



UNIVERSITATEA ECOLOGICĂ DIN BUCUREȘTI

FACULTATEA DE PSIHOLOGIE

Program de studii universitare de licență: Psihologie

Forma de învățământ: cu frecvență redusă

**Suport de curs pentru disciplina:
Genetica comportamentului uman**

**Titular de disciplină:
Acad. Constantin Bălăceanu Stolnici**

**București
2021-2022**

CUPRINS

Introducere.....	4
<i>a. Date privind titularul de disciplină.....</i>	4
<i>b. Date despre disciplină.....</i>	4
<i>c. Obiectivele disciplinei.....</i>	4
<i>d. Competențe acumulate după parcurgerea cursului.....</i>	5
<i>e. Resurse și mijloace de lucru</i>	5
<i>f. Structura cursului.....</i>	6
<i>g. Cerințe preliminare.....</i>	6
<i>h. Durata medie de studiu individual.....</i>	6
<i>i. Evaluarea.....</i>	7
Capitolul I. Generalități despre ereditare.....	8
1.1. Introducere	8
1.2. Conținut.....	8
1.3. Rezumat.....	12
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	12
1.5. Bibliografie recomandată.....	12
Capitolul II. Genetica citologică.....	13
1.1. Introducere	13
1.2. Conținut.....	13
1.3. Rezumat.....	18
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	18
1.5. Bibliografie recomandată.....	18
Capitolul III. Genetica moleculară	19
1.1. Introducere	19
1.2. Conținut.....	19
1.3. Rezumat.....	23
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	24
1.5. Bibliografie recomandată.....	24
Capitolul IV. Genetica cibernetică	25
1.1. Introducere	25
1.2. Conținut.....	25
1.3. Rezumat.....	30
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	31
1.5. Bibliografie recomandată.....	31
Capitolul V. Mutațiile	31
1.1. Introducere	31
1.2. Conținut.....	31

1.3. Rezumat.....	36
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	36
Capitolul VI. Genomică	37
1.1. Introducere	37
1.2. Conținut.....	37
1.3. Rezumat.....	42
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	42
Capitolul VII. Ingineria genetică	43
1.1. Introducere	43
1.2. Conținut.....	43
1.3. Rezumat.....	47
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	47
Capitolul VIII. Genetică populațională	48
1.1. Introducere	48
1.2. Conținut.....	48
1.3. Rezumat.....	54
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	55
Capitolul IX. Genetica neurogenezei și plasticității neuronale.....	55
1.1. Introducere	55
1.2. Conținut.....	55
1.3. Rezumat.....	64
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	65
Capitolul X. Genetica psihologiei	65
1.1. Introducere	65
1.2. Conținut.....	65
1.3. Rezumat.....	74
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	74
Capitolul XI. Genetica psihiatrică	75
1.1. Introducere	75
1.2. Conținut.....	75
1.3. Rezumat.....	85
- 1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	85
Capitolul XII. Genetica psihiatrică (II).....	85
1.1. Introducere	85
1.2. Conținut.....	86
1.3. Rezumat.....	90
1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor.....	90
Capitolul XIII. Genetica psihiatrică (III).....	91

1.1. <i>Introducere</i>	91
1.2. <i>Conținut</i>	91
1.3. <i>Rezumat</i>	97
1.4. <i>Test de autoevaluare a cunoștințelor</i>	97
Capitolul XIV. Aspecte bioetice	97
1.1. <i>Introducere</i>	97
1.2. <i>Conținut</i>	97
1.3. <i>Rezumat</i>	105
1.4. <i>Test de autoevaluare a cunoștințelor</i>	105
BIBLIOGRAFIE	105
Răspunsuri la testele de autoevaluare a cunoștințelor	111

Introducere

Cursul este destinat, în principal, studenților Facultății de Psihologie din cadrul Universității Ecologice din București – învățământ cu frecvență redusă (IFR), dar poate constitui un util material de studiu și pentru studenții la învățământ cu frecvență (IF).

a. *Date privind titularul de disciplină*

Nume și prenume:	Acad. Constantin Bălăceanu Stolnici
E-mail:	

b. *Date despre disciplină*

Anul de studiu:	I
Semestrul :	II

c. *Obiectivele disciplinei*

Obiectivul general al disciplinei	Prezentarea conceptelor de ereditate și genetică și analiza mecanismelor moleculare genetice. Prezentarea bazelor genetice ale funcțiilor psihice și ale principalelor lor dezordini psihopatologice.
-----------------------------------	---

Obiectivele specifice	- Cunoașterea noțiunilor de bază ale geneticii, absolut necesare pentru înțelegerea funcțiilor psihologice normale și patologice cât și a strategiilor psihoterapeutice. În felul acesta absolvenții vor putea fi formați în spirit modern.
--------------------------	---

d. Competențe acumulate după parcurgerea cursului

Competențe profesionale	CP1. Operarea cu concepte fundamentale domeniului geneticii - cunoașterea și înțelegerea datelor principale de genetica celulară și moleculară - cunoașterea și înțelegerea datelor de genetica populațională - cunoașterea și înțelegerea aspectelor genetice ale organizării și funcționării sistemului nervos - cunoașterea și înțelegerea determinării genetice a comportamentului normal și patologic CP2. Proiectarea și realizarea unui demers de cercetare în genetică - formulare de întrebări de cercetare - participare la analiza și interpretarea datelor unei cercetări CP3. Evaluarea critică a situațiilor problematice și a soluțiilor posibile din punct de vedere genetic - prezentarea de date morfologice și biochimice - prezentarea de scheme structurale și operationale - prezentarea de cazuri concrete CP4. Evaluarea individului din punct de vedere genetic CP5. Proiectarea și realizarea intervențiilor în aria problematică studiată CP6. Relaționarea și comunicarea interpersonală specifică domeniului geneticii
Competențe transversale	CT1. Executarea responsabilă a sarcinilor profesionale conform principiilor deontologice specifice în exercitarea profesiei CT2. Aplicarea tehnicilor de muncă eficientă în echipă multidisciplinară pe diverse paliere ierarhice CT3. Autoevaluarea nevoilor de formare continuă în vederea adaptării competențelor profesionale la dinamica oricărui context social

e. Resurse și mijloace de lucru

Pentru o pregătire temeinică, vă sugerăm să efectuați toate testele de evaluare, astfel încât rezultatul pregătirii dumneavoastră să fie cât mai obiectiv. De asemenea, vă sugerăm să vă alcătuiți propriile dumneavoastră planuri și scheme, acestea ajutându-vă la o mai bună sistematizare a cunoștințelor dobândite.

Fiecare curs este structurat astfel: *introducerea, continutul, rezumatul teste de autoevaluare și bibliografie recomandată*.

Testele de evaluare prezente la sfârșitul fiecărui curs vă vor ajuta să verificați modalitatea specifică de învățare și să vă îmbunătățiți cunoștințele. Timpul recomandat rezolvării testelor este de 30 de minute. Rezolvați testele numai după studierea în întregime a unui curs și nu vă uitați la răspunsuri decât după rezolvarea testului și numai dacă nu reușiți să găsiți răspunsul prin recitirea cursului.

La fiecare curs există indicată o bibliografie selectivă pe care vă sfătuim să o parcurgeți.

f. Structura cursului

Cursul de ***Genetica comportamentului uman*** este alcătuit din XIV capitole (fiecare capitol fiind aferent unei **unități de învățare**):

Capitolul I. Generalități despre ereditare

Capitolul II. Genetica citologică

Capitolul III. Genetica moleculară

Capitolul IV. Genetica cibernetică

Capitolul V. Mutațiile

Capitolul VI. Genomică

Capitolul VII. Ingineria genetică

Capitolul VIII. Genetică populațională

Capitolul IX. Genetica neurogenezei și plasticității neuronale

Capitolul X. Genetica psihologiei

Capitolul XI. Genetica psihiatrică

Capitolul XII. Genetica psihiatrică (II)

Capitolul XIII. Genetica psihiatrică (III)

Capitolul XIV. Aspecte bioetice

La sfârșitul fiecărui capitol beneficiați de modele de teste de autoevaluare care vă vor ajuta să stabiliți singuri ritmul de învățare și necesitățile proprii de repetare a unor teme. La sfârșitul suportului de curs sunt prezentate răspunsurile corecte la testele de autoevaluare a cunoștințelor.

Cursul poate fi studiat atât în întregime, potrivit ordinii prestabilite a capitolelor, dar se poate și fragmenta în funcție de interesul propriu mai accentuat pentru anumite teme. În vederea susținerii examenului este obligatorie parcurgerea tuturor celor XIV capitole și efectuarea testelor prezentate.

g. Cerințe preliminare

Genetica comportamentului uman este o disciplină care se studiază în anul I, semestru II.

h. Durata medie de studiu individual

Durata medie de învățare estimăm a fi de aproximativ 14 de ore.

În vederea susținerii examenului considerăm necesar, de regulă, un studiu de o săptămână. Studierea fiecărui capitol necesită un efort de cca. 2 ore, astfel încât cunoștințele specifice

acestui domeniu să se fixeze temeinic.

i. Evaluarea

Înainte de examen este indicat să parcurgeți din nou toată materia, cu atenție, durata estimată pentru această activitate fiind de aproximativ o săptămână.

Forma de evaluare	E
(E-examen, C-colocviu/test final, LP-lucrări de control)	

Capitolul I. Generalități despre ereditare



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare ereditate.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Una din cele mai importante particularități ale planetei noastre este apariția acum 3,5 miliarde de ani printr-un proces încă neelucidat a **materiei vii**(„big- bang-ul biologic”). De atunci aceasta s-a menținut neîntrerupt până în zilele noastre,transferându-se prin succesiuni (generații) de entități(structuri)distincte și cu o durată de existență limitată Faptul acesta a impus necesitatea **reproducerii** exemplarelor respective.

Atâta vreme cât materia vie era formată din ființe *unicelulare* problema reproducerii a fost rezolvată prin **diviziunea** periodică (în funcție de un ceas biologic) a corpului lor monocelular astfel încât dintr-o celulă mamă să se formeze două celule fiice printr-un mecanism extrem de subtil care a fost denumit de biologi mitoză. Este mecanismul de înmulțire și de menținere a a speciilor existente de monocelulare(virusi,bacterii)

Odată cu apariția acum 0,7-1 miliarde de ani(în Precambrian) a ființelor *pluricelulare* problema asigurării continuității materiei vii a devenit extrem de complexă căci era vorba ca o structură cu mai multe celule să se reproducă ceea ce numai era posibil prin diviziune.

Pentru ființa în totalitate ei natura a „inventat”un mecanism foarte complicat. O ființă vie își generează o celulă specială - „celula ou”- din care prin diviziune și diversificare celulară conform unui program prestabilit(cel al ontogenezei)se „construiește”o ființă fiică asemănătoare cu cea maternă.

Când o singură ființă vie generează una sau mai multe ființe fiice avem o **reproducere monoparentală** sau prin **partenogeneză** . Este o formă de reproducere care deși este relativ simplă,este extrem de rară.

Imensa majoritate a speciilor pluricelulare existente folosesc un mod de reproducere în care celula ou care va genera noua(sau noile) ființă este rezultatul fuziunii a două celule (*gameții*)

diferite: una mare (cu citoplasmă bogată) și imobilă (*ovulul*) și alta mică și mobilă (*spermatozoidul*). Este vorba de reproducerea **sexuată**. Cu extrem de rare excepții, cei doi gameți provin de la **două exemplare diferite, unul** care generează ovulul (exemplarul feminin) și altul care generează spermatozoidul (exemplarul masculin). Reproducerea sexuată este astfel **biparentală**.

Încă de mult, probabil din Neolitic de când a domesticit animalele și plantele, omul a observat că progenitura nu prezintă numai *caracterele generale* ale speciei părinților săi dar și unele *caractere individuale* în parte *moștenite* de la tată, mamă și chiar de la membrii generațiilor anterioare. De asemenea este imposibil să nu fi observat asemănările dintre frați, dintre copii și părinți sau chiar cu bunicii. În felul acesta s-a ajuns la conceptul de **transmisie ereditară** a unor particularități morfologice și/sau funcționale de la o generație la alta.

Problema transmiterii caracterelor ereditare a frământat oamenii de mult. În spațiul nostru cultural, în vechea Grece, cărturari ca Pitagora, Empedocle, Anaxagora, Hipocrate sau Aristotel au încercat să explice transmiterea ereditară a caracterelor psihosomatice fără însă să aibă la dispoziție concepte ca celula, fecundarea, cromozomii sau altele. Ei au ajuns la un model potrivit căruia caracterele ereditare se transmit de la întreaga ființă a celor doi părinți (*modelul pangenetic*). Aristotel, mai ales în tratatul său "Despre generarea animalelor" (*^p^ Zmmv Y^VEOEW^*) susținea că aceste caractere se moștenesc de la tată și de la mamă prin câte un *material ereditar*. Acesta este cuprins în *spermă* și în *sângele menstrual* din amestecul căruia rezultă embrionul.

Ideea pangenetică a contribuției întregului corp al părinților în ereditate s-a menținut până în secolul XIX când a fost preluată și de Ch. Darwin. El considera că aceste caractere ereditare sunt transmise prin niște particule ipotetice numite **gemule** generate în întregul corp.

Fr. Galton (1822-1911) stimulat de ideile vărului său Darwin a abordat problema diversității oamenilor ca și transmiterea de la o generație la alta a unor caractere somatice dar și a unor aptitudini umane. El a folosit un *demers statistic*, punând bazele studiilor histonometrice ale eredității și folosind indici biometrici, fotografii, chestionare psihologice și biografii ca și studierea gemenilor. A făcut pentru prima oară o distincție clară între caracterele care se transmit („*nature*”) și cele care sunt determinate epigenetic („*nurture*”) prin factorii de mediu și educație. Pe de altă parte prin niște experiențe de transfuzii asupra iepurilor a respins ideea pangenezei mijlocite de gemule susținută de celebra sa rudă.

Mendel era un grădinar pasionat care timp de câțiva ani a cercetat pe aproape 28.000 de exemplare de *mazăre* modul cum se transmit prin **hibridări** anumite caractere ereditare și a supus rezultatele sale unor analize statistice. Rezultatele sale au fost sintetizate sub numele de **legile lui Mendel**.

A) Prima lege a lui Mendel este cunoscută sub numele de **legea segregării**. Folosind limbajul geneticii moderne această lege presupune trei aserțiuni:

1- Suportul caracterelor ereditare (viitoarele **gene**) are mai multe variante posibile (viitoarele **alele**).

Existența alelelor multiple pentru aceeași genă asigură diversitatea în sânul unei specii

2- Fiecare organism moștenește de la părinții săi pentru fiecare caracter un cuplu de două variante sau alele, una de la tată și una de la mamă

3- În cursul formării gameților (pentru crearea generației următoare) cele două alele ale

unui caracter ereditar se separă(se segregă)pentru a permite noi combinații în cursul fecundării

B)A doua lege (a **purității gameților**)a stabilit că fiecare caracter ereditar se transmite *independent* unul față de celălalt printr-un „transmițător”propriu ipotetic (viitoarele **gene**).

Când ambele componente ale cuplului se referă la o variantă asemănătoare (de ex. ambele au flori roșii sau ambele au flori albe) e vorba de o situație **homozigotă**. Este ușor de înțeles că aceasta se transmite ca atare la toate generațiile succesive Când componentele se referă la câte o variantă diferită(flori roșii de la una din plantele parentale și flori albe de la cealaltă) ne găsim într-o situație **heterozigotă** ,în care problemele se complică.

La heterozigote Mendel a găsit două posibilități.

Într-una din ele (excepțional de rară),numită **transmisie intermediară** cele două componente au o putere de a se impune *egală*. In acest caz exemplarele din prima generație prezintă toate o variantă mixtă(flori roz).

În cea de a doua posibilitate(mult mai obișnuită) numită **transmisie dominant-recesivă** una din componente(în cazul lui Mendel, cea referitoare la flori roșii)pe care acesta a numit-o **dominatoare** (va fi denumită ulterior **dominantă**) are o putere de a se transmite (de a se impune) mai mare decât componenta referitoare la flori albe pe care a denumit-o **recesivă**. În acest caz toate plantele din prima generație vor avea flori roșii,dar în cele din a doua generație 75% din ele vor avea flori roșii iar 25% flori albe. În acest caz variante intermediare(mixte,roz)nu vor apărea niciodată. Pentru ca să apară flori albe trebuie prin jocul hibridărilor să se realizeze un exemplar homozigot cu ambele alele recesive (în cazul nostru cele pentru alb) Cu alte cuvinte trebuie să lipsească alela dominantă).

Structura ce transmite un caracter ereditar este **gena** (care vom vedea că este o porțiune determinată dintr-o moleculă de acid desoxiribonucleic sau ADN).

Gena poate avea mai multe variante fiecare din ele numindu-se **alelă**. Aceste alele determină printr-un mecanism biochimic foarte complicat realizarea concretă a unui caracter al organismului. Această realizare se numește **exprimarea** genei sau alelei respective

Caracterele de dominant sau recesiv aparțin alelelor deși -în mod eronat - se vorbește de multe ori de genă dominantă sau recesivă.

Ansamblul genelor (cu alelele respective) ale unui organism formează materialul genetic care ulterior s-a numit **genotip**.

Ființa concretă reală rezultată din exprimarea genelor unui genotip se numește **fenotip**.

Pentru a putea urmări destinul ereditar a alelelor Reginald Punnet(1875-1967)a introdus o metodă matricială denumită pătratele lui Punnet.

De exemplu în cazul transmiterii unor alele heterozigote B și b avem

		Maternal	
		B	b
Paternal	B	BB	Bb
	b	Bb	bb

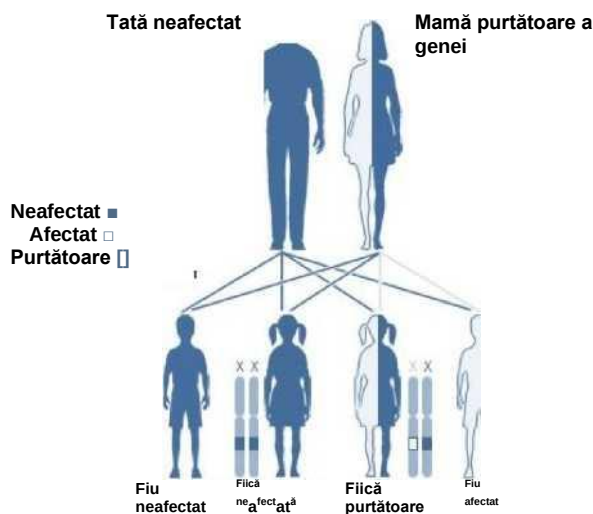
	b	Bb	bb
--	----------	----	----

În cazul în care sunt două gene fiecare cu două alele (Rr și Yy) avem

		Maternal			
		RY	Ry	rY	ry
Paternal	RY	RRYY	RRYy	RrYY	RrYy
	Ry	RRYy	RRyy	RrYy	Rryy
	rY	RrYY	RrYy	rrYY	rrYy
	ry	RrYy	Rryy	rrYy	rryy

Cu aceste „pătrate „se pot pune în evidență toate combinațiile de alele ce se pot ivi în cursul unei transmisii ereditare unigenice sau poligenice.

Menționăm că transmiterea caracterelor ereditare prin gene situate pe cromozomul X este mult mai complicată deoarece nu poate urma legile mendeliene și nici modelul combinațiilor binare din cazul genelor multiple de pe cromozomii autosomali ca cele analizate cu pătratele lui Punnet



Transmisie prin cromozomul X

În această situație la femei gena nu se exprimă când este prezentă căci este reprimată de cromozomul X intact. De aceea avem femei neafectate (care nu au gena respectivă) sau doar purtătoare a genei pe care însă o transmit mai departe. Gena se exprimă numai la bărbați. De aceea avem bărbați neafecțați și bărbați cu manifestarea genei. Ei însă nu o pot transmite mai departe. Când gena se exprimă printr-o anomalie sau boală, (de ex. daltonismul, hemofilia, boala lui Alport, boala lui Wilson, distrofia musculară Duchenne, sau adrenoleucodistrofia) femeile o transmit și bărbații suferă.

Ereditatea nu este o fantezie nici o simplă ipoteză explicativă. Ea este o caracteristică fundamentală a materiei vii. Mecanismele care o realizează asigură **reproducerea indivizilor** (și deci înșiruirea generațiilor succesive) și **stabilitatea speciilor**. Printr-unul din paradoxurile

naturii tot aceste mecanisme asigură **diversitatea indivizilor** și **plasticitatea** diferitelor structuri ale ființelor vii în cadrul speciilor dar și **diversitatea întregii materii vii** fiind suportul **evoluției speciilor** deci al transformării unei specii în alta.

Studiul eredității și a mecanismelor au devenit obiectul unei discipline noi a biologiei - **genetica**- care a cunoscut în ultimele decenii o dezvoltare extraordinară devenind una din cele mai importante ramuri ale științelor exacte de azi. Se poate spune că secolul ce a început este secolul geneticii deoarece această știință va revoluționa nu numai biologia ,antropologia și medicina dar va schimba multe paradigme ale vieții umane sociale,culturale și spirituale. Progresele ei deschid o eră nouă în istoria umanității.



1.3. Rezumat

Pentru ființa în totalitate ei natura a „inventat”un mecanism foarte complicat. O ființă vie își generează o celulă specială - „celula ou”- din care prin diviziune și diversificare celulară conform unui program prestabilit(celel al ontogenezei)se „construiește”o ființă fiică asemănătoare cu cea maternă.

Când o singură ființă vie generează una sau mai multe ființe fiice avem o **reproducere monoparentală** sau prin **partenogeneză** . Este o formă de reproducere care deși este relativ simplă,este extrem de rară.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Legea segregării presupune:

- a) Suportul caracterelor ereditare (viitoarele **gene**)are mai multe variante posibile(viitoarele **alele**). Existența alelelor multiple pentru aceeași genă asigură diversitatea în sânul unei specii;
- b) Fiecare organism moștenește de la părinții săi pentru fiecare caracter un cuplu de două variante sau alele una de la tată și una de la mamă;
- c) În cursul formării gameților(pentru crearea generației următoare) cele două alele ale unui caracter ereditar se separă(se segregă)pentru a permite noi combinații în cursul fecundării



1.5. Bibliografie recomandată

1. **Abraham W.C. și M.F. Bear..** *Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity.* Trends Neurosci. 19: 126-130 1996
2. **Annet M A** *Model for the Inheritance of Handedness and cerebral dominance* Nature 204 59-60 1964
3. **Aristotel,** *On the generation of Animals* Great Books of the Western World 8 Enc,Britannica Inc Chicago 1996

Capitolul II. Genetica citologică



1.1. Introducere

În capitolul precedent am văzut cum problema transmiterii ereditare a unor caractere a permis constituirea în cursul secolului XIX a unei discipline științifice și a unui model biologic valabil până astăzi. Acest model a fost realizat luând în considerare inițial datele empirice și apoi cele experimentale privind numai aspectele *macroscopice* ale organismelor vii și făcând apel la unele structuri conceptuale *ipotetice* (genele) fără suport concret .

Un drum nou ,care va completa modelul de mai sus a fost deschis de descoperirea microscopului de către Anton van Leeuwenhoek (1632-1723)un negustor de postavuri pasionat pentru cercetare.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Grație microscopului, Leeuwenhoek și contemporanii săi au început să descopere mecanismul **fecundației**. Până atunci domnea vechea idee promovată și de Aristotel,că noua ființă rezultă din amestecul lichidului spermatic și a sângelui menstrual. Microscopul a evidențiat însă în spermă existența acelor celule cu coadă foarte mobile(asemănătoare cu mormolocii)numite **spermatozoizi**. Aceștia au fost observați prima oară de Leeuwenhoeck în 1677. Descrieri amănunțite și desene au fost făcute apoi separat de Niklass Hartshoecker și Christian Huygens în 1678(Clarke).

Inițial mulți naturaliști au crezut că viitoarea ființă este **preformată** într-o formă microscopică(un *homunculus* miniaturizat)îndesată în gameți(ovule sau spermatozoizi) și că aceasta va crește constituind noua ființă. În cursul secolelor XVII și XVIII cercetătorii s-au împărțit în două tabere. Unii - numiți *ovuliști* - în frunte cu Jan Swamerdamm(1638-1680)susțineau că homunculusul preembrionar se află în ovul,iar alții - numiți *spermatişti* - printre cari Niklass Hartshoecker (1666-1725)considerau că homunculusul se află în spermatozoid

În secolul XIX s-a ajuns la modelul modern al fecundației potrivit căruia aceasta implică pătrunderea unui(*numai unul*) spermatozoid(care numai este considerat un parazit) în ovul și transformarea acestuia în oul din care va proveni printr-un proces epigenetic de construcție biologică noua ființă. În felul acesta vechile modele preformiste au fost complet înlăturate.

Procesul de **pătrundere a spermatozoidului** în ovul a fost confirmat de G.Neuport(1853)Eduard van Beneden(1875)și de Oscar Hertwig(1876)(Clarke)care l-au putut urmări cu microscopul.

Pătrunderea spermatozoidului în ovul declanșează apoi embriogeneza.

Microscopul a mai arătat ceva surprinzător pentru vremurile respective. Ființele vii, plantele, animalele oamenii sunt agregate de miliarde de componente elementare care au fost ulterior numite **celule**. Acestea toate au o structură comună foarte complexă dar se prezintă și cu o foarte mare varietate de forme și funcții(celule nervoase, hepatice, epiteliale, musculare etc.). Cea mai mare parte din ele dispun de facultatea de a se reproduce prin simplă diviziune (reproducere partenogenetică sau uniparentală). Amintim că prima diviziune celulară a fost văzută de botanistul Hugo von Mohl în 1835.

