsientidel suurtes piirides ja teiselt poolt esineb ka palju sarnast teiste autosomaalsete trisoomia patsientidega, on avaldatud arvamust, et DS-i võiks interpreteerida kui mitte-spetsiifilise kromosomaalse imbalansi tagajärge.

Teise seisukoha järgi oletatakse, et DS ja ka teised aneuploidid on geenidoosi-haigused. See tähendab, et muidu normaalsete 21. kromosoomid, geenide poolt kodeeritud teatud valkude üleproduktioon rikub nende biokeemiliste radade tasakaalu, mis on vajalikud just nende organite normaalseks arenguks ja funktsioneerimiseks, mis on häiritud Down'i sündroomi puhul. Kogu 21. kromosoom moodustab 1.9% genoomist; see tähendab, et umbes 950 geeni ja nende produkti on DS-i patsientidel igas rakus kolmekordses doosis.

Klassikaliseks DS-i regiooniks loetakse 21q22.2-22.3 ala, mis moodustab umbes 1/8 kromosoomist ja sisaldab umbes 120 geeni.

**Kriitiliseks piirkonnaks** loetakse 21q22.3 ala ja arvatakse, et DS fenotüübi eest vastutab vaid **10-20 geeni**. Lisaks klassikalisele DS-i regioonile mõjutab vaimset mahajäämust ka oluliselt 21q11-q22.1 piirkonna geenide trisoomne seisund.

Oma tekkelt võib Down'i sündroom olla regulaarne trisoomia-21 (94% juhtudest), translokatsiooniline Down'i sündroom (4%) või mosaiikne (2%).

Translokatsioonilist Down'i sündroomi võib leida sagedamini just noorte vanemate lastel, reeglina on üks vanematest siis Robertsoni translokatsiooni (liitunud on 15. ja 21. kromosoom) kandja.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Down\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Down_syndrome)

<http://omim.org/entry/190685>

**2. Edwards'i sündroomi** ehk **18. kromosoomi trisoomiat** kirjeldas 1960. aastal J. H. Edwards.

Sündroomi sageduseks võib pidada **1:6 000** vastsündinust, kusjuures ülekaalus on tüdrukud.

30% neist patsientidest sureb esimesel elukuul, vaid 10% elab aastani.

Ka antud trisoomia sünni risk tõuseb koos ema vanusega.

Kliinilistest tunnustest võiks nimetada järgmisi: ebanormaalne pea ja näo kuju, lai ninaselg, madalal asetsevad kõrvad, väike kolmnurkne suu, väike alalõug, lühikesed sõrmed (iseloomulik on nende fleksoorne asend), maksa suurenemine, lihaste hüpoplaasia ning hüpotoonia, südamerikked, väikeaju kahjustus ja teised defektid. Oluliseks tunnuseks tuleb pidada aga üldist kasvu ja arengu mahajäämust; nii on ajalisele lapsele iseloomulik väike sünnikaal ja väike platsenta. Vastsündinud on nõrgad ja loiud, infektsioonitundlikud, nende imemisrefleks on puudulik ja häälnõrk. Mahajäämus ja elujõuetus süvenevad sünnijärgses perioodis.

Edwards'i sündroomi kriitiline piirkond piirdub 18q11 alaga. Umbes 80% juhtudel on tegemist täieliku 18. kromosoomi trisoomiaga, 10% on mosaiigid ja 10% juhtudest on osalised trisoomiad (translokatsioonid).

[http://en.wikipedia.org/wiki/Edwards\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Edwards_syndrome)

**3. Patau sündroomi** ehk **13. kromosoomi trisoomiat** ehk sündroomi +13 kirjeldati K. Patau jt poolt 1960. aastal. Abortuste hulgas on +13 esinemissagedus ligi 100 korda suurem kui elusalt sündinud laste hulgas; seega enamuse 13. kromosoomi trisoomiaga embrüotest hukkub. 45% Patau sündroomiga vastsündinutest sureb 1. elukuul, 90% enne poole aastaseks saamist ning vaid alla 5% elab 3. eluaastani.

Patau sündroomi sagedus on keskmiselt **1:12 000**. Nagu teiste trisoomiate puhul, tõuseb Patau sündroomiga lapse sünni risk koos ema vanusega.

Kliiniliselt iseloomustab patsiente raske vaimne mahajäämus, kurtus, aju arengu häired, silma anomaaliad (iirise koloboom ehk lõhe), suulae- ja huulelõhe, polüdaktüülia, südame anomaaliad, kahesarveline emakas, lihaste hüpotoonia jt arenguhäired.

Umbes 80% juhtudel on tegemist regulaarse trisoomiaga (esineb tihti mosaiigina) ja 20% juhtudel Robertsoni translokatsiooniga.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Patau\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Patau_syndrome)



### 5.3.2. Sugukromosoomide aberratsioonidest põhjustatud haigused inimesel

**1. Mosaiiksus sugukromosoomide osas** on olukord, kus osades keharakkudes on XX, teistes aga XY. Selline olukord põhjustab hermafrodiitsust (Y-kromosoomi olemasolu kujundab meessoost tunnuseid, XX aga naissoost tunnuseid), tulemuseks on mõlema sugupoole tunnuste esinemine rudimentaarsel kujul. Funktsionaalselt on need isikud steriilsed.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Mosaic\\_%28genetics%29](http://en.wikipedia.org/wiki/Mosaic_%28genetics%29)

**2. Turner'i sündroom** ehk **gonaadide düsgenees** (45,X0).

Sagedus on keskmiselt **1:3 000**.

Üldiseloomustus: väike kasv, normaalne edasijõudmine koolis, kuigi täheldatakse raskusi matemaatikaga, eriti algebraga ja ruumiliste ülesannetega (näiteks joonestamine). Kaasneb võimetus määrata esemete asendit ruumis (häiritud on ruumitaju).

Suguline areng on pidurdunud (gonaadide alaareng), ravita põhjustab see steriilsust.

Enesehinnangu seisukohalt on neile haigetele gonaadide düsgenees vähemoluline, võrreldes kaasneva väikese kasvuga. Psühhosensuaalne areng on neil normaalne, nad tunnetavad end naistena. Täiskasvanuna intellektuaalne areng pidurdub. Eelistus on olla alluva rollis. Kõrgemate vaimsete võimete patsientide puhul on arvatud, et nende rõhuasetus õppimisele või spordile on käsitletavad kui kompensatoorse aktiivsuse valdkonnad.

Õigeaegne ravi naisuguhormoonidega on osaliselt edukas: paremini kujunevad välja sekundaarsed sugutunnused, osaliselt areneb välja menstruaaltsükkel, võib suureneda seksuaalne aktiivsus.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Turner\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Turner_syndrome)

**3. Klinefelter'i sündroom** (47,XXY).

Sündroomi keskmine sagedus on **1:500** vastsündinud poisslapse kohta. Uuringud abikoolides viibivate laste hulgas on aga tuvastanud sageduseks selles kontingendis 1:7.

Haiged on *ca* 6 cm pikemad kui sama perekonna terved poisslapsed, seda eeskätt jalgade pikkuse arvel. Iseloomulik on androgeensete steroidhormoonide alaproduktsioon, mis viib sugusüsteemi alaarengule (raskemal juhul aspermiale ja steriilsusele), samuti meheliku psüühika alaarengule. Neil on raskusi lugema ja kirjutama õppimisega. IQ on alla keskmise (88-96, kuid on võimalikud hälbed). Düsleksia (lugemishäire) esineb kas raskemal (23%) või kergemal kujul (10%).

Käitumine on täiskasvanutel enamasti passiivne, endassesulgunud, infantiilne, esineb agressiivsuse hoogusid (kuigi on ka tagasihoidlikke ja rahumeelseid isikuid).

Psüühiliste häirete sagedus selles rühmas on kõrge (liigutuste koordineerimise häired, kõnehäired, muutused EEG-s, muutused sugulises käitumises, paranoidsed seisundid, skisofreenia).

Tüüpilise haige kirjeldus: õnnetu inimene, kes vaevu suudab hakkama saada oma elu korraldamisega, normaalsete sotsiaalsete ja seksuaalsete suhete rajamisega. Protest enda sellise olukorra vastu avaldub vahel agressiivsusepuhangutena, mis võivad viia ka seadusevastastele tegudele. Kuritegevus ei ole seejuures neile iseloomulik tunnus.

Ravi meessuguhormoonidega suurendab libiidot ja avaldab üldist positiivset toimet (võimalik, et otseselt ajutalitluse stimuleerimise kaudu), nn klimakteerilised sümptoomid (halb enesetunne, närvilisus, psühhasteenia ehk psüühika nõrkus) peaaegu kaovad, kuigi üksikjuhtudel võib suureneda agressiivsus. Vajalik on psühhoteraapia.

Väga harva esineb 48,XXYY (seda peetakse Klinefelter'i sündroomi variandiks, sagedus 1:20 000), 49,XXXXY jne. Mida enam on lisa-X-kromosoomi, seda tugevamalt patoloogilised tunnused avalduvad.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Klinefelter%27s\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Klinefelter%27s_syndrome)

[http://en.wikipedia.org/wiki/48%2CXXYY\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/48%2CXXYY_syndrome)

**4. Diplo-Y-sündroom (ehk polü-Y-sündroom, Jacobs'i sündroom) (47,XXY)** on sagedusega ca **1:1 000** vast-sündinud poisslaste seas. Tegemist on sporaadilise mutatsiooniga (kromosoomide lahkumishäire meiosis).

Sellesse rühma kuuluvad mehed on keskmisest pikemat kasvu (üle 184 cm), normaalse kehaehitusega, enamasti fertiilsed, mõnikord oligozoospermsed (viljatud). Nende IQ on alla keskmise (80-88). Osale nende hulgast on iseloomulik asotsiaalne, ka agressiivne käitumine, mis avaldub juba lapseas.

Ühe konkreetse uuringu (P. Jacobs *et al.*: Nature, 1965, vol 208, p 1351-1352) järgi oli USA kinnipidamisasutustes retsidivistide hulgas selle sündroomiga isikute osatähtsus üllatavalt kõrge (8:196-st). Siit läks käibele versioon, et kuritegevus võiks olla geneetiliselt määratletud. On olnud kohtuasju, kus liigset Y-kromosoomi on käsitletud süüd kergendava asjaoluna. Selline käsitlus on praegu kahtluse all. Nende isikute kuriteod on enamasti varavastase iseloomuga. Ise on nad iseloomult heatahtlikumad kui teised kinnipeetavad.

Mis võiks olla kuritegevuse põhjuseks selle sündroomiga isikute rühmas?

Vogel ja Motulsky toovad oma õpikus „Human Genetics” (2nd ed. 1986) mitmeid oletusi, sealhulgas:

- 1) häirunud intellekt on eelduseks sattuda konflikti seadusega;
- 2) suur kasv põhjustab paljudes kohtunikes alateadlikku hirmu ja soovi kaebealune "kindlasse kohta" istuma panna;
- 3) kehva majandusliku olukorra tõttu ei saa nad palgata head advokaati.

Uuringud on näidanud, et sündroomiga kaasnevad kõrgeenenud impulsiivsus emotsionaalse stimulatsiooni puhul, tunnete mittejuhitavus jt isiksuse arengu hälbed, mis on avastatavad ainult erianalüüsiga (Rohrschach'i test, temaatilis-apertseptsiooniline test, intervjuu jt). Siis selgus, et mõnedel patsientidel oli psüühiline tasakaalustamatus alla surutud teadliku tugeva enesekontrolli abil. Füsioloogilised uuringud näitasid, et neile isikutele on iseloomulikuks tunnuseks EEG hälve: puhkeolekus on alfa-rütm aeglustunud (alfa-diapasooni sagedusmaksimum on väiksem kui kontrollrühma sagedusmiinimum). Järeldus: tegemist on (raskematel juhtudel) süüdimatute isikutega, kelle kohtulik "kasvatamine" on täiesti üleaarne.

Probleemid (vaid mõned neist, mis ainuüksi selle sündroomiga kaasnevad):

- 1) kas XYY-vastsündinu vanematele tuleb fakt teadvustada? Äkki annab see tõuke patsiendi siirdumiseks kuritegelikule teele? Info tuleb anda, tagajärgi tuleb osata ette näha, tuleb teha kõik, et tagajärgi vältida. Vanematele tuleb selgitada, et laps vajab enam abi õpingutes ja temast võib saada normaalne ühiskonna liige. Vajalik on lapse mitmekülgne uuring ja pidev psühholoogiline kontroll.
- 2) kas XYY (ka teiste sugukromosoomide kromosoomaberratsioonide puhul) antenataalse avastamise puhul võib arst soovitada raseduse katkestamist? Jah, arst võib seda **ainult soovitada**.
- 3) XYY-sündroomi puhul on arengule omased teatavad iseärasused: esimesed 12-18 kuud on laps rahulik ja magab tunduvalt rohkem kui tavaline laps; esimestel eluaastatel avaldub eriline kohmakus - neid iseärasusi tuleb arvestada ja arendada lastel koordineerimise ja liikumisvõimet.

Intellekti alaareng tuvastatakse verbaalsete testide abil - seega tuleks last innustada ja kiita tema edusammusid lugemise ja kirjutamise õppimisel. Alates 12. eluaastast vajab laps androgeenset teraapiat (kompensatoorset ravi meessuguhormoonidega), mis annab sageli head efekti.

[http://en.wikipedia.org/wiki/XYY\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/XYY_syndrome)

## 5. X-trisoomia (triplo-X-sündroom).

Sagedus erinevates populatsioonides on väga erinev, keskmiselt **1:1 000**. Patsiendid võivad olla normaalselt arenenud ja fertiilsed, sageli on aga tegemist gonaadide talitluse häiretega. Intellekt on neil reeglina alla keskmise (kuni täieliku abituseeni), kõrge sagedusega kaasnevad skisofreenia-taolised psühhoosid, ka epilepsia (10%-l). Järglased võivad olla igati normaalsed. On kohatu kasutada selle sündroomi vananenud nimetust "supernaine".

[http://en.wikipedia.org/wiki/Triplo\\_X\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Triplo_X_syndrome)

Lõpetuseks tsitaat TÜ Arstiteaduskonna Inimesegeneetika ja -bioloogia õppetooli juhataja meditsiinidoktor professor Aavo-Valdur Mikelsaare akadeemilisest kõnест TÜ aulas 17. arstiteaduskonna päevadel 9. oktoobril 1992. aastal:

"...Vähemalt üks igast kolmest eostamisest (inimesel) lõpeb kas iseenesliku abordi, vääraarengu või geneetilise haigusega. Loomariigi teistel esindajatel on palju väiksem reproduktiivne risk, näiteks rottil katkeb ainult 5% tiinustest ja vääraarenguid esineb ainult 2%-l. Põhjus on selles, et looduses praagib valik pärilikud rikked halastamatult välja, aga inimesed talitavad risti vastupidi, ellujäämist igati soodustades, ravides sigimatust ja haigusi, mis varem takistasid lapsi saada, nagu näiteks suhkurtõbe. Sel viisil me tegelikult suurendame mitmesuguste defektsete geenide hulka, mille tagajärjeks võib olla sagedasem haigestumine järgnevatel põlvkondades. Ülalöeldust tuleneb, et ei ole õige häälestada naisi liiga optimistlikult raseduse tulemuste suhtes. Aga hirmutada ei ole ka vaja. Looduslik valik on rahva tervise sõber."

## 6. teema: KOMBINATIIVNE MUUTLIKKUS JA PÄRANDUMISE SEADUSPÄRASUSED

Pärandumise seaduspärasused põhinevad geenide rekombinatsiooni nähtusel, mis loomadel võib toimuda kahel viisil:

**1. interkromosoomne** (kromosoomidevaheline) **rekombinatsioon** põhineb homoloogiliste kromosoomide sõltumatul lahknemisel meioosi I anafaasis, kromatiidide sõltumatul lahknemisel meioosi II anafaasis ja gameetide juhuslikul ühinemisel viljastumisel.

Kromosoomid antakse edasi kui tervikud, muutumatul kujul. Genotüübis muutub aga alleelikombinatsioon - erinevatel kromosoomidel (sama homoloogiliste kromosoomide paarist) on samas lookuses erinevad geeni variandid ehk alleelid. Neid seaduspärasusi käsitlevat osa geneetikas nimetatakse **mendelismiks**.

Näide: kui inimesel oleks igas homoloogiliste kromosoomide paaris ainult üks alleelne geen (seega kokku genoomis ainult 23 erinevat, seejuures alleelset geeni), siis meioosi käigus tekiks erineva kombinatsiooniga gameete  $2^{23} = 8\,388\,608$ . Aga igas kromosoomis on sadu ja tuhandeid alleelseid gene.

**2. intrakromosoomne** (kromosoomisisene) **rekombinatsioon** - põhineb crossing-overil ehk ristsiirdel ja kromosoomide kui **geenide aheldusrühmade** sisemisel muutumisel. Aheldusrühmade pärandumist käsitleb **morganism**.

### 6.1. GEENIDE AHELDUMISE NÄHTUS JA MORGANI AHELDUSSEADUS

Aheldumise nähtuse (et tervel real organismidel terve rida tunnuseid näib järglastel mitte lahknemat, vaid avaldub järglastel samasuguses kombinatsioonis kui oli vanematel) avastasid W. Bateson ja R. C. Punnett (1906).

Th. H. Morgan (1910) näitas, et selliseid tunnuseid määravad geenid asetsevad ühes ja samas kromosoomis (mitte erinevates kromosoomides nagu see on mendeleeruvate tunnuste puhul), ja et ühes kromosoomis olevad geenid moodustavad ühe aheldusrühma.

Aheldusrühmade arv on seega võrdne kromosoomide arvuga genoomis (äädikakärbsel 4, inimesel 23).

Morgan näitas ära ka põhjuse, miks aheldumine pole 100%-line, selleks on crossing-over ehk **ristsiire** (ingl *crossing-over*).

**Morgani seadus:** geenid, mis paiknevad samas kromosoomis, on lineaarselt aheldunud ja päranduvad tavaliselt üheskoos (ühe aheldusrühmana), kusjuures koospärandumise sagedus on seda suurem, mida lähemal geenid teineteisele kromosoomis asetsevad.

Et ristsiirde sagedus sõltub geenide kaugusest teineteisest kromosoomis, siis on see ühtlasi geenidevahelise kauguse mõõduks: geenidevahelise geneetilise distantssi ühikuks on võetud selline, mille puhul nende vahel esineb ristsiire sagedusega 1%. Sel juhul moodustub rekombinantsete kromosoomidega gameete 1% ( $rf_{1\%}$ ).

Geenidevahelise kauguse ühikuks on **sentimorgan** (vene kirjanduses ka morganiid).

Rekombinatsioonide sageduse tuvastamise kaudu toimus pikka aega kromosoomide kaardistamine.

Ristsiirde sagedus ei sõltu ainult geenide vahemaast, vaid ka organismide füsioloogilistest iseärasustest. Imetajatel toimub see oogeneesis sagedamini kui spermatogeneesis. *Drosophila*'l leiab ristsiire aset ainult emastel.

## 6.2. SUGUPOOLE ehk SOO MÄÄRATLEMISEST

Lahksugulistel organismidel, kus liigi isendid on eristunud kaheks geneetiliselt, füsioloogiliselt, morfoloogiliselt või ka ökoloogiliselt erinevaks vormiks ehk sugupooleks, põhjustavad sugulist eristumist kas keskkonna poolsed või sisemised, geneetilised tegurid.

1. **Soo määramine keskkonnategurite poolt** on üheks võimaluseks, nii määrab mõnede roomajate liikidel soo välistemperatuur, mis mõjutab teatavate kudede arenemise kiirust. Alligaatori munadest arenevad näiteks külmas emasisendid, soojas aga isasisendid. Osal ümarussi liikidest määrab soo populatsiooni suurus: hõreda asustuse korral arenevad emasisendid, tiheda asustuse puhul aga isasisendid.

2. **Põhiliseks soomääramise viisiks on siiski geneetiline ehk kromosomaalne soo määramine.**

Siin eristatakse järgmisi võimalusi:

2.1. Soo määrab ühe geeni **alleelide** erinevus. Näiteks mõnedel putukatel sh. **toakärbsel** (*Musca domestica*) on oluline geen M, mis heterosügootses seisundis (Mm) määrab ära isasisendi, retsessiivses seisundis (mm) aga emasisendi.

2.2. **Kogu genoom** määrab ära soo näiteks **mesilastel**, kus diploidsed isendid on emased või töomesilased, viljastamata munarakust arenevad aga haploidsed isasisendid (lesed).

2.3. Sugu määratakse **sugukromosoomide** abil. Ka siin on rida variante:

a) putukatel määratakse sugu ära **sugukromosoomide arvu** erinevusega. Näiteks on **lehetäi** emasisendil 4 autosoomi ja lisaks sugukromosoomid X1, X1, X2, X2 (või ka XX), isasisendil 4 autosoomi ja sugukromosoomid X1, X2 (või ka X0).

b) on olemas **heteromorfsed sugukromosoomid**. Taoline soomääratlus on laialt levinud. Sugukromosoomide heteromorfismi puhul on ühe soo, tavaliselt isaste, sugukromosoomid heterogameetsed ja vajalik on geenidoosi kompenseerimise mehhanism.

**Eristatakse isasheterogameetsust ja emasheterogameetsust.**

**Emasheterogameetsus** esineb **lindudel**, mõnedel liblikatel ja taimedest näiteks maasikal. Sellisel juhul on heterogameetne isend ZW emane, homogameetne isend ZZ aga isane.

**Isasheterogameetsuse** puhul eristatakse kahte põhilist võimalust:

a) sugu määratakse sugukromosoomide arvu ja suhtega.

Näiteks on puuviljakärbsel (*Drosophila*) emased XX, XXX või XXY.

Isased on XY ja X0 (viimane küll steriilne). Y-kromosoom on vajalik **fertiilse** isase tekkimiseks. Seega sõltub puuviljakärbse fenotüübiline sugu X-kromosoomide arvust (üks X annab isase, kaks või enam aga emase).

b) **soo määramisel on Y-kromosoom oluline** - selline variant on levinud eeskätt **loomadel**.

Nii näiteks määratakse inimesel ja hiirel sugu Y-kromosoomi olemasolu või puudumisega.

Erinevuseks nende kahe liigi vahel on see, et inimesel on X0 naine steriilne, hiirel on aga X0 emasisendid fertiilsed.

Heteromorfsete sugukromosoomide evolutsiooniline teke viib enamuse sugukromosoomides paiknevate geenide **geenidoosi** muutusele. Arvatakse, et talitlevate geenide hulk sugukromosoomides moodustab haploidsest genoomist keskmiselt 5 %. Peetakse silmas genee, millel ei ole rolli soo kujunemisel, kuid mis on kahekordses doosis ehk kahe alleeliga esindatud ühel sool ja ühekordses doosis teisel sool.

## On teada mitmeid geenidoosi kompenseerimise mehhanisme:

**1. kompensatsioon puudub.** Selline olukord esineb organismides, kus sugukromosoomides paikneb vähe aktiivseid geene (näiteks liblikad ja linnud).

**2. teine võimalus on tõsta** ühe X-kromosoomiga soo isenditel **X-liiteliste geenide aktiivsust** ehk **üleregulatsioon**.

Näiteks *Drosophila*'l transkribeeritakse isasel isendil X-liitelisi geene kaks korda aktiivsemalt kui emasel isendil. Selline aktivatsioon on saavutatud tänu paljudele nn *cis*-elementidele, mis on jaotunud piki X-kromosoomi ja nõuab eriliste geenide (*MLE*, *MSL1*, *MSL2*, *MSL3*) aktiivsust. On näidatud, et geeni *MLE* produkt seostub spetsiifiliselt piki X-kromosoomi isastel, kuid ei seostu emase organismi X-kromosoomiga (ega ka autosoomidega).

**3. kolmas võimalus on kahe X-kromosoomiga isenditel vähendada X-liiteliste geenide aktiivsust** ehk **alaregulatsioon**.

Imetajatel saavutatakse geenidoosi kompenseerimine ühe X-kromosoomi inaktiveerimise abil, mille tulemusena iga rakk omab ainult ühte funktsionaalselt aktiivset X-kromosoomi (nagu isasorganismidelgi).

Geenidoosi kompensatsiooni mehhanism võimaldab teoreetiliselt kõik liigsed X-kromosoomid välja lülitada (sugukromosoomide arvu anomaaliate puhul). See, kuidas DNA metüleerimine muudab kromosoomi inaktiivseks, selgus, kui uuriti X-kromosoomi sama naise eri kudede rakkudes. Üks kahest X-kromosoomist inaktiveeritakse (tekib **Barr'i kehake**) maksa rakkudes, sapipõie rakkudes aga mitte. Inaktivatsioon saab alguse X-kromosoomi keskalast ja inaktivatsiooni laine liigub piki kromosoomi otste suunas edasi.

Loote kudedes inaktiveerub ühtedes kudedes emapoolne X-kromosoom, teistes kudedes aga isapoolne X-kromosoom.

Looteväliste abiorganite rakkudes inaktiveerub aga alati isalt saadud X-kromosoom.

**Geenidoosi rolli** illustreerib olukord, kus X-liiteline geen on muteerunud ja selle tõttu vastava produkti tase on vähenenud. Näide – **Lesch-Nyhan'i sündroom**. See sündroom on haruldane, sagedus **1:380 000**.

<http://omim.org/entry/300322>

Tegemist on ensüümi **hüpoksaantiin-guaaniin-fosforibosüültransferaas** geeni (*HPRT1* lokalisatsioon Xq26.2-q26.3) erinevate piirkondade mutatsioonidega, mille tulemusena ensüümi hulk ja/või aktiivsus on erineval määral vähenenud.

Kui ensüümi jääkaktiivsus on alla 1,5% normist, siis kujuneb tüüpiline Lesch-Nyhan'i sündroom (raske vaimne alaareng, spastiline tserebraalparalüüs ehk peaaajuhalvatus, megaloplastiline aneemia, neerukivitõbi jt tunnused).

Kui ensüümi jääkaktiivsus on 1,6–8%, siis esineb haigel taatele allumatuid liigutusi ja metaboolseid defekte, IQ on normi piirides.

Kui ensüümi jääkaktiivsus on 8–60%, siis neuroloogilised nähud puuduvad, kuid avaldub hüperurikeemia (kusihaape soolade liigkõrge sisaldus veres) ja podagra. (Seda nimetatakse Kelley-Seegmiller'i sündroomiks).

Kui ensüümi jääkaktiivsus on 60% või enam, siis patoloogilised sümptomid puuduvad.

## **Määrav roll soo kujunemise ehk gonaadide arengutüübi seisukohalt on Y-kromosoomil.**

Nagu eelnevast selgus, on inimesel ja teistel imetajatel seksuaalne diferentseerumine seotud geneetilise sooga, mis määratakse viljastumisel ja mida iseloomustab vastav sugukromosoomide kombinatsioon somaatilistes ehk keharakkudes (XX või XY).

Kui Y-kromosoom puudub, siis kujuneb emasorganism. Kui Y-kromosoom esineb, siis areneb isasorganism ehk **muutub võimatuks ovaaride areng ja kujunevad testised**.

Tegelikkuses eksisteerib aga olukordi, kus **karüotüübiline ja fenotüübiline (gonaadiline) sugu ei lange kokku**.



**XX-meeste** sagedus on **1:20 000**, osa neist on Y-kromosoomimaterjali osas negatiivsed, osal on aga leitud Yp11.3 materjali olemasolu, mis on translokeerunud kas X-kromosoomile või mõnele autosoomile.

<http://omim.org/entry/480000>

On kirjeldatud ka **XY-naisi**.

Üheks variandiks siin on teatav **gonaadide düsgeneesi sündroom** (Swyer'i sündroom), mille puhul areneb väärtjas sidekoeline gonaad. Sellised naised on pikemad, sageli infantiilsed. Neil on suurenenud risk gonadoblastoomide tekkeks.

<http://omim.org/entry/400044>

Teiseks sündroomiks on **testikulaarne feminisatsioon**, kus muteerunud on geen *AR*, mis kodeerib meessuguhormoonide retseptorit (geen lokaliseerub Xq11-q12).

Sagedus populatsioonis on **1:65 000** vastsündinud poisslapse kohta.