Trebuie să specificăm că avem două superrase de celule în fiecare organism viu. Unele celule asigură doar reproducerea, iar celelalte formează restul organismului.

Marele naturalist german Fr.L.A.Weisman, unul din ctitorii geneticii moderne, a fost primul care a făcut o distincție între celulele implicate în formarea spermatozoizilor și ovulelor și apoi a oului, pe care le-a numit **celule germinale** și celelalte celule ale organismului pe care le-a numit **celule somatice**. Celulele germinale sunt *singurele implicate* în transmitiunea caracterelor ereditare.

Acestea transmit caracterele ereditare de la părinți către celulele somatice ale noului embrion care provin din diviziunile celulare succesive ale oului(celulei ou). În acest sens Weisman a definit o **barieră** care permite celulelor germinale să influențeze celulele somatice dar împiedică celulele somatice să influențeze pe cele germinale. Caracterele ereditare se transmit așadar *numai* de la celulele germinale la cele somatice și nu invers. De aceea caracterele epigenetice câștigate prin adaptare sau învățare nu se transmit ereditar.

La începutul secolului XIX era clar că transmiterea caracterelor ereditare era efectuată la nivel celular. Numai că tehnicile de microscopie nu erau încă suficient de evaluate(nu exista microtomul și coloranții folosiți erau departe de a satisface nevoile) pentru a descifra mecanismele respective. Cu toate acestea Ernest Haeckel a atras atenția că din toate structurile celulei **nucleul** este cel implicat în ereditate. Această idee s-a dovedit a fi adevărată și a devenit o dogmă în genetică.

Nucleul celulelor apare ca o veziculă formată dintr-o membrană cu pori și umplută cu o substanță amorfă în care plutește un nucleol mai intens colorat. Nu mică a fost mirarea botanistului E.Strasburger când în 1874 a văzut cum *în cursul diviziunii* celulare nucleul dispare și în locul lui apare o grămadă de mici structuri ca niște X-uri curbate intens colorate, aspect confirmat apoi de către W. Hoffmeister(1848). Din cauza acestei colorări intense aceste fragmente au fost numite în 1888 de marele biolog berlinez H,W,Waldeyer(1836-1921) **cromozomi** termen care va face o carieră de excepție.

Un cromozom - în perioada de diviziune - este format din **două cromatide** identice reunite

printr-un **centromer**. Ele formează în general un fel de **X** cu patru brațe.

În funcție de poziția centromerului se disting mai multe tipuri de cromozomi. Cel mai clasic este cel ce dispune de două brațe lungi și două brațe scurte. Este vorba de varianta de cromozom **submetacentric** pe care o găsim la cromozomii 2,4,5,6,7,8,9,10,11,12,16,17,18,19,20 și X. Brațele lungi sunt denumite în codificarea internațională cu litera **q** (de la queue = coadă în franceză) iar brațele scurte cu litera **p** (**de la petit** = mic în franceză).

Alți cromozomi numiți **metacentrici** au centromerul la mijloc și toate brațele egale. Această variantă o găsim la cromozomii 1 și 3.

Un alt tip de cromozomi, numiți **acrocentrici** au brațele scurte foarte scurte deoarece centromerul se află foarte aproape de extremitatea brațelor scurte. E vorba de cromozomii 13,14,15,21,22 și Y.

Se mai găsește o variantă rară numită **telomerică** în care centromerul se află chiar la nivelul extremităților brațelor. Aceste extremități ale brațelor sunt numite **telomere** și au un rol protector pentru cromatide, erodarea lor cu timpul fiind considerată unul din mecanismele îmbătrânirii.

Din cele de mai sus rezultă că substanța din nucleul celular se poate afla în **două stări** diferite: una în care cromatidele sunt *diluate* și invizibile în conținutul nucleului în perioada când celula nu se divide (așa numită *interfază*) și alta *condensată* când cromatidele sunt compacte, vizibile și intens colorate. În această formă condensată cromatidele numai își exercită funcțiunile în celulă ele fiind „ocupate” doar cu procesul de diviziune.

Unul din aspectele cele mai fascinante ale biologiei este desigur mecanismul transmiterii materialului nuclear de la celula mamă la cele două celule fiice în cursul înmulțirii celulelor prin diviziune. Procesul se numește **mitoză** și este propriu pentru toate celulele cu nucleu (*eucariote*) ale plantelor și animalelor. El a fost descris prima oară de Strasburger.

Înainte de începerea diviziunii (în *interfază*) cromatidele sunt invizibile microscopic cu colorațiile uzuale în lichidul nuclear.

Procesul de diviziune începe prin condensarea acestora în timp ce membrana nucleului se destruturează iar celula se polarizează, aspecte ce definesc prima fază a procesului de diviziune numită **profaza**.

În faza următoare numită **metafază** cromozomii migrează și se dispun la mijlocul celulei în planul ecuatorial la nivelul căruia se va produce diviziunea celulei.

După aceea în **anafază** fiecare cromozom se scindează în cele două cromatide ce-l compun. Este momentul esențial când materialul genetic vechi se separă de cel nou realizând diviziunea cariotipului înainte de cea a celulei.

În fine în ultima fază a diviziunii numită **telofază** fiecare din cele două cromatide ale fiecărui cromozom se depărtează una de alta și migrează spre câte unul din cei doi poli ai celulei unde formează câte o grămadă ce se înconjoară de câte o nouă membrană nucleară devenind invizibile (ne mai rămânând compacte)

Corpul celulei se scindează și fiecare jumătate cu noul său nucleu formează câte o nouă celulă fiică având printre altele același număr de cromozomi (cromatide) ca celula mamă.

În cursul interfazei ADN-ul are o intensă activitate de sinteză a proteinelor. Ea cuprinde o primă **perioadă G1** în cursul căreia structurile subcelulare (organelele) se divid și ele) o a doua

perioada S în care ADN-ul este „preocupat” doar de sinteza proteinelor și o **perioadă G2**, în cursul căreia nucleul începe să se pregătească de diviziune.

În ceea ce privește numărul cromozomilor el este cum am mai spus o constantă caracteristică pentru fiecare specie de animale sau plante.

La *Homo sapiens sapiens* **numărul cromozomilor** din celule somatice este de **46**. Trebuie să specificăm că 44 din ei formează 22 de **perechi** de cromozomi asemănători fiecare pereche având aspecte și dimensiuni diferite. În fiecare pereche unul din cromozomi provine de la tată și celălalt de la mamă. Ansamblul cromozomilor se numește **cariotip**. Acești cromozomi se numesc **cromozomi autosomali**. Ei sunt desemnați prin cifrele 1-22 și ordonați în funcție de lungimea lor

Cromozomii din perechea 23 sunt diferiți de ceilalți. Pentru că de ei depinde sexul ființei respective se numesc **sexcromozomi**. Există două tipuri de sexcromozomi: **cromozomul Y** și **cromozomul X**.

Cromozomul X este legat de feminitate, în timp ce cromozomul Y este corelat cu masculinitatea. Cromozomul Y este cel mai mic cromozom și este pe cale să se micșoreze în continuare și probabil va dispărea peste vreo 10 milioane de ani. S-a individualizat acum circa 350 milioane de ani. Pe atunci avea 15.000 de gene iar astăzi mai are doar 40-50 de gene pierzând cam 5 gene la fiecare milion de ani. Rolul său în determinarea sexului masculin îl joacă printr-o genă numită SRY situată pe brațul său scurt.

La exemplarele feminine perechea a 23 este formată din doi cromozomi X, în timp ce la exemplarele masculine cuprinde un cromozom X și unul Y. La femele unde avem perechea XX unul din cromozomi este inactivat, și de aceea devine compact chiar în interfază fiind vizibil sub forma corpusculului lui Barr care permite stabilirea sexului căruia îi aparține o celulă.

Obligația de a menține constant numărul cromozomilor a creat necesitatea ca atât spermatozoizii cât și ovulele să aibă numai jumătate din numărul cromozimilor speciei respective pentru ca prin fuziunea celor doi gameți în cursul fecundării celula ou să aibă numărul necesar de cromozomi. Am văzut că zestrea cromozomială a unei celule cuprinde un număr determinat de perechi de cromozomi (**2n cromozomi**). O astfel de înzestrare se numește **diploidă**. Gameții trebuie să aibă însă jumătate din acest număr (**n cromozomi**). O astfel de formulă se numește **haploidă**. Generarea gameților implică trecerea de la un cariotip diploid la unul haploid.

Trecerea aceasta se face printr-un mod de diviziune celulară numită **meioză** care a fost descris la plante de van Beneden și la animale de O. Hertwig. Prin această diviziune se sporește materialul genetic și se reduce numărul de cromozomi. De aceea este nevoie de **două diviziuni** succesive care duc de la o celulă mamă la **patru** celule fiice (nu două ca în cazul mitozei) (Drăgoiu).

În cursul **primei meioze** - în profază se *dublează materialul genetic* prin duplicarea cromatidelor și apariția cromozomilor - în formă de X - cu două cromatide surori ca în cazul mitozei. Cele 2n *cromatide* devin 2n (la om 2x23) *cromozomi*.

Se știe că într-o pereche de cromozomi fiecare din cromozomii omologi respectivi conține material genetic exclusiv de la unul din părinți. Prin crossing-over cromozomii care rezultă devin „pestriți” căci conțin material genetic de la ambii părinți.

După această îmbrățișare și realizarea procesului de crossin-over (de recombinare genetică) cromozomii omologi se desprind.

În metafază cromozomii se plasează la nivelul ecuatorului celulei. Iar în telofază fiecare din cei doi cromozomi omologi ai fiecărei perechi se îndreaptă către unul din poli celulei care în final se divide. Astfel rezultă două celule haploide cu cromozomi „pestriți” reduși ca număr la jumătate

Aceste două celule încep de îndată a **doua meioză** care are ca scop să separe cele două cromatide ce compun fiecare cromozom.

În profază cromozomii devin vizibili și se îngroașă, iar în metafază se îndreaptă spre planul ecuatorial al celulei. În anafază cele două cromatide ale fiecărui cromozom se separă iar în telofază cromatidele disjuncte se îndreaptă fiecare către unul din cei doi poli ai celulei. În final rezultă celule haploide cu **n** cromatide - nu cromozomi - în nucleu.

Datorită meiozei avem în testicol și ovar următoarele două filiații de celule care duc în final la formarea gameților

TESTICOL

OVAR

<i>Spermatogonie</i>	diploid	<i>Ovogonie</i>
	Prima meioză	
<i>Spermatocit I</i>	haploid(cromozomi)	<i>Ovocit I</i>
	A doua meioză	
<i>Spermatocit II</i>	haploid (cromatide)	<i>Ovocit II</i>
<i>Spermatid</i>		<i>Ovotid</i>
Spermatozoid		Ovul

În cursul meiozei în afară de reducerea la jumătate a numărului de cromozomi grație fenomenului de recombinare apar gameți cu cromozomi „pestriți” recombinati care conțin material genetic atât de la tată cât și de la mamă. **Recombinarea** este unul din mecanismele prin care se realizează **variabilitatea** materialului genetic de la o generație la alta, celălalt mecanism fiind reprezentat de apariția **mutațiilor**. Variabilitatea este unul din elementele fundamentale ale genetice.

Recombinarea din cursul meiozei se face în special prin procesul de crossing-over.

În prima jumătate a secolului al XX lea genetica celulară a fost dominantă. Studiarea statistică a procesului de crossing-over, inițiat de Th.H.Morgan(1866-1945) și școala lui (mai ales de A.Sturtevant) a stabilit o relație între *frecvența* cu care două caractere genetice (două gene) sunt recombinate în cursul meiozei și *distanța* care le separă. Aceste cercetări definesc **citogenetica**.

Cercetările lui Morgan au speculat aspectul de **linkage**. Genele de pe un singur cromozom (în poziție *cis*) sunt legate spațial între ele, ceea ce definește fenomenul de linkage sau de gene legate. Această legătură se poate desface însă în meioză în cursul fenomenului de crossing over când poate apare o **segregare** a **locurilor** unde se găsesc genele respective prin fracturarea cromozomului la nivelul de încrucișare și realizarea unei noi **recombinări** a lor în cromozomii (pestriți) astfel constituiți. Ruperea legăturii dintre două locuri legate prin

linkage(formarea unei recombinări) este cu atât mai probabilă cu cât genele respective sunt separate prin distanțe mai lungi.

Prin aceste cercetări s-a ajuns la stabilirea unor **hărți cromozomiale** și la definirea unor unități de măsurare a distanțelor ca **centimorganul(cM)** sau „**genetic map unit**”(m.u.) (distanța dintre două gene pentru care frecvența de recombinare este de 1%) Aceste hărți nu se referă doar la **distanțele** stabilite pe axa fiecărei cromatide dintre locurile responsabile de anumite caractere ereditare .Aceste distanțe sunt apreciate prin analiza statistică pe un lot suficient de mare a frecvenței recombinărilor



1.3. Rezumat

Grație microscopului, Leeuwenhoek și contemporanii săi au început să descopere mecanismul **fecundației**. Până atunci domnea vechea idee promovată și de Aristotel,că noua ființă rezultă din amestecul lichidului spermatic și a sângelui menstrual. Microscopul a evidențiat însă în spermă existența acelor celule cu coadă foarte mobile(asemănătoare cu mormolocii)numite **spermatozoizi**. Aceștia au fost observați prima oară de Leeuwenhoeck în 1677. Descrieri amănunțite și desene au fost făcute apoi separat de Niklass Hartshoecker și Christian Huygens în 1678(Clarke).

În secolul XIX s-a ajuns la modelul modern al fecundației potrivit căruia aceasta implică pătrunderea unui(*numai unul*) spermatozoid(care numai este considerat un parazit) în ovul și transformarea acestuia în oul din care va proveni printr-un proces epigenetic de construcție biologică noua ființă. În felul acesta vechile modele preformiste au fost complet înlăturate.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. La Homo sapiens sapiens **numărul cromozomilor** din celule somatice este de:

- a) 50;
- b) 46;
- c) 30.

2. Recombinarea din cursul meiozei se face prin procesul:

- a) de crossing-over;
- b) de crossing-under;
- c) segregarea locurilor.



1.5. Bibliografie recomandată

- 1. **Cavalli Sforza L** *Population structure în Evolutionary perspective and the new genetics* 13-30 Liss N-York 1989
- 2. **Clarke.N.G.A.R.T. and History** 1678-1978 Oxford Journal Medicine, Human Reproduction 21 7.1645-1650 2006
- 3. **Connor J.M.Ferguson-Smith M A** *Essential Medical Genetics* uBlackwell Oxford

Capitolul III. Genetica moleculară



1.1. Introducere

În capitolele precedente am văzut cum studiul transmiterii caracterelor ereditare s-a desfășurat la început în planul macroscopic ajungând să stabilească principiile generale ale eredității sintetizate magistral de Gr.Mendel.

Încă de la sfârșitul veacului XIX chimia biologică a început să facă pași importanți începând cu identificarea moleculelor organice ce intră în alcătuirea ființelor vii. În acest sens merită să amintim că în 1869 Fr. Meicher a descoperit prezența în nucleul celulelor (din sperma de pește și din puroiul unor răni deschise) a moleculelor de **nucleoproteine** (pe care le-a numit nucleine) fără însă nici măcar să bănuiască ce imensă importanță au în economia organismelor vii. Structura acestor molecule a fost stabilită de abia în 1920 de chimistul Levene.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

De la acesta știm că aceste mari molecule sunt constituite dintr-un lanț format din glucide pentozice (**desoxiriboză**) interconectate printr-un **fosfat** și că de fiecare glucid este atașată câte o bază azotată. Aceste baze aparțin unei tetradă formată din două baze purinice : **adenina** și **guanidina**, și două baze pirimidinice : **timina** și **citozina**.

Trebuie să precizăm universalitatea acestor molecule care se găsesc în nucleul tuturor ființelor vii animale, plante, bacterii sau viruși.

Prin 1928 în urma unor laborioase experiențe cu două tulpini de bacterii (*Streptococcus pneumoniae*) începute în 1920 Fr.Griffith a demonstrat că se pot modifica proprietățile ereditare ale acestor microbi acționând asupra unor „misterioase” molecule chimice din structura lor, fără să poată preciza care însă sunt acestea. Nimeni nu se gândea atunci la acizii nucleici, căci toată comunitatea științifică era fascinată de proteine. Doar la Institutul Rokefeler din New York, Oswald Avery și colab săi începând din 1944 pe baza unor cercetări considerate însă de unii drept neconcludente susțineau rolul acizilor nucleici în ereditate.

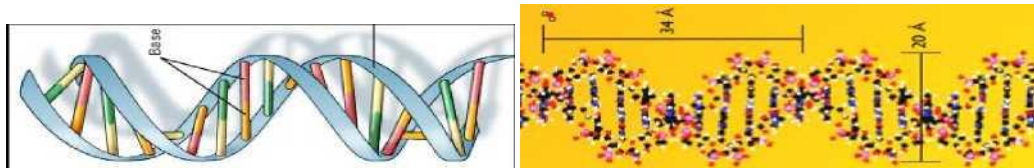
De abia în 1952 în urma unor experiențe pe bacteriofag (un virus care agresează colibacilul

-Escheria colli) făcute de A.Hershey și Marta Chase aceștia au demonstrat că indiscutabil *suportul biochimic al eredității este format de acizii nucleici*.

Cu această descoperire genetica a intrat într-o eră nouă.

Una din contribuțiile cele mai importante le-a adus Rosalind Franklin (1920-1958) de la Kings College din Londra care printre altele a obținut și imaginile de difracție ce au fundamentat modelul helicoidal al moleculei de ADN. Din motive obscure a fost marginalizată, și cum a murit foarte tânără a fost foarte nedreptățită de „colegii” ei. I s-a spus „The Dark Lady of DNA” (Doamna din intunec al ADN-ului) (Brenda Maddox). Fotografiile pe care le-a făcut cu privire la difracția razelor X prin moleculele de ADN și care i-au fost luate *fără permisiune* au îngăduit lui Watson și Crick să realizeze modelul helicoidal al ADN-ului.

După minuțioase cercetări duse în anii 1950-1953 în fine a putut fi descifrată structura ADN-ului din nucleii tuturor celulelor și J. Watson (n.1928) și Fr. Crick (1916-2004) au putut realiza modelul acestei molecule esențiale pentru viața pe planeta noastră (publicat prima oară în 1953) pentru care au luat împreună cu M. Wilkins premiul Nobel în 1962.



Dubla spirală ADN

ADN-ul nuclear este o macromoleculă formată din **două lanțuri de nucleotide** paralele răsucite spre dreapta sub forma unei **spirale**. Fiecare lanț reprezintă structura primară a ADN-ului în timp ce spirala este structura ei secundară.

Cele două lanțuri sunt legate între ele prin niște **punți**. Fiecare punte e formată de o bază azotată de pe un lanț cu baza azotată de pe lanțul celălalt situată în dreptul ei unite printr-o legătură de hidrogen.

Bazele azotate se leagă între ele potrivit unei **reguli fundamentale** – „*adenina se leagă totdeauna numai cu timina și guanidina numai cu citozina*”. De aceea cele două lanțuri sunt stric complementare și se comportă ca o fotografie alb-negru și negativul ei negru-alb.

Cele două lanțuri se pot desface sub efectul încălzirii. Este ceea ce s-a numit **denaturarea** ADN-ului. Odată despărțite cele două lanțuri se pot resuda dacă molecula se răcește treptat realizând procesul de **renaturare**.

Dubla spirală formează un **filament** gros de 20Å sau 2 nanomicroni (2nm.). Acest filament din loc în loc se înfășoară în jurul unor mosoare de 11nm. numite **nucleozomi** formați fiecare din 8 proteine numite *histone*. Filamentul de ADN cu nucleosomii formează o **fibră** perlată cu un diametru de 30nm. Această fibră la rândul ei se spiralează și formează un cordon **bobinat** (un solenoid) cu un diametru de 300nm. Solenoidul formează niste bucle care se atasează de o armatura filamentoasă formată din proteine non-histone. Armatura și buclele se îngrămădesc și formează **cromatidele** cromozomiale care au un diametru de 1400nm.

Din cele de mai sus reiese clar că o cromatidă cromozomială, vizibilă cu microscopul optic, nu este decât o uriașă moleculă de ADN înghesuită prin spirălări și plicări la care se adaugă histonele din nucleosomi. Acest lucru s-a putut demonstra clar cu ajutorul electroforezei.

Ansamblul moleculelor înghesuite de ADN care realizează o lungime de circa **2 m** în fiecare celula somatică umană are loc în nucleu care are în medie un diametru de 0,0006mm și în cei 46 de cromozomi a căror lungime totală este de 220 microni. Luând în considerare că în corpul uman se găsesc 10^{13} celule rezultă că în corpul uman avem 2×10^{13} metri de ADN o lungime mai mică decât distanța de la soare la pământ care este de $1,5 \times 10^{11}$!!! (Griffiths și col.).

În interfază pe molecula de ADN există zone condensate hiperchrome care formează ceea ce s-a numit **heterocromatina nucleară**, vizibilă pe imaginile nucleului. Sunt zone nefuncționale în care ADN-ul este **condensat** și nu poate fi transcris. Un exemplu tipic este corpuscul lui Barr din nucleul celulelor aparținând exemplarelor feminine și care rezultă din condensarea unuia din cei doi cromozomi X care „zace” inactiv. Alte porțiuni sunt slab colorabile și formează **eucromatina nucleară** ce conține zone funcționale ale ADN-ului care pot fi transcrise. La acest nivel ADN-ul este **relaxat**.

Una din proprietățile cele mai de seamă ale moleculei de ADN este aceea de a se **replica**. Această proprietate definește funcția **autocatalitică** a ADN-ului. Grație ei în profaza diviziunii celulare spirala de ADN *se dublează* și apare cromatida soră realizându-se cum am văzut cromozomul. Această dublare constă în construcția, cu ajutorul enzimelor din nucleu, a unei *copii identice* a ADN-ului existent.

Pentru aceasta, inițial, cele două lanțuri se dezrăsucesc și se **separă** grație unor *proteine inițiatoare* sau *primaze* a replicării și unei enzime (*helicază*) ca cele două porțiuni ale unui fermoar. Separarea poate începe în unul sau mai multe locuri de pe lungimea moleculei de ADN (numite *origini*) care au aspectul unor bulbi sau bucle. De aici separația se extinde în ambele sensuri fiind dirijată de o serie de enzime printre care girazele (care sunt niște topoisomerase ce

impiedică apariția de răsuciri și hiperrăsuciri ale filamentelor) până ce se obțin două lanțuri independente în lungul cărora stau înșirate bazele azotate cu extremitățile libere. Locul unde se separă cele două lanțuri se numește din cauza aspectului său **furcă de replicare** la nivelul căreia există o intensă activitate enzimatică.

Una din constatările revoluționare din cursul pasionantei istorii a geneticii a fost descoperirea **ADN-ului mitocondrial**. Se știe că mitocondriile sunt organele celulare care funcționează ca niște centrale energetice.

Originea lor este obscură .Se pare că este vorba de niște microorganisme care parazitau formele ancestrale de Eucariote și care s-au adaptat devenind părți constitutive ale tuturor celulelor animalelor. Ele au propriul lor material genetic reprezentat de niște molecule circulare de ADN cu o structură similară cu ADN-ul nuclear. Acest ADN nu este implicat în diviziunea celulară ci are propriul său ritm de multiplicare care este impus de necesitățile energetice ale celulelor .

Replicarea ADN-ului mitocondrial se face la fel ca aceea a ADN-ului nuclear numai că în loc să fie vorba de un filament liniar este vorba de unul circular care generează alte două filamente circulare .

Caracteristici	Genom nuclear	Genom mitocondrial
Dimensiunea	3000 Mb	16,6 kb
Număr de molecule diferite de ADN	23, la femeie (XX)24, în celulele bărbatului (XY), toate liniare	o moleculă circulară de ADN
Număr total de molecule de ADN per celulă	23 în celulele haploide46 în celulele diploide	câteva mii
Proteine asociate	câteva clase de histone și numeroase clase de nonhistone	în cea mai mare parte neasociat cu proteine
Număr de gene	30 000 – 40 000	37
Densitate genică	1/30 - 1/60 kb	1/0,45 kb
ADN repetitiv	o mare fracție de ADN repetitiv	foarte puțin ADN repetitiv
Transcripția	cea mai mare parte a genelor sunt transcrise individual	transcripție continuă a mai multor gene
Introni	prezenți în majoritatea genelor	absenți
Procent de ADN codificator	2 – 3 %	aproximativ 93 %
Recombinarea	cel puțin o dată la fiecare set de cromozomi omologi în cursul meiozei	nu există
Pattern de ereditate	Mendelian – pentru genele X – lincate și din autozomi, patern – pentru genele din cromozomul Y	exclusiv matern

Comparație între genomul nuclear și cel cromozomial la om (după Ene și col.)

Am văzut că Mendel a precizat că transmisia fiecărui caracter ereditar se face independent. Aceasta înseamnă că pe structurile ce transmit aceste caractere fiecare din ele are ca suport un loc special .

Odată cu descoperirea faptului că o cromatidă cromozomială este o moleculă de ADN.,a devenit clar că fiecare caracter ereditar este determinat de un anume loc de pe spirala de ADN. Locurile acestea poartă numele de **gene**. Fiecare genă ocupă **un loc** precis pe cromatide(pe dubla spirală de ADN) și **două locuri** identice simetrice pe cele două cromatide surori din cromozomi în perioada de diviziune .

Un anume caracter ereditar are în interfază câte un suport punctual pe una din cele două **cromatide omoloage**(una paternă și una maternă)-În perioade de diviziune(în profază și

telofază)datorită replicării AND-ului și formării cromozomilor din două **cromatide surori** identice un caracter ereditar fiecare gena are patru localizări punctuale pe o pereche de **cromozomi omologi**.