Fenotüübilt **hermafrodiidil** on organismis samaaegselt olemas mõlema sugupoole gonaadid. Sageli paikneb testikulaarne kude paremal ja ovariaalne kude vasakul pool kehaõõnes. Gonosoomide komplekt on kas XX, XY või XX/XY (mosaiiksus).

<http://omim.org/entry/300068>

Alates 23. olümpiamängudest (1968. aastal Mexicos) on Rahvusvahelise Olümpiakomitee nõudel tehtud nais-sportlastele kohustuslikuks geneetilise soo testimine. Testimise eesmärgiks on välistada meeste ja mehe-tüüpi lihasjõudlusega "naiste" osavõtt naiste võistlustest. Testitakse X-kromatiini (Barr'i kehake) suu limaskestarakkude interfaasi tuumades. Kui leitakse normist suuremaid kõrvalekaldeid, järgneb perifeerse vere lümfotsüütide kromosoomianalüüs.

1991. aasta taliuniversiaadil Jaapanis võeti esmakordselt kasutusele uus meetod - PCR-analüüs. DNA amplifitseeritakse PCR-meetodil (polümeraasi ahelreaktsiooni meetodil), kasutades mitmeid erinevaid Y-kromosoomi alade primereid.

Üldiselt on naissportlaste geneetilise soo testimise tulemused salajased ja neid ei ole publitseeritud. Soo test kõrvaldab võistlusel Turner'i sündroomiga naised (45,X0), testikulaarse feminisatsiooniga ja gonaadide düsgeneesiga naised (46,XY) ning XY-hermafrodiidid.

Testi läbivad aga puhtalt **adrenogenitaalse sündroomiga** naised (sagedus 1:5 000-15 000), kellel on samuti suurenenud lihasjõudlus (põhjuseks on anaboolsete steroidhormoonide üleproduktioon neerupealise koore sisekihis *zona reticularis*'es).

<http://omim.org/entry/202110>

Otsingud **meessugupoolt kujundavate geenide** tuvastamiseks on kandnud teatavat edu. Juba 1966. a jõuti arusaamisele, et nn testiste kujunemist määrav tegur ehk geen (*testis determining factor*, geen *TDF*) paikneb Y-kromosoomi lühikeses õlas.

80. aastate keskel rakendati Y-kromosoomist kloneeritud DNA järjestuste analüüsi XX-meestel ja XY-naistel ja geen *TDF* lokaliseeriti Y-kromosoomi lühikese õla distaalsesse piirkonda Yp11.3. Hiljem selgus, et selles alas paikneb **geen SRY**, mis ongi identne TDF-iga.

Selleks, et XY-isendi gonaadialgmest kujuneksid testised, on vaja *SRY* geeni õigeaegset ekspressiooni. Kui *SRY* geeni ekspressioon hilineb, siis kujuneb nn ovotestis, kus testise ja ovaariumi koed on ühendatud. Peale selle geeni on normaalsete testiste arenguks vaja ka mitmete autosomaalsete geenide ning X-kromosoomi geenide ekspressiooni.

### **Kuidas Y-kromosoom suunab embrüo arengu teisele, alternatiivsele rajale?**

Vahendajaks, vähemalt üheks, on nn H-Y-antigeen (esialgu nimetati seda ka “väikeseks isaste rakkude transplantatsiooni-antigeeniks”). Selle antigeeni (valgu) peamiseks ülesandeks on indutseerida testikulaarset diferentseerumist, mis saab võimalikuks, kui seda antigeeni hakatakse ekspresseerima gonaadialgme rakkudes.

On leitud isasorganisme, isas-gonaadidega (testistega), H-Y-antigeeni ekspressiooniga, (steriilsed), kuid karüotüübiga XX või X0.

Samuti on leitud emasorganisme, kellel on karüotüüp XY, seejuures teatud juhtudel H-Y-antigeen avaldus.

<http://omim.org/entry/426000>

Hälvete selgituseks on aegade jooksul loodud mitmeid hüpoteese, mõned neist:

1. Y-kromosoom kontrollib H-Y-antigeeni ekspressiooni (Y-kromosoomis paikneb vastav regulaatorgeen), H-Y-antigeeni struktuurgeen asetseb aga X-kromosoomis. Siis

- a) XX-karüotüübiga isasorganism tekib, kui struktuurgeen muutub millegipärast võimeliseks end iseseisvalt (ilma regulaatorgeenita) ekspresseerima;
- b) XY-karüotüübiga emasorganism tekib, kui gonaadialgme rakkudel ei teki erilist retseptorit H-Y-antigeeni äratundmiseks (näiteks testiste rakkude pinnal).

2. XY-karüotüübiga emasorganism tekib, kui gonaadialgme rakkudes ei teki retseptorit mees-suguhormoonide jaoks (vajalik, et rakutuumas H-Y-antigeeni struktuurgeeni aktiveerida mees-suguhormoonide abil).

## 7. teema: MODIFIKATSIOONILINE MUUTLIKKUS JA PÄRILIK REAKTSIOONINORM

*Kui laps sarnaneb isaga, on tegemist pärilikkusega.  
Kui laps sarnaneb naabrimehega, siis on tegemist  
väliskeskkonna mõjudega.*

*Murphy seadus pärilikkuse kohta.*

*Arthur Bloch "Murphy seadus ja teisi põhjusi, miks asjad  
untsu lähevad." "Loomingu" Raamatukogu, 1982, nr.40.*

Modifikatsiooniline muutlikkus väljendub tunnuse erinevate variantide või tunnuse erinevate avaldumistasemetes esinemises identse genotüübiga isenditel, kes on asetatud erinevatesse keskkonnatingimustesse (keskkond kõige laiemas tähenduses). See tuleb ilmsiks eeskätt ühe-inimese munaraku-kaksikute ja katseloomade puhasliinide analüüsimisel.

Modifikatsiooniline muutlikkus avaldub ka ühel isendil tema tunnuste varieerumisena elu jooksul (sellised tunnused nagu: keha kaal, rasvakihi paksus, lihassmass, lihasjäõud, tundlikkus päikesekiirgusele jne).

Modifikatsioonilise muutlikkuse selgitamisel on kasutatud järgmisi mõisteid:

**penetrantsus** - geeni või genotüübi avaldumise sagedus kõigi vastava geeniga või genotüübiga isendite hulgas;

Näide: polüdaktüüliat määrab geeni muteerumisel tekkinud (enamasti dominantse avaldumistüübiga) alleel, kuid 10%-l kandjatest see ei avaldu, penetrantsus on seega 90%.

**ekspressiivsus** - iseloomustab, mil määral geeni potentsiaalsed võimalused realiseeruvad;

Näide: polüdaktüülia-geeni penetreerumise puhul võib see toimuda erineval viisil - 1-7 liigse sõrme kujunemisenä (defektil on erinev ekspressiivsus);

**modifikatsiooni kvaliteet** - tingimustest sõltuv erinev avaldumine;

Näide: hiina priimula õied toatingimustes (temp. 20°C, niiskus 50%) on punased, sama taime õied kasvuhuone tingimustes aga valged.

**adekvaatus** - kindlad modifikatsioonilise muutlikkuse variandid tekivad konkreetsetes tingimustes uuesti; on vastavad neile tingimustele (erinevus geneetilisest muutlikkusest);

**adaptiivsus** - tunnuse vorm on vastavuses keskkonna tingimustega ja enamasti tagavad nad organismi parima kaitse või kohastumuse.

Modifikatsiooni **ajaline kestvus** võib olla erinev:

- 1) lühiajalised (pöörduvad) – nt pulsisageduse muutumine füüsilisel koormusel;
- 2) pikaajalised - nt päevituse püsivus;
- 3) püsivad (pöördumatud) - nt teratogeenide toime, (modifikatsioonilise muutlikkuse vorme, mis sarnanevad konkreetsetest mutatsioonidest põhjustatud sündroomidega, nim **fenokoopiateks**).

**Modifikatsioonilise muutlikkuse sõltuvust organismi genotüübist nimetatakse organismi pärilikuks reaktsiooninormiks.**

Pärilik reaktsiooninorm määrab tunnuse modifikatsioonilise muutlikkuse iseloomu ja ulatuse, samuti ka organismi taluvuspiirid keskkonnatingimuste muutumisele. Kui konkreetsetes tingimustes ühel inimesel ilmneb patoloogiline tunnus (haigus, kujuneb patoloogiline protsess) aga teisel inimesel see ei ilmne, siis räägitakse **pärilikust eelsoodumusest**.

Üheks meetodiks geneetikas (eriti inimese geneetikas), mille abil on püütud hinnata keskkonnategurite rolli tunnuste kujunemisele, on **kaksikute uurimise meetod**.

Erilist huvi on geneetikutele pakkunud olukorrad, kus **monosügootsed (MS)** ehk **ühemunaraku-kaksikud (ÜK)** on kasvanud lahus, erinevas kliimaatilises ja sotsiaalses keskkonnas.

Selliste juhtumite kohta on teada järgmised uuringud:

- 1) 1937. a: Newman, H. H. et al.: Twins: a study of heredity and environment. (4th impression 1968), University of Chicago Press, Chicago (19 paari analüüs);
- 2) 1962. a: Shields, J.: Monozygotic twins brought up apart and brought up together, Oxford University Press, London.
- 3) 1965. a: Juel-Nielsen, N.: Individual and environment. A psychiatric-psychological investigation of monozygotic twins reared apart, Acta Psychiatr. Scand., supp. 183 (12 paari analüüs).
- 4) 1978. a käivitus nn Minnesota kaksikuteprojekt, mille raamides uuritakse lahuskasvanud ühemunaraku-kaksikuid.

Hinnangul kasutatakse **konkordantsuse** mõistet (kokkulangevus tunnuse osas) ja ka **düskordantsuse** mõistet (mittekokkulangevus).

Konkordantsus on monosügootsete kaksikute puhul:

- 100%: vererühmade, keha kudede immunoloogiliste omaduste, higi keemilise koostise, sülje keemilise koostise jne osas;
- 99,5% - juuste kuju osas;
- 97% - vaimse mahajäämuse osas;
- 96% - haigestumises maniakaal-depressiivsesse psühhoosi;
- 81% - daktüloskoopiliste (sõrme ja peopesa) muustrite osas;
- 75% - naha pigmentatsiooni astme, silmade värvuse, nina kuju osas;
- 50% - haigestumises tuberkuloosi;
- 37% - haigestumises reumaatilistesse haigustesse, (võrdluseks: erimunaraku-kaksikute (EK) puhul 6,6%);
- 32% - haigestumises hüpertooniasse, (EK puhul 10 %).

Näide:ÜK-del on identne higilõhn (politseikoer ei erista).

Higilõhna määravad:

- a) geenid, mis vastutavad naha ainevahetuse ja keemiliste ainete transpordi eest naha aluskihtidest naha pinnale;
- b) toidu keemiline koostis;
- c) naha bakteriaalne kooslus (see võib sõltuda naha biokeemiast, mis omakorda on geneetiliselt määratud).

Ka haistmine on geneetiliselt määratletud.

Hiirtel vastutab selle eest geen *H2*, inimesel *HLA*-geeniperekond. (Huvitav, et hiirtel on kalduvus ristuda isendiga, kes erineb lookuse *H2* poolest – see on evolutsiooniline strateegia, mis suurendab geneetilist mitmekesisust. Nüüd on analoogiline evolutsiooniline strateegia avastatud ka inimesel).

**Konkordantsuskoefitsient** ehk **päritavuskoefitsient** ( $h^2$ ) väljendab geneetilise muutlikkuse suhteosa ( $V_g$ ) tunnuse üldisest populatsioonisisestest muutlikkusest ( $V_t$ ) antud keskkonna tingimustes.

$$h^2 = V_g / V_t.$$

Päritavuskoefitsient varieerub nullist üheni. Väärtuse 0 korral ei ole fenotüübiline muutlikkus tingitud genotüübilistest erinevustest, väärtuse 1 korral on aga kogu fenotüübiline varieeruvus põhjustatud geneetilistest faktoritest. See ei näita tunnuse päriliku tingituse määra ega mehhanismi üksikindiviidide arengus.

Kokkuvõttes saadi järeldada: monosügootsed (MS) kaksikud, kes kasvasid algusest peale lahus, omavad sarnaseid intellektuaalseid võimeid, mis avalduvad nii lapsepõlves kui ka täiskasvanult. Sarnasus nende vahel on oluliselt suurem, kui ühe pere tavaliste laste sarnasus, isegi suurem kui üheskoos üleskasvanud tavaliste (erimunaraku-kaksikute, EK) sarnasus.

Küsimusele mis on tähtsam kas geenid või keskkond on lähenetud ka teisest aspektist. Nimelt on uuritud **lapsendatud laste** ja kasuvanemate endi **bioloogiliste laste** erinevust ja sarnasust. Näiteks uuringust, mis hõlmas üle 500 pere (kokku ca 800 lapsendatud last ja ca 550 enda last), selgus, et korrelatsioon lapsendatud laste ja kasuvanemate vahel on madalam, kui vanemate ja bioloogiliste laste vahel. Ühel juhtumil õnnestus kasuvanemate peres kasvavat last võrrelda selle lapse enda bioloogiliste vanematega - korrelatsioon oli üllatavalt kõrge, mis viitab samuti geenide olulisele rollile.

Uurijate lõppjärelendus on olnud järgmine: **lapse intellektuaalsele arengule mõjuvad nii geneetiline pärilikkus ja muutlikkus kui ka keskkond.**

(Sellist tulemust võib pidada väheinformatiivseks, arvestades kulutatud jõudu, vahendeid ja aega.)

## 8. teema: INIMESEGENEETIKA MEETODID

Skemaatiline ülevaade inimesegeneetikas kasutatavatest meetoditest:

### 1. Genealoogiline meetod (suguvõsa uurimine ehk sugupuu koostamine).

See meetod võimaldab:

1. välja selgitada isikute ringi, keda edasi uurida (mutantse geeni heterosügootsed kandjad), eeskätt autosoomsete-retsessiivsete ja X-liiteliste haiguste puhul;
2. täpsustada haiguse loomust, mis omakorda võimaldab õigesti arvestada haiguse varajaste kliiniliste tunnuste avaldumisega. Mitmel haigusel on varajased tunnused varieeruvad ja raskesti diagnoositavad;

Näide: erinevad **müopaatiad** :

- a) pseudohüpertroofiline,
- b) juveniilne;
- c) nn õlavõtme-näo-müopaatia.

Genealoogiline analüüs lubab diagnoosi täpsustada, sest pseudohüpertroofilisele vormile on iseloomulik X-liiteline pärandumine; juveniilsele aga autosoomne dominantne pärandumine.

Näide: **kaasasündinud katarakt** (läätsepatoloogia, läätse tuhmumine) võib olla põhjustatud:

- a) autosoomse retsessiivse,
- b) autosoomse dominantse,
- c) X-liitelise geeni poolt.

Kliiniline pilt on ühesugune. Genealoogiline analüüs võimaldab konkreetses perekonnas esinevat vormi määrata ja selle abil prognoosida haiguse edasist kulgu ning otsustada defekti võimaliku leviku üle järglaskonnas.

Genealoogilist meetodit tasub rakendada (arvestades analüüsi töömahukust) kui haigel ja tema sugulastel on:

- diagnoositud monogeenne haigus;
- diagnoositud geneetilise eelsoodumusega haigus (tavaliselt polügeenne, näiteks suhkurtõbi, hüpertooniatõbi, teatavad psühhoosi vormid jt);
- ühesugused haiguse sümptoomid mitmel perekonna liikmel;
- progresseeruva kuluga kroonilised haigused (tavaliselt tundmatu päritoluga), mis ei allu tavalisele teraapiale (immuundefitsiitsuse seisundid, mukovistsidoos jt).

Näited:

- lapsel on äge kopsupõletik, mis hiljem kordub, muutub krooniliseks, ei allu ravile - võib kahtlustada tsüstilist fibroosi (mukovistsidoos ehk viskoos-limatõbi, pärilik sisenõrenäärmete patoloogia);
- väär reaktsioon konkreetse ravimi puhul (näiteks erütrotsüütide hemolüüs sulfoonamiidide kasutamise puhul) - võib kahtlustada pärilikkust ensüümi glükoos-6-fosfaat-dehüdrogenaasi aktiivsuse puudulikkust;
- allergilised haigused (allergoosid võivad kaasneda teatud ainevahetushaiguste puhul);
- günekoloogilised näidustused (viljatus, loote aborteerumine, surnult sündinud laps, laste varajane suremus);
- kaasasündinud arenguhäireid;
- lapse vanemad on lähisugulased (veresugulased).

Genealoogilise skeemi ehk sugupuu koostamiseks saadakse andmeid küsitluse, anketeerimise, järelepärimisega arhiividest (selle tellib proband), pereliikmete isikliku uurimisega.

Mehe ja naise sugupuu koostatakse eraldi, andmed on rangelt ametialaseks kasutamiseks.

<http://health.enotes.com/genetic-disorders-encyclopedia/pedigree-analysis>



**2. Kaksikute (uurimise) meetod** (vt modifikatsiooniline muutlikkus).

**3. Fenotüübi analüüsimise meetodid:**

**3.1. antropoloogilise** analüüsi meetodid:

- a) biomeetriliste parameetrite registreerimine (kaal, pikkus, kehaindeksid);
- b) nn **klassikaliste tunnuste** registreerimine (silmade värv, juuste värv, naha pigmentatsiooni aste, juuste kuju, sõrmejälgede, peopesa mustrite registreerimine jne);

**3.2. füsioloogiliste** parameetrite registreerimine (maitsetaju, nägemis-teravuse ja värvitaju, lõhna- ja helitaju, kõne omaduste määramine, elektrofüsioloogiliste parameetrite jt registreerimine);

**3.3. psühhomeetriliste** parameetrite registreerimine (intelligentsus-test jt).

**3.4. biokeemilised** uuringud (sh kliinilis-diagnostilised): elektroforeetilised, kromatograafilised, ensümoloolilised jne;

**3.5. immunoloogilised** uuringud (erinevate meetoditega antigeenide ja immunsüsteemi uuringud);

**3.6. morfoloogilised** uuringud (anatomilised, histoloogilised, tsütoloogilised, histo- ja tsütokeemilised jt);

**4. Geneetilise substraadi uurimise meetodid:**

**4.1. tsütogeneetilised** uuringud somaatilistel rakkudel (ka amniotsenteesi ja koorion-biopsia materjalil);

**4.2. molekulaar-geneetilised** uuringud geenide (alleleide) **olemasolu** tuvastamiseks ja geeni lokaliseerimiseks (ka kromosoomide kaardistamine);

**4.3. molekulaarbioloogilised** uuringud geenide **sisestruktuuri** tuvastamiseks;

<http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/analueueside-aineregister/paerilike-haiguste-ja-kasvajate-molekulaardiagnostika>

**5. Modelleerimine loomkatsetes ja koekultuuridel ning rakukultuuridel** (näiteks mutageenide ja teratogeenide omaduste uurimiseks).

Tuleb meeles pidada, et katseloomade füsioloogia, biokeemia ja geneetika ei ole siiski 100% sarnane inimese omaga.

Koekultuuride püskikultuurid on reeglina kasvajalised, ka inimese embrüonaalsed tüvirakud (*hESC*) ja indutseeritud pluripotentsed tüvirakud (*iPSC*) muutuvad rakukultuuri tingimustes peagi kasvajalisteks rakkudeks. Kasvajalistel rakkudel ei ole normaalsete somaatiliste rakkudega samasugune geenide aktivatsiooni muster, epigeneetika muster ja isegi kromosoomide arv võib olla ebanormaalne. Seega ei ole need head mudelsüsteemid.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Cell\\_culture](http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_culture)

**6. Transgeensete loomade tekitamine.**

Teadaoleva ülesandega geenide **lisamine** genoomi (*knock-in*) ja teadaoleva ülesandega geeni või geenide **vaigistamine** (*knock-out*) võimaldab paremini mõista nende geenide rolli kõikvõimalikes normaalsetes ja patoloogilistes bioloogilistes protsessides.

## 9. teema: POPULATSIOONIGENEETIKA ALUSED

Lugeda siit:

<http://www.ut.ee/~masso/>

**Rein Teinberg „Populatsioonigeneetika alused“ I ja II.**

<http://www.ut.ee/~masso/Teinberg1.pdf>

<http://www.ut.ee/~masso/Teinberg2.pdf>

Alateemad:

**9.1. Liigi mõiste. Populatsiooni mõiste. Ideaalne populatsioon, selle omadused. Reaalsed looduslikud populatsioonid.**

**9.2. Hardy-Weinberg'i seadus. Geenisageduse, alleelisageduse, genotüüpide ja fenotüüpide sageduse arvutamine lähtudes Hardy-Weinbergi seadusest.**

**9.3. Populatsioonide geneetiline dünaamika, reaalse populatsioonide geneetilist struktuuri mõjutavad tegurid:**

- a) mutatsioonid;
- b) migratsioon ehk geenisiire (emigratsioon, immigratsioon);
- c) kunstlik valik ehk selektsioon; inbriiding ehk sisearetus (inimese puhul sugulusabielud); autbriiding ehk välisaretus (inimese puhul mittesugulusabielud).
- d) looduslik valik;
- e) juhuslik geenitriiv.

# Aineregister

$\alpha_1$ -globiin, 46  
 $\alpha$ -talasseemia, 46  
 $\beta$ -APP-geen, 87

## 1

1. kromosoom, 17, 18, 25, 53, 76, 80  
1. trisoomia, 76  
11. kromosoom, 35  
13. kromosoom, 18, 32, 88  
13. trisoomia, 75, 77, 88  
14. kromosoom, 18, 34, 38, 49, 83  
15. kromosoom, 18, 47, 71, 80, 81, 83, 88  
15q- sündroom, 80, 81  
16. trisoomia, 76  
17. kromosoom, 82  
18. kromosoom, 38, 79, 82, 83, 88  
18. trisoomia, 75, 77  
18p- sündroom, 79, 82  
18q- sündroom, 79  
18S-rRNA-geenid, 18

## 2

20. trisoomia, 35  
21. kromosoom, 18, 35, 83, 86, 87, 88  
21. monosoomia, 76  
21. trisoomia, 35, 75, 77, **87**  
22. kromosoom, 18, 38, 80, 84, 86, 87  
22. monosoomia, 86  
28S-rRNA-geenid, 18

## 3

3-beeta-hüdroksüsterooid-delta-isomeraas, 67  
3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-koensüüm-A reduktaas, 52

## 4

4. kromosoom, 50, 82  
45,X0-sündroom, 35, 76, 77, 89, 95  
45S molekul (pre-rRNA), 18  
47,XXY-sündroom, 77, 89  
47,XYY-sündroom, 77, 90  
4p- sündroom, 79, 82

## 5

5,8S-rRNA-geenid, 18  
5. kromosoom, 81  
5p- sündroom, 75, 79, 81  
5S-rRNA-geenid, 18

## 7

7. kromosoom, 25, 59, 64  
7. trisoomia, 35

## 8

8. kromosoom, 82, 84

## 9

9. kromosoom, 84

## A

aafrika kannuskonn *Xenopus laevis*, 21  
ABL valk, 39  
ABL-geen, 38, 84  
ABL-proto-onkogeen, 39  
abort, 76, 77  
    spontaanne, 76  
abortus, 76  
*Acipenser brevirostrum*, 21  
ACTA1-geen, 51  
ACTD-geen, 45  
adaptiivsus, 97  
adekvaatsus, 97  
adrenogenitaalne sündroom, 95  
adrenokortikaalne kartsinoom, 48  
AFD1-geen, 45  
AGA-geen, 60  
agressiivsus, 82, 89  
aheldumine, 92  
aheldusrühm, 9, 25, 92  
Aicardi sündroom, 67  
AIC-geen, 67  
ainevahetushaigus, 51, 53  
AIRE-geen, 73  
aju kasvaja, 48  
akondroplaaasia, 45  
akondroplastiline kääbuskasv, 45  
akrotsentriline kromosoom, 23, 85  
aktiin, 46, 48, 64  
aktiini-geenid, 18  
akuutne lümfoblastiline leukeemia, 38, 84  
akuutne mittlümfotsütaarne leukeemia, 38  
akuutne müelogeenne leukeemia, 84  
albinism, 53  
*Alcedo atthis*, 21  
ALDOA-geen, 56  
ALDOB-geen, 56  
aldolaas, 56  
alfa-A-kristalliin, 44  
alfa-aktiin-1, 51  
alfa-B-kristalliin, 44, 51, 74  
alfa-fetoproteiin, 78  
alfa-hemoglobiнопaatia, 46  
alfa-N-atsetüülneuraminidaas, 60  
alfa-tropomüosiin-3, 51  
Alfi sündroom, 82  
alfoidne DNA, 19  
alkaptonuuria, 54  
alkoholism, 75  
ALL, 84

alleel, 9, 10, 12, **14**, 28, 33, 37, 38, 39, 41, 58, 69, 71, 92  
 alleelide koostoime, 28  
 alleelide lahknemise seadus e. Mendeli II seadus, 9  
 alleelsed geenid, 14  
 allergeen, 72  
 allergeensus, 33  
 allergia, 72, 100  
*Allium cepa*, 21  
 alopeetsia, 74  
 ALPL-geen, 61  
 alternatiivne muutlikkus, 30  
 alternatiivne splaiising, 17, 65  
 Alu-järjestused, 19  
 aluseline fosfataas, 61  
 amaurootiline idiotism, 55  
*Amelogenesis imperfecta*, 67  
 amelogeniin valk, 67  
 amfiibid, 15  
 AMG-geen, 67  
 aminohape, 53  
 amiš, 59  
 AML, 84  
 amnion, 77  
 amnionivedelik, 78  
 amniotsentees, 78, 101  
 amplifikatsioon, 19  
 amüotroopne lateraalne skleroos, 47  
 analüüsiv ristamine, 8  
 androgeeni retseptori geen, 68  
 androgeenide retseptor, 65  
 androgeense tundlikkuse puudumise sündroom, 65  
 androgeeniline sügoot, 71  
 anentsefaalia, 33, 78  
 aneuploidsus, 35, 75, 83, 85, 87, 88  
 Angelman'i sündroom, 46, 80, 81  
 angiogenees, 36  
 aniriidia, 44  
 anküliseeruv spondüliit, 74  
 anküloos, 66  
 anküriin-1 valk, 46  
 antenataalne e. prenataalne diagnostika, 12, 77, 78  
 antibiootikum, 33  
 antigeen, 72, 73, 101  
 anti-onkogeen, 39  
 antropoloogiline analüüs, 101  
 APC valk, 58  
 APC-tuumori supressorgeen, 40  
 APO2-geen, 52  
 apolipoproteiin C-2, 52  
 apomiksis, 7  
 apoptoos, 36, 38, 39, 47, 73, 79, 83  
 apoptoosi inhibiitorvalk, 38  
 APS-tuumori supressorgeen, 58  
*Arabidopsis thaliana*, 21, 27  
 arahnodaktüülia, 43  
 arengupeetus, 56  
 AR-geen, 65, 95  
 arginiin, 65  
 artriit, 52, 54  
 arüülsulfataas E, 62  
*Ascaris lumbricoides*, 21  
 asekuaalne sigimine, 26  
 asendusmutatsioon, 33, 34, 38, 65  
 ASG-geen, 68

aspartüülglükosamiinuuria, 60  
 aspermiogeneesi faktori geen, 68  
 aškenazid, 54, 55  
 azaseriin, 33  
 AZF, 68  
 AZF1-geen, 68  
 AZF2-geen, 68  
 azoospermia, 62, 68, 84  
 azoospermia faktor, 68  
 azoospermia geen, 68  
 ataksia, 70, 81  
 ateroskleroos, 59  
 ATP fosfotransferaas, 67  
 ATP7B-geen, 54  
 atroofia, 44, 47, 49, 50, 59, 81  
 atsentriiline kromosoom, 23  
 atsetüülimine, 69, 70  
 aurikulaarne hüpertrihhoos, 67  
 autbriiding, 102  
 autoimmuunhaigus, 72, 73  
 autosoomne kromosoom, 9, 20, 62, 94  
 autosoomne pärandumine, 9  
 autosoomne trisoomia, 77  
 autosoomsed kromosoomhaigused, 85