Gena de pe o cromatidă are o **copie** pe cromatida soră și o **genă omoloagă** pe cromatida pereche, iar genele(originală și copie prin replicarea ADN) de pe un cromozom au **două gene omoloage**(originală și copie) pe cromozomul pereche toate situate pe același loc în cromatide(sau cromozomi). Genele copii sunt identice. În schimb cele omoloage pot fi diferite prezentând anumite variante. Variantele unei gene sunt numite **alele**. Când alele omoloage de pe perechea de cromozomi sunt identice(adică exprimă o aceeași variantă fenotipică a caracterului ereditar respectiv)alelele sunt **homozigote** în timp ce dacă nu sunt identice(determină variante diferite)alelele sunt **heterozigote**.

La începutul anilor '50 era clar pentru toată lumea că orice caracter fie el somatic(de ex. culoarea ochilor,tipul constituțional,împlântarea dinților, etc.).psihologic(d.ex. aptitudini profesionale,trăsături de personalitate,nivel cognitiv etc.)sau patologic(d.ex. coreea cronică,hemofilia,unele depresii etc.)este determinat de un fragment anume din molecula de ADN nuclear dar modul cum se face această determinare era obscur. Trecerea de la genotip la fenotip, numită **exprimarea genei** ,era un mister deși se știa că presupune o cascadă de evenimente biochimice moleculare.

Biologii au putut constata că aspectele morfologice și funcționale ale organismelor vii depind de structura și funcționarea celulelor. De asemenea au precizat că procesele de construcție,diferențiere și dezvoltare a celulelor,ca și funcționarea lor sunt asigurate de niște molecule de **proteine** specifice numite **enzime**(de la *evCu^ov* = „în levure”) fiecare din ele având o acțiune proprie pe câte un substrat determinat. Între molecula de enzimă și cea a substratului pe care acționează trebuie să existe o compatibilitate geometrică astfel ca cele două molecule să se recunoască și să se reunească(modelul „broasca și cheia” a lui E Fischer - 1894).Acțiunea enzimelor este cea de a cataliză unele reacții chimice **specifice** responsabile de realizarea caracterelor fenotipice.



1.3. Rezumat

ADN-ul nuclear este o macromoleculă formată din **două lanțuri de nucleotide** paralele răsucite spre dreapta sub forma unei **spirale**. Fiecare lanț reprezintă structura primară a ADN-ului în timp ce spirala este structura ei secundară.

Cele două lanțuri sunt legate între ele prin niște **punți** .Fiecare punte e formată de o bază azotată de pe un lanț cu baza azotată de pe lanțul celălalt situată în dreptul ei unite printr-o legătură de hidrogen.

Bazele azotate se leagă între ele potrivit unei **reguli fundamentale** _”adenina se leagă totdeauna numai cu timina și guanidina numai cu citozina ”. De aceea cele două lanțuri sunt stric complementare și se comportă ca o fotografie alb-negru și negativul ei negru-alb.

Cele două lanțuri se pot desface sub efectul încălzirii. Este ceea ce s-a numit **denaturarea** ADN-ului. Odată despărțite cele două lanțuri se pot resuda dacă molecula se răcește treptat realizând procesul de **renaturare**.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

Replicarea ADN-ului mitocondrial se face:

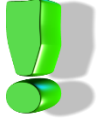
- a) la fel ca aceea a ADN-ului nuclear numai că în loc să fie vorba de un filament liniar este vorba de unul circular care generează alte două filamente circulare;
- b) printr-o **copie** pe cromatida soră și o **genă omoloagă** pe cromatida pereche.



1.5. Bibliografie recomandată

1. **Milcu Șt și Maximilian C** *Genetica umană* Ed Științifică Buc 1966
2. **Morgan Th Hunt** *W Critique of the Theory of Evolution* Princeton Univ.Press Princeton 1916

Capitolul IV. Genetica cibernetică



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la genetica cibernetică.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Am văzut că genele(care sunt segmente de ADN)își exercită influențele lor prin intermediul enzimelor care sunt niște proteine formate din aminoacizi .

Aminoacizii care sunt pietrele de construcție ale proteinelor sunt niște molecule organice relativ simple formate din atomi de *carbon (C)*,*oxigen (O)*,*hidrogen(H)* și *azot(N)* care au o structură tip reprezentată în figura alăturată.

Elementul **R(radicalul)** este o structură variabilă de la aminoacid la aminoacid Ea conferă fiecărui aminoacid specificitatea lui.

În substanța vie a tuturor ființelor de pe planeta noastră (virusi, bacterii, fungi, plante,animale) există numai 20 de aminoacizi .Toate proteinele simple sau complexe sunt formate din combinații ale acestor 20 de aminoacizi.

La baza tuturor proteinelor stă un lanț de aminoacizi,numit **lanț polipeptidic** a cărui specificitate este dată de combinația liniară de aminoacizi,(tipuri și ordine).Este ceea ce s-a numit **structura primară**.

Formarea lanțului proteic dar și diferitele organizări spațiale ale moleculelor de proteine sunt determinate de ADN-ul nuclear.

Pentru ca ADN-ul să poată dicta alcătuirea unui lanț polipeptidic molecula de ADN conține câte o denumire(o etichetă) de recunoaștere care desemnează fiecare aminoacid.

Molecula de ADN nu își are dispuse bazele azotate la întâmplare. Ordinea lor este planificată și funcționează ca un text scris cu un **alfabet cu patru litere**.

Denumirile date aminoacizilor cu ajutorul celor patru baze :adenina (**A**) , guanidina(**G**),timina(**T**) și citozina(**C**) definesc **codul genetic**. Ele formează dicționarul de „cuvinte” cu care operează mașina genetică când realizează sinteza proteinelor. Procesul acesta de sinteză a proteinelor constituie funcția **heterocatalitică** a nucleoproteinelor. Amintim că cea autocatalitică se referă la replicarea moleculelor de ADN.

Pentru ca ADN-ul să poată dicta alcătuirea unui lanț polipeptidic molecula de ADN dispune de o limbă,un alfabet și un dicționar ce conține câte o denumire(o etichetă)care desemnează fiecare aminoacid.

Am spus mai sus că denumirile date aminoacizilor cu ajutorul celor patru baze :adenina (**A**) , guanidina(**G**),timina(**T**) și citozina(**C**) definesc **codul genetic**

În 1954 marele matematician G.Gamow exclusiv printr-un raționament matematic a stabilit că în codul genetic fiecare aminoacid trebuie să fie desemnat de un anume grupaj de **trei baze** anumite(o tripletă)care reprezintă numele aminoacidului respectiv scris cu alfabetul genetic .Mai târziu aceste triplete au fost numite **codoni** .De abia 7 ani mai târziu J.Heinrih Mathaei și Marschall Warren Nieremberg au putut stabili codul genetic. Cei doi au fost atât de entuziaști încât au notat cu precizie momentul când acest cod a fost identificat(27 mai 1961 ora 3 dimineața în cadrul experimentului poly U). S-a putut constata că în cadrul codului genetic fiecare aminoacid nu are numai un singur nume(un singur codon)ci **2-4 codoni** fiecare denumind același aminoacid.

Descoperirea codului genetic a fost una din cele mai mari realizări ale geneticei moleculare.

Acest cod - cum am mai spus - este **universal** pentru toate ființele vii de pe planeta noastră și este utilizat de peste 3 miliarde de ani. Este un cod **degenerat** căci are mai multe denumiri(sinonime)pentru același aminoacid. Codoni cu un număr mai mare sau mai mic de baze decât trei nu există iar între codoni,și apoi între gene nu există demarcații(echivalentul unor spații de despărțire,virgule sau puncte ca în scrierile din antichitate care erau continue fără separarea cuvintelor sau propozițiilor).De asemenea nu se produc acoperiri între codonii vecini astfel ca o bază să aparțină la doi codoni.

Problema care se pune este cum poate molecula de ADN care nu părăsește nucleul în timpul activității sale genetice să asigure sinteza proteinelor din citoplasma celulară ? Pentru aceasta ADN-ul trimite un e-mail cu datele necesare care părăsește nucleul și gestionează sinteza proteinei respective în citoplasmă.

Acest e-mail are ca bază o altă clasă de molecule nucleoproteice, anume **acizii ribonucleici (ARN)**. Ei sunt formați numai dintr-un **singur lanț** .Acest lanț este alcătuit dintr-un filament format din molecule **de riboză** (nu de desoxiriboză) legate între ele prin fosfați. Pe acestea sunt fixate bazele azotate numai că în loc de timină se găsește **uracilul**. Aceste baze au o extremitate liberă căci numai există punțile din ADN. Ele sunt mult mai scurte decât moleculele de ADN. Au un număr de 200 - 4000 de nucleotide.

Moleculele de ARN implicate în sinteza proteinelor se găsesc în celule sub trei forme:

1. ARNm sau mesager
2. ARNt sau de transport
3. ARNr ribosomal care reprezintă 80% din tot ARN-ul celular

Dintre acestea ARNt și ARNr se găsesc în citoplasma celulelor în timp ce ARNm se găsește în nucleu de unde migrează și își exercită funcțiile tot în citoplasmă. Ele sunt variantele funcționale ale ARN-ului.

ARNm(mesager) se prezintă sub forma de șiruri de nucleotide legate prin fosfați.

Moleculele de ARNm sunt construite în nucleu când o genă a ADN-ului este activată. Procesul începe prin **clivarea** (denaturarea) ADN-ului *în dreptul genei respective* realizată prin ruperea punților de baze cu ajutorul unei enzime (helicodaza)ca și în cazul replicării ADN-ului. Unul din lanțuri rămâne inactiv,iar celălalt funcționează ca o **matrice**. El este activat de polimeraze (polimeraze tip II) care fixează pe bazele existente nucleotidele ce plutesc în lichidul nuclear urmând regula: pe citozină se fixează guanidina,pe guanidină se

fixează citozina, pe timină se fixează adenina iar pe adenină se fixează uracilul în loc de timină. Rezultă o copie negativă a fragmentului de lanț de ADN activat. Acest proces în care ADN-ul operează ca un tipar se numește **transcripție**.

Această moleculă de ARNm prin transcripție a preluat în structura ei codonii complementari (din codul genetic) *al genei activate* din ADN-ul tipar. Molecula părăsește nucleul trecând prin porii membranei nucleare, pătrunde în citoplasmă și se fixează pe un sit special de pe un **ribosom**.

Ribosomii sunt niște corpusculi de cca 20 nm diametru dispersați în citoplasma care au fost descoperiți de G.E. Palade în 1955 (care i-a numit microsomi). Ei au două componente una mare și una mică și 80% din compoziția lor este formată din ARN ribosomal (ARN r). Acești ribosomi prin enzimele lor, situate dominant în porțiunea lor mare, fixează pe ARNm aminoacizii (ce plutesc prin citoplasmă) potrivit codului genetic.

Problema este destul de complicată căci aminoacizii nu se fixează direct pe ARNm ci cu ajutorul unor „vagonete” reprezentate de molecule de **ARNt (transportor)**. Aceste molecule sunt componente generale ale „mașinii” de sinteză a proteinelor și se pot fixa pe orice ARN (nu pe unul specific).

ARNt are o formă de cruce ca cea din figura alăturată captează și fixează un aminoacid pe care-l recunoaște. Moleculele de ARNt au doi poli, unul pentru fixarea aminoacidului și unul pentru a se fixa pe ARNm. Fiecare transportor nu poate fixa la polul respectiv (unde se află o grupare OH) decât un anumit tip de aminoacid. Acest ARNt are la polul celălalt un grupaj de trei baze, un fel de codon care este „numele”, sau indicele de recunoaștere al aminoacidului pe care-l transportă și care poartă numele de **anticodon**. Acest complex ARNt **plus** aminoacid este atras de ribozomi unde întâlnește ARNm. Dacă anticodonul găsește un codon corespunzător se așează pe ARNt.

Pe măsură ce transportorii se așează pe ARNm în pozițiile dictate de genă se formează un șir de aminoacizi care corespunde „indicațiilor” date de genă. Acești aminoacizi se leagă apoi între ei și formează **lanțul polipeptidic** comandat care se desprinde de ARNt și devine o moleculă proteică sintetizată liberă în citoplasma celulei. Acest proces este mijlocit de un bogat echipament enzimatic și de factori de elongație. El necesită o alunecare a ribosomului în lungul ARNm care se face cu mare cheltuială de energie. Procesul se numește **traducere** sau **translație**. El se oprește în momentul în care ribozomul în mișcarea sa de translație ajunge la un codon de stopare (de terminare). Acești codoni nu se găsesc în codul genetic deoarece nu corespund nici unui aminoacid. E vorba de codonii UAG, UGA și UAA.

Grație acestei „mașini biologice” foarte complicată dar fiabilă se realizează biosinteza proteinelor și creerea enzimelor conform principiului lui Boris Ephrussi (1901-1979) „*o genă anumită produce o enzimă determinată*”.

Lucrurile sunt însă mai complicate căci cel care a scris „textele genetice” de pe ADN a fost prolix, adesea distras și dezordonat. În lungul moleculei de ADN nuclear **genele** ce se transcriu reprezintă doar 20-30% din ADN. Restul este format din secvențe de **baze inactive** (care nu codează **nimic**). Aceste secvențe pot fi singulare sau se pot repeta. Aceste repetări pot fi unice sau rare în 70-80% din cazuri. Dintre cele 20-30% cu elemente repetitive numeroase, unele sunt dispersate pe toată molecula, dar alte sunt grupate (formând *tandemuri*). Aceste tandemuri - care nu sunt niciodată transcrise - au fost numite sateliți (**minisateliți** și **microsateliți**) care joacă - cum vom vedea - un rol în stabilirea amprentelor genetice.

Interesant este că și în interiorul unei gene funcționale se află componente cu semnificație care se vor transcrie(numite **exoni**)și componente care nu se vor transcrie(numite **introni**) și care ca atare sunt inutile.

Când se face transcrierea ADN-ului pe ARNm într-o primă etapă se copiază atât exonii cât și intronii. Rezultă un **ARNm precursor**(pre- ARNm).

Înainte de a părăsi nucleul pre -ARNm este supus unei operații de eliberare de introni (numită „**splicing**”) care sunt excluși cu ajutorul unor enzime special și a unor structuri funcționale numite spliceozomi. .Rezultă o moleculă mai redusă de ARNm,formată numai din exoni Este **ARNm matur**,singurul care va părăsi nucleul și va ajunge la ribozomi unde va fi tradus rezultând lanțurile de aminoacizi ce definesc polipeptidele.

Din cele de mai sus rezultă că activarea unei gene și biosinteza unei enzime implică o secvență de operații:

ADN - transcriere - **ARNm precursor** - splicing - **ARNm matur** - traducere - **Polipeptid**

Ca orice proces de sinteză „fabricarea” polipeptidelor (enzimelor) nu este continuă . El pornește când este nevoie și se oprește când s-a sintetizat suficientă enzimă .Aceasta presupune un **dispozitiv de reglaj cibernetic** bazat pe bucle retroactive(feed-backuri negative).

Acest mecanism de reglaj a fost descoperit în anii '60 la Institutul Pasteur din Paris de o echipă formată din Jaques Monod (1910- 1076) Francois Jacob (n .1920) și Andre Lwolf (1902-1992) care pentru această descoperire au primit în 1965 premiul Nobel.

Ei au descris acest mecanism la colibacil (E.colli)care are o organizare celulară de procariot,mai simplă și lipsită de nucleu. Modelul cel mai cunoscut este sistemul”lac” de sinteză a lactozei la E.colli.

Dispozitivul considerat cuprinde în primul rând codonii care codează aminoacizii și care formează **genele structurale** .

Aceste gene sunt activate de un **promotor** aflat tot pe molecula de ADN care stimulează o altă componentă ADN alăturată numită **operator**. Acesta la rândul său activează genele structurale. și declanșează cascada transcripție-maturație- traducere.

Acest ansamblu(promotor,operator,gene structurale) formează **operonul** care are sarcina să sintetizeze proteina respectivă.

Operonul este stimulat sau inhibat de o proteină numită **represor** care are două forme dintre cari una este excitatoare și cealaltă inhibitoare și care este sintetizată de o **genă reglatoare**.

Când proteina sintetizată de operon se acumulează dincolo de o anumită limită ea stimulează gena reglatoare care se exprimă prin represor sub forma sa inhibitorie și acesta blochează procesul de sinteză la nivelul operatorului pe care-l inhibă. Acest mecanism - care implică un feed-back negativ - formează **sistemul represor** al operonului.

În cazul în care proteina sintetizată de operon este o enzimă destinată să acționeze asupra unui compus oarecare(substratul enzimei),ori de câte ori acest substrat se acumulează în celulă într-o cantitate suficientă, impune represorului forma sa stimulatorie. Aceasta declanșează sinteza enzimei activând operonul la nivelul promotorului care inițiază transcripția și toată cascada de reacții respective. Acest mecanism - care implică un feedback pozitiv - formează sistemul inductiv al operonului .

La *eucariote* procesul de reglaj este mult mai complex din cauza prezenței nucleului cu membrana sa,a numărului mult mai mare de gene și a lungimilor lor mai mari. Principiul este însă același căci blocarea cascadei ADN- ARNm- Proteină se face tot prin feed-back- uri

moleculare la diverse niveluri .

Unii factori reglatori cromozomiali acționează asupra promotorului care singur prin „puterile „lui nu poate declanșa transcrierea. El este „ajutat” de niște secvențe de baze *vecine* printre cari se află secvențele TATA (TATA box) și CCAAT (CAT box). Totodată procesul de transcriere este influențat și de alte secvențe de ADN ce se află în aceeași cromatidă (în poziția *cis*). Unele din ele sunt activatoare („enhancers”) iar altele inhibitoare („silencers”). Ele acționează de la *distanță* (numai sunt vecine). La acestea se adaugă niște factori reglatori sub forma unor proteine (factorii generali de transcripție) care poziționează ARN polimeraza II și o stimulează să înceapă procesul de transcriere (R. Tjian). În felul acesta la nivelul promotorului acționează un ansamblu foarte complicat de factori reglatori care „ajută” polimeraza II să inițieze transcrierea.

Procesele de reglaj genetic de la Eucariote permit și diferențierea celulară ele activând selectiv (în mod specific pentru fiecare tip de celulă) secvențele activatoare sau cele inhibitoare (supresoare) din ADN prin molecule proteice speciale care se agață de ADN la locurile potrivite asupra cărora acționează de ex, prin metilare sau acetilare, proces prin care reglează transcripția .

Transcrierea este reglată selectiv în unele celule de către semnale chimice venite de foarte departe, din alte țesuturi sau organe. Astfel celulele glandelor endocrine prin hormonii lor (mai ales hormonii steroizi) au o acțiune regulatoare asupra unor clase de celule la Eucariote.

Toate moleculele proteice reglatoare au o formă particulară de obicei cu o parte a lor (un domeniu) care reliefează într-o parte a lor, care se ajustează pe lanțul ADN la locul potrivit.

Menționăm că unele proteine reglatoare acționează la nivelul traducerii, și chiar după traducere (pe proteina exprimată). S-au descris și proteine reglatoare care acționează asupra permeabilității membranei nucleare. Printre proteinele ce intervin în aceste feed-back-uri de reglaj se află unele histone și unele proteine sintetizate de genele PAX.

Printre efectele de reglaj se află și inactivarea unor segmente de ADN prin **condensarea** lor deci prin transformarea eucromatinei în heterocromatină

Fără de aceste procese de reglaj expresia genelor ar fi anarhică . Mulțumită lor sintezele de enzime au un ciclu al lor. De asemenea sunt declanșate la momentul necesar în celula potrivită și încetează atunci când numai este nevoie de enzima respectivă sau când aceasta s-a acumulat în cantitate suficientă .

În afara de mecanismele de reglaj amintite care intervin în dinamica activității heterocatalitice de zi de zi a ADN-ului nuclear mai există niște procese de reglaj care acționează pe **termen lung** blocând sau activând selectiv anumite secvențe de ADN . Acest mecanism este declanșat de gene ce se exprimă prin factori de transcripție care acționează asupra genelor funcționale structurale. Acest mecanism de activare sau represie a unor gene funcționale de către alte gene (prin factori de transcripție) intervin printre altele să determine diferențierea celulară. Nu trebuie uitat că **toate celulele** unui organism dispun în genomul lor de **toate genele**, numai că în funcție de tipul lor, de funcțiile caracteristice pentru fiecare variantă, în fiecare celulă, unele gene sunt blocate și altele sunt activate. Nu ne putem imagina cum evoluția embrionară s-ar putea realiza fără de aceste **reglaje de lungă durată**.

În cursul embriogenezei trebuie construit corpul cu toate componentele și membrele sale, cu simetria sa bilaterală și cu segmentarea (metamerizarea) proprie vertebratelor.

Tot acest formidabil de complex proces de construcție este realizat de celule sub influența directă a genelor din cromozomi.

Procesul de embriogeneză în aceste cazuri este reglat printre altele de o clasă de gene care la nevertebrate se numesc **gene homeotice**, iar la vertebrate **gene hox**. Aceste gene speciale au fost descoperite de J.B. Lewis în 1978.

Sunt grupaje de gene care formează niște ansambluri liniare sau ciorchini pe ADN numite **hoxboxes** fiecare conținând circa 180 de perechi de baze. Ele se exprimă prin anumite domenii de proteine numite **domenii homeotice** care acționează apoi retroactiv asupra ADN-ului.

Ceea ce este extrem de interesant este că aceste hoxbox-uri sunt extrem de stabile în filogeneză. Găsim la vertebratele superioare (inclusiv la om) același grupaj de gene hox ca și la nevertebrate (ex. la *Drosophila*). Se pare că unele din ele au apărut încă în Paleozoic acum circa 500 de milioane de ani și s-au transmis până în cariotipul nostru.

Ele asigură printre altele construcția și metamerizarea axială a diferitelor segmente ale corpului, și formarea membrelor potrivit unei scheme spațiale comune pentru toate animalele cu simetrie bilaterală. Genele ce le compun sunt activate și inhibate într-o anumită **ordine** temporală și liniară în lungul axului moleculei de ADN care duce la formarea în aceeași ordine (ex. de la cap spre coadă a corpului sau de la rădăcină la extremități a membrelor) a segmentelor corpului sau membrului respectiv. Este fenomenul de **coliniaritate**. La om în loc de una ca la *Drosophila* avem patru astfel de hoxbox-uri (ceea ce realizează un exces sau o redundanță).

Genele homeotice (hox) acționează printr-un fel de *bucă retroactivă* asupra altor gene ceea ce le conferă caracterul unui sistem cibernetic de reglaj. Ele determină cum am mai spus, sinteza unor structuri proteice numite **domenii proteice** care sunt integrate în molecule mai mari de proteine.

Domeniul homeotic acționează retroactiv asupra ADN-ului nuclear la nivelul zonelor de activare a genelor fiind niște **factori de transcripție**. Această acțiune poate fi de activare sau de blocare așa că domeniul este analog cu o conexiune inversă (un feed-back) care operează când în sens pozitiv, când în sens negativ încadrându-se astfel în sistemele cibernetice de reglaj a genelor.



1.3. Rezumat

Am văzut că genele (care sunt segmente de ADN) își exercită influențele lor prin intermediul enzimelor care sunt niște proteine formate din aminoacizi.

Aminoacizii care sunt pietrele de construcție ale proteinelor sunt niște molecule organice relativ simple formate din atomi de carbon (C), oxigen (O), hidrogen (H) și azot (N) care au o structură tip reprezentată în figura alăturată.

Elementul **R (radicalul)** este o structură variabilă de la aminoacid la aminoacid. Ea conferă fiecărui aminoacid specificitatea lui.

În substanța vie a tuturor ființelor de pe planeta noastră (virusi, bacterii, fungi, plante, animale) există numai 20 de aminoacizi. Toate proteinele simple sau complexe sunt formate din combinații ale acestor 20 de aminoacizi.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Formarea lanțului proteic este determinat de:

- a) ADN-ul nuclear;
- b) ARN;
- c) atomi de carbon.

Moleculele de ARN implicate în sinteza proteinelor se găsesc în celule:

- a) ARNm sau mesager;
- b) ARNt sau de transport;
- c) ARNr ribosomal care reprezintă 80% din tot ARN-ul celular.



1.5. Bibliografie recomandată

1. **Gavrilă Lucian** *Neurogenetică, psihogenetică, genetică psihiatrică* Ed Economică Buc 2005

Capitolul V. Mutațiile



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la mutații

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Din cele scrise până aici rezultă că transmiterea caracterelor ereditare se face fiind vehiculate de la o generație la alta prin intermediul ADN-ului nuclear și mitocondrial. Suportul material al acestei transmisiuni am văzut că e reprezentat de fragmentele de ADN denumite **gene**, fiecare din ele fiind o sintagmă „scrisă” cu ajutorul codului genetic. Acest mecanism care funcționează neîntrerupt de când a apărut acum 3,5 miliarde de ani este însă supus și el influenței *perturbațiilor* ca ori ce sistem de comunicații real unde **erorile** apar cu o anumită distribuție statistică care condiționează fiabilitatea sistemului.

Erorile sau modificările apărute în transmisiunea caracterelor ereditare sunt responsabile pe de o parte de o serie de deficiențe morfofuncționale, dar și de schimbări pozitive care conform

modelului neodarwinist stau la baza evoluției speciilor. Aceste erori conferă sistemului de transmisie a caracterelor ereditare o anumită flexibilitate sau dinamism cu laturile sale benefice dar din păcate mai mult malefice. Trebuie menționat că aceste erori sau modificări sunt diminuate în succesiunea generațiilor când sunt negative prin procesul de selecție naturală, în timp ce cele pozitive sunt acumulate și permit adaptările evolutive (fenomenul de heterozis asupra căruia vom reveni).