## B

bakteri genoom, 15  
 bakteri struktuurigeen, 15  
 bakteriofaag, 9  
 balansseeritud translokatsioon, 75, 76, 83  
 Balbiani rõngas, 22  
 Balbiani, E.-G., 21  
 Barr'i kehake, 94  
 Bateson, W., 5, 11, 92  
 Bcl-2 valk, 47  
 BCL-2-geen, 38  
 BCL-2-proto-onkogeen, 83  
 BCR-ABL kimäärne onkogeen, 38  
 BCR-geen, 38, 84  
 Becker'i lihasküstroofia, 64  
 beeta-amüloidne A4 valk, 87  
 beeta-talasseemia, 57  
 beeta-tropomüosiin, 51  
 Behterev'i tõbi, 74  
 BHD-geen, 45  
 bilirubiin, 46  
 biomütsiin, 33  
 BLM-geen, 68  
 Bloomi sündroomi geen, 68  
 B-lümfotsüüt, 73  
*Bombyx mori*, 21  
*Bos primigenius taurus*, 21  
 brahhüdaktüülia, 43, 82  
 brahhütsefaalia, 82  
 BRCA1-geen, 58  
 BRCA1-tuumori supressorgeen, 39, 40, 58  
 BRCA2-geen, 58  
 BRCA2-tuumori supressorgeen, 40  
 Bridges, C.B., 22  
 Burkitt'i lümfoom, 34, 35, 84

## C

*Caenorhabditis elegans*, 21  
Ca-ioonid, 56  
Camerarius, R.J., 5  
*Canis lupus familiaris*, 21  
CANP3-geen, 59  
*Carassius auratus*, 21  
*Cavia porcellus*, 21  
CBL-proto-onkogeen, 38  
CCR5-geen, 41  
Cdc6 valk, 24  
CDKN1A-tuumori supressorgeen, 40  
CDKN2A-geen, 48, 49  
CDKN2A-tuumori supressorgeen, 40  
cDNA, 19  
CDPX1-geen, 62  
Cdt1 valk, 24  
*cell-free fetal DNA*, 79  
*cen*, 22  
*c-ERBB2*-onkogeen, 38  
*cffDNA*, 79  
CF-geen, 59  
CFL2-geen, 51  
*c-FOS*-onkogeen, 38  
Charcot-Marie-Tooth'i haigus, 67  
*Chironomus tentans*, 14  
cM, 25  
CML, 84  
CMM-geen, 49  
*c-MYB*-onkogeen, 49  
*c-Myc*-onkogeen, 34  
*c-MYC*-onkogeen, 37, 71  
COL11A1-geen, 46  
COL11A2-geen, 46  
COL2A1-geen, 45  
*c-onc*, 37  
Conradi-Hunermann'i sündroom, 67  
*corpus striatum*, 70  
Correns, C., 10  
cpDNA, 14  
C-proteiini resistentsus, 51  
*c-RAS*-onkogeen, 37  
*cri du chat* sündroom, 81  
*Cricetulus griseus*, 21  
CRYAA-geen, 44  
CRYAB-geen, 44  
CTLA4-geen, 74  
Cu<sup>2+</sup> transportiv polüpeptiid, 54  
Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> superoksiidi-dismutaas, 47  
CX32-geen, 67

## D

daltonism, 63  
Darwin, Ch., 6  
DAZ-geenirühm, 68  
DAZL-geen, 68  
DBU-geen, 68  
de Vries, H., 10, 11  
defoliant, 33  
DEK-proto-onkogeen, 38

deletsioon, 22, 34, 47, 58, 85  
    interstitsiaalne, 79  
    terminaalne, 79  
deletsioonisündroom, 79, 80, 81, 82  
dendriitrakk, 73  
desmiin, 51  
deutanomaalia, 64  
deuteranoopia, 63  
diabeet, 72  
diabeet, tüüp I, 74  
dieet, 54, 56  
diferentsiaalvärvimine, 23, 78, 79  
DiGeorge sündroom, 80  
dikromaatiline värvustaju, 63  
diploidne, 14, 18, 21, 35, 93  
diplo-Y-sündroom, 90  
*Diptera*, 21  
diskreetne muutlikkus, 30  
distaalne müopaatia, 50  
distaalne spinaalne lihasatroofia, 60  
ditsentriline kromosoom, 23  
DK4-geen, 49  
DMD, 64  
DMD-geen, 64  
DMPK-geen, 49  
DNA, 13, 15, 17, 22, 24, 33, 34, 37, 70, 79  
    eukarüoodi, 15  
    mitteinformatiivne, 20  
    mittekodeeriv, 16  
    üheaheelaline, 40  
DNA amplifitseerimine, 95  
DNA hajuskordus, 19  
DNA *in situ* hübriidiseerimine, 26  
DNA keemiline modifitseerimine, 70  
DNA marker, 25  
DNA metüleerimine, 94  
DNA pakkimisaste, 70  
DNA polümorfismid, 75  
DNA posttranskriptsiooniline töötlus, 26  
DNA reparatsioon, 26  
DNA replikatsioon, 24, 26  
DNA transkriptsioon, 26  
DNA üheaheelalised alad, 71  
DNA-ahela katkemine, 34  
DNA-analüüs, 78  
DNA-polümeraas, 24  
dominantne alleel, 28, 37, 38  
dominantsus, 7, 28  
domineerimishähtus, 5, 28  
domään, 27  
dopakinoon, 53  
Down, J.L.H., 87  
Down'i sündroom, 35, 75, 83, 86, 87, 88  
*Drosophila*, 9, 16, 21, 61, 92, 93, 94  
*Drosophila melanogaster*, 21  
dsDNA, 73  
Dubowitz'i haigus, 59  
Duchenne'i lihasdüstroofia, 64, 78  
Duffy veregrupi geen, 25  
duplikatsioon, 22, 34, 35, 82  
D-vitamiin, 56  
düsfaagia, 49, 50  
düskordantsus, 98  
düsleksia, 89

düsmorfia, 82  
düsmorfne nägu, 85  
düstrofiin, 51, 64  
düstrofiini geen, 14, 64  
düstroofia, 49, 64

## E

*EDA1*-geen, 67  
Edwards'i sündroom, 75, 86, 88  
eesaju defekt, 86  
eesel *Equus africanus asinus*, 21  
eesnäärme kasvaja, 39  
eesnäärme vähk, 58  
efriin, 84  
ekson, 17, 18  
ekspressiivsus, 42, 69, 97  
ektodüsplasiin A valk, 67  
elevant *Loxodonta africana*, 21  
embrüonaalsed tüvirakud, 31, 101  
*EMD*-geen, 64  
emeriin, 64  
Emery-Dreifuss'i lihasedüstroofia, 64  
endeme haigus, 60  
endokriinne hulgi-neoplaasia tüüp 2A, 49  
endomitoos, 21  
endoparasiit, 72  
endopeptidaas, 66  
endoreplikatsioon, 21  
enneaegne vananemine, 59  
ensümopaatia, 53, 65  
ensüümvalk, 26  
epidemioloogilised uuringud, 73  
epidermoidne kartsinoom, 39  
epigeneetika, 38, 69, 101  
epikantus, 81, 82  
epilepsia, 90  
episoom, 15  
epistaas, 28  
*Equus africanus asinus*, 21  
*Equus ferus caballus*, 21  
*ERBB2*-geen, 38  
erüteem, 72  
esikuteonärvi kasvaja, 48  
*ETRB*-proto-onkogein, 39  
eugeenika, 79  
eukarüoot, 14, 15, 16  
eukromatiin, 19, 20  
euploidsus, 35  
evolutsiooniline muutlikkus, 29  
*EXT1*-geen, 82

## F

*F5*-geen, 51  
*F8*-geen, 63  
*F9*-geen, 63  
Fairchild, T., 5  
Farabee, W.C., 43  
fatsioskapulohumeraalne düstroofia, 50  
*FBN1*-geen, 44  
*FBN2*-geen, 43  
*Felis catus*, 21  
fenogenees, 26

fenokoopia, 97  
fenotüübiline muutlikkus, 29, 30  
fenotüüp, 8, 9, 11  
fenüülalaniin, 53  
fenüülalaniini hüdroksülaas, 53  
fenüülketonuuria, 53, 54  
fenüülpüroviinamarihape, 53  
fertilisatsioon, 26  
*FGFR3*-geen, 45  
*FHIT*-tuumori supressorgeen, 40  
fibrilliin-1 valk, 44  
fibrilliin-2 valk, 43  
fibroblastide kasvufaktori retseptor, 45  
fibroos, 60  
FISH-meetod, 78  
Flemming, W., 11  
*FMR1*-geen, 66  
FMRP valk, 66  
folliikuleid stimuleeriva hormooni retseptori geen, 68  
follikulaarne lümfoom, 83  
fosforüülimine, 40, 69, 70  
*FOS*-geen, 38  
fotoretseptor, 44  
fragiilse X sündroom, 78  
fraX-sündroom, 66  
fruktoos, 52, 56  
fruktooseemia, 56  
fruktooso-1,6-bifosfataas, 56  
fruktooso-1-fosfataas, 56  
*FSHR*-geen, 68  
funktsionaalne monosoomia, 79  
füüsikaline mutageen, 31  
*FY*-geen, 25

## G

galaktokinaas, 56  
galaktoos, 56  
galaktoos-1-fosfaat-uridüül-transferaas, 56  
galaktooseemia, 56  
*GALE*-geen, 56  
*GALK1*-geen, 56  
*Gallus domesticus*, 21  
*GALT*-geen, 56  
gameet, 10, 92  
gameetide puhtuse reegel, 10  
gametogenees, 70  
gammaglobuliin, 72  
gangliosiid, 55  
*gap*, 22  
geen, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 22, 25, 28, 37, 39,  
42, 63, 67, 92, 98  
eukarüoodi, 15  
regulaator-, 14, 15, 16, 17, 42  
struktuur-, 14, 15, 16, 17  
geeniaheldus, 25  
geenide aheldusrühm, 9, 92  
geenide arv, 17  
geenide kaardistamine, 26  
geenide kombineerumine, 26  
geenide koostoime, 28  
geenide modifitseeriv toime, 28  
geenide polümeerne toime, 28  
geenide vaba kombineerumise seadus, 10



geenide vaigistamine, 101  
 geenidoos, 28, 62, 88, 93, 94  
 geenidoosi-haigus, 88  
 geenimarker, 25  
 geenisiire, 57, 102  
 geeniteooria, 11  
 geeniteraapia, 12  
 geenitriiv, 102  
 geenmutatsioon, 30, 33, 34, 36, 40, 41, 47, 51, 57, 68  
 geminiin, 24  
 genealoogiline meetod, 100  
 geneetika, 5, 11, 12, 29  
 geneetiline e. pärlilik muutlikkus, 30  
 generatiivne mutatsioon, 31  
 generatiivne rakk, 24  
 genitaalide hüpoplaasia, 80  
 genoom, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 39, 70, 79, 93, 101  
     eukarüoodi, 15  
     inimese, 17  
 genoomaberratsioon, 35  
 genoomi maht, 15, 17  
 genoomi suurus, 21  
 genoommutatsioon, 35, 75  
 genoomne imprinting, 42, 63, 65, 69, 70  
 genotüübiline muutlikkus, 29, 30  
 genotüüp, 8, 9, 11, 14  
 Gleevec, 38, 84  
 globiin, 16  
 globiinide geenid, 17  
 glutamaadi dehüdrogenaas, 74  
 glutamaadi transaminaas, 67  
 glükogeeni ladestushaigus, 67  
 glükogenoos, 67  
 glükoos, 56  
 glükoosasparaginaas, 60  
 GNAT1-geen, 44  
 Goltz-Gorlin'i sündroom, 67  
 gonaadide düsgenees, 89  
 gonaadide düsgeneesi sündroom, 95  
 Gorilla gorilla, 21  
 gorilla Gorilla gorilla, 21  
 GOUT1-geen, 52  
 grupeeritud struktuurgeen, 16  
 gūnogeneetiline sügoot, 71

## H

h, 22  
 hajus struktuurgeen, 16  
 halb kolesterool, 52  
 hallasääsk *Anopheles gambiae*, 15  
 hambaemali vaegmoodustumus e. hüpoplaasia, 67  
 hammaste arengu defekt, 61  
 hammaste kaaries, 56  
 hammaste puudumine, 67  
 haploidne, 14, 17, 18, 20, 30, 93  
 happeline sfingomüoliin fosfaataas, 55  
 Hardy-Weinberg'i seadus, 102  
 harilik mūrlook *Arabidopsis thaliana*, 21  
 harilik sibul *Allium cepa*, 21  
 Hashimoto türeoidiit, 74  
 Hawking, Steven, 47  
 Hb S, 57  
 HBA1-geen, 46

HBB-geen, 57  
 HD-geen, 47, 70  
 heksoosaminidaas A puudumine, 55  
 HeLa rakuliin, 35  
 helikaas, 60  
 hemangioblastoom, 58  
 hemisügootsus, 61  
 hemofiilia, 63, 78  
 hemofiilia A, 63  
 hemofiilia B, 63  
 hemoglobiнопaatia, 34  
 hemolüütiline aneemia, 46  
*Hemophilus influenzae*, 13  
 hepatosplenomegalia, 55  
 hepatotserebraalne düstroofia, 54  
 hepatotsüütide kasvufaktori retseptor, 39  
 hermafrodiit, 95  
 hermafrodiitsus, 89  
 hESC, 31, 101  
 heterogameetne sugu, 61  
 heterokromatiin, 19, 20, 85  
 heterosoom, 9, 20  
 heterosügoot, 7, 10, 51, 52, 55, 57, 60, 63, 64, 65  
 heterosügootsus, 8, 39, 53, 66, 100  
 heterosügootsuse kadumine, 58  
 HEXA-geen, 55  
 HEY-geen, 67  
 HGD-geen, 54  
 hiidkromosoomid e. polüteensed kromosoomid, 20, 21, 22  
 hiidkäärsool, 39  
 hiina ehk vōõthamster *Cricetulus griseus*, 21  
 histiotsütoos, 55  
 histoon H1, 22  
 histoonid, 69, 70  
 histoonide atsetüülimine, 70  
 histoonide fosforüülimine, 70  
 histoonide metüleerimine, 70  
 HIV, 41  
 HI-viirus (HIV), 41  
 HLA-geen, 73  
 HLA-süsteem, 73  
 hobune *Equus ferus caballus*, 21  
 hobusesolge *Parascaris univalens*, 21  
 Hodgkin'i lümfoom, 39, 62  
 holotsentriline kromosoom, 23  
*Homo sapiens*, 21  
 homogameetne sugu, 61  
 homogentisaat-1,2-dioksügenaas, 54  
 homogentisiinhape, 54  
 homoloogiline ala, 62  
 homosügoot, 7, 9, 10, 42, 48, 51, 52, 55, 57  
 homosügootsus, 7, 8, 39, 42, 53, 60, 66  
 homotsüsteiin, 55  
 homotsüsteiinuuria, 55  
*HOX antisense ncrNA*, 19  
 HOX7-geen, 82  
 HOX-geen, 44  
 HPDR1-geen, 66  
 HPRT1-geen, 94  
 HS-geen, 46  
 Hsp27, 47  
 Hsp40, 49  
 Hsp70, 40, 47, 49  
 hulgikoldeskleroos, 74

hundikurk, 33  
 Hunter'i sündroom, 65  
 huntingtiin valk, 47  
 Huntington'i tõbi, 47, 70  
 Hutchinson-Gilford'i sündroom, 59  
 huulelõhe, 88  
 hübriidoloogiline meetod, 8, 9  
 hüdrotsefaalia, 33  
 hüperaktiivsus, 60, 82  
 hüperammoneemia, 55, 65  
 hüperkaleemiline perioodiline paralüüs, 50  
 hüperkineesia, 70  
 hüperkolesteroleemia, 67  
 hüperkolesteroleemia, 52  
 hüperlipideemia, 52  
 hüperornitineemia, 55  
 hüpertensioon, 74  
 hüpertoonia, 81  
 hüpertooniatõbi, 45  
 hüpertriglütserideemia, 67  
 hüpertroofia, 64  
 hüperurikeemia, 94  
 hüpofosfataasia, 61  
 hüpofosfateemia, 66  
 hüpogonadism, 49, 80  
 hüpokaleemiline perioodiline paralüüs, 50  
 hüpoksaantiin-guaaniin-fosforibosüültransferaas, 94  
 hüpoksia, 57  
 hüpolaktaasia, 56  
 hüpopigmentsus, 81  
 hüpotoonia, 80, 81, 88  
 hüpotüroidism, 60, 80  
 hüübimisfaktor IX, 63  
 hüübimisfaktor IX geen, 63  
 hüübimisfaktor V, 51  
 hüübimisfaktor VIII, 63  
 H-Y-antigeen, 96  
 HY-geen, 68  
 HYPLIP1-geen, 52

## I

ICSI, 68  
 IDS-geen, 65  
 iduronaatsulfaadi sulfataas, 65  
 Ig-C<sub>H</sub> -geen, 34  
 IgE-antikehad, 72  
 IgE-geenid, 72  
 Ig-geen, 83  
 Ig-geenid, 38  
 IGHMBP2-geen, 60  
 ihtüoos, 62, 67  
 iirise koloboom, 88  
 iiriselõhe, 44, 88  
 imatiniib, 38, 84  
 imetajad, 15  
 immunoglobuliini Mu (piirkonnaga) seostuv valk, 60  
 immunotsütokeemia, 22  
 immuunsüsteem, 72  
 impotentsus, 72  
 imprinting, 42, 47, 63, 69, 70, 71  
   geen, 71  
*in situ* hübriidatsioon, 78  
*in situ* hübriidiseerimine, 25

inbriiding, 102  
 individuaalne areng, 26  
 individuaalne muutlikkus, 29  
 induktoraine, 36  
 indutseeritud mutatsioon, 31  
 indutseeritud pluripotentsed tüvirakud, 101  
 infantiilne progeeria, 59  
 infarkt, 52  
 infertiilsus, 77  
 inimene *Homo sapiens*, 21  
 inimese genoom, 16, 17, 18, 19, 20  
 inimesesolge *Ascaris lumbricoides*, 21  
 inklusioonkeha, 60  
 insenergeneetika, 11  
 insertioon, 34, 35  
 insertiooniline mutagenees, 35  
 insuliin, 72  
 interfaas, 20  
 interfaasikromosoom, 20  
 interkromosoomne rekombinatsioon, 92  
 intermediaarsus, 28, 57  
 interstitsiaalne deletsioon, 79  
 intrakromosoomne rekombinatsioon, 92  
 intratsütoplasmaatiline spermi sisestamine ootsüüti e.  
   ICSI, 68  
 intron, 15, 16, 17, 18, 65  
 inversioon, 22, 34, 35  
   paratsentriline, 35  
 ioniseeriv kiirgus, 31  
*iPSC*, 101  
 IQ, 53, 64, 82, 87, 89, 90, 94  
 IS-element, 15  
 isetolmlemine, 6, 8  
 isheemia, 52  
 isokromosoom, 35  
 IVF, 68, 79  
 IVF e. *in vitro* fertilisatsioon, 68

## J

Jacobs, P., 90  
 Jacobs'i sündroom, 90  
 Jacobsen'i sündroom, 82  
 Johannsen, W., 11  
 joodi ainevahetuse defekt, 60  
*JUNB*-proto-onkogeen, 39  
 Jurkat rakuliin, 35  
 juttkeha, 70  
 jämesoole adenokartsinoom, 39  
 jämesoole adenomatoosne polüpoos, 58  
 jänes *Lepus timidus*, 21  
 jäneseemokk, 33, 80  
 jäseme-vöötme lihasedüstroofia, 50, 59  
 jäälinde *Alcedo atthis*, 21

## K

kaasasündinud kretinism, 61  
 kaasasündinud puusaniheistus, 45  
 kahetiivalised *Diptera*, 21  
 kaksikdominantne homosügoot, 7  
 kaksikretsessiivne homosügoot, 7  
 kaksikute uurimise meetod, 98  
 kalanahksus, 62

kalpainen, 59  
 kalpainopaatia, 59  
 kamptobrahhüdaktüülia, 43  
 kanapimesus e. hämaruspimesus, 44  
 kantserogeen, 36  
 kantserogeensus, 33  
 kardioliipin, 73  
 kartsinogeenid, 36  
 karüotüüp, 94  
 kaspas, 37  
 kass *Felis catus*, 21  
 kassikisa, 79  
 kassikisa sündroom, 75  
 kassikisa-sündroom, 81  
 kasvajarakk, 24  
 kasvufaktor, 36  
 kasvupeetus, 66, 80  
 katarakt, 43, 44, 55, 56, 100  
 keemiline mutageen, 31, 33  
 Kelley-Seegmiller'i sündroom, 94  
 kemokiini retseptor, 41  
 kemotaksis, 40  
 keratinotsüüt, 74  
 keskkonna tingimused, 29  
 ketoühendid, 53  
 kiilaspäisus, 59, 69  
 kilpnääret stimuleeriv hormoon, 61  
 kilpnäärme alatalitus, 60  
 kilpnäärme amüloidne kartsinoom, 49  
 kilpnäärme medullaarne kartsinoom, 38  
 kilpnäärme papillaar-kartsinoom, 39  
 kilpnäärme ületalitus, 50  
 kilpnäärmepõletik, 74  
 kinetohoor, 19, **24**  
 klaster, 17  
*KLHDC8B*-geen, 62  
 Klinefelter'i sündroom, 75, 89  
 Knight, T.A., 5  
*knock-in*, 101  
*knock-out*, 101  
 kodominantsus, 28  
 koduhiir *Mus musculus*, 21  
 kodukana *Gallus domesticus*, 21  
 kodukoer *Canis lupus familiaris*, 21  
 koduveis *Bos primigenius taurus*, 21  
 koekultuur, 101  
 koebivusantigeenid, 73  
 koebivuse Y-antigeeni geen, 68  
 kofiliin-2 valk, 51  
 koldeline naha hüpoplaasia, 67  
 kolesterool, 52  
 kollageen II, 45  
 kollageen XI, 46  
 kollageen-2, 73  
 kolvike, 63  
 kombinatiivne e. kombinatsiooniline muutlikkus, 30  
 komplementaarne DNA, 19  
 komplementaarsus, 28  
 kondrodüsplaasia, 62, 67  
 kongenitaalne lihasedüstroofia, 60  
 konkordantsus, 98  
 konkordantsuskoeffitsient, 98  
 konneksiin, 67  
 konstitutiivne heterokromatiin, 17  
 kontaktinhibitsioon, 36  
 kontraktuur, 64  
 koorion, 78  
 koorionbiopsia, 78, 101  
 kopsuemboolia, 51  
 kopsuvähk, 40  
 kordistunud struktuurgeen, 16  
 kordus-DNA, 23  
 kordusjärjestus, 13, 15, 17, 19  
 korea, 47, 71  
 korioida atroofia, 55  
 korpuskulaarpärikkuse teooria, 11  
 Koržinski, S.I., 11  
 Kpn1-järjestused, 19  
 Kpn1-restriktaas, 19  
 krambid, 80  
 krambihood, 81  
 kreatiinkinaas, 50  
 kretinism, 61  
 kriss-kross-pärandumine e. ristpärandumine, 61  
 kromatiid, 22  
 kromatiidide sõltumatu lahknemine, 92  
 kromomeer, 22, 23  
 kromosoom, **13**, **20**, 21, 22, 23, 24, 35, 70, 88, 92, 94  
 kromosoomaberratsioon, 16, 75, 79  
 kromosoomaberratsioon e. kromosoommutatsioon, 34  
 kromosoomhaigus, 75, 79  
 kromosoomi imprinting, 69  
 kromosoomi inaktiveerimine, 94  
 kromosoomianomaalia, 75  
 kromosoomide arv, 21  
 kromosoomide sõltumatu lahknemine, 92  
 kromosoomikaart  
     füüsiline, 25  
     geneetiline, 25  
     molekulaargeneetiline, 25  
     tsütogeneetiline, 25  
 kromosoomikatked, 35  
 kromosoomistik, 14, 20, 21  
 kromosoomiteooria, 11  
 kromosoomiuuring, 77  
 kromosoomivööt, 23, 25  
 kromosoommutatsioon, 16, 22, 34, 35, 47, 66, 75, 79, 83,  
     84, 86  
 kromotsenter, 22  
 krooniline lümfotsütaarne leukeemia, 38, 83  
 krooniline müelogeenne leukeemia, 84  
 krooniline müeloidne leukeemia, 38  
 crossing-over, 25, 26, 62, 92  
 ksantoom, 52  
 Kugelberg'i-Welander'i haigus, 59  
 kuldkoger *Carassius auratus*, 21  
 kunstlik valik ehk selektsioon, 102  
 kurttumus, 45  
 kurtus, 45, 88  
 kusihape soolad, 52  
 kuulmeluukeste defekt, 45  
 kuulmis- ja tasakaalunärvi kasvaja, 48  
 kuulmise kahjustus, 80  
 kumašoki valgud, 40, 44, 47, 49, 74  
 kvalitatiivne muutlikkus, 30  
 kvantitatiivne analüüs, 8  
 kvantitatiivne e. pidev muutlikkus, 30  
 kõhremoodustumishäire, 62

kõhunäärme kasvaja, 39  
kõrgelt kordistunud DNA, 19  
kõrgeltkordistunud geen, 16  
kõrgvererõhktõbi, 74  
kõrvalestade liigkarvasus, 67  
kõõritus, 81  
käärsoole adenomatoosne polüpoos, 40  
käärsoole kasvaja, 38  
Kölreuter, J.G., 5  
küfoskolioos, 64  
küülik *Oryctolagus cuniculus*, 21

## L

L-3,4-dihüdroksüfenüülalaniin, 53  
*LADs*, 20  
laktaas, 56  
laktaasi puudumine, 56  
laktoos, 56  
laktoosi-omastamatus e. talumatus, 56  
*LAMA2*-geen, 60  
lamiin, 20  
lamiin A valk, 59  
lamiin B valk, 46  
*lamin-associated domains*, 20  
laminiin, 60  
laminiin 211 e. laminiin-2, 60  
lammas *Ovis aries*, 21  
Langer-Giedion'i sündroom, 82  
*large organized chromatin lysine (K) modifications*, 20  
*LBR*-geen, 46  
*LCT*-geen, 56  
LDL, 52  
LDL retseptor, 52  
*LDLR*-geen, 52  
L-DOPA, 53  
Leideni mutatsioon, 51  
Lejeune, J., 87  
*Lepus timidus*, 21  
Leri-Weill'i düskondroosteos, 62  
Lesch-Nyhan'i sündroom, 94  
leukeemia, 37, 38, 39, 48, 84, 87  
leukeemiat inhibeeriv faktor, 84  
*LGCR*-geen, 82  
*LIF*-geen, 84  
Li-Fraumeni sündroom, 48  
lihasatroofia, 55  
lihasdüstroofia, 49, 50, 59, 60  
    kaasasündinud, 60  
lihaste kõhetumine, 49  
liigesejäikus, 66  
liigesekokkukasve, 66  
liigese põletik, 52  
liigi mõiste, 102  
lincRNA, 16, 19  
lincRNA HOTAIR, 19  
LINE-1 retrotransposoon, 19  
LINEs, 17, 19  
linnud, 15  
lipoproteiini lipaas, 52  
*LIS1*-geen, 82  
*LMNA*-geen, 59  
LOCKS-piirkond, 20  
looduslik valik, 68, 102

lookus, 14, 71, 81, 92  
loomkatse, 101  
loote rakuvaba DNA, 79  
looteline kondrodüstroofia, 45  
Lou Gehrig'i haigus, 47  
*Loxodonta africana*, 21  
L-türosiin, 53  
luude deformatsioon, 57  
luudepehmumus, 66  
lühike kasv, 62  
lühinägelikkus, 72  
lühipealisus, 82, 87  
lümfisõlmede kasvaja, 62  
lümfoom, 39  
lüsomaalne ensüüm, 55, 60, 65  
lüsomaalne ladestushaigus, 60