Aceste alterări ale materialului genetic sau erori au fost denumite **mutații**, un termen pe care-l datorăm marelui genetician H. de Vries. Mutatiile ocupă o poziție cheie în genetica modernă, atât în cea fundamentală cât și în cea aplicativă.

Mutațiile alături de recombinări asigură variabilitatea genetică.

O mutație este o **modificare permanentă** ivită pe ADN-ul nuclear care modifică mesajul genetic. În general intervin procese de reparare care le corectează. Mutația rezultă din eșecul acestui proces de **reparare** al ADN-ului în cazul ivirii unei alterări a moleculei.

Mutațiile pot fi **spontane** când apar prin mecanisme endogene ca un efect colateral al proceselor ce au loc în cursul duplicării ADN-ului nuclear și în cursul diferitelor faze din timpul diviziunii celulare în special meiotice când au loc procesele de recombinare dar și ca urmare a unor procese metabolice.

Alte mutații apar în urma acțiunii unui factor fizic sau chimic care se numește **agent mutagen**.

Unele mutații se ivesc în **celulele somatice**. Acestea sunt interesante doar pentru exemplarul respectiv căci rămân cantonate exclusiv la nivelul său fără să se transmită la urmași. Printre acestea cele mai de seamă sunt cele care duc la apariția celulelor canceroase.

Alte mutații se produc în **celulele germinale**. Acestea se transmit apoi din generație în generație prin meioză, fecundație și organogeneză. Sunt cum vom vedea cele mai importante mai ales pentru producerea variabilității genetice, a evoluției dar și a bolilor genetice ereditare.

1a) Unele mutații afectează cariotipul în întregime. Sunt **mutații genomice** în care este afectat **numărul tuturor cromozomilor**. În mod normal în celulele germinale există un singur cromozom pentru fiecare tip de cromozom (cariotip haploid) iar în celulele somatice există câte o pereche de cromozomi pentru fiecare tip de cromozom (cariotip diploid). Orice variantă în care numărul tuturor tipurilor de cromozomi depășește doi este o mutație care se numește **poliploidie**. Într-o poliploidie numărul total de cromozomi în loc să fie dublul setului speciei respective (diploidia normală) este mai mare:

trei (triploidie), patru (tetraploidie), cinci (pentaploidie), șase (hexaploidie). Poliploidiile sunt mai frecvente la vegetale pentru evoluția filogenetică a cărora au fost un mecanism important. Poliploidiile apar în general în urma fecundării ovulului cu mai mulți spermatozoizi (polispermie). Apar la om în 2-3% din sarcini și este cauza a 15% din avorturi. Cazurile umane de poliploidie duc la avort spontan sau la moarte foarte precoce.

1b) Alte alterări afectează doar numărul cromozomilor dintr-o **singură pereche**. Sunt mutații genomice numite **aneuploidii**. Când o pereche de cromozomi lipsește este vorba de o nulisomie. Când numărul cromozomilor dintr-o **singură pereche** crește peste doi avem **polisomii** (trisomii, tetra și pentasomii).

La om cele mai frecvente sunt **trisomiile**. Acestea se produc prin non-disjuncția unui

cromozom în cursul diviziunii celulare meiotice ceea ce duce la apariția de gameți cu un cromozom diploid în loc de unul haploid cum trebuie să fie la toți gameții. Acest cromozom diploid cu cel haploid de la celălalt gamet formează prin fecundare o tripletă care definește trisomia .

În patologia genetică umană **trisomia** se întâlnește atât la nivelul cromozomilor autosomali cât și la cel al cromozomilor sexuali

Trisomia cromozomului **21** este cea mai frecventă trisomie autosomală și ea generează **sindromul Down**. Acesta se manifestă printr-o debilitate mentală și modificări somatice caracteristice printre care cele mai de seamă sunt :epicantusul care dă ochilor un aspect mongoloid,o singură linie palmară,un gât scurt,o limbă mare,nasul aplatizat,o hipotonie musculară și petele albe ale lui Brushfield pe iris. Aspectul celor cu sindrom Down este atât de caracteristic încât pot fi diagnosticați de la primă vedere.

Mult mai rare sunt trisomiile altor cromozomi cum vom vedea în capitolul 11.

Interesante sunt trisomiile sexcromozomilor:

XXY care generează sindromul Klinefelter (bărbat hipogonadic și steril,cu aspect somatic feminizat - mai ales cu prezența unei ginecomastii - , uneori cu deficiente cognitive și cu unele dificultăți de învățare).

XXX (femeie,hipogonadică,amenoreică cu alterări somatice și psihice).

YYY care nu determină nimic patologic(bărbați normali,poate uneori mai înalți și cu oarecare dificultăți de a învăța și întârzieri în formarea limbajului).

Modificările uneori grave sau chiar letale produse de aneuploidii se explică prin ruperea de echilibru dintre anumite gene. Între cromozomii afectați există un alt fel de echilibru între genele omologe (din cauza numărului diferit de cromozomi omologi) decât în cazul celorlalți cromozomi. Este interesant că dacă dezechilibrul este determinat de o diminuare a genelor (în monosomie sau nulisomie)efectele asupra fenotipului sunt mai grave decât dacă numărul genelor este mai mare(ca de ex. în trisomii).

2)O altă categorie de alterații se realizează la nivelul însăși **al cromozomilor** al căror număr rămâne neschimbat .Acele alterații sau **aberații** se produc în cursul peripețiilor mecanice prin care trec cromozomii în cursul diviziunilor celulare.

Cele mai cunoscute aberații sunt deleția, duplicația ,inserția,inversarea și translocația. Ele realizează transferuri eronate de material genetic de pe un cromozom pe altul.

Unele aberații cromozomiale duc la apariția de cromatide **circulare**.

Subliniem încă odată rolul important al aberațiilor cromozomiale(mai ales al duplicațiilor și translocațiilor)pentru evoluția speciilor.

Un argument în acest sens este găsirea la diferite specii a acelorași grupaje de gene care se mențin sub forma unor blocuri (sintenia cromozomială) (Griffiths și col.).

3)Cele mai importante mutații sunt cele ce afectează punctual o genă sau un grup de gene de pe ADN. Sunt **mutații moleculare**.

Defecțiunea moleculară de pe ADN este transferată ARN-ului mesager în cursul transcripției.Rezultă diferite tipuri de mutații.

1 Mutație silențioasă sau neutră când proteina sintetizată rămâne aceeași cu cea dinainte de mutație.

2 Mutație cu sens schimbat sau fals când proteina sintetizată este diferită.

3 Mutație nonsens când noul codon semnalizează stoparea (terminarea) sintezei unui

lanț polipeptidic.

Situația este mult mai complexă când mutația are loc într-o secvență reglatoare sau care nu codează proteine.

O genă care nu a suferit nici o mutație se numește **genă sălbatică**.

Când mutația afectează doar o singură genă a unui cromozom dintr-o pereche avem o **mutație heterozigota**; când afectează în mod *diferit* gene omoloage într-o pereche de cromozomi (care am văzut că sunt unul de origine paternă și altul de origine maternă) avem o mutație **heterozigotă compusă**, iar când afectează *similar* genele omoloage de pe o pereche de cromozomi avem o **mutație homozigotă**.

Foarte multe din mutații sunt determinate de **agenții mutageni**. Unii din aceștia sunt chimici iar alții fizici. Acești agenți mutageni „atacă” genele în puncte diferite (punctele calde). De aceea se vorbește de o **specificitate mutagenă**.

Un element important pentru apariția mutațiilor sunt **transpozonii** care au fost descoperiți în 1951 de Barbara Mac Clintok (1902-1992) pentru care a luat premiul Nobel în 1983. (Kidvell). E vorba de secvențe din molecula de ADN care se pot deplasa în diferite puncte ale genomului unei celule și insera în alte locuri grație unor enzime (**transpozaze**) unde alterează (parazitează) secvențele existente ceea ce le face să fie agenți mutageni ce pot fi foarte nocivi. Sunt un fel de autoparaziți ai ADN-ului care creează conflicte intragenomice. Uneori fragmentul respectiv este copiat și numai copia este transportată (**transpozon replicativ**). Alteori fragmentul se detașează din locul unde se află și se inserează în noul loc fără să intervie nici o copie (**transpozon conservator**). Sunt transpozoni ADN (transpozoni de clasa II) și sunt realizați pe principiul „taie, mută și lipește”.

Alături de aceștia se află **retrotranspozonii**. Aceștia sunt secvențe de ADN care sunt transcrise pe o moleculă de ARNm de pe care sunt transcrise invers și plasate în diferite locuri pe ADN-ul nuclear printr-un proces mijlocit de o enzimă (transcriptază inversă). Sunt transpozoni ARN (transpozoni de clasa I) și sunt realizați pe principiul „copiază și lipește”.

Mutațiile sunt evenimente ce au loc în genom sau cariotip. Multe dintre ele nu au nici o influență morfologică sau funcțională asupra organismului. Cu alte cuvinte nu se exprimă la nivelul fenotipului, deoarece genele implicate nu sunt funcționale. În acest caz se vorbește de **mutații silențioase**.

Dintre mutațiile care se exprimă, unele nu produc modificări semnificative nici în bine, nici în rău. Sunt **mutații neutre**.

Mult mai interesante sunt mutațiile care se exprimă la nivelul fenotipului prin modificări avantajoase (benefice) sau dezavantajoase.

Primele sunt numite **mutații pozitive** sau **neomorfe**. Prin acumularea lor s-a realizat - conform neodarwinismului - evoluția speciilor. Ele ar fi mecanismul care a asigurat realizarea filogenezei și ceea ce s-a numit fenomenul de heterosis.

Mutațiile dezavantajoase - numite **mutații negative** - se exprimă printr-o deteriorare morfologică, biochimică sau funcțională la nivelul fenotipului. În cazurile cele mai grave ele duc la organisme neviabile (**mutații letale**) sau organisme fragile care mor inevitabil în anumite situații (**mutații condiționat letale**).

Mutațiile negative antrenează deficiențe morfo-funcționale care generează diferite stări patologice. Toate bolile heredofamiliale au la bază astfel de mutații care au loc în celulele germinale. De asemenea există o serie de boli netransmisibile hereditare care se produc prin mutații negative în celulele somatice (cum ar cancerul). În unele din ele gena mutantă

funcționează insuficient sau este scoasă din funcție. În aceste cazuri este vorba de o **mutație amorfă**. În altele proteina sintetizată de gena mutantă este antagonista cu cea a aceleiași gene înainte de mutație (în stare sălbatică) .În acest caz avem o mutație **antimorfică** .

Mutațiile sunt **evenimente rare** căci fiabilitatea copierii secvențelor de baze în cursul duplicării ADN-ului este foarte mare. S-a estimat că **rata mutațiilor** la animale în cursul unei replicări este de circa 1 mutație la fiecare 50.000.000 de baze ceea ce face că în medie în genomul unei celule umane după fiecare diviziune se produc 120 de erori ceea ce este și mai puțin semnificativ dacă ținem seama că peste 90% din bazele unei molecule de ADN nuclear nu codează nimic. Ele sunt gene nonfuncționale, introni sau gene repetitive așa că mutațiile la nivelul lor sunt silențioase. De asemenea cele mai multe mutații sunt recesive. Aceasta înseamnă că probabilitatea exprimării lor în fenotip este foarte mică deoarece depinde de probabilitate ca aceeași mutație să fie prezentă în genomul ambilor părinți .De aceea efectul nociv al unei mutații este extrem de rar și nu se transmite în general decât dacă mutația este autosomală (afectează cromozomii nonsexuali) dominantă -ca de ex. în cazul retinoblastomului - sau recesivă (legată de cromozomul X) ca în cazul hemofiliei.

Nu trebuie să uităm că multe mutații sunt **reparabile** ceea ce scade nocivitatea mutațiilor. Ele sunt esențiale pentru menținerea stabilității sistemului genetic. Există mai multe mecanisme reparatorii.(Griffirhs și col.)

1 **Prevenirea mutațiilor** care se realizează prin niște enzime ce distrug agentul mutagen înainte să acționeze. Așa operează agenții antioxidanți.

2 **Reversiunea** (revenirea la starea anterioară)care nu poate fi folosit totdeauna.(Astfel operează fotoliazeele și alkiltransferazele).

3 **Excizia** care este realizată prin decuparea secvenței alterate de mutație, eliminarea ei și înlăturarea breșei astfel rezultate printr-o sinteză reparatoare .Se cunosc o serie de enzime ca endonucleazele sau ADN glicosilazele și unele ligaze care realizează astfel de reparații genetice. Unele mecanisme de excizie sunt generale și intervin ori de câte ori este detectată o eroare pe molecula de ADN iar altele sunt specifice și operează doar ținând pe anumite mutații.

4 **Recombinarea** în care după excizie ,breșa este umplută cu un fragment de ADN preluat de la cromatida soră.

Mutațiile se fac cu o **rată** relativ constantă pentru fiecare specie. Astfel pentru ADN-ul nuclear uman această rată este de ordinul 10^{-8} pe pereche de baze pe generație.

Mutațiile afectează și **ADN-ul mitocondrial**. Cum fiecare mitocondrie își are genomul ei (sub forma unei molecule circulare de ADN) o mutație poate afecta o mitocondrie dar nu și pe celelalte,(heteroplasmie) ceea ce complică mult modelul. De asemenea sunt unele modificări ale ADN-ului mitocondrial ce pot fi produse de mutații pe ADN-ul nuclear. Foarte important e faptul că modul de transmisiune al mutației mitocondriale este și el diferit și nu urmează legile lui Mendel. Nu trebuie să uităm că numai mutațiile mitocondriale ale mamei se transmit Ele afectează toți descendenții indiferent de sex.

Multe mutații mitocondriale sunt tăcute,dar există și unele care generează boli uneori letale. În acest sens mutații mitocondriale pot fi responsabile de unele boli musculare grave,de unele forme de osteoporoză,de boala lui Alzheimer și cea a lui Parkinson.

Din cele de mai sus este evident că transmisia efectelor mutațiilor mitocondriale nu urmează legile lui Mendel.

Mutațiile mitocondriale au cum vom vedea au o deosebită importanță în studiile privind

evoluția speciilor.



1.3. Rezumat

Erorile sau modificările apărute în transmisiunea caracterelor ereditare sunt responsabile pe de o parte de o serie de deficiențe morfofuncționale, dar și de schimbări pozitive care conform modelului neodarwinist stau la baza evoluției speciilor. Aceste erori conferă sistemului de transmisie a caracterelor ereditare o anumită flexibilitate sau dinamism cu laturile sale benefice dar din păcate mai mult malefice. Trebuie menționat că aceste erori sau modificări sunt diminuate în succesiunea generațiilor când sunt negative prin procesul de selecție naturală, în timp ce cele pozitive sunt acumulate și permit adaptările evolutive (fenomenul de heterozis asupra căruia vom reveni).

Aceste alterări ale materialului genetic sau erori au fost denumite **mutații**, un termen pe care-l datorăm marelui genetician H de Vries. Mutatiile ocupă o poziție cheie în genetica modernă, atât în cea fundamentală cât și în cea aplicativă.

Mutațiile alături de recombinări asigură variabilitatea genetică.

O mutație este o **modificare permanentă** ivită pe ADN-ul nuclear care modifică mesajul genetic. În general intervin procese de reparare care le corectează. Mutația rezultă din eșecul acestui proces de **reparare** al ADN-ului în cazul ivirii unei alterări a moleculei.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. O mutație este:

- a) o modificare permanentă ivită pe ADN-ul nuclear care modifică mesajul genetic;
- b) o modificare infimă pe ARN;
- c) o modificare permanentă pe ADN-ul mitochondrial.

2. Mutațiile pot fi:

- a) Mutație silențioasă sau neutră când proteina sintetizată rămâne aceeași cu cea dinainte de mutație.
- b) Mutație cu sens schimbat sau fals când proteina sintetizată este diferită.
- c) Mutație nonsens când noul codon semnalizează stoparea (terminarea) sintezei unui lanț polipeptidic.

Capitolul VI. Genomică



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la genomică

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

În capitolele precedente am văzut că structura, funcționarea și reproducerea organismelor vii se bazează pe instrucțaje de pe moleculele de ADN nuclear și mitocondrial cu ajutorul unui limbaj scris reprezentat de codul genetic ce folosește drept litere bazele azotate. Instrucțiile respective sunt alcătuite din secvențe de baze numite **gene**

Am văzut modul cum sunt alcătuite genele individual, cum se reproduc și cum se exprimă prin proteinele specifice a căror sinteză o dictează, și am văzut că textele genetice ca orice text pot prezenta alterații numite mutații care conferă întregului sistem al genelor o flexibilitate și chiar o dinamică ce poate fi pozitivă (permițând adaptarea, microevoluția și chiar evoluția) sau negativă (determinând malformații, boli sau chiar moartea).

Totalitatea genelor dintr-o celulă a fost numită în 1920 de botanistul german Hans Winkler (1877-1945) **genom**. El cuprinde atât genele care sunt transcrise și traduse cât și cele ce nu codează din ADN-ul nuclear și cel mitocondrial.

Genomul poate fi studiat din punct de vedere structural (fizic) sau funcțional (modul cum se exprimă)

Genomul uman cromozomial din punct de vedere structural este ca o colecție de 5000 de cărți fiecare de 300 de pagini conținând în total peste un bilion de cuvinte. Tot acest uriaș volum de informații se află înscris pe un set de 23 de molecule de ADN. Lungimea ADN-ului din setul de cromatide ale unei singure celule umane în interfază este de circa 2m cu un diametru însă de numai circa 2,4 nm. Acest genom dispune de 3200 Mb.

Din acest imens material numai 1,5% reprezintă secvențele ce codează proteine. Ele sunt circa **20-25.000** și se află situate dominant în regiunile de eucromatină ale cromozomilor. Genele acestea aparțin de multe ori unor **familii de gene**. Unele familii pot fi foarte mici ca de ex. genele care codează ovalbumina care sunt în număr de trei. În schimb familia de gene care codează histonele ajunge la 100 sau chiar 1000 de gene. Cu timpul unele gene ale unei familii își pot pierde funcționalitatea și deveni pseudogene. În unele familii de gene acestea sunt repetitive și dispuse în tandem (cum sunt genele ce codează moleculele de ARNt sau ARNr.) La acestea se adaugă genele (care nu codează proteine) și unele gene repetitive ce nu codează nici ele cum sunt

cele din telomere care au un rol protector încă incomplet cunoscut.

Aproape **97%** din genom are funcții necunoscute. Acestea se găsesc de obicei în forme repetitive. Unele din aceste gene repetitive sunt în tandem și formează grupaje ce se găsesc în cadrul regiunilor de heterocromatină ale cromozomilor care sunt zone compacte inactive. E vorba de ADN satelit.

Toate aceste **regiuni ce nu codează proteine** și care nu au funcții reglatoare reprezintă o enigmă fascinantă a geneticii moleculare. Aceste gene numite de englezi „*junk DNA*” sunt în mare măsură **relicve** ale evoluției genomului. E vorba de gene care cândva au fost funcționale dar care în urma evoluției și-au pierdut rolul dar totuși s-au transmis din generație în generație. Rămâne însă întrebarea de ce acestea se păstrează și nu se elimină dat fiind că prezența lor este un balast spațial dar și energetic în cursul diviziunii celulare? Sunt autori care susțin că aceste secvențe de ADN au „descoperit” o modalitate de a se menține și a se înmulți fără să trebuiască să muncească (să se exprime în genotip) și fără să aibă de suportat impactul selecției naturale. Ele formează ceea ce a fost denumit ADN-ul egoist (Griffiths).

Pentru mulți unele din aceste *secvențe enigmatice* par să fie o rezervă ce poate fi utilizată în anumite condiții; altele sunt un element stabilizator ele protejând genele operaționale mai ales față de traumatismele mecanice din cursul unor diviziuni celulare (ca de ex din cursul procesului de crossing over); în fine unele din ele par a avea funcții importante în special de tip regulator dar care încă nu au fost descifrate. Sunt cercetări care arată că pot interveni să repare rupturi ale lanțului ADN. În ansamblu putem spune că acest imens material este departe de a fi un simplu material de umplură sau numai rămășițele care au supraviețuit evoluției. Oricum sunt un domeniu important de cercetare care ne va oferi în viitor multe surprize.

Toate genomurile indivizilor unei specii sunt **similare** dar **nu identice**. **Diferențele**, care nu afectează mai mult de 0,1% din genom, explică diferențele dintre indivizi. Aceste diferențe pot fi doar înlocuirea unei perechi de nucleotide dintr-o genă (single nucleotid polymorphisms - SNPs). O altă clasă de diferențe este constituită de variabilitatea numărului de copii ale diferitelor gene. Variabilitatea regiunilor repetitive este folosită - cum vom vedea - pentru stabilirea amprente genetice. De asemenea există variații individuale în ceea ce privește amploarea componentei heterocromatice a cromozomilor (care însă conține foarte puține gene funcționale).

Unul din obiectivele genetice a fost și este să facă inventarul cromozomilor și apoi **hărțile** acestor cromozomi pe care sunt marcate locurile diferitelor caractere ereditare și ale genelor (mai ales ale celor responsabile de diferite malformații sau boli). Aceste hărți la om se referă la cei 22 de cromozomi autosomali și la cromozomii X și Y. Acești cromozomi sunt de lungimi diferite și au fost numerotați în ordinea descrescândă a lungimilor lor de la 1 (cel mai lung) la 22 (de 10 ori mai scurt). De asemenea am văzut că în profază și metafază (când apar cromozomii) au diferite forme (metacentrici, submetacentrici sau acrocentrici).

1) Primele hărți - așa cum am mai spus - le datorăm lui Morgan care a cartografiat distanțele dintre locurile de pe cromozom responsabile de unele caractere ereditare urmărind statistic efectele procesului de crossing over asupra „linkajului” sau recombinării acestora. Sunt **hărți genetice**.

2) A doua etapă a fost determinată - așa cum am mai amintit - de descoperirea benzilor cromosomiale de către T.O. Caspersson (1910-1997) în 1997 care a permis întocmirea **hărților cromozomiale citogenetice** cu identificarea și denumirea benzilor.

Am văzut că în profază, orice cromozom este format din alipirea la nivelul centromerului

a două cromatide surori, ceea ce îi conferă forma clasică de X cu două brațe mici (desemnate cu „p” de la „petit”) și două brațe lungi (desemnate cu „q” de la „queue”) fiecare din brațe terminându-se cu câte un telomer. Acești cromozomi când sunt colorați cu anumiți coloranți (un compus de quinacrină, colorantul Giemsa după digerare cu tripsină etc.) prezintă o serie de benzi transversale de grosimi și de intensități diferite distribuite în lungul brațelor cromozomilor. Există și benzi mai puțin evidente numite subbenzi. Aceste benzi sunt numerotate de la centromer către telomer și formează un sistem de repere (vizibile cu microscopul optic) în raport cu care se stabilește localizarea unei gene.

3) Într-o cartografiere a genelor nu trebuie precizate numai benzile, ci și genele moleculare cu diferiți markeri. În legătură cu genele s-a constituit un sistem de desemnare a lor prin denumiri sau simboluri care să fie univoce, universale și fără confuzii posibile. Pentru aceasta există un nomenclator universal și un set de reguli care stabilesc modul cum se compun numele sau simbolurile respective. Există și ghiduri pentru diferitele specii. Astfel există un ghid pentru om (Way H și col.). Simbolurile afectate cuprind doar litere mari latine și cifre arabe, și derivă din numele (englez) descriptiv al genei, locului sau regiunii respective sau al sindromului pe care le generează.

De exemplu gena „insulin dependent diabetes mellitus 6” este simbolizată ID6; gena „lactat dehydrogenase „cu trei variante LDHA, LDHB și LDHC ; gena sindromului” Allan-Hernon-Dudley Syndrome” AHD6 ș.a.m.d. Dacă în numele respective există litere grecești în simbolul folosit se utilizează echivalentul latin. Astfel pentru „Galactosidase alpha „avem GLA și pentru „Galactosidase beta” avem GLB. Toate aceste reguli permit ordonarea lor alfabetică riguroasă.

Pe unele hărți cromozomiale se menționează și numărul de baze din fiecare fragment exprimat în megabaze.

În genomica structurală se folosesc scheme și hărți la scări diferite de la un cromozom întreg (cu un număr de ordinul milioane de perechi de baze) trecând prin analizarea unor fragmente cu câteva sute de mii de perechi de baze până la fragmente cu câteva zeci de mii de perechi de baze.

Sunt și hărți pe care sunt marcate punctele de impact ale diferitelor gene de restricție care vom vedea sunt bistructurile folosite în ingineria genetică pentru a secționa la locul dorit molecula de ADN.

Deosebitul interes suscitat de cercetările de genetică moleculară au dus la inițierea programului de stabilire a **genomului uman** care să cuprindă inventarul tuturor genelor din cariotipul lui Homo sapiens sapiens. Terminarea primei etape a acestui program a fost anunțată la 26 iunie 2000 de președintele Bill Clinton și de primul ministru Tony Blair. Cartografierea ultimului cromozom a fost terminată în anul 2006 iar la 4 sept 2007 J. Craig Venter a anunțat terminarea inventarului tuturor secvențelor din cariotipul uman cuprinzând 6 miliarde de baze. Rezultatele acestor cercetări sunt extraordinar de interesante și utile iar datele respective sunt accesibile ele aparținând patrimoniului științific universal.

Stabilirea exhaustivă a genomului uman a fost un pas hotărâtor pentru a cunoaște determinarea genetică. Ideea de bază a fost că genomul dictează în mod univoc sinteza proteinelor plastice dar mai ales a celor operaționale, a enzimelor care sunt responsabile de gestiunea formelor și funcțiilor organismelor vii. Totuși trebuie să menționăm că această determinare nu este univocă deoarece sinteza proteinelor de către o secvență ADN se realizează

cu variante mai ales în ceea ce privește organizarea spațială a moleculelor respective. Relațiile dintre gene și fenotip ca și cele dintre fenotip și gene sunt plurivalente. De aceea se ventilează ideea inițierii unui program de inventariere a tuturor proteinelor umane(**proteinomul**).

Studiul genomului implică și analiza **interacțiunii** dintre gene căci genele deși prin definiție acționează independent se influențează de multe ori între ele:

1) Cea mai clasică influență este **dominanța** în care la un heterozigot una din cele două alele existente se exprimă în fenotip iar cealaltă (alela recesivă)deși este prezentă nu se exprimă;

2) Uneori în cazul unui heterozigot ambele alele se exprimă realizând un compromis prin apariția unor caractere intermediare. În acest caz e vorba de o **dominanță incompletă**.

3) Alteori tot în cazul unui heterozigot pot apare fenotipuri în care se exprimă concomitent ambele alele ceea ce definește **codominanța**.

4) În alte cazuri alela recesivă a unui cuplu de alele are și o acțiune letală. În acest caz homozigoții recesivi nu trăiesc. Este vorba de o **interferență letală**.

O clasă de interrelații importante apar în cazul în care un anumit fenotip este determinat de un ansamblu de gene diferite independente(determinare poligenică).

5) Când într-un astfel de caz o genă elimină capacitatea de expresie a altei gene și se exprimă în locul ei ,avem un proces de **epistază**. Gena victorioasă se numește genă epistatică iar cea învinsă genă hipostatică. Gena epistatică poate fi recesivă sau dominantă.

6) Când două alele diferite recesive implicate în exprimarea aceluiași fenotip suferă mutații care le fac să exprime același fenotip mutant diferit însă față de cel sălbatic(dinainte de mutație)se întâlnesc prin hibridare în același genom ele pot realiza două situații diferite:

- În cazurile în care aparțin unor gene diferite ele se exprimă prin fenotipul sălbatic(se revine la expresia de dinainte de mutație) caz în care avem o **complementație** între cele două alele (pentru identificarea căreia s-au elaborat teste speciale de complementație).

- În cazurile în care aparțin aceleiaș gene ele se exprimă prin fenotipul mutant caz în care între ele nu există complementație

7) Când alela unei gene suprimă efectul mutant al *altei gene* care revine la exprimarea fenotipului sălbatic avem procesul de **supresiune**.

Nu trebuie să uităm că pe lângă genomul cromozomial(nuclear)toate celulele eucariotelor animale(inclusiv omul) mai dispun cum am mai spus de un **genom mitocondrial** reprezentat de materialul genetic propriu acestor formațiuni subcelulare. Acest material genetic servește multiplicării și funcționării mitocondriilor care se pare că sunt - potrivit teoriei endosimbiotice - paraziți ancestrali care s-au adaptat devenind componente ale celulelor gazdă animale (cum sunt cloroplastele la plante).

Esențial este faptul că genomul mitocondrial nu se transmite decât **pe linie feminină**. Fiecare celulă nu conține decât genomul mitocondrial din ovulul mamei căci mitocondriile din spermatozoizi sunt extrem de puține și sunt distruse în momentul fecundării.

Genomul mitocondrial ca și cel al procariotelor este reprezentat de o singură moleculă spiralată de DNA care însă este **circulară**. Această moleculă nu este îngrămadită ca cele de ADN nuclear în cromatide și nu este izolată de citoplasmă printr-o bariera cum este membrana nucleară.

Are doar 16.569 de perechi de baze și dispune de gene ce codează 13 proteine,22 de molecule de ARN t și 2 de ARN r. Regiunile mute(introni,"junk DNA") sunt extrem de reduse și genele repetitive sunt aproape absente. O celulă ou conține 100.000 -1000.000 de molecule de

ADN mitochondrial(**ADN mt**).

Cum vom vedea ,deși implicarea ADN mt în realizarea fenotipului uman este foarte redusă, modificări ale acestui ADN pot genera unele boli foarte grave,e drept și foarte rare.

Evident că se pune întrebarea la ce folosește imensul efort de inteligență muncă și bani pe care l-a implicat descoperirea genomului uman și în paralel al genomului altor specii.

În afară de importanța lui academică datele respective sunt foarte importante în primul rând pentru **medicină** căci vor permite realizarea de indiscutabile progrese privind:diagnosticarea unor clase de boli(d,ex a celor heredo-familiare) sau a predispozițiilor pentru anumite afecțiuni;stabilirea riscurilor unor manifestări patologice;crearea rațională a unor noi medicamente(în general va impune noi direcții farmacologiei ajungându-se la o adevărată farmacologie genetică sau farmacogenomică) și în fine realizarea unor terapii genice. De asemenea cunoașterea mecanismelor biologice implicate în producerea unor boli(d.ex. unor forme de cancer)va beneficia de pe urma imensei bănci de date realizată prin programul genomului uman.

Genomul uman va permite noi studii în domeniul **antropologiei**,privind diversitatea umană,evoluția și migrațiile umane.

O altă beneficiară va fi **psihologia** mai ales pentru studiul aptitudinilor,a personalității și pentru consiliere

Identificările umane,în justiție (ex. stabilirea paternității)și criminologie (ex identificarea vinovatului)vor profita și ele de pe urma acestui efort.

Aceste identificări sunt posibile deoarece fiecare ființă vie este un unicat determinat de factorii genetici. Unicitatea aceasta se regăsește și la nivelul genomului,căci fiecare ființă vie are un genom propriu diferit de cel al altor ființe.

Acest aspect a fost exploatat pentru stabilirea identității pe baza unor indicatori sau indici de recunoaștere. De asemenea, datorită modului cum se transmite genomul, la nivelul lui se pot găsi indicatori care să permită stabilirea sau înfirmarea unor legături de rudenie între două exemplare diferite(de ex. stabilirea paternității, unei filiații oarecare sau apartenența la o familie dată).

Identificarea acestor indicatori sau indici de recunoaștere stă la baza realizării **amprentelor** sau **semnăturilor genetice**.

Indicatorii respectivi nu se caută la nivelul genelor ce codează proteine sau a genelor reglatoare,ci la nivelul *secvențelor de baze inactive(junk ADN)* și **repetitive** adică la nivelul sateliților VNTR și STR.

Identificarea acestor variante și distribuția lor este cheia de boltă a realizării amprentelor genetice pe care le datorăm geneticianului englez sir Allec John Jeffreys (n 1950)care a folosit-o prima oară în 1986 depistând un violator dintr-o grupă de 5000 de persoane.

Stabilirea amprente genetice este un proces laborios și costisitor deși prețurile substanțelor necesare au scăzut în ultima vreme .ADN-ul de cercetat este supus unei **fragmentări** ținute cu ajutorul unor enzime speciale care eliberează fragmentele dorite de STR sateliți. Aceste fragmente sunt de *dimensiuni variabile* la fiecare individ în funcție de *numărul de repetiții* a tandemurilor. iar această variabilitate *diferă* de la individ la individ.

Fiecare țară (sau laborator)utilizează un anumit set de microsatețiți.

Pentru a avea o cantitate suficientă, aceste fragmente sunt supuse unui **proces de multiplicare în lanț** ,cu ajutorul unei polimeraze (metoda **PCR** „polymerase chain

reaction”)care sporește numărul fragmentelor de miliarde de ori.

Apoi variantele de fragmente respective(care au lungimi și greutate diferite) sunt supuse unei **separări** prin electroforeză pe un gel sau capilară. Fragmentele se grupează pe suportul respectiv în funcție de lungimea lor și grupurile sunt diferite ca mărime în funcție de numărul fragmentelor ce le conține fiecare din ele. Se obține astfel o distribuție caracteristică pentru fiecare individ formată dintr-o **coloană de liniuțe** de grosimi diferite fiecare liniuță corespunzând unei anumite grupe de microsateliți de aceeași lungim.

Amprentele obținute pot fi identificate prin comparare.

Vom vedea că prin studii cu astfel de metode s-au putut face importante progrese în domeniul antropologiei populațiilor și al paleoantropologiei .



1.3. Rezumat

Genomul poate fi studiat din punct de vedere structural(fizic) sau funcțional(modul cum se exprimă)

Genomul uman cromozomial din punct de vedere structural este ca o colecție de 5000 de cărți fiecare de 300 de pagini conținând în total peste un bilion de cuvinte .Tot acest uriaș volum de informații se află înscris pe un set de 23 de molecule de ADN .Lungimea ADN-ului din setul de cromatide ale unei singure celule umane in interfază este de circa 2m cu un diametru însă de numai circa 2,4 mm. Acest genom dispune de 3200 Mb.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Genomul mitocondrial:

- a) este reprezentat de o singură moleculă spiralată de DNA care însă este circulară;
- b) este reprezentat de molecule spiralate;
- c) este partajat în molecule ARN.

Genomul poate fi studiat:

- a) din punct de vedere structural(fizic);
- b) funcțional(modul cum se exprimă);
- c) anamodular.

Capitolul VII. Ingineria genetică



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la ingineria genetică. Unul din capitolele cele mai fascinante ale geneticei moderne este reprezentat de posibilitățile omului de a modifica ținut genomul ființelor vii .

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Unul din capitolele cele mai fascinante ale geneticei moderne este reprezentat de posibilitățile omului de a modifica ținut genomul ființelor vii .

În cursul istoriei umanității încă din neolitic când s-a început domesticirea animalelor și plantelor, omul a acționat asupra materialului genetic, însă numai indirect, prin metoda **hibridărilor selective**. Toate rasele și variantele de animale și plante realizate de agricultori și păstori nu sunt decât rezultatul manipulărilor genetice efectuate prin împerecheri gândite pentru un anumit scop.

Ceea ce însă se numește inginerie genetică se referă la intervenții directe asupra ADN-ului. Ea este un imens succes al omului modern dar a și deschis perspective nebănuite până acum în agronomie, zootehnie, medicină, și în anumite ramuri de producție.

Cu toate acestea a stârnit și multe proteste generând chiar un important capitol de bioetică.

În linii foarte generale ingineria genetică își propune să execute un fel de microintervenții chirurgicale asupra moleculelor de ADN, scoțând dintr-o spirală un fragment pentru a-l îndepărta sau pentru a-l introduce în structura ADN-ului altei ființe .Pentru aceasta e nevoie de anumite „bisturie” cu care lanțurile de ADN să fie tăiate în locuri precise, și posibilitatea de a suda între ele fragmente de ADN.

Bisturiile respective sunt reprezentate de **enzimele de restricție** descoperite de Werner Arbers, în 1960 pentru care au luat în 1979 premiul Nobel împreună cu D.Nathans și H.Smith.

E vorba de niște enzime care taie la un *anumit loc* (pe care-l recunosc), ambele lanțuri de ADN fără să lezeze bazele azotate, S-au descoperit un număr mare de astfel de enzime care secționează ADN-ul la locul dorit.

Sudarea a două fragmente de ADN se realizează printr-o altă clasă de enzime numite **ligase** la descoperirea cărora a contribuit în special Martin Gellert și Minnie Bullock în 1970.

Atât enzimele de restricție necesare cât și ligazele de care este nevoie sunt astăzi accesibile contra cost.

Ingineria genetică în sensul ei modern începe în **1973** când Herbert Boyer și Stanley Cohen au reușit cu ajutorul unor enzime de restricție să izoleze un fragment de ADN și să-l insereze

într-o plasmidă cu care au transformat genetic o bacterie Ei s-au bazat pe cercetările lui P.Berg(n.1926 premiu Nobel 1980) care în 1972 a reușit să creeze prima moleculă hibridă de ADN inserând în ea un fragment din altă moleculă.

Plasmidele(numite astfel de J.Lederberg în 1952) sunt formații de material genetic extracromozomial care se găsesc în citoplasma bacteriilor unde apar sub forma unor structuri circulare cu unul sau două filamente de ADN. Pot fi singulare sau pot ajunge la câteva mii într-o bacterie. Sunt relativ mici căci dispun de 1-200.000 de perechi de baze. Se încadrează în ceea ce geneticienii numesc **mobilom**.

Sub acest nume se înțeleg toate componentele mobile ale materialului genetic al unei celule(cum ar fi de ex transpozonii). Aceste plasmide sunt un fel de viruși care parazitează bacteriile.

Au devenit extrem de interesante de când au început să fie folosite drept **vectori** în ingineria genetică De aceea astăzi sunt pe piață de unde pot fi obținute. ușor contra cost.

Ingineria genetică care este în plină dezvoltare își propune:

1. Să „construiască” o moleculă de ADN cu o secvență eliminată sau blocată din punct de vedere funcțional realizând un cariotip transgenic sau „knock out”
2. Să creeze un ADN cu o secvență suplimentară (un hibrid)
3. Să înlocuiască într-o moleculă de ADN o secvență cu alta(o himeră)
4. Să obțină un ADN care sintetizează molecule fluorescente

Toate aceste modificări ale ADN-ului presupun o tehnică extrem de sensibilă astăzi facilitată de faptul că așa cum am mai spus enzimele necesare(enzimele de restricție,ligazele)se pot obține din biblioteci sau librării speciale.

Obiectivul este crearea unui genom modificat.

Sunt cazuri când este nevoie să se introducă într-un organism deficitar o anumită genă sau secvență de ADN.

Pentru aceasta este nevoie în primul rând să se identifice gena respectivă de pe un ADN și să se detașeze cu ajutorul unor enzime de restricție. Fragmentul astfel obținut în general se înmulțește prin polimerizare în lanț.

Această genă trebuie apoi introdusă în genomul celulelor organismului care are nevoie de ea. Pentru aceasta sunt mai multe metode.

Cea mai simplă este să se folosească un **tun genetic** care bombardează celulele a căror genom trebuie modificat cu granule de aur sau tungsten de care sunt atașate genele respective din care unele pătrund în nucleul celulei țintă.

Altă metodă constă în atașarea genei respective de un **vector** ceea ce duce la formarea unui **ADN recombinat** care este apoi introdus în celula căreia îi este destinată. Aceasta metodă se numește **transfecție** La ora actuală adesea nu mai este nevoie să detașăm gena de care avem nevoie căci o găsim gata pregătită în biblioteci accesibile.

În ingineria genetică se folosesc două tipuri de vectori. Avem **plasmidele** pe care le-am prezentat mai sus și **virușii**(*adenoviruși,retroviruși și bacteriofagi*).

Se mai folosesc ca vectori și **liposomii** care sunt niște vezicule (de câțiva nm diametru) cu pereți fosfolipidici ce pot pătrunde în celulă prin membrana acestora și introduce în citoplasmă conținutul lor în care se plasează gena ce trebuie „altoită”. Tehnica se mai numește **lipofecție**.

Aceste transfecții și lipofecții se pot face în celulele unui organism complex,într-o levură(drojdie de bere) care este o Eucariotă sau într-o bacterie care este o Procariotă.

Ingineria genetică dintr-o tehnică de laborator a devenit acum o metoda cu largi aplicații. În primul rând continuă să fie folosită în cercetările de laborator ca metodă de lucru definind ceea ce s-a numit **ingineria genetică galbenă**. Cea mai vastă aplicație a ei este în domeniul agronomiei și zootehniei unde a dus la realizarea diferitelor specii sau organisme modificate genetic încă controversate. Această aplicație formează **ingineria genetică verde**. Cu o răspândire tot atât de mare este și aplicarea ei în diferite ramuri de producție din industria biochimică formând **ingineria genetică neagră**. Extrem de interesante sunt însă aplicațiile **ingenieriei genetice roșii** din medicină. Ele permit diferite testări genetice, fabricarea unor hormoni, obținerea de celule stem și de vaccinuri, edificarea unei farmacologii noi bazate pe animale transgenice și a deschis porțile spre o nouă formă de terapie cea genică.

Tot ingineria genetică a pus la punct tehnica reproducerii prin **clonare**. Am văzut că orice ființă eucariotă provine din doi părinți fiecare din ei contribuind cu câte un set haploid de cromozomi. În reproducerea prin clonare -care presupune o tehnologie foarte avansată - se obține o ființă nouă cu materialul genetic provenind de la un singur părinte. Cum acest material genetic al noii ființe nu mai suferă nici un mixaj el rămâne identic cu cel al părintelui său ca în cazul fraților gemeni univitelini (monozigotici) proveniți dintr-un singur zigot(ou).

În biologie se vorbește de o **clonare moleculară** ce constă în multiplicare unui fragment de moleculă de ADN (o genă, un fragment non-genic, un promotor etc.) Se identifică și se izolează fragmentul respectiv cu enzime restrictive, apoi se transferă fragmentul respectiv (insertul) într-un vector (de ex o plasmidă) unde se fixează cu ajutorul unor ligaze iar acest recombinat se introduce într-o bacterie (ex. E.colli). Bacteria astfel genetic transformată se supune unui proces de multiplicare în urma căruia se obțin numeroase lanțuri de ADN conținând fragmentul clonat. Este un procedeu folosit de ex. pentru a obține bacterii ce sintetizează insulina.

De asemenea se menționează o **clonare celulară** care constă în a obține populații de celule provenite prin mitoză dintr-o celulă inițială. În cazul organismelor unicelulare (de ex. bacterii) procedeul este foarte simplu și practicat de mult de microbiologi pentru a obține culturi. Clonarea celulară este extrem de dificilă atunci când este vorba să se cloneze o celulă dintr-un organism pluricelular.

Mult mai importantă este însă **clonarea de organisme** ceea ce este ceva diferit și mult mai complex.

Termenul de clonare vine de la cuvântul grecesc clon (κλών) care înseamnă ramură.

Reproducerea prin clonare nu este un lucru foarte recent. Prin 1938 marele embriolog H. Spemann a prevestit că se vor face „experiențe fantastice” de procreație uniparentală. Termenul de clonare a fost lansat de J.B.S. Haldane în 1953 după ce R. Briggs și T. King au reușit prima clonare a unui animal (o broască) în 1952 pornind însă de la celule embrionare. Se pare că Haldane a preluat termenul de la botanistul H.J. Weber care l-a folosit în 1903 pentru a desemna o multiplicare asexuată la plante. Primul pește clonat (un crap) a fost realizat în 1963 de chinezul Tong Dizhou (M^{^^}) denumit părintele clonării chineze. Primii șoareci au fost clonați de K. Ilmensee și P. Hoppe în 1981 iar prima oaie de S. Willadsen în 1984 toate folosind celule embrionare. În 1997 a fost clonată prima oaie (Dolly) pornind de la celule adulte în institutul Roslin din Edinbourg de I. Wilmut și K. Campbell. În general se consideră această ultimă clonare drept prima clonare modernă.

Înmulțirea prin clonare este un **mod natural** de reproduce, poate cel mai răspândit, căci îl întâlnim la toate ființele procariote și la unele eucariote monocelulare. De asemenea toate celulele

unui organism se înmulțesc prin mitoze ce asigură o reproducere prin clonare celulară.

Înmulțirea prin clonare artificială a unui organism se bazează pe **transferul** într-o celulă ou din care a fost eliminat nucleul a unui nucleu provenit de la o **celulă somatică adultă**(„**somatic nuclear cell transfer**” sa SNCT)care are o garnitură cromozomială diploidă.

Este ușor de văzut că noua ființă **nu poate fi o copie identică** a ființei de la care provine nucleul In primul rând nucleul provenind de la o celulă somatică a unei ființe adulte are un genom care a suferit unele modificări inerente vieții(printre cari o eroziune a telomerelor cromozomiale). Apoi celula ou dispune de mitocondrii care conțin un material genetic diferit de cel al donatorului nucleului. Ideea identității absolute dintre clonă și donatorul genomului ei este un mit fără bază științifică In realitate o ființă clonată provine dintr-un donator de citoplasmă și unul de nucleu. Chiar dacă ar fi o identitate absolută a materialului genetic exprimarea în fenotip nu poate fi absolut identică de oarece procesele moleculare determinate de gene nu sunt riguros univoce.

Clonarea se poate face cu două scopuri.

În **clonarea terapeutică** (pentru cercetare) se obține un embrion care încă în starea de blastulă(cam la a patra zi de la fecundare) este sacrificat pentru a se prelua celulele din care este format(numite blastocite).Sunt celule primordiale nediferențiate dar care dispun de posibilitatea de a se diferenția în oricare din tipurile organismului respectiv. Este vorba de celulele stem din care prin tehnici complicate de stimulare în medii speciale cu factori hormonal de creștere se pot obține celule adulte diferențiate și chiar organe folosite pentru studii privind dezvoltarea umană dar și drept grefe pentru vindecarea unor boli cu determinare genetică .

În **clonarea reproductivă** embrionul este lăsat să se dezvolte până ce devine o ființă adultă.

Un nou domeniu de aplicare a clonării ar fi cel al reconstituirii speciilor dispărute folosind ADN-ul din fosile .Acesta teoretic ar putea fi transplatat în celula ou a unui animal prezent. Rămâne de văzut cât de bine sunt conservate moleculele de ADN fosile .Se cunosc molecule de ADN de la unele insecte vechi de 40.000.000 de ani. Subiectul este fascinant și a generat o serie romane și filme de „science fiction” cu referiri speciale la reconstituirea dinosaurilor din Cretacic.

Clonarea reproductivă este unul din procedeele folosite de oamenii de știință care a fost și este extrem de contestat. Crearea unei ființe umane prin procedee complet diferite de cele naturale a constituit pentru mulți o agresiune culturală pentru care societatea umană nu este pregătită să-i facă față .De aceea este interzisă în multe țări dintre care majoritatea sunt la un înalt nivel de dezvoltare.

Nici clonarea terapeutică în ciuda posibilităților de vindecare a unor boli astăzi incurabile pe care o oferă nu a scăpat(cum vom vedea în ultimul capitol) de interdicții culturale,mai ales din partea teologilor. De aceea acest procedeu este și el interzis în unele state ale lumii . E drept că poziția față de clonarea terapeutică este mai tolerantă decât cea față de clonarea reproductivă.



1.3. Rezumat

Ceea ce însă se numește inginerie genetică se referă la intervenții directe asupra ADN-ului. Ea este un imens succes al omului modern dar a și deschis perspective nebănuite până acum în agronomie, zootehnie, medicină, și în anumite ramuri de producție.

Cu toate acestea a stârnit și multe proteste generând chiar un important capitol de bioetică.

În linii foarte generale ingineria genetică își propune să execute un fel de microintervenții chirurgicale asupra moleculelor de ADN, scoțând dintr-o spirală un fragment pentru a-l îndepărta sau pentru a-l introduce în structura ADN-ului altei ființe. Pentru aceasta e nevoie de anumite „bisturie” cu care lanțurile de ADN să fie tăiate în locuri precise, și posibilitatea de a suda între ele fragmente de ADN.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Plasmidele sunt:

- a) formații de material genetic extracromozomial care se găsesc în citoplasma bacteriilor unde apar sub forma unor structuri circulare cu unul sau două filamente de ADN;
- b) singulare sau pot ajunge la câteva mii într-o bacterie. Sunt relativ mici căci dispun de 1-200.000 de perechi de baze;
- c) singulare și relative mici.

2. În clonarea terapeutică se obține:

- a) un embrion care este încă în starea de blastulă;
- b) mai mulți embrioni;
- c) un embrion lăsat să se dezvolte până devine ființă adultă.

Capitolul VIII. Genetică populațională

1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la genetica populațională

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Una din direcțiile cele mai interesante de cercetare genetică este reprezentată de **genetica populațională**. De astă dată numai e vorba de studii pe indivizi singulari sau împreună cu rudele lor apropiate ci de cercetări efectuate pe grupuri(colectivități) mari. Este o orientare nouă începută în prima jumătate a secolului XX având drept principali pionieri pe Sewall Wright (1889 - 1998) Sir Ronald Fisher (1890 - 1962)și mai ales pe J.B.S.Haldane (1892 - 1964).

Genetica populațională se ocupă în primul rând de **distribuția statistică** a alelelor într-o colectivitate dată(frecvențelor alelelor)si de variațiile acesteia ținând seama de dimensiunile și structura populațiilor considerate. Genetica populațională studiază variația genetică și modularea ei în timp și spațiu(Griffits si col.). Variația genetică se poate descrie cu ajutorul frecvențelor alelelor dar și prin nivelul heterozigotiei (frecvența heterozigotilor).

Distribuția statistică a alelelor (echilibrul genetic) se menține în principiu stabilă într-o populație dată de la o generație la alta conform **legii (principiului)lui Hardy- Weinberg**. Această stabilitate se menține deși împerecherile sunt aleatorii, dar și selecția ovulelor și spermatozoizilor pentru fecundare ca și procesele de crossing over sunt și ele tot întâmplătoare.

Această stabilitate nu este doar o simplă constatare ci are o bază matematică. Ea exprimă **echilibrul genetic al unei populații** .

Hardy un cunoscut matematician a fost antrenat în această problemă de celebrul genetician Punnet(cei cu tablele Punnet) cu care obișnuia să joace cricket și care era incapabil să găsească o demonstrație cu care să respingă ideea unui alt genetician de elită,Udny Yule,care susținea fără de nici o probă că în succesiunea generațiilor obligatoriu alelele dominante elimină și înlocuiesc pe cele recesive.

Variația genetică ce constituie obiectul de studiu al geneticei populaționale se datorează polimorfismului genetic. Acesta se poate manifesta la nivelul cromozomilor (la plante) la nivelul secvențelor de bază ce definesc o genă și la nivelul proteinelor exprimate de o genă. În cadrul polimorfismului genelor, importante sunt polimorfismele punctuale ce afectează numai o bază(un nucleotid) numite „Single Nucleotid Polimorfism”SNP si supranumite „snip”.