## M

maksakahjustus, 54  
maksakasvaja, 39  
maksatsirroos, 56  
malaaria, 57  
Maladie de Charcot haigus, 47  
Malpighi rakud, 22  
Marfan'i sündroom, 29, 43, 44, 45  
Marshall'i sündroom, 46  
Martin-Bell'i sündroom, 66  
*MAS1*-proto-onkogeen, 39  
Maupertuis, de P.L., 43  
*MCF2*-proto-onkogeen, 39  
MCM-valgukompleks, 24  
*MECP2*-geen, 66  
meditsiinigeneetika, 12, 77, 78  
meemesilane *Apis mellifera*, 15  
megaloplastiline aneemia, 94  
meioos, 11, 75, 85  
meioosi lahknemishäire, 71, 75, 85, 87, 90  
meiootiline käävi, 23  
melaniin, 53  
melanoom, 49  
Mendel, J.G., 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11  
Mendeli I seadus, 6, 9  
Mendeli II seadus, 9  
Mendeli III seadus, 10  
mendelism, 5, 92  
meningioom, 48  
merisiga *Cavia porcellus*, 21  
merliin valk, 48  
merosiin e. laminiin-2, 60  
metafaasi kromosoom, 22  
metastaas, 36  
metatsentriline kromosoom, 23  
metioniin, 55  
*MET*-proto-onkogeen, 39  
metüleerimine, 69, 70  
metüül-CpG-seostuv valk 2, 66  
mikrodeletsioon, 34, 82  
mikrodeletsioonisündroom, 80, 82  
mikrotsefaalia, 33, 80, 81  
mikrotsütaarne aneemia, 57  
Miller-Dieker'i sündroom, 82  
miRNA, 14  
miRNA-geenid, 14, 17, 49

mitokonder, 14  
 mitokondriaalne DNA, 14, 18  
 mitokondriaalse tRNA-geenid, 18  
 mitoosikromosoom, 20, 22  
 mitootiline jagunemine, 26  
 mitootiline kääv, 23  
 mittealleelsed geenid, 14  
 mitte-Hodgkini lümfoom, 83  
 mitteinformatiivne DNA, 71  
 mitteinvasiivne loote DNA analüüs, 79  
 mittekodeeriv DNA, 15, 16  
 mitteobstruktiivne, 68  
 mittepärilik muutlikkus, 30  
 mittesuguline sigimine, 26  
 mobiilne element, 15, 16, 17, 19  
 modelleerimine loomkatsetes, 101  
 modifikatsiooni kvaliteet, 97  
 modifikatsiooniline e. mittepärilik muutlikkus, 30  
 modifikatsiooniline muutlikkus, 29, 97, 101  
 molekulaarbioloogilised uuringud, 101  
 molekulaargeneetika, 11  
 molekulaar-geneetilised uuringud, 101  
 molekulaarsed hooldevalgud, 40, 47  
 mongoliidne idiotism, 87  
 monogeensus, 28, 42, 52, 70, 75, 79, 100  
 monohübriidne ristamine, 8  
 monokromaatiline nägemine, 63  
 monosoomia, 76, 79, 86  
 monosoomsus, 35  
 monosügootsed ehk ühemunaraku-kaksikud, 98  
 Morgan, Th.H., 11, 92  
 Morgani seadus, 92  
 morganiid, 25, 92  
 organism, 92  
 mosaiiksus, 89  
 motoneuronite kahjustus, 59  
 mootorsete neuronite haigus, 47  
 mRNA, 14, 15, 17, 33, 47, 65, 66  
 mRNA polü-A-treiler, 49  
 mRNA translatsioon, 26  
 mRNA-geenid, 17  
 mtDNA e. mitokondriaalne DNA, 14  
 mukolipidoos, 60  
 mukopolüsahharidoos tüüp II, 65  
 mukovistsidoos, 59, 100  
 multifaktoriaalne haigus, 51  
 munasarja kartsinoom, 58  
*Mus musculus*, 21  
 mutageen, 31, 33, 101  
     füüsikaline, 31, 32  
     keemiline, 31, 33  
 mutagenees, 30, 33  
 mutatiivne e. mutatsiooniline muutlikkus, 29, 30  
 mutatsioon, 30, 31, 65, 68, 102  
     asendus-, 33, 34, 65  
     geen-, 33, 34, 36  
     generatiivne, 31  
     genoom-, 35  
     indutseeritud, 31  
     kromosoom-, 16, 34  
     mõtteta, 33  
     somaatiline, 31, 58  
     spontaanne, 31  
     sporaadiline, 58

sünonüümne, 33  
 tähenduslik, 33  
 mutatsioonide sagedus, 30, 32  
 mutatsiooniteooria, 11  
 muutlikkus, **29**  
     alternatiivne, 30  
     diskreetne, 30  
     evolutsiooniline, 29  
     fenotüübiline, 29, 30  
     geneetiline e. pärilik, 30  
     genotüübiline, 29, 30  
     individuaalne, 29  
     kombinatiivne e. kombinatsiooniline, 30  
     kvalitatiivne, 30  
     kvantitatiivne, 30  
     modifikatsiooniline, 29  
     modifikatsiooniline e. mittepärilik, 30  
     mutatiivne e. mutatsiooniline, 29, 30  
     pidev, 30  
 mõõdukalt kordistunud DNA, 19  
 müopaatia, 50, 100  
 müopleegia, 50  
 müotiliin, 51  
 müotiliin valk, 50  
 müotooniline düstroofia I, 49  
 müotooniline düstroofia II, 49  
 MYC-geen, 37  
*Mycoplasma genitalium*, 13, 15

## N

naha kasvaja, 48  
 nahahaavandid, 29, 67  
 NAIP-geen, 59  
 Namalwa rakuliin, 35  
 Naudin, C., 6  
 NEB-geen, 51  
 nebuliin, 51  
 neeru kasvaja, 48, 58  
 neeru papillaar-kartsinoom, 39  
 neerude polütsüstoos, 45  
 neerukivitõbi, 52, 55, 94  
 neerupealise koor, 95  
 neerupealise säsi kasvaja, 49  
 nemaliini-müopaatia, 51  
 neuraaltoru defekt, 78  
 neuraminidaas, 60  
 neuraminidaasi puudumine, 60  
 neurofibromatoos, 48  
 neurofibromiin valk, 48  
*Neurospora crassa*, 9  
 NF-1-geen, 48  
 NF-2-geen, 48  
 NF-κB-tuumori supressorgeen, 40  
 Niebuhr, E., 87  
 Niemann-Pick'i haigus, 55  
 nomaadid, 66  
 NOR-piirkond, 18, 19, 22  
 Nova Scotia, 55  
 np (ingl bp) e. nukleotiidipaar, 13  
 NPC1-geen, 55  
 NTRK1-geen, 39  
*nucleolus organizer region*, 22  
 nukleosoom, 70

nukleotiidipaar, 13, 14, 17, 34  
nullsoomsus, 35  
nõrgamõistuslikkus, 43, 70  
Nägeli, von K.W., 11  
nägemise kahjustus, 80  
nägemispigment, 63  
näokolju dūsostoos, 45  
nūktalooopia, 44

## O

*OAT*-geen, 55  
oftalmopleegia, 49  
okulofarūngeaalne dūstroofia, 49  
oligozoospermia, 68  
onkogeen, 36, 37, 83, 84  
onkovalk, 37  
ontogenees, 14  
oogenees, 70  
ootsūit, 75  
*OPA1*-geen, 44  
*OPA3*-geen, 44  
operon, 15  
*OPN1LW*-geen, 64  
*OPN1MW*-geen, 64  
*OPN1SW*-geen, 64  
ORC-valgukompleks, 24  
organismide kloonimine, 31  
*ori*-regioon, 24  
ornitiin, 55, 65  
ornitiini aminotransferaas, 55  
ornitiini karbamūültransferaas, 65  
orofatsiaalne lõhe, 80  
*Oryctolagus cuniculus*, 21  
osteomalaatsia, 66  
osteosarkoom, 48  
*OTC*-geen, 65  
otoskleroos, 45  
*Ovis aries*, 21  
ovotestis, 95

## P

p16 valk, 48  
*P16*-tuumori supressorgeen, 40  
p185 valk, 38  
p186(BCR-ABL) valk, 38, 84  
p21 valk, 37  
p210(BCR-ABL) valk, 38, 84  
p53 valk, 37, 39, 40  
*P53*-tuumori supressorgeen, 39, 40, 48  
p66 valk, 39  
*PABP2*-geen, 49  
pagaripärm, 23, 24  
pagaripärm *Saccharomyces cerevisiae*, 15, 21  
*Pan troglodytes*, 21  
PAR1, 62  
PAR2, 62  
*Parascaris univalens*, 21  
paratsentriline inversioon, 35  
parietaalrakk, 74  
Patau sündroom, 75, 86, 88  
*PAX6*-geen, 44  
*PAX8*-geen, 61

PCR-meetod, 12, 79, 95  
*PDE6B*-geen, 44  
peajuhalvatus, 94  
Pelger-Huët defekt, 46  
penetrantsus, 42, 43, 45, 52, 69, 97  
pernitsiosne aneemia, 74  
Ph, 84  
Philadelphia kromosoom, 84  
Philadelphia translokatsioon, 84  
*PHKA2*-geen, 67  
pidev muutlikkus, 30  
piimasuhkur e. laktoos, 56  
*PIM1*-proto-onkogeen, 39  
*PIM2*-proto-onkogeen, 39  
*PIM3*-proto-onkogeen, 39  
*PKD2*-geen, 45  
*PKU1*-geen, 53  
plasmamembraani Na-ioonpumba defekt, 50  
plasmarrakk, 73  
plasmiid, 14  
plasmoon, 14  
plastiid, 14  
platsenta, 22, 71, 78, 88  
pleiotroopia, 28  
pleiotroopsus, 28, 45  
plessimine e. splaiissing, 18  
podagra, 52, 94  
polü-(A)-treiler, 19  
polüdaktüülia, 43, 86, 88, 97  
polüfeensus, 28, 29, 45  
polügeensed haigused, 72  
polügeensus, 28, 52, 75, 100  
polühübriidne ristamine, 8, 10  
polümeraasi ahelreaktsiooni meetod, 95  
polüploidsus, 21, 35  
polüskleroos, 74  
polüteensed kromosoomid, 20, 21, 22, 26  
polüteniseerumine, 22  
polütsüstiin-2 valk, 45  
polü-Y-sündroom, 90  
populatsioon, 64, 102  
populatsioonigeneetika, 29, 102  
Prader-Willi sündroom, 47, 71, 80  
praimaas, 24  
praimer, 24  
*PRC2*-geen, 19  
preimplantatsiooniline geneetiline diagnostika, 79  
pre-mRNA, 14, 17, 57  
premutatsiooniline seisund, 66  
prenataalne diagnostika, 12, 77, 79  
pre-replikatsiooni kompleks, 24  
primaarsoonis, 23  
primaarsoonis e. tsentromeer, 22  
proband, 100  
progeeria, 59  
prokarüoot, 14  
prometafaas, 80  
pronukleuste siirdamine, 71  
*PROS1*-geen, 51  
protanomaalia, 64  
protanoopia, 63  
proteasoom, 38, 47, 49, 73  
proteinuuria, 45  
proto-onkogein, 37, 38



proto-onkogeen *BCL-2*, 83  
 protsessing, 18  
 Prp8 valk, 18  
 pseudoautosoomsed geenid, 62  
 pseudogeen, 13  
 psoriaas, 74  
 psühasteenia, 89  
 psühhoos, 90  
*PTEN*-tuumori supressorgeen, 40  
 ptoos, 49, 50  
 puberteedi puudumine, 77  
 puhv, 22  
 punane leivahallik *Neurospora crassa*, 9  
 Punnett, R.C., 92  
 põievähk, 40  
 pärandumine, 6, 26, 100  
     suguliiteline, 61  
 pärilik eelsoodumus, 97  
 pärilik muutlikkus, 29, 30  
 Pärilik sferotsütoos, 46  
 pärilikkus, 13, 26  
 päritavuskoeffitsient e. konkordantsuskoeffitsient, 98  
 pöördtranskriptaas, 19, 24, 40  
 Püha Vitus' e tõbi, 47

## Q

Q-vöödid, 23

## R

rabdomüosarkoom, 71  
 rahhiit, 55, 66  
     vitamiin D-reistentne, 66  
*RAI1*-geen, 82  
 Raji rakuliin, 35  
 rakukultuur, 101  
 rakutuuma-vastased antikehad, 73  
*RAS*-geen, 37  
 rasvfiltratsioon, 60  
 rasvumine, 47, 80  
*Rattus norvegicus*, 21  
 ravimresistentsus, 41  
 Rb valk, 40  
 Rb1 valk, 39  
*RB*-geen, 58  
*RBM2*-geen, 68  
*RBM3*-geen, 68  
*RBMY1A1*-geen, 68  
*RB*-tuumori supressorgeen, 40  
 reaktsiooninorm, 9, 29  
     pärik, 97  
 rebukott, 71  
 reesusfaktor, 75  
 reetina atroofia, 55  
 regeneratsiooniprotsess, 26  
 regulaatorgeen, 14, 15, 16, 17, 42, 53, 70  
 rekombinatsioon, 92  
 rekombinatsioonisagedus, 25  
 replikatsioon, 21, 24  
 replikatsiooni lähtekoht, 23, 24  
 replikatsioonisilm, 24  
 replikon, 24  
 reptiilid, 15

respiratoorne düstress, 60  
 restriiktaas, 19  
 restriiktaas Alu1, 19  
 restriiktaas EcoRI, 19  
 restriksioonikaart, 25  
*RET*-geen, 38  
 retinoblastoom, 39, 40, 58  
 retinoidhape, 82  
*RET*-proto-onkogein, 38, 49  
 retrotransposoon, 19  
 retrotransposoon L1, 19  
 retroviirus, 19  
 retsessiivne alleel, 39  
 retsessiivsus, 7  
 retsprookne ristamine, 6, 61  
 retsprookne translokatsioon, 38, 83, 84  
 Rett'i sündroom, 66  
 reumatoidartriit, 73  
 RFLP, 25  
*RHO*-geen, 44  
 ribosomaalse RNA geenid, 16  
 rinnanäärme kasvaja, 39, 48, 58  
 rinnavähk, 39  
 ristamine, 9, 10, 28  
     monohübriidne, 8  
     polühübriidne, 8, 10  
     retsprookne, 6  
 ristamiskatsed, 5, 9  
 ristpärandumine, 61  
 ristsiire, 25, 92  
 RNA, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 24  
 RNA süntees, 70  
*RNA-binding motif protein* geen, 68  
 RNA-ga seostuv valk, 49  
 RNA-polümeraas, 22, 24  
 RNA-polümeraas II, 19  
 RNA-polümeraas III, 19  
 Robertsoni translokatsioon, 83, 85, 88  
 rodopsiin, 44  
 rohemardikas, 19  
 Rohrschach'i test, 90  
 rott *Rattus norvegicus*, 21  
 rRNA, 14  
 rRNA-geenid, 14, 16, 17, 18, 85  
 ruumitaju, 89  
 R-vöödid, 23  
 rõngaskromosoom, 35