Echilibrul genetic depinde de două clase de evenimente: unele care au loc la nivelul genomului și altul la nivelul fenotipurilor.

Acest echilibru poate să fie perturbat de o serie de factori:

1) Una din condițiile care asigură principiul lui Hardy-Weinberg este ca împerecherile să se facă cu totul întâmplător fără de preferințe sau interdicții. Este modelul *panmixiei*. Când acest caracter aleatoriu este violat și împerecherile **nu mai sunt strict întâmplătoare** legea nu mai funcționează și echilibrul genetic se schimbă.

Astfel de violări se întâlnesc mai ales când împerecherile sunt sistematic **consanguine** cum se petrece în unele societăți endogame. Aceasta înseamnă că partenerii au un înaintaș comun destul de apropiat. Ca urmare avem o creștere a frecvenței alelelor homozigote recesive. Acest lucru are consecințe importante pentru structura genetică a populației. Printre altele poate duce la o creștere a afecțiunilor recesive. În general endogamia duce la populații izolate cu o homozigoție referitoare la o alela determinată la întâmplare (Griffits și col.). Uniformizării homozigote i se opun mutațiile inevitabile și de cele mai multe ori și imigratia unor indivizi din altă populație.

Tot o violare a panmixiei este realizată prin selectare sexuală bazată pe anumite caractere-model ale partenerilor (de ex. înalți, blonzi, studioși etc.) sau pe consiliere genetică.

2) Alt factor perturbant este reprezentat de **colectivitățile mici izolate** (*izolatele genetice*) ce apar din motive geografice, culturale sau religioase. În cazul acestor colective mici, distribuția statistică a alelelor se modifică semnificativ de la o generație la alta. Aceasta duce la o sporire a alelelor recesive și a unor gene dominante care se referă la boli ce apar la vârste mai înaintate. Nu trebuie să uităm că o colectivitate mică se formează în general prin detașarea unui grup restrâns de membri dintr-o colectivitate mai mare care se izolează pe o insulă, într-o zonă geografică mai greu accesibilă sau într-un spațiu cultural mai exclusivist. Acest grup evident nu conține toate alelele grupului mare ceea ce face ca structura genetică a noului grup să fie din start diferită și să se transmită astfel generațiilor viitoare. La aceasta se adaugă apoi efectele frecvențelor împerecheri endogamice care sunt cu atât mai numeroase cu cât izolatele sunt mai mici.

3) **Imigranții** care „invadează” o colectivitate vin cu materialul lor genetic și îl „injectează” în structura genetică a grupului gazdă schimbând pentru prima generație echilibrul genetic care se instaurează apoi cu o altă structură statistică pentru generațiile viitoare (dacă nu se ivesc noi valuri imigrante). Este vorba de o difuziune orizontală a materialului genetic invadant într-o populație. De multe ori se întâlnește **efectul fondatorului** care a fost verificat în anumite populații la urmașii unor grupe de emigranți. La acești urmași de multe ori se poate identifica emigrantul fondator care a adus în colectivitate o anumită genă ce se exprimă uneori printr-o anumită boală.

4) Un factor important care poate modifica echilibrul genetic al unei populații este **selecția naturală**. Ea se efectuează printr-o acțiune a mediului asupra fenotipului (ființei ca atare) dar are repercusiuni asupra structurii genetice a populațiilor favorizând sau defavorizând anumite alele. Un anumit genotip care asigură o supraviețuire mai lungă dar mai ales capacitatea de a avea urmași („biological fitness”) are foarte multe șanse să se mențină și să sporească statistic în cursul generațiilor viitoare. Este vorba de o **selecție pozitivă**. Alte genomuri conferă fenotipului o fragilitate (unele sunt chiar letale) și diminuează uneori până la zero posibilitatea de a avea urmași. În aceste cazuri genotipul respectiv diminuează ca frecvență în populație uneori până la dispariție într-un număr variabil de generații. Avem o **selecție negativă**. Acțiunea pozitivă sau negativă a selecției este diferită în funcție de alela respectivă (autosomală dominantă, autosomală negativă, legată de cromozomul X etc.) sau dacă alelele sunt homozigote sau heterozigote. Ch. Darwin a

arătat înainte de era genetice rolul important al selecției naturale în evoluția speciilor. Procesul de selecție permite adaptarea la mediu. Alela care are cea mai mare valoare adaptativă își va spori frecvența în sânul populației respective.

Nu trebuie să uităm că există și o selecție artificială realizată prin hibridări dirijate în agricultură și zootehnie încă din Neolitic și recent de cercetători în laboratoare și care schimbă echilibrul genetic.

5)Un element important este **deriva genetica (efectul Seewald-Wright)**. Aceasta este determinată de hazardul împerecherilor. Un individ care se împerechează rar are mai puține șanse să -și transmită descendenților săi toate alelele sale decât unul care se împerechează des. Pentru ca această transmitere totală să aibă certitudinea să se producă trebuie ca numărul împerecherilor sale să fie infinit ceea ce evident nu se întâmplă niciodată. De aceea într-o populație dată indivizii nu-și transmit toate alelele. De asemenea sunt indivizi care nu se împerechează niciodată sau nu au descendență. Toate acestea duc la o modificare a echilibrului genetic care este cu atât mai mare cu cât populația respectivă este mai mică. De cate ori un grup scade numeric semnificativ efectul derivei genetice devine puternic și poate modifica dramatic distribuția statistică a alelelor. Fenomenul s-a repetat în cursul istoriei umanității și a fost denumit **efectul gâtului de sticlă**.

Deriva genetică în succesiunea generațiilor poate duce la o diminuare a diversității genetice și poate determina chiar extincția unui grup populațional.

6)Genomul unui individ- cum am mai spus - poate suferi **mutații** ,care pot fi benefice, malefice sau neutre. Aceste mutații în condiții normale apar cu o oarecare frecvență stabilă. Rata de mutații la om este de 10^{-4} - 10^{-6} pe bază și pe generație în cazul cariotipului nuclear și de $2,7 \times 10^{-6}$ - 3×10^{-5} pe bază și generație (de 20 de ani) pentru genomul mitocondrial.

Evident că aceste mutații produc modificări în frecvența diferitelor alele. Menționăm însă că se produc și *mutații recurente* care refac între anumite limite echilibrul. Importanța mutațiilor depinde de faptul dacă ele influențează negativ sau pozitiv capacitatea de reproducere ("biological fitness"). Amintim că mutațiile pot fi produse prin mecanisme endogene la nivelul genomului dar și prin factori de mediu.

Modificările de echilibru genetic al unei populații pot duce la schimbări statistice a distribuției diferitelor fenotipuri. De ex. o populație predominant brachicefală sau bruna poate deveni predominant dolichocefala sau blondă.

Conceptul de echilibru genetic al unei populații este esențial pentru antropologia modernă căci dezechilibrele genetice explică microevoluția din cadrul diferitelor specii cât și evoluția însăși a speciilor. Este conceptul de bază al **teoriei sintetice moderne a evoluției speciilor** care a înlocuit teoria clasică a lui Darwin. Conform acesteia evoluția speciilor se face la nivel populațional și prin genotip dar nu la cel individual sau prin fenotip. În acest context rolul principal revine derivei genetice și selecției

Apariția unei noi specii în cadrul unei populații aparținând unei specii preexistente este probabil un proces lung de segregare prin modificări treptate ale distribuției alelelor. Ea este posibilă în general datorită unor bariere geografice ce izolează o subpopulație în cadrul căreia deriva genetică și selecția naturală impun alte distribuții de alele (**speciere allopatrică**) decât în restul populației. Când barierele dispar sau când un individ din colectivitatea izolată o părăsește el numai este apt să se încrucișeze cu indivizii din afară.

Pentru înțelegerea bazelor genetice ale evoluției este util **conceptul de coalescență** potrivit căruia într-o populație dată se pot găsi seturi de indivizi care prezintă anumite secvențe

de ADN identice. Aceste secvențe provin din trecut(uneori foarte îndepărtat) printr-un proces de filiație(genealogic) care duce înapoi până la **cel mai apropiat strămoș comun** al tuturor purtătorilor acestei secvențe „construite” în urma unei mutații.

Este meritul în special a lui Luigi Luca Cavalli Sforza(n.1922)de a fi arătat că în genomul unei ființe se găsesc gene sau grupaje de gene transmise de la strămoși comuni uneori extrem de îndepărtați și care formează o adevărată **arhivă istorică** sau chiar **paleontologică**. Aceste gene ancestrale se recunosc deoarece se regăsesc în genomul unui număr mare de indivizi aparținând la colectivități umane numeroase și îndepărtate,(izolate reciproc). Cu cât comunitățile respective sunt mai numeroase și mai izolate unele de altele cu atât epoca existenței celui mai apropiat strămoș comun(de la care provin aceste gene) este mai îndepărtată.

Ansamblul alelelor unui grupaj de gene de pe un cromozom(sau cromatida) care se transmite în bloc din generație în generație se numește un **haplotip**. Un haplotip poate fi constituit minimum din două gene alăturate dar poate cuprinde și întregul cromozom(cromatida) .

Haplotipul se comportă ca o relicvă din trecut a genomului (de la strămoșii comuni)care se regăsește la urmașii acestora. El este un supraviețuitor al fragmentărilor și recombinărilor din timpul meiozelor succesive.

Evoluția speciilor ca și evoluția în cadrul speciilor a diferitelor variante fenotipice(subspecii,rase etc.) se face sub forma unor arbori din care se desprind niște ramuri,din care la rândul lor se desprind alte ramuri,rămurele ș.a.m.d. În locul unde se desprinde o ramură sau o rămurică se află strămoșul comun al tuturor descendenților ce formează ramura și rămurelele respective.

Fiecare apariție de ramură sau rămurică implică o modificare fenotipică ce are la baza o mutație dar și transmiterea ei descendenților. Această transmitere este influențată de deriva genetică și de mărimea grupului populațional în care a apărut.

Aceasta mutație (care este de tip SNP)se regăsește la toți urmașii. Cu cât mutația este mai veche cu atât ea se va găsi la un număr mai mare de indivizi și mai dispersată la distanțe geografice mai mari datorită deplasărilor (migrațiilor individuale și populaționale). Mutațiile respective vor fi cărate de haplotipurile care am văzut că sunt relicvele persistente ale trecutului genetic al ființelor vii.

Haplotipurile ce cară mutația respectivă formează un **haplogrup**.

„Orice haplogrup din genomul uman se referă la o ramură din arborele dezvoltării speciei noastre,iar fiecare haplotip este o frunză a unei astfel de ramuri”

Cum ramurile încep și se dezvoltă inițial(uneori mii de ani)numai într-o anumită regiune geografică,haplogrupurile au fost denumite după aceste regiuni(de ex. Africa,Orientul de mijloc,India,Australia etc.).Ele devin astfel un indice al prezenței unor populații într-o anumită regiune în timpurile îndepărtate ale preistoriei.

Identificarea haplogrupurilor se face prin identificarea în ADN a tipului de haploid care conține mutația (SNP)definitivă. Din motive tehnice studiul haplogrupurilor s-a făcut pe ADN-ul mitocondrial(care se referă numai la strămoșele feminine) și cromozomul Y (care se referă numai la strămoșii masculini)

Haplogrupurile se notează cu majuscule urmate eventual de cifre. De ex. A,B,E1,E3,L0,L2,M45 ș.a.m.d.

Redăm mai jos un tabel al haplogrupurilor de pe cromozomul Y uman și de pe ADN-ul mitocondrial

Haplogrupuri ADN Y	Haplogrupuri ADN mitocondrial	Aria geografică
A	L0	Africa de sud Koissan
B	L1, L2	Pigmeii și populațiile înrudite
E1, E2, E3a	L3	Africa subsahariană
C3, N, O	CZ/C/Z, D, G (M tipuri); A (N tipuri); B, F (R tipuri)	Asia de est Siberia
K, M (M9-positiv, M45- negativ)	R, P (R tipuri); Q (M tipuri) subclade specifice M pentru Oceania	Oceania
R, I, J	HV/H/V, JT/J/T, U/K (R tipuri)	Europa Asia de vest
Q, C3	A, X, Y (N tipuri); C, D (M tipuri)	Siberia extremorientală Ameroindienii

Populațiile în funcție de presiunile suferite din partea mediului au migrat (de ex din Africa în Orientul de mijloc, de aici în Balcani și Europa centrală și apoi în cea de vest) cărând odată cu ele haplotipurile și haplogrupurile lor. Identificarea acestora la oamenii zilelor noastre ne permite să trasăm drumul migrațiilor umane din Paleolitic, Neolitic și apoi din perioadele istorice. Examinând genomul unui om actual putem să descoperim prin ce locuri au migrat strămoșii săi ceea ce pare de necrezut dar s-a verificat pe deplin prin comparare - când a fost posibilă - cu datele de paleoantropologie.

Este cu adevărat uimitor că fiecare din noi are ,arhivate într-un anume fel, în fiecare din celulele noastre itinerariile parcurse de înaintații noștri încă de la originile speciei noastre. Cum mutațiile care le semnalizează se produc cu un anumit ritm potrivit ceasurilor moleculare, geneticienii zilelor noastre pot și data diferitele peregrinări ale strămoșilor noștri și pot localiza în timp strămoșul comun al unei noi filiații ca și momentul apariției unei noi specii

Simpla identificare a haplogrupurilor din populațiile de astăzi permite întocmirea itinerariilor urmate de grupurile umane din Paleolitic până în prezent.

Conceptul de **ceas molecular**(**ceas genetic** sau **ceas evoluționar**) îl datorăm lui E Zuckerkandl și L.Paulli (1962) care au analizat astfel de orologii la nivelul moleculelor de hemoglobină. Conceptul a fost transpus în domeniul ADN-ului genetic de Allan Wilson și Vincent Sarich în 1967. Un an mai târziu M Kimura (1924-1994) a arătat că pentru folosirea ceasului ADN sunt utile, **mutațiile neutre** ce nu se exprimă în fenotip (și ca atare nu produc modificări în biologia fenotipurilor care din această cauză nu mai sunt supuse selecției naturale).

Conceptul de ceas molecular bazat pe mutații neutre sau silențioase a adus la o nouă teorie a evoluției numita *teoria neutrală a evoluției moleculare* care este o modificare importantă a modelului darwinian al evoluției speciilor prin selecție și la un conflict între „neutraliști” și „selecționiști” care e drept nu mai este atât de pasional ca imediat după apariția teoriei lui Kimura.

Conceptul de ceas molecular se bazează pe ideea ca mutațiile neutre se produc cu un ritm constant și pe ipoteza că identificarea și numărarea lor permite utilizarea lor ca niște indicatori temporali.

Se consideră că rata mutațiilor neutre ar fi de 0,7-0,8% pe milion de ani(Ochman si Wilson 1987) .

Noțiunea de ceas molecular a fost rafinată de Francisco J Ayala în 1999 care a atras atenția asupra capcanelor ce le conține și a arătat că ritmul lor nu este riguros constant ci depinde de o serie de factori printre care mărimea populației considerate „natura proteinelor exprimate,eventuala intervenție a selecției naturale și durata medie de viață a indivizilor generațiilor succesive respective.

Pentru ca ceasul molecular să fie utilizabil el a trebuit să fie calibrat utilizând când era posibil informațiile oferite de datarea fosilelor.

Una din cele mai pasionante probleme a fost stabilirea cu ajutorul haplogrupurilor și a ceasului molecular a celui mai apropiat strămoș comun al tuturor oamenilor ce există astăzi. Pentru aceasta s-au folosit haplogrupurile de pe cromozomul Y care au condus pe linie de succesiuni paterne(masculine) la **Adamul cromozomului Y** și cele din ADN-ul mitocondrial care au dus pe linie stric feminină(maternă) la **Eva mitocondrială** .

Adamul cromozomului Y după cercetările lui Spencer Wells (2002)pare să fi trăit acum 60.000-90.000 de ani în Africa (probabil printre pigmei).Toți cromozomii Y umani de astăzi provin din cromozomii Y ai acestui strămoș comun. Evident că aceasta nu înseamnă că este primul om căci alți masculi umani ar fi putut exista dar descendenții lor nu au ajuns să supraviețuiască până la noi.

Eva mitocondrială a fost identificată încă din 1987 de Al Wilson și colaboratorii săi care au localizat-o tot în Africa(Etiopia,Kenia sau Tanzania)și care după calculele lor ar fi trăit acum circa 200.000 de ani .Toate mitocondriile umane de astăzi provin de la mitocondriile acestei strămoașe a noastre care nu este neapărat nici prima femeie de Homo sapiens sapiens,nici singura femeie a generației ei,dar singura de la care provin pe linie maternă toți oamenii de astăzi

Aceste cercetări de genetică populațională au demonstrat că vechimea speciei noastre este mult mai veche decât o arătasera cercetările bazate pe fosile.(care era de circa 40.000 de ani). E drept că recent, prezența lui Homo sapiens sapiens în Africa acum 160.000 de ani a fost confirmată și de paleoantropologi.

E vorba de acel H.sapiens idaltu descoperit la Herto în Etiopia de Tim White în 1997 și care este cea mai veche fosilă aparținând speciei noastre. Aceasta fosilă a confirmat teoria „out of Africa” sau” teoria pompei sahariene” ca și modelele genetice bazate pe haplogrupurile de pe cromozomulY și din ADN.ul mitocondrial.

Genetica populațională ne oferă așa cum am văzut o bază științifică pentru studiul formării diversității oamenilor. Această diversitate a dus printre altele la apariția **raselor umane**. Astăzi cei mai mulți antropologi iau în considerare existența a patru mari rase umane:africanii, caucasienii(europoizii),mongoloizii și australoizii fiecare având o serie de subdiviziuni. De

asemenea marea majoritatea consideră că genetica oferă criterii mult mai fiabile decât luarea în considerare a unor caractere fenotipice vizibile ca de ex. culoarea pielii, aspectul părului etc.

Trebuie să precizăm însă că diferențele ce măsoară diversitatea oamenilor nu depășesc 0,1% din genom ceea ce este extrem de puțin. Mai mult încă: din aceste 0,1% diferențe numai 8% caracterizează diferențele dintre rase (!!!) Micile diferențe genetice dintre oameni se explică prin faptul că specia noastră este la scară planetară foarte tânără

Unul din mijloacele pentru a stabili importanța diferențelor dintre două exemplare umane și deci și între rase este **distanța genetică**. Ea se evaluează pe baza diferențelor dintre secvențele de nucleotide ale unor gene sau zone neutre ale ADN-ului („Junk DNA”) și utilizarea unor modele matematice pe care nu este cazul să le prezentăm. Important este că utilizarea distanței genetice pentru un singur caracter este total insuficientă pentru definirea unui grup uman așa că se impune luarea în considerare a unui set de polimorfisme.

Diferențierea raselor se produce prin microevoluție din cauza **mutațiilor, derivei genetice** și a **selecției naturale pozitive** și este amplificată prin izolarea unor grupări mai mici (unor gâturi demografice) ce determină intervenția *efectului fondatorului*. Ea este frenată însă de **fluxul de gene** între zone geografice mari (de ex. între continente) flux care astăzi odată cu noile mijloace de comunicații ca și cu noile principii mai libere în ceea ce privește sexualitatea are o influență mult mai mare.

Procesul acesta de diferențiere s-a desfășurat în zeci de mii de ani și a dus la desprinderea diferitelor variante din prototipul ancestral african, căci am văzut că genetica modernă a confirmat modelul „out of Africa” Numai că diferențierile se fac prin acumulări treptate așa că ele nu generează limite nete, clare ca în cazul mulțimilor clasice, ci limite vagi, fluide ca în cazul mulțimilor fuzzy. La această fluidificare a limitelor contribuie și presiunea factorilor de mediu care intervin mai ales prin selecția naturală. De aceea diferențierile dintre populații se realizează sub forma unor gradiente geografice pe care C. Loring Brace le-a numit „clines” (1964) și nu sub aceea a unor discontinuități majore.

Toate elementele pe care le oferă genetica populațională ne obligă să relativizăm mult conceptul de rasă a cărui delimitare are un aspect arbitrar ce depinde de ce și câte secvențe bazice din genom sau caractere sunt luate în considerare (Boyd 1950) Neil Rish a afirmat clar că studiile de genetică nu confirmă conceptul tradițional de rasă umană Diferențele genomice sunt atât de mici încât devine absurdă definirea de rase superioare sau rase inferioare așa cum a fost propusă de contele Arthur Gobineau (1854) care preluată de național-socialismul german a dus la ororile antirasiste din prima jumătate a secolului XX



1.3. Rezumat

Una din direcțiile cele mai interesante de cercetare genetică este reprezentată de **genetica populațională** care se ocupă în primul rând de **distribuția statistică** a alelelor într-o colectivitate dată (frecvențelor alelelor) și de variațiile acestora ținând seama de dimensiunile și structura populațiilor considerate. Genetica populațională studiază variația genetică și modularea ei în timp și spațiu (Griffiths și col.). Variația genetică se poate descrie cu ajutorul frecvențelor alelelor dar

și prin nivelul heterozigotiei (frecvența heterozigotilor).



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Genomul unui individ poate suferi mutații care pot fi:
- a) benefice;
 - b) malefice;
 - c) neutre.

Capitolul IX.

Genetica neurogenezei și plasticității neuronale



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la genetica neurogenezei și plasticității neuronale.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Unul din cele mai pasionante domenii ale biologiei, științelor creierului și psihologiei este cel referitor la bioconstrucția sistemului nervos uman ,care știm că este cel mai complex sistem morfofuncțional de pe planeta noastră. El este - în primul rând - rezultatul unui lung proces de evoluție filogenetică începând cu primele unicelulare, proces care a durat circa 3 miliarde de ani dar asupra căruia nu vom insista aici. Vom reaminti doar ca aceasta evoluție sa realizat cum am văzut în capitolul precedent prin evenimente la nivelul genomului El este insa si rezultatul unui proces de evoluție individual ce se repetă cu prilejul apariției fiecărei ființe umane.

La fiecare individ în parte el este realizat printr-un foarte complicat și încă incomplet cunoscut proces de construcție, gestionat de genom , care poate fi urmărit pe două planuri, cel al construcției (organogenezei) macroscopice a sistemului nervos cu componentele sale anatomice vizibile cu ochiul liber, și cel al diferențierii celulelor sale din celulele embrionare primordiale și al organizării sale microscopice.

Acest proces este opera genomului format în momentul fecundării care amorsează și dirijează din primul moment embriogeneza.

Cum pot niște fragmente de ADN să realizeze ceea ce nici un informatician cu toate cunoștințele și tehnologia de care dispune nu este în stare să înțeleagă și bineînțeles să construiască?

Aceasta bioconstrucție se îndeplinește numai prin mesaje chimice ,numai prin molecule

de proteine sintetizata la timpul si in locul potrivit. Este una din minunile naturii!!

Acest proces se realizează cu ajutorul unor proteine-enzime exprimate de genele speciale ale morfogenezei conform unui program temporospațial surprinzător de riguros. Aceste proteine au rolul unor comutatori căci în funcție de concentrația lor în celulă ele impun acestuia să ia sau să nu ia decizia de a -și modifica unii parametri structurali sau funcționali și de a-și schimba sau nu poziția (de a se deplasa).

O serie de experiențe au arătat că celulele în cursul embriogenezei iau astfel de decizii binare(între două opțiuni posibile)sub influența unor proteine speciale care se deplasează prin celulă la locurile necesare folosind citoscheletul. Acest schelet - care se găsește în toate celulele,dar care are o mare dezvoltare în neuroni - este format din nenumărați microtubuli care funcționează ca niște autostrăzi endocelulare în lungul cărora se deplasează moleculele proteice ale embriogenezei.

Una din primele și principalele decizii duce la separarea în embrion a „familiei” celulelor germinale (care diferențiindu-se în spermatozoizi și ovule vor asigura continuitatea speciei)și celulelor somatice care vor forma corpul. Ea se face de la primele diviziuni ale zigotului datorită unei substanțe granulare exprimata de o gena si concretizează principiul lui Weissmann potrivit căruia celulele germinale și cele somatice sunt rase celulare ce au destine foarte diferite din aproape toate punctele de vedere.

Apoi unul din mecanismele importante este crearea în masa celulară globulară a embrionului, a unui sistem de repere spațiale care să precizeze **axul longitudinal**(anterior-posterior) și cel **dorso-ventral** al viitorului corp. Aceasta se realizează prin proteine speciale ce se distribuie în embrion sub forma un gradient de concentrare care descrește de la polul anterior către cel posterior și din partea dorsală spre cea ventrală. Aceasta distribuție asimetrică se face cu ajutorul citoscheletului și începe de la primele diviziuni când celulele nu sunt încă strict separate(faza sincitală).Descreșterea concentrației proteinei respective creează un câmp morfogenetic. De ex. la *Drosophila* există două proteine BSC și HB-M exprimate de două gene care asigură realizarea axului antero-posterior prin gradientul lor de concentrație.

În lungul axului antero-posterior o serie de alte proteine exprimate de niște gene numite **gene cardinale(gene gap)** duc la organizarea axială a corpului (cap, torace,abdomen . Aceasta segmentare grosolană este apoi rafinată prin intervenția altor gene(numite **gene “pair rule”**)care determină segmenarea embrionului în felii (metamere) bine definite.

După cum se vede genomul aplică un model general de construcție al embrionului printr-o cascadă de gene care se activeaza succesiv până ce apar toate marile subdiviziuni ale corpului și metameria. Toate aceste construcții presupun diviziuni celulare dar și mișcări(deplasări) ale acestor celule care se supun **unui plan general**. Controlul acestei strategii constructive este realizat printr-o categorie de gene complexe numite **gene homeotice (homeobox)**care am văzut că se exprimă prin *domenii proteice* multiple și foarte complicate. care operează direct ca niște enzime sau indirect prin transcripție inversă ce acționează asupra altor gene în cascade succesive. Acest control homeotic este implicat în construcția corpului și segmentelor sale . Alterări ale acestor gene duc la malformații grave de obicei letale ale embrionului și fătului.

Tot gene homeotice (hotbox) sunt responsabile și de construcția organelor. De ex. ochiul este realizat de complexul genetic homeotic PAX6 care se află la om pe ramura scurtă a cromozomului 11. care codează trei proteine morfogene.

Genele homeotice conțin „directive” de ordin general care sunt comune multor specii

începând cu unele nevertebrate. De aceea ele sunt foarte vechi putând fi regăsite de ex. la unii viermi nematozi sau la unele insecte ca marea vedetă a geneticii *Drosophila*. De altfel tot procesul de organizare spațială a embrionului a fost studiat pe *Drosophila* de unde a fost extrapolat la vertebrate și chiar la om. Aceasta a fost posibil căci, după cum am mai spus, genele sau complexe homeotice sunt extrem de vechi și s-au menținut în genom până la om sub forma de hotbox.

Trebuie specificat că „directivele” date de genele și complexe amintite trebuie să *nu* fie uitate de celulele țintă. De aceea există în aceste celule un sistem molecular care permite memorizarea lor prin niște bucle feed back pozitive ceea ce asigură stabilitatea lor morfofuncțională și după perioada embrionară de construcție.

În cursul embriogenezei toate celule învecinate se influențează reciproc prin proteine reglatoare. Unele din ele activează iar altele blochează ținând proteinele morfogene, unele determină aderarea dintre celule iar altele respingerea lor etc. Există astfel o adevărată matrice extracelulară de semnale reglatoare intercelulare.

Nu trebuie să uităm că aderarea dintre celulele unui organism pluricelular este o condiție esențială a existenței sale. Dacă celulele nu ar adera și ar fi lipsite de relații de coalescență ele s-ar risipi și organismul nu ar putea să se constituie.

Diferențierea și identitatea fiecărei celule (implicit fiecărui neuron) sunt determinate de genele din genomul ei dar totodată de semnalele moleculare primite de la genomurile celulelor vecine. Uneori într-un ansamblu celular în plină evoluție una din celule își preia rolul de gestionar al diferențierii și organizării populației celulare respective. Alteori un grup de celule formează un fel de comitet director (Griffiths și col.) care conduc procesul de morfogeneză.

Procesul de **organogeneză** a sistemului nervos începe cu clivarea **ectodermului sau ectoblastului** unul din cele trei straturi ale discului embrionar (ectoblast, mesoblast și endoblast) ce se formează odată cu gastrulația cam în a 16-a zi după fecundare. Aceasta clivare se face pe axul dorsoventral, ectodermul dezvoltându-se dorsal și endodermul ventral grație unor câmpuri morfogenetice determinate de o proteină specială.

În cadrul ectodermului se formează în etapele următoare ale embriogenezei **tubul neural** flancat de cele două **creste neurale** sau **ganglionare** care reprezintă matricea din care vor evolua toate elementele sistemului nervos central și periferic.

Aceste structuri primordiale apar și se dezvoltă respectând **simetria bilaterală** a întregului organism ca și organizarea sa **longitudinal anteroposteioară**.

Toate aceste construcții presupun diviziuni celulare, diferențieri dar și mișcări (deplasări) ale acestor celule care se supun **unui plan general**. Controlul acestei strategii constructive este realizat cum am văzut printre altele prin acele gene complexe numite **gene homeotice (homeobox)**

Procesul de organogeneză continuă cu creșterea tubului neural, proliferarea și diferențierea neuronilor, gruparea lor în formațiuni specifice fiecărei specii și interconectarea lor planificată.

Nu trebuie să uităm că este vorba de organizarea unei rețele active formată din circa 10.000 de miliarde de neuroni și de 10^{14} - 10^{15} sinapse la care se adaugă imensa masă de celule nevroglice

Tot acest proces este de o complexitate fantastică, doar dacă ne gândim la numărul de neuroni, de prelungiri neuronale, de spini și de sinapse pe care nici un cercetător nu l-a putut stabili, cu atât mai mult nu a putut să efectueze un inventar al lor. La aceasta se adaugă localizarea

neuronilor și construcția exactă a miliardelor de conexiuni ca și specializările morfologice și funcționale ale diferiților neuroni și sinapse. Tot acest gigantic și hipercomplicat edificiu biologic este realizat doar pe baza informațiilor cuprinse în cele 23 de molecule de ADN ce formează genomul. Este un mister ce depășește puterea de înțelegere a minții noastre. În fața acestei enigme Fr. Jacob îi spunea cândva lui Francois Gros că e normal să nu putem înțelege acest proces căci mintea umană este un sistem și că orice sistem nu poate înțelege complexitatea propriei sale organizări și funcționări(făcând astfel aluzie la celebrele teoreme limitative ale lui Goddel).

Evident că această bioconstrucție se realizează în ambianța vieții intrauterine în contextul căreia există nenumărați factori non genetici ce interferează cu organogeneza,putând-o influența de obicei în sens negativ(infecții, intoxicații modificări ale echilibrului hormonal al mamei, traumatisme etc.).De aceea nu orice malformație congenitală este de origine genetică.

De asemenea dat fiind gravitatea malformațiilor pricinuite care sunt letale,sau care generează indivizi cu o fiabilitate procreativă nulă ,alterațiile genelor implicate în organogeneza macroscopică a sistemului nervos nu sunt ereditare.

Tot atât de complex și greu de analizat este și procesul **diferențierii celulelor** din sistemul nervos,care duce de la celula ou la celula embrionară nediferențiată (celula stem)și apoi la diferitele tipuri de neuroni și de celule nevroglice.

Este vorba de un proces universal care se regăsește la toate viețuitoarele pluricelulare cu caractere specifice pentru fiecare din ele. De aceea acest proces este guvernat în mare parte de **gene foarte vechi** comune unui număr foarte mare de ființe.

Diferențierea este extrem de complicată deoarece oricare din celulele organismului are același genom. Diferențele dintre celule(de ex. dintre o celulă nervoasă și una osoasă) nu sunt determinate de schimbări în secvențele de bază de pe ADN. Procesul constă în **blocarea selectivă** a unor gene și **activarea selectivă** a altor gene,totul comandat de genele responsabile de procesul de diferențiere,care stabilesc **destinul** morfofuncțional al celulelor organismului. Acest destin se stabilește de obicei în etape succesive ceea ce permite realizarea unor arbori genealogici ai diferențierii ca cel al celulelor din sistemul nervos pe care-l redăm mai jos .

Celulele nervoase dispun de **cel mai mare număr de gene active** din organism. În timp ce în celelalte celule numărul genelor active este de ordinul 5000-10.000 în neuroni acest număr este de aproximativ 30.000- 40.000 ceea ce arată complexitatea funcțiunilor neuronale dar și puternicul lor control genetic(F.Gros).

Diferențierea este determinată cum am văzut genetic.

Într-o celulă există secvențe de ADN care asigură funcțiile vitale ale ei(aspectele „administrativ - gospodărești”)care sunt comune tuturor celulelor și secvențe ce determină forma,microstructurile si funcțiile specifice ale fiecărui tip de celule .Superioritatea celulelor nervoase constă tocmai în bogăția secvențelor ce determină funcțiile specifice ale neuronilor.

Această **supradiferențiere** însă impune blocarea ciclului de diviziuni ale neuronilor care se mențin în stadiul G1 fapt care împiedecă apariția stadiilor G2 și mai ales S de sinteză .Prin acest blocaj - care este o extraordinară intervenție a aparatului genetic asupra lui însuși, - **celula nervoasă nu se divide**,renunțând la activitatea autocatalitică a ADN-ului,renunțare care în schimb îi permite o intensă activitate heterocatalitică ce-i îngăduie printre altele, cum vom vedea, posibilitatea de memorare.

Vom face aici o paranteză în cadrul căreia vom arăta că există un grup de neuroni specializată ce se află în **nucleul suprachiasmatic** din hipotalamus care au un ciclu funcțional

de 24 ore ce nu are nici o legătură cu ciclurile reproductive ale celulelor. Ciclul neuronilor aceștia, care se menține și când neuronii respectivi sunt scoși din organism și conservați în culturi, este folosit drept **ceasul biologic** fundamental care determină **ritmul circadian** sau **nichthemeral** al organismului în care se înscrie și ritmul veghe-somn.

Activitatea ritmică a acestor neuroni se datorează unor gene a căror expresii (proteine sintetizate de ele) funcționează ca un feedback negativ ce frenează propria lor activitate. Astfel de feedback-uri negative pentru anumite valori ale parametrilor lor intră în oscilație și operează ca un ceas.

Acest ceas, care filogenetic este extrem de vechi, la *Drosophila* conține două gene: una *per* (de la Period) și alta *tim* (de la Timeless) care se exprimă prin proteinele PER și TIM. Acestea se cuplează între ele și cuplul astfel format se acumulează în citoplasmă. Când acumularea lui depășește un anumit prag, cuplul pătrunde în nucleu, blochează transcripțiile genelor *per* și *tim* și propria lui sinteză și ca urmare concentrația lui începe să scadă. Când această concentrație scade sub un anumit nivel un alt cuplu (dimer) format din două molecule, una CLK și alta CYC sintetizate de genele *clock* și *cycle* la *Drosophila* (sau *clock* și *b-mal 1* la mamifere), activează transcripția genelor *per* și *tim* și ciclul reîncepe de la capăt.

Dat fiind că acest ciclu este determinat de cele patru gene amintite (*per*, *tim*, *clock*, *clk* (sau *b-mal.1*) durata somnului depinde de diferitele variante (alele) ale acestor gene. De aceea durata somnului este un caracter individual, extrem de variabil determinat de genom.

Revenim acum la problema neurodiferențierii. Datorită complexității sale, pentru diferențierea neuronală există un bogat număr de gene dintre care unele sunt **preneurogene**, urmate de altele **neurogene** propriu-zise. Printre acestea există niște secvențe de circa 80 de baze intens repetitive (de ordinul a 105 copii) numite „*secvențe de identificare*” (Sutcliffe). Ele activează selectiv și succesiv genele caracteristice pentru neuroni printr-un efect pozitiv de amplificare și determină diferențierea diferitelor tipuri de neuroni.

Zestrea genelor active din neuroni trebuie să asigure morfogeneza neuronilor (corp neuronal, prelungiri dendritice și axoni, spini, sinapse etc.) și cele două clase mari de funcțiuni: generarea și transmiterea semnalelor nervoase ca și formarea engramelor ce stau la baza memoriei de lungă durată.

Am văzut că determinarea diferențierii neuronilor se face de către genele reglatoare care se exprimă prin proteine reglatoare ce activează sau blochează selectiv unele gene din genomul celulelor stem omnipotente, chiar în interiorul celulei. De asemenea am văzut că alteorii modificările genomului care definesc diferențierea sunt provocate de **semnale** trimise de neuronii vecini. Printre aceste molecule semnal trimise de la unii neuroni la alții se află toată gama de hormoni de creștere neurală („neural growth hormon”).

Interesant este că uneori diferențierea celulelor este inițiată și controlată prin molecule morfogene sintetizate și emise de celulele din jur care au o diferențiere diferită. Este ceea ce definește fenomenul de **inducție morfogenetică** a cărui exemplu este influența deja amintită a mezodermului asupra tubului neural.

Unul din cele mai fascinante aspecte ale neuroconstrucției este acela al **formării prelungirilor neuronale** care înmuguresc din corpul neuronal dar apoi se extind încetul cu încetul (uneori pe distanțe de ordinul metrului) și ajung exact în locul unde trebuie, căci neurogeneza nu implică numai formarea neuronilor dar și interconectarea lor într-o **rețea** cu contacte bine precizate de informațiile din genom. Geometria acestei rețele asigură prin structura

sa funcționarea sistemului nervos atât pentru realizarea funcțiilor neurofiziologice cât și celor neuropsihologice. De această construcție depind și caracteristicile de bază înnăscute ale psihismului uman. În acest sens s-a urmărit - printre altele - direcționarea genetică a creșterii axonului. Ea este acționată de **conul de creștere axonal** care se deplasează prin creștere ca o amibă ce-și caută drumul prin diferite tactisme în cadrul câmpurilor de orientare spațială generate de genele homeotice.

Se știe acum că el este ghidat spre destinația sa prin patru procese: de chemoatracție, chemorepulsie, de atracție de contact și de repulsie de contact. Ele acționează prin anumite molecule asupra vârfului mobil al axonului (înzestrat cu receptori specializați) prin semnale biochimice cum ar fi neutrinele și semaforinele. Tot pentru creșterea și dirijarea prelungirilor neuronale contribuie o serie de factori de creștere (ca factorul de creștere neuronal - NGF, factorul neurotrofic derivat din creier - BDNF sau factorii NT-3, Trk, CNTF) S-au identificat și celule care călăuzesc avansarea vârfului xonal.

Unele afectări ale genomului transmisibile ereditar printr-un complex multigenic pot produce erori de conectivitate între neuroni ceea ce poate duce printre altele la apariția **autismului**. Se pare că genele HOXA1 (pe cromozomul 7p), HOXB1 (pe cromozomul 17q) dar mai ales genele NRXN1 (pe cromozomul 2p), NRXN2 (pe cromozomul 11q) și NRXN3 (pe cromozomul 14q) care sintetizează proteina *neurexină* ce intervine în formarea conexiunilor interneuronale sunt responsabilele genetice ale autismului a cărui bază anatomică e reprezentată de diferite alterări ale conectivității neuronale (Persico și Bourgeron).

Un alt aspect impresionant al neurogenezei este faptul că foarte mulți neuroni, mai ales cei corticali **migrează** printre celulele nevroglice de care aderă grație unei proteine speciale numită astrolactină. Această deplasare se face printr-o agățare de fibrele celulelor nevroglice radiare care au rolul unor schele. Ea se face în cortex în sens radial deși au fost identificate și deplasări tangențiale. Acest proces este ghidat genetic prin anumite molecule călăuzitoare cum ar fi duplecortina DCX (O'Rourke și colab.) După migrarea neuronilor celulele gliale radiare se transformă în astrocite.

Deficiențe genetice, uneori transmisibile ale procesului de migrație pot duce la anomalii grave (cum ar fi lisencefalia a cărei apariție e legată de cromozomul X și care determină o oligofrenie cu crize de epilepsie). De asemenea avem sindromul Kallman în care există un deficit al migrației spre hipotalamus al neuronilor secretori ai hormonului de creștere (ce se află sub controlul genelor Kall de pe ramura mică a cromozomului X, KAL2 de pe cromozomul 8, KAL3 de pe cromozomul 20 și KAL4 de pe cromozomul 3) și care se manifestă prin hipogonadism și lipsa mirosului (anosmie) De asemenea unele dislexii au fost explicate prin defecțiuni genetice ale migrației neuronilor (Galaburda)

Extrem de impresionante sunt progresele efectuate în domeniul identificării controlului genetic al formării și transmisiei semnalelor neuronale (una din funcțiile fundamentale ale neuronilor). Se știe că ele sunt mijlocite în mod general de membrana neuronală și în mod special de niște proteine foarte complexe din structura ei, care formează diferitele **canale ionice** electrosensibile („voltage gated”) sau chemosensibile („ligand gated”). Unele sunt molecule canaliculare (receptorii M) iar altele sunt molecule filamentoase lungi ce străbat membrana de 7 ori (receptorii G). Toate aceste canale sunt determinate de gene astăzi bine cunoscute.

Aceste gene ale canalelor ionice și receptorilor din membranele postsinaptice specifice pentru diferiții neurotransmițători sau neuromodulatori au putut fi izolate și clonate. Ele au

permis un nou demers în studiile de farmacologie a transmisiunii nervoase, mai ales prin experimentări pe animale transgenice cărora li s-a distrus selectiv o anumită genă („knock out genetic”). Același tip de experimentări a permis identificarea locurilor de atac ale drogurilor asupra sistemului nervos central. De asemenea au aruncat o lumină nouă asupra unor boli determinate de mutații la nivelul genelor ce controlează canalele ionice („ionchannel pathology”) cum ar fi epilepsia generalizată febrilă, miastenia gravă, paralizările periodice familiale hipo sau hiper potasemice, unele miotonii, unele forme de migrenă familială, ataxia periodică etc. și poate unele dezordini psihice.

La ora actuală există numeroase tehnici de vârf care permit cercetarea acestor gene și care au fost printre multe altele folosite la studiul implicațiilor genetice ale acțiunii drogurilor și a realizării dependenței de droguri.

În cadrul proceselor de neurogeneză, organogeneză, diferențiere neuromală etc. asistăm la o progresivă creștere a gradului de complexitate a matricei neuronale inițiale până la stadiul de sistem nervos maturizat. Este un foarte complex proces de **scădere a entropiei** riguros dirijat de genom.

Încă de la debuturile existenței sale, dar mai ales după vârsta de 20 de ani când se consideră că maturizarea sistemului nervos s-a desăvârșit se produce un proces invers de dezorganizare sau **creștere a entropiei** ce definește **îmbătrânirea** sistemului nervos care la nivel neuronal se manifestă prin degradări și dispariții de neuroni asupra cărora nu vom insista aici.

Menționăm că aceste degradări se datorează în primul rând **alterărilor ADN-ului** nuclear care numai este protejat de **telomere**. - Știm că acestea sunt un grupaj de baze ce nu se transcriu, care se află la extremitățile cromozomilor și care protejează restul cromozomilor. Ori aceste telomere se scurtează odată cu vârsta trecând de la circa 8000 de baze câte au inițial la circa 1500 de baze pe la 60-65 de ani. Această protecție este mult mai puțin importantă la neuroni, care nu se divid decât la celelalte celule somatice - cum ar fi cele nevroglice care se divid.

Alte alterări ale ADN-ului sunt produse de **stressul oxidativ** pricinuit de radicalii liberi care apar în cascade permanente în toate celulele în cursul arderilor celulare (proceselor oxidoreductoare) și care sunt amplificate, printre altele, de radiații. La acestea se adaugă efectul nociv al moleculelor de glucoză care se atașează treptat pe molecula de ADN blocând unele secvențe ale sale (fenomenul de **glicație**).

Uneori genomul unor celule ale sistemului imunologic suferă mutații nefericite care fac ca aceste celule să numai recunoască componentele propriului lor organism și să atace și chiar să distrugă neuronii printr-un proces de **agresiune autoimună** care se pare că nu este chiar o raritate.

Evident că alterările genomului și a neuronului însuși pot fi produse și prin diferiți **agenți externi** fizici sau chimici (substanțe toxice, virusi - mai ales retrovirusii, bacterii, traumatisme etc.) care nu au nici o determinare genetică. În aceste cazuri dispariția (moartea) neuronilor este numită **necroză**.

Moartea neuronilor sau **tanatogeneza neuronală** (de la **Gavanos** = moarte) este o problemă importantă a biologiei moderne.

Una din cele mai revoluționare descoperiri ale geneticii a fost aceea a **morții programate** a celulelor (inclusiv a neuronilor). Potrivit acestui model în genom se află și informațiile care impun celulelor la un moment dat să se autodistrugă (sinucidere programată). Fenomenul este universal și se întâlnește atât la plante cât și la animale. Această moarte comandată se exercită

prin două mecanisme **apoptoza** și **autofagia**.

Apoptoza (anonTwait= căderea frunzelor) este cu mult cea mai importantă. E vorba de un mecanism biochimic de sinucidere a celulei comandat genetic și format dintr-o cascadă de reacții în contextul cărora enzime din grupa *caspazelor* joacă un rol principal. Caspazele („cystein-containing aspartate-specific proteins”) inițiază procesul dar și execută distrugerea celulei rupând unele componente celulare. Aceste cascade enzimatice (care la om sunt de 10 tipuri) duc la distrugerea organelor endocelulare (mai ales a mitocondriilor) dar și la o caracteristică distrugere a ADN-ului care este rupt în fragmente de lungimi diferite dar care toate sunt multiple de 180 de baze. Pana la activarea lor caspazele stau cumiți inactive în citoplasmă constituind ceea ce a fost denumit formele zimogene. Procesul este declanșat uneori chiar din interiorul celulei.

Programarea morții celulei este asigurată de anumite **gene ale morții**. Ele au fost identificate prima dată în 1970 de Robert Horowitz la un vierme nematod (*C.elegans*) fapt pentru care a luat premiul Nobel în 2002 pe care l-a împărțit cu John Foxton Ross Kerr alt cercetător al apoptozei. Principalele gene ce controlează apoptoza aparțin familiei Bcl2 de pe cromozomul 18q care funcționează ca o protecție, ca un sistem de apărare ce se opune amorțirii procesului de apoptoză (mecanism anti apoptotic)

Autofagia (auTouaYfiv = se automănâncă) este un proces de autodistrugere a celulelor folosind sistemul lizozomilor. El este comandat genetic și poate duce uneori la „sinuciderea” celulei respective.

Mecanismele ce stau la baza neurogenezei și a diferențierii neuronale stau și la baza **plasticității neuronale**. Multă vreme s-a crezut că rețelele neuronale odată constituite rămân cristalizate ca atare toată viața deși încă din 1925 marele naturalist A.Bethe a lansat conceptul de plasticitate a sistemului nervos care la vremea aceea a stârnit multe critici până ce a fost confirmat. O perioadă s-a crezut că numai anumite regiuni privilegiate cum e hipocampul au capacitatea de a se restructura.

Demonstrarea plasticității neuronale a fost una din cele mai importante contribuții ale secolului XX (Norman Doidge). O serie remarcabilă de cercetări au confirmat că plasticitatea neuronală este un atribut al întregului encefal (M-Merzenrih, J.Kaas, J-T Wall, J Xu, W Jenkins și mulți alții). Astăzi se știe că memorizarea, învățarea și în general întreaga activitate cognitivă depind de această plasticitate. Încă din 1913 Dolley a observat modificări în morfologia neuronilor produse de procesul de învățare

Ea se manifestă prin:

1. diferențierea unor noi neuroni din celulele stem ce se află în hipocamp și alte regiuni cerebrale prin procesul de *neurogeneză a adultului*;
2. modificarea numărului de dendrite, de prelungiri axonale terminale sau de colaterale axonale;
3. modificarea numărului de spini de pe dendrite;
4. modificarea numărului și distribuției sinapselor;
5. modificarea pragurilor de excitabilitate ale sinapselor, în special a celor colinergice și cu receptori NMDA;
6. modificarea unor parametri funcționali sau structurali încă incomplet cunoscuți ai neuronilor.

Unul din cele mai importante mecanisme este cel al modificărilor pragurilor de

excitabilitate ale *sinapselor*. Rolul „punctelor de contact” din rețelele neuronale naturale și artificiale pentru a conferi rețelelor plasticitatea de care au nevoie pentru a avea memorie și a fi instruibile a fost precizat de marele psiholog canadian Donald Olding Hebb (1904- 1985) autorul teoriei hebbiene care are și o modelare matematică. În acest sens menționăm că în 1985, Shashua a arătat că în timpul funcționării sale pe membrana postsinaptică se depun precipitate proteice sub forma unor agregate fibrilare pe care le-a numit *ependimine* și care ar fi unul din suporturile memorizării ele modificând pragul sinapsei respective .

Cele șase tipuri de modificări ce definesc plasticitatea neuronală sunt toate evident dependente de genomul fiecărui neuron în parte. Într-adevăr orice modificare structurală sau funcțională **de durată** presupune o schimbare în programarea genetică iar aceasta implică o schimbare în secvențele de baze ale cromozomilor respectivi. E vorba de **mutații punctuale** ce apar în neuroni și care sunt provocate de activitatea acestora care lasă astfel o urmă.

În cursul funcționării sale în neuron se produc două clase de fenomene, unele în membrană și celelalte în citoplasmă.

Fenomenele din membrană (producerea potențialelor de acțiune, migrarea lor, eliberarea de neurotransmițători în fanta sinaptică, fixarea acestora pe membrana postsinaptică) determină unele modificări în moleculele active membranare. Acestea însă sunt trecătoare și pot servi de suport doar pentru memoria de scurtă durată.

Fenomenele din citoplasmă ce sunt declanșate de semnalele receptionate de neuroni produc în citoplasmă - pe lângă fenomenele din membrane - cascade de reacții chimice în care sunt implicate nenumărate proteine, ce pot conserva prin modificarea structurii lor sau prin sinteza lor amintirea activității neuronului respectiv și ca atare pot servi teoretic drept bază a memoriei lungi.

Încă din prima jumătate a secolului XX. această concepție a dus chiar la o serie de experiențe interesante dar mai mult decât discutabile prin care se încerca transferul datelor învățate de la un animal la altul prin injectarea unor extrase cerebrale (J-Mc Connel), prin injectarea de ARN (Corning și John) sau pur și simplu animalul condiționat era dat ca aliment celui ce trebuia învățat (Humphries și Jakobsohn). Tot printre acești pioneri ai rolului proteinelor neuronale în memoria de lungă durată se numără și H Hyden care încă din anii 1943 a atras atenția asupra rolului nucleoproteinelor care prin structura lor descoperită mai târziu s-a văzut că dispun de posibilitățile de a conserva mesaje, și chiar de a le xeroxa prin duplicare complementară.

Cercetări recente au arătat că acțiunea unui semnal neural sau hormonal asupra unui neuron declanșează în citoplasmă o serie de reacții chimice ce generează proteine (enzime). Astfel de ex. un semnal glutaminergic declanșează o cascadă de reacții la care contribuie și ionii de calciu în care sunt implicate niște enzime din grupa calmodulinelor (caM) . Alt exemplu este cel al unui semnal dopaminergic sau serotoninergic ce declanșează o „explozie” energetică prin ATPc care amorsează o altă cascadă de enzime din grupa fosfokinazelor. A (PKA)

Aceste enzime astfel produse acționează asupra canalelor de potasiu și receptorilor postsinaptici modulând pragul sinapselor (Siegelbaum și Schuster; Kandel și Schwartz). Acest mecanism ar asigura o formă de memorizare chimică de scurtă durată. Memorarea de lungă durată se menține însă mult, uneori mai multe decenii. Acest lucru nu este posibil în citoplasma neuronală unde ca în orice celulă există un continuu brasaj biochimic care nu permite o stabilitate moleculară.

De aceea paralel cu mecanismul de mai sus există un al doilea care este esențial pentru realizarea memorizării de lungă durată. Enzimele activate de semnalul de intrare în neuron intră în nucleu și acționează asupra dublei elice de ADN, implicând astfel genomul în memoria de lungă durată, aspect esențial pentru realizarea plasticității sistemului nervos.

Important este faptul că aceste enzime nu pot acționa direct asupra ADN-ului ci doar cu ajutorul unei proteine speciale numită **CREB**(cAMP-response-element-binding.)care este o transcriptază ce se fixează pe anumite porțiuni ale ADN-ului. Acolo blochează sau activează unele gene ceea ce constituie procesul molecular de memorare elementar de lungă durată.(Barco și col.)căci genele respective prin proteinele pe care le sintetizează(exprimă)duc la crearea sau dispariția unor sinapse

Prin acest mecanism materialul genetic din neuron este folosit ca substrat al memoriei de lungă durată ceea ce reprezintă un concept cu adevărat revoluționar.

Lucrurile au devenit și mai pasionante când s-a descoperit că în interiorul nucleului există o moleculă ce funcționează ca o „gumă” ce poate bloca efectele mijlocite de transcriptaza CREB(Kandel). Este vorba de proteinfosfokinaza **PP1** care a fost numită de unii **molecule uitării** și care are o acțiune defosforilantă asupra moleculei CREB. Cert este că animalele transgenice care nu sintetizează PP1 sunt semnificativ mai performante pentru învățare .De asemenea blocarea acțiunii moleculei de PP1 duce la o ameliorare a învățării și o prelungire a duratei memorizării. Acest proces foarte complex în care plasticitatea sinapselor este determinată de jocul dintre moleculele CREB și PP1 sub influența evenimentelor din citoplasma neuronală a fost numit **metaplasticitate**. Este vorba despre plasticitatea plasticității sinaptice(Abraham și Bear).

Cercetări recente au evidențiat și o altă moleculă care acționează blocând CREB și ca atare care are un efect inhibitor asupra memoriei. Este vorba de *calcineurină* care este o fosfokinază(PP2B)(Mansui 2003).

După cum vedem” materialul genetic” mijlocește construcția sistemului nervos (atât la nivel macroscopic cât și la cel microscopic și molecular)asigură plasticitatea nevraxului (ce stă la baza memoriei învățării și a operațiilor cognitive)și controlează și moartea neuronilor.



1.3. Rezumat

Unul din cele mai pasionante domenii ale biologiei, științelor creierului și psihologiei este cel referitor la bioconstrucția sistemului nervos uman ,care știm că este cel mai complex sistem morfofuncțional de pe planeta noastră. El este - în primul rând - rezultatul unui lung proces de evoluție filogenetică începând cu primele unicelulare, proces care a durat circa 3 miliarde de ani dar asupra căruia nu vom insista aici. Vom reaminti doar ca aceasta evoluție sa realizat cum am văzut in capitolul precedent prin evenimente la nivelul genomului El este insa si rezultatul unui proces de evoluție individual ce se repetă cu prilejul apariției fiecărei ființe umane.

La fiecare individ în parte el este realizat printr-un foarte complicat și încă incomplet cunoscut proces de construcție, gestionat de genom , care poate fi urmărit pe două planuri, cel al construcției (organogenezei) macroscopice a sistemului nervos cu componentele sale anatomice vizibile cu ochiul liber, și cel al diferențierii celulelor sale din celulele embrionare primordiale și

al organizării sale microscopice.

Acest proces este opera genomului format în momentul fecundării care amorsează și dirijează din primul moment embriogeneza.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Celulele nervoase dispun:

- a) de cel mai mare număr de gene active din organism;
- b) de cel mai mic număr de gene active din organism;
- c) de cel mai mare număr de gene neutre din organism.

Capitolul X. Genetica psihologiei



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la genetica psihologiei.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Genetica psihologiei este un domeniu pe cât de interesant pe atât de dificil. El a luat în ultima vreme o deosebită dezvoltare mai ales în ceea ce privește psihologia comportamentului normal și patologic pe care o vom aborda în ultimele capitole ale acestei lucrări.

Paradigma principală pe care se sprijină acest demers este că toate manifestările psihice sunt expresia funcționării mașinii biologice și informaționale reprezentată de encefal. Cum acest organ este construit și funcționează sub o minuțioasă și precisă determinare genetică - așa cum am arătat-o în capitolul precedent - rezultă, chiar numai printr-o simplă deducție, că manifestările psihice depind printr-un lanț causal destul de complex de structura moleculelor de ADN așa cum au fost moștenite de la ambii părinți prin mecanismele recombinante ale meiozei și fecundării. De aici, printre altele, rezultă că deoarece materialul genetic este o structură unicat de secvențe de nucleotide (sau baze purinice și pirimidinice) și psihismul fiecărui individ este un unicat. Oricât de reduționist și iconoclast ar părea, unicitatea noastră, identitatea noastră în univers este determinată de unicitatea genomului fiecăruia dintre noi. De asemenea rezultă că la construcția acestui unicat contribuie materialul genetic venit de la ambii părinți și înaintașii lor.

A doua paradigmă susține că psihismul, ca parte constitutivă a fenotipului deși este determinat de genom este profund modelat de factorii de mediu. Acest proces de epigeneză este realizat atât de mediul natural (ecosistem) cât și, în cazul omului, de elementele mediului

social(tehnologie,limbaj,educație și mai ales cultură).S-a și subliniat că progresul omului modern nu se datorează microevoluției fizice ci doar *culturii* și tehnologiei,grație cărora noi ne deosebim de omul din Paleolitic. Influențele acestea conferă manifestărilor psihice un caracter hibrid cu dublă determinare genetică și epigenetică ce complică foarte mult cercetările de genetică a psihologiei.

Științele exacte nu se mulțumesc numai cu deducții logice,oricât de pertinente ar fi ele. Le trebuie date de observație și experimentale calitative dar și cantitative (măsurabile) precum și o serie de concepte sau modele teoretice. Din acest punct de vedere psihologia este un domeniu delicat,dificil și plin de capcane. Manifestările psihice pot fi abordate din două perspective,ceea ce este foarte important pentru analiza lor genetică.

În primul rând există perspectiva **obiectivă** ce se ocupă doar de manifestările externe,vizibile și măsurabile ale activității psihice ce constituie comportamentul. Acest demers a adoptat modelul „cutiei negre” care face abstracție de tot ceea ce se petrece în interiorul conștiinței și nu studiază decât reacțiile vizibile direct sau indirect prin diferite aparate (electroencefalogramă, electromiogramă, conductivitatea electrică a pielii,imagistică cerebrală,tensiune arterială,puls,ritm cardiac etc.). Conform acestui model ceea ce interesează este conexiunea operațională dintre intrări (semnalele de la receptorii fiziologici)și ieșiri (efectorii motori și vegetativi)Această perspectivă care definește **demersul behaviorist** (a lui Watson,Skinner,Ryle,Kantor ș.a.)din psihologie este cea mai comodă și mai folosită de geneticienii ce s-au ocupat de psihismul uman. Ea pune în paranteză conștiința și aspectele subiective si permit si studii asupra manifestarilor psihologice ale animalelor.

A doua perspectivă este cea **subiectivă** sau **fenomenologică** ce ia în considerare trăirile subiectului și reflectarea în conștiință a evenimentelor percepute,gândite sau imaginate . Ea are la bază *introspecția* care este un fel de autocontemplare a tot ceea ce se petrece în fluxul conștiinței. Datorită modului de operare solipsist al psihismului uman,elementele subiective sunt un „secret”absolut al fiecăruia și nu pot fi cunoscute de alții decât sub forma relatărilor verbale sau scrise ale celui ce le trăiește și gândește cum este foarte clar în cazul trăirilor elementare (qualia). De aceea științele exacte se feresc de această perspectivă în care nimic nu poate fi observat sau măsurat și totul se bazează pe deducții făcute pe relatări lingvistice ceea ce îi conferă o lipsă de fiabilitate și un caracter vag și fluid.

Cu toate acestea psihologia subiectivă sau introspectivă a putut deveni într-un anume fel și științifică .Studiile de caz și studiile populaționale bazate pe interviuri, teste și chestionare cuantificabile statistic aparțin indiscutabil științelor tehnice.Valabilitatea lor este o funcție a tehnicilor folosite a căror fiabilitate depinde însă de fiabilitatea instrumentelor folosite și de gradul de cooperare dintre examinator și examinat.

Genetica psihologică are două scopuri.

Unul din scopuri își propune să stabilească ce caractere sau performanțe psihice **sunt ereditare**,ce tip de ereditate prezintă și în ce grad variabilitatea genetică influențează un grup populațional în care mai survine și o variabilitate a fenotipurilor pricinuită de factorii de mediu.

Al doilea scop urmărește **stabilirea mecanismelor** moleculare(ADN.ARN, proteine) care determină un anumit caracter ereditar în special identificarea genelor responsabile.

În cercetările de genetică psihologică este necesar să precizăm ce aspecte psihologice vrem să urmărim (trăsături de personalitate,temperamente, aptitudini,acte comportamentale,etc.).Lucrul nu este totdeauna ușor căci definirea lor exactă este dese ori dificilă

, fiindcă nu există cu privire la toate o unanimitate de păreri și fiindcă determinarea lor genetică este de foarte multe ori poligenică ceea ce face ca diferențele dintre diferitele variante posibile să fie vagi, continue și greu de delimitat, iar legile lui Mendel să nu fie respectate.

De asemenea mecanismul exprimării genelor la nivelul fenotipului nu este simplu. Uneori alelele omoloage de la ambii părinți își însumează efectele. În acest caz avem o **varianță aditivă**. De multe ori însă alela unuia din părinți maschează efectele alelei omologe a celuilalt. În acest caz avem o varianță **non-aditivă** sau o **dominanță**. Alteori efectele unei alele dintr-un anumit loc cromozomial sunt afectate de alele situate pe locuri diferite pe cromozomul omolog (în poziție *cis*). În acest caz avem un alt tip de varianță **interactivă** numită **epistazie**. Toate acestea complică mult studiul eredității unor caractere mai ales când sunt poligenice.

Am văzut că în general toate aspectele psihologice au o dublă determinare genetică și prin factorii de mediu. Această dublă determinare o regăsim și în apariția variațiilor fenotipurilor. **Varianța fenotipurilor** măsoară devierea unei variante față de valoarea ei standard în cazul unei populații date într-un mediu dat. Important este să se precizeze cât de mare este contribuția factorilor genetici în raport cu cei de mediu în realizarea variațiilor unui anumit caracter fenotipic. Ne pune în evidență cât de mare sau de mic este rolul factorilor de mediu față de cei ereditari.

Dacă V_f este varianța fenotipurilor, V_g este varianța genetică ce contribuie la realizarea varianței fenotipurilor, V_m varianța factorilor de mediu și V_{gm} varianța interacțiunilor factorilor genetici cu cei de mediu avem relația:

$$V_f = V_g + V_m + V_{gm}$$

Luând în considerare expresia de mai sus Holzinger în 1929 a definit un **indice de ereditabilitate H^2** care exprimă ponderea factorilor genetici față de cei ai mediului:

$$H^2 = \frac{V_g}{V_f} = \frac{V_g}{V_g + V_m}$$

Acest indice permite o analiză cantitativă a eredității. El este caracteristic pentru o populație dată într-un mediu dat și nu poate fi extrapolat. Separarea variabilității determinată de gene și cea determinată de mediu este însă extrem de greu de realizat de multe ori.

Un concept genetic mult dezbătut este cel de **heterosis**. Este vorba de apariția unui fenotip cu caractere genetice mai eficiente decât al celui mai eficient din părinți. Heterozisul a fost realizat în agricultură și zootehnie prin hibridări controlate. El poate apărea și în cursul împerechierilor aleatorii (cum se întâmplă în general la om).

Opus heterozisului este **depresia de hibridare**.

Ea se poate produce prin hiperdominanța heterozigotică ce își impune ineficacitatea (în acest caz heterozigotul este mai puțin dotat) sau prin creșterea homozigoților recesivi cu efecte negative (ca în cazurile de încrucișări consanguine).

Ambele aspecte au un deosebit rol în analiza geneticii psihologice.

Demersurile folosite sunt multiple (Birren și Schaie):

1-Studiile de genetică populațională

2-Studiile familiilor prin arbori genealogici. Sunt foarte greu de efectuat în cazurile normale (nu de boli manifeste) mai ales când este vorba să se meargă pe mai mult de trei generații. Documentele lipsesc și datele sunt destul de aproximative căci în general se bazează pe observațiile făcute de non-specialiști.

Unul din primii care a folosit studiile de familie pentru a stabili caracterul ereditar al unor

manifestări psihologice a fost sir Francisc Galton (1822-1911) în două lucrări celebre (*Hereditary genius* - 1859 și *English men of sciences. Nature and nurture* -1874) care pot fi considerate primele lucrări sistematice de acest gen. El a încercat să separe influențele ereditare („nature”) de cele educaționale („nurture”) și a semnalat că numărul persoanele dotate(sau supradotate)dintr-o familie scade pe măsură ce generațiile se succed.

3-**Studiul comparativ al fraților** biparentali cu cei **uniparentali** și mai ales al copiilor biologici cu cei **adoptivi** completează metoda precedentă .Ea este utilă mai ales când părinții copilului adoptat pot fi și ei examinați.

4-**Studiul gemenilor** este foarte valoros prin compararea modului cum anumite caractere se regăsesc la frații dizigotici și la cei monozigotici. Compararea concordanțelor dintre frați se face prin coeficienți de corelație.De asemenea s-a folosit mult indicele de ereditabilitate H^2 a lui Holzinger Această metodă este în special relevantă dacă gemenii au fost crescuți în medii diferite așa cum a subliniat în 1925H.J Muller care a luat premiul Nobel pentru studiile sale asupra mutațiilor Menționăm din proprie experiență că nu totdeauna (în lipsa amprenteii genetice) este ușor de stabilit caracterul monozigotic a gemenilor. Și în acest domeniu Galton a fost un pionier cu lucrarea sa *The history of twins* publicată în 1875 în care a semnalat că ereditatea este mai puternică decât educația.

În 1974 Nance a arătat importanța studiilor asupra descendenților gemenilor univitelini. Personal am putut studia descendenții unor gemeni univitelini căsătoriți cu gemene univiteline.

Astfel folosind gemeni monozigoti „Centrul de cercetări pentru Gemeni și Adopții din Minesota ,, a publicat tabelul de mai jos care precizează iindicele de ereditabilitate pentru o serie de trăsături de personalitate publicat de L.Gavrilă

Trăsătura de personalitate	Definiția r	Heritabilitatea
Extravertit	- intră ușor în contact cu ceilalți, este	61
Conformist	- acționează după reguli prestabilite, respectă tradițiile și autoritatea	60
Neliniștit (agitat,	- anxios, se supără ușor, se simte	55
Creativ	- tendință de a deveni pierdut în gânduri	55
Paranoic	- se concentrează asupra propriului eu și se consideră centrul lumii, se percepe că	55
Optimist	- încrezător, plin de șarm și cu gând la	54
Precaut	- evită riscurile	51
Agresiv	- violent fizic cu dorință și gust de	48
Ambițios	- muncește din greu, pentru atingerea telurilor pe care si le-a propus: este un	46

5- La animale s-au folosit **experiențe de împerechere**. Astfel Tyron prin 1940 a studiat o populație de șobolani dintre care unii aveau o mare facilitate de a rezolva problema labirintului,și alții o rezolvau cu greutate. A împerecheat între ei șobolanii abili pe de o parte și cei inabili pe de altă parte. După câteva generații divergența dintre cele două loturi a crescut,cei abili devenind mai abili,în timp ce cei inabili au devenit mai inabili . Cu aceeași metodă a studiat

emotivitatea, motivația alimentară, cea pentru mișcare și cea exploratorie și pentru toate a obținut rezultate asemănătoare demonstrând astfel determinarea ereditară a caracterelor amintite.

6- În unele cazuri s-au putut efectua și **studii de genetică cromozomială sau moleculară** care au permis precizarea genelor implicate.

Cel mai simplu aspect este legat de caracterul ereditar și genetic-determinat al unor funcții elementare cum ar fi **percepțiile**.

Unul din cele mai interesante aspecte este **genetica gustului** care este esențială pentru desfășurarea comportamentului alimentar și a alegerii alimentelor de către consumatori. (Drewnowski).

Se cunosc două substanțe amare, feniltiocarbamida (*PTC*) și 6-n-propiltiouracil (*PROP*) care nu sunt percepute de anumite persoane. Facultatea de a le percepe se transmite autosomal dominant. În medie 30% din populație la caucazieni nu percep aceste substanțe amare. Percepția acestor substanțe depinde de **două gene** TAS2R16 și TAS2R38 situate pe brațul lung al **cromozomului 7**. Nonpercepția compusului PROP constituie un marker genetic important privind abuzul de grăsimi în alimentație și dependența de alcool .

Un alt exemplu clasic de tulburări ale percepției determinate genetic sunt unele **discromatopsii** (tulburări ale percepției culorilor). Vederea colorată este asigurată de trei tipuri de conuri sensibile pentru roșu, verde sau albastru. Fiecare din aceste tipuri depinde de o genă. Genele pentru roșu și verde se află pe cromozomul **X**, în timp ce cea pentru albastru se află pe cromozomul **7**.

Mutația genei pentru roșu determină dispariția percepției pentru roșu (**protanopia**) iar mutația genei pentru verde (cu mult mai frecventă) duce la dificultăți de a percepe culoarea verde și la confuzia dintre roșu și verde (**deutanopia**) numită **daltonism** după chimistul John Dalton (ce suferea de această infirmitate pe care a descris-o prima dată în 1794). Mutația genei pentru albastru (care este excepțională) duce la abolirea percepției pentru albastru (**tripanopia**). Primele două se manifestă în general la bărbați (cu foarte rari excepții și la femei) și se transmit prin femei de oarece depind de cromozomul X, pe când ultima se manifestă la ambele sexe căci se transmite printr-un cromosom autosomal.

Reamintim că în cazul transmiterii prin cromozomul X putem avea următoarele situații ce caracterizează ereditatea în daltonism.

XD , XD	Femeie normală	Ambele gene sunt normale (D,D)
Xd, XD	Femeie normală	Purtătoare de o singură genă anormală (d)
Xd, Xd	Femeie daltonistă	Ambele gene sunt anormale (d,d)
Y , XD	Bărbat normal	Nici o genă anormală pe X
Y, Xd Xd, Y	Bărbați daltoniști	Purtători de câte o genă anormală pe X

Problema caracterului ereditar al **trăsăturilor de personalitate** e mult mai complexă și a preocupat pe mulți cercetări (Eysenck, Reiss etc). Lucrurile sunt uneori puțin confuze căci trebuie luat în considerare faptul că psihologii nu au căzut de acord supra unui model unic al

personalității. Folosind modelul celor „Cinci mari”(„Big five”OCEAN)s-a ajuns la următoarele rezultate privind caracterul ereditar al trăsăturilor de personalitate:

Openess(Deschidere) 57%

Conștiinciozitate 49%

Extraversiune 54%

Agreabilitate 42%

Neurocitism 49%

De mult oamenii au fost fascinați de apariția și uneori de transmisia ereditară a **creativității**. Personagiile dotate cu talente militare,politice,științifice,literare, artistice sau muzicale s-au impus opiniei publice dar și cercetătorilor. Legat de acest aspect este și cel al **geniilor**. Problema centrală a fost dacă sunt un produs genetic(înnăscut)sau epigenetic(rezultat din acțiunea factorilor socioculturali și educaționali).

Geniile prin marea dezvoltare a capacităților lor creative și intelectuale, și prin raritatea apariției lor atât in medii evolute cât și medii înapoiate se dovedesc a fi un produs genetic doar modelat de factorii de mediu. Ele se situează în planul *fenotipurilor anormale*, fapt pentru care unii au apropiat genialitatea de alienația mentală idee dezvoltată printre alții de Cesare Lombroso (1836 - 1909)și folosită de mulți biografi în analizele lor privind „oamenii mari” ai istoriei.

Încă de foarte de demult s-a observat caracterul eredofamilial al creatorilor Astfel în familia lui Eschile au fost opt autori de tragedii;familiile Hortensius,Cuno și Lysius erau vestite în Roma antică pentru numărul foarte mare de oratori pe care le aveau printre care și femei. Toată lumea cunoaște caracterul ereditar al aptitudinilor de excepție din unele familii de oameni de știință ca cea a lui Huxley, muzicieni ca cele ale lui Bach,Mozart,Scarlatti sau Rossini. sau familii de pictori ca cea a lui Horace Vernet.

Primul studiu sistematic asupra caracterului ereditar al creativității a fost publicat de Sir F.Galton în 1865 în care a prezentat 605 de personalități care au trăit între anii 1453 și 1853 printre care a găsit în 102 cazuri cu o determinare ereditară a creativității lor. El a urmărit statistic caracterul ereditar al diferitelor forme de creativitate luând în considerare gradele de rudeniei. Astăzi determinarea genetică și caracterul ereditar al creativității sunt universal recunoscute. Modul cum fenotipurile respective se manifestă depinde însă în mare măsură și de factorii socioculturali. Găsim clar o participare comună a geneticului (care domină)și epigeneticului(„nature and nurture”).

Începând din secolul XIX mai ales datorită cercetărilor lui Cesare Lombroso (sintetizate în celebra monografie,„L'Uomo delinquente” 1878)asupra criminalilor s-a conturat ideea că **delicvența** are o bază genetică,și este legată chiar de o anumită tipologie somatică. Această idee a fost dezvoltată în Statele Unite cu alte argumente de Robert.L.Dugdale („The Jukes;a study in Crime,Pauperism and Heredity”1877)Cercetările lui J.Lange(„Crime and Destiny”1929) asupra delicvenței la gemenii univitelini și bivitelinii a confirmat caracterul ereditar al criminalității ceea ce constituie elementul central al criminologiei pozitivistice. Nu toți criminologii și psihiatrii sunt de acord cu această idee radicală. Astfel marii psihiatrii Aschaffenburg,Birnbaum și Luxenburger din școala de la Weimar au susținut că delicvența este numai parțial determinată genetic și că familia și societatea în ansamblu au și ele un rol important. Foarte mulți consideră că se moștenește doar un anumit potențial infracțional,care apoi este activat de anumiți factori epigenetici.

Domeniul cel mai explorat a fost și este cel al caracterului ereditar al **inteligenței**.

De multă vreme numeroase constatări empirice au precizat determinarea genetică a inteligenței umane. Chiar nespecialiști s-au străduit să demonstreze rolul dominant al geneticii față de educație în formarea inteligenței. Astfel Conan Doyle îi atribuie lui Sherlock Holmes o pledoarie „rămasă celebră”, în favoarea caracterului înnăscut al inteligenței. Aceste concluzii sau bazat pe cercetarea modului cum se regăsesc într-o familie la înaintași, urmași și rude colaterale aspecte ale inteligenței supradotăte ale unui membru ei. Studiul gemenilor univitelini crescuți separat a arătat indiscutabil *determinarea genetică puternică a inteligenței*. Totodată studiul copiilor adoptați a arătat că și factorii de mediu (mai ales cei educaționali și de ambianță) au un rol. Sunt o serie de date care arată că procesele epigenetice nu se impun în construcția mecanismelor inteligenței ci în dezvoltarea posibilităților ei de a se manifesta. Aceasta explică și efectul Flynn (sau Dikens-Flynn) potrivit căruia media gradului de inteligență sporește într-o populație odată cu progresul societăților umane prin schimbarea condițiilor socioculturale.

Psihologia modernă a încercat să dea un caracter mai științific problemei. Începând prin a defini mai clar inteligența și a folosi o măsură a ei.

Psihologia modernă a folosit ca indicator principal IQ. Cele mai importante studii se referă la **ereditabilitatea inteligenței**. Am văzut că ereditabilitatea (H^2) este o măsură a ponderii factorului genetic în crearea variabilității unui caracter într-o populație dată. Majoritatea studiilor arată că ereditabilitatea inteligenței variază între **60 și 80%** (Arthur Jensen; Richard Herrnstein și Charles Muray).

În ceea ce privește stabilirea caracterului mendelian al transmiterii inteligenței umane, datele nu sunt concludente deoarece determinarea genetică a inteligenței este poligenică. Existând mai multe gene responsabile legile transmisiunii nu pot fi stabilite distribuția acestora la urmași fiind - cum am mai spus - foarte variabilă iar variantele de inteligență nu fiind clar definite (diferențele dintre ele sunt foarte fluide, vagi, continue).

Genetica moleculară a descifrat totuși unele aspecte ale determinării prin genom a funcțiilor cognitive.

Trebuie subliniat faptul că dacă mutația unei gene determină o alterare a inteligenței aceasta nu înseamnă că ea este gena responsabilă a acestei activități psihice ci doar că mutația ei a generat modificări patologice în encefal care au deteriorat substratul neuronal implicat în inteligență. Faptul că în trisomia 21 avem