## S

*Saccharomyces cerevisiae*, 21, 23, 24  
 Sageret, A., 6  
 Sardiinia, 54  
 sarkoom, 48  
*sat*, 22  
 satelliit, 22, 23  
 satelliit-DNA, 19  
 schwannoom, 48  
*Sclerosis multiplex*, 74  
*SCN4A*-geen, 50  
 Sedlačkova sündroom, 80  
 segregatsioon, 26  
 seksuaalne sigimine, 26  
 sekundaarsed sugutunnused, 69, 89

sekundaarsoonis, 22  
 selektiivvärvimine, 23  
 sentimorgan, 25, 92  
 seriini esteraas, 74  
 sferotsüütne aneemia, 46  
 sfingolipiid, 55  
 sfingomüeliinne lipidoos, 55  
 sfingomüelinaas, 55  
 S-hemoglobiin, 57  
*SHOX*-geen, 62  
 Shprintzen'i sündroom, 80  
 sialidaas, 60  
 sialidoos, 60  
 sialüülglükopeptiidid, 60  
 sialüüloligisahhariidid, 60  
 sigimisviis, 26  
 siidiuss *Bombyx mori*, 21  
 SINEs, 17, 19  
 sirprakuline aneemia, 34, 57  
 skapuloperoneaalne düstroofia, 50  
 skisofreenia, 74  
 skolioos, 44  
*SLC22A1L*-geen, 71  
 Sm valk, 18, 73  
 SMA, 59  
 Smith-Magenis'e sündroom, 82  
 SmN valk, 71  
*SMN*-geen, 59  
*SMPD1*-geen, 55  
 snoRNA, 14, 24  
 snoRNA-geenid, 14, 17  
 snoRNP, 24, 40  
 snRNA, 14, 18  
 snRNA-geenid, 14, 16, 17, 18, 71  
 snRNP, 18  
*SNRPN*-geen, 71, 80  
*SOD1*-geen, 47  
 somaatiline mutatsioon, 31  
 somaatiline rekombineerumine, 39  
 soo määramine, 79, 93  
 Soome, 54, 56, 60  
 soomustõbi, 62  
 soonkesta atroofia, 55  
 soonkesta kahjustus, 67  
 soost sõltuvad tunnused, 69  
 spastiline tserebraalparalüüs, 94  
 speisser, 13, 16  
 spermatogenees, 68, 70  
 spermatogeneesi seiskamise geen, 68  
 spermatosoid, 75  
 spinaalne lihastroofia, 59  
 splaisseosoom, 18  
 splaiising, 18, 57, 80  
   alternatiivne, 17, 65  
 spontaanne abort, 76  
 spontaanne mutatsioon, 31  
 sporaadiline mutatsioon, 80, 81, 82, 84  
 S-proteiin, 51  
*SRY*-geen, 84, 95  
*Stachybotrys*, 74  
*STAT3*-proto-onkogein, 39  
 stenokardia, 52  
 steroidsulfataas, 62  
 Stickler'i sündroom, 45, 46

strabism, 81  
 struktuurgeen, 14, 15, 16, 17, 18  
   kordistunud, 16  
   kordistunud, 18  
   unikaalne, 16  
 struktuurvalk, 26  
*STS*-geen, 62  
 submetatsentriline kromosoom, 23  
 suguhormoon, 69  
 sugukromosoom, 9, 20  
 sugukromosoomid, 20, 35, 41, 62, 68, 77, 89, 93, 94  
 sugukromosoomide aberratsioonid, 77  
 sugukromosoomide heteromorfism, 93  
 suguliiteline pärandumine, 61  
 suguliitelised geenid, 61  
 suguline sigimine, 26  
 sugupolega piiratud tunnused, 69  
 sugurakk, 20  
 sugutu sigimine, 26  
 suhkurtõbi, 72, 100  
   lapseea, 74  
 supermutageen, 31, 33  
 surusääsk *Chironomus tentans*, 14  
 Sutton, W., 11  
 suulaelõhe, 80, 88  
 Swyer'i sündroom, 95  
 sõltumatu lahknemine, 7  
 südame arengu defektid, 80  
 sügoot, 35, 76, 85  
   androgeneetiline, 71  
   günogeneetiline, 71  
 sündaktüülia, 43  
 sündroomi kriitiline piirkond, 81, 82, 86  
 sünnieelne diagnoosimine, 12, 77  
 sünonüümne mutatsioon, 33  
 süsteemne erütematoosne luupus, 73  
 süvaveeni tromboos, 51  
 šimpans *Pan troglodytes*, 21

## Z

Z-DNA, 71  
*ZNF9*-geen, 49  
*zona reticularis*, 95

## T

tandeemsed kordused, 18  
 tandem, 18  
 tantstõbi, 47, 71  
 tasakaalustamata translokatsioon, 34, 83  
 tasakaalustatud translokatsioon, 34, 83, 85  
 Tay-Sachs'i haigus, 55  
 T-boksi geen, 80  
*TBX1*-arengu regulaatorgeen, 80  
*TCOF1*-geen, 45  
*TDF*-geen, 95  
 telomeer, 22, 23, 24, 40  
 telomeraas, 24, 36, 40  
 telomeraasi pöördtranskriptaas, 81  
 telotsentriline kromosoom, 23  
 temaatilis-apertseptiooniline test, 90  
*ter*, 22  
 teratogein, 101

teratogeensus, 33  
 teratogenees, 29  
 terminaalne deletsioon, 22, 79  
 terminaatorikoodon, 19, 33, 46  
*TERT*-geen, 81  
 testikulaarne feminisatsioon, 65, 95  
 T-helper, 73  
 tioredoksiin valk, 52  
 T-lümfotsüüt, 73, 74  
 Tn-element, 15  
*TNNT1*-geen, 51  
*TPM2*-geen, 51  
*TPM3*-geen, 39, 51  
 transgeensed loomad, 101  
 transkript, 19  
 transkripton, 15  
 transkriptsioon, 26, 70  
 transkriptsioonifaktor, 37, 38, 39, 47, 48, 70, 73  
 translokatsioon, 34, 38, 78, **83**, 84, 85  
     balansseeritud, 75, 76, 82, 83  
     mitte-Robertsoni, 83  
     Philadelphia, 84  
     retsiiprookne, 38, 83, 84  
     Robertsoni, 83, 85  
     tasakaalustamata, 34, 83  
     tasakaalustatud, 34, 83  
 transposoon, 15, 16, 19  
 transversioon, 34  
 Treacher Collins-Franceschetti sündroom, 45  
 trihho-rino-falangeaalne sündroom, 82  
 trijoodtüroniin (T3), 60  
 trinukleotiidsed (-CGG-) kordused, 66  
 triplet, 19  
 triploidia, 76  
 triplo-X-sündroom, 90  
 trisoomia, 35, 75, 85, 86, 87, 88  
     13. kromosoomi, 88  
     18. kromosoomi, 88  
     21. kromosoomi, 87  
     22. kromosoomi, 86  
     autosoomne, 86  
     X-, 90  
 trisoomsus, 35  
 tritanomaalia, 64  
 tritanoopia, 64  
*TRK*-proto-onkogeen, 39  
 tRNA, 14  
 tRNA-geenid, 14, 16, 17, 18  
 tRNA-pseudogeenid, 18  
 trofoblast, 22, 78  
 trombofiilia, 51  
 tropomüosiin-3 geen, 39  
 troponiin T1, 51  
*TRPS1*-geen, 82  
 tsentromeer, 19, 22, 23  
 tsentromeeri indeks, 23  
 tsentromeeri piirkonna DNA, 23  
 tsentrosoom, 39  
 tseruloplasmiin valk, 54  
*TSHB*-geen, 61  
 tsirroos, 54  
 tsükliin-CDK2, 37  
 tsükliin-CDK4 kompleks, 37  
 tsüstationiin, 55  
 tsüstatiooni beeta-süntetaas, 55  
 tsüsteiin, 55  
 tsüstiline fibroos, 25, 59, 100  
 tsüstilise fibroosi geen, 25  
 tsütogeneetilised uuringud, 77, 101  
 tsütokiin, 39, 74  
 tsütokinees, 21  
 tsütoplasmaatilise tRNA geen, 18  
*TTID*-geen, 50  
 tubuliini geenid, 18  
 Turner'i sündroom, 35, 62, 75, 76, 89  
 tuultolmlev taim, 9  
 tuumakese organisaatori piirkond, 22  
 tuumori supressorgeen, 37, **39**, 48, 58  
 tähenduslik mutatsioon, 33  
 tõmpkoon-tuur *Acipenser brevirostrum*, 21  
 türeoglobuliin, 61  
 türeotropiin, 61  
 türoksiin (T4), 60  
 türosiin, 53  
 türosinaas, 53  
 tüvirakk, 24, 31, 32, 101  
 tüümus, 73  
*TYR*-geen, 53

## U

U1/U2-U4-U5-U6-snRNP-kompleks, 18  
*UBE3A*-geen, 47, 81  
 ubikvitiini ligaas, 47, 73, 81  
 ubikvitiin-proteasoomne rada, 49  
 ubikvitiin-spetsiifiline proteaas-9, 68  
 ubikvitiin-spetsiifilise proteaas-9 geen, 68  
 ultrahelidiagnoosimine, 78  
 unikaalne struktuurgeen, 16  
 uridüül difosfogalaktoosi-4-epimeraas, 56  
*USP9Y*-geen, 68  
 UV-kiirgus, 49, 53, 56

## V

vaimne alaareng, 55, 80, 82, 94  
 valgu posttranslatsiooniline töötlus, 17, 26  
 valk, 17, **27**  
 valkude ülesanded rakus, 27  
 Van Beneden, E., 11  
 varbuss *Caenorhabditis elegans*, 21  
 vase-ioonid, 54  
*VAV*-geen, 39  
*VAV*-proto-onkogeen, 39  
 veenitromboos, 51  
 velo-kardio-fatsiaalne sündroom, 80  
*VHL*-tuumori supressorgeen, 58  
 viiruslik DNA, 35  
 vildakselgsus e. skolioos, 44  
 viljastumine, 8, 10, 26, 76, 92  
 viljatus, 100  
 viskoos-limatõbi, 59  
 vitamiin E, 52  
 VLDL, 52  
 Von Hippel-Landau sündroom, 58  
 von Recklinghausen'i haigus, 48  
 von Seysseneegg, E.T., 10  
 von Waldeyer, H., 11

*v-onc*-onkogeen, 37  
võrkkesta atroofia, 55  
võrkkesta kasvaja, 40, 58  
väikeaju kasvaja, 58  
värvipimedus, 63

## W

Welanderi distaalne müopaatia, 50  
Werdnig'i-Hoffmann'i haigus, 59  
*WHSC1*-kandidaatgeen, 82  
Williams'i sündroom, 82  
Wilms'i kasvaja, 44, 48  
Wilson'i haigus, 54  
Wolf-Hirschhorn'i sündroom, 82  
Wolfi sündroom, 79  
*WT1*-geen, 48

## Ä

äädikakärbes, 22, 26, 44, 61  
äädikakärbes *Drosophila melanogaster*, 9, 21

## Ü

ühemunaraku-kaksikud, 98

## X

*Xenopus laevis*, 21  
X-kromosoom, 17, 19, 20, 35, 41, 61, 62, 63, 66, 68, 70, 84, 94, 95  
X-kromosoomi fragiilsus, 66  
X-kromosoomi inaktiveerimine, 94  
X-liiteline geen, 94, 100  
X-liiteline haigus, 52, 53, 62, 64, 66, 67, 78, 100  
X-liiteline pärandumine, 66, 100  
X-liiteline vaimne mahajäämus, 19  
X-monosoomia, 76  
*X-ray sensitivity*, 32  
*XRS*-geen, 32  
X-seoselise RNA-seostumisjärjestuse-valgu geen, 68  
X-trisoomia, 90  
XX-mees, 95, 96  
XX-mehe sündroomi geen, 68  
XY-naine, 95, 96

## Y

Y-kromosoom, 18, 20, 31, 41, 62, 67, 68, 84, 89, 90, 93, 94, 95, 96  
Y-liiteline azoospermia, 68

## Õppekirjandus

1. „Pärilikkusmeditsiin“, toim. Aavo-Valdur Mikelsaar, Medicina, 2009, (tõlge soome keelest).
2. Teinberg, R.: ”Põllumajandusloomade geneetika”, “Valgus”, Tallinn, 1978.
3. Heinaru, A.: „Geneetika“, Tartu Ülikooli Kirjastus, 2012.
4. Geenid ja Evolutsioon (dr. Mart Viikmaa), kus on „Klassikalise geneetika sõnastik”  
<http://www.ut.ee/~martv/index.html>
5. Vogel, F., Motulsky, A.G.: ”Human Genetics. Problems and Approaches”, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 4th ed. 2010.
6. Jorde, L.B., Carey, J.C., Bamshad, M.J.: „Medical Genetics“, 5th ed. 2016.
7. Turnpenny P.D., Ellard S.: „Emery’s Elements of Medical Genetics“, Elsevier, 14th ed. 2012.
8. Geneetika kursus bioloogia üliõpilastele (dr Maia Kivisaar)  
[http://www.ebc.ee/loengud/maia\\_gen/index\\_maia\\_gen.htm](http://www.ebc.ee/loengud/maia_gen/index_maia_gen.htm)
9. Tsütogeneetika kursus bioloogia üliõpilastele (dr. Sirje Kivi)  
<http://www.ebc.ee/~skivi/tsytogeneetika.html> .
10. OMIM<sup>TM</sup> - Online Mendelian Inheritance in Man<sup>TM</sup> (NCBI)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
11. Genes and Disease (NCBI)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=gnd.TOC&depth=2>
12. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology  
<http://atlasgeneticsoncology.org/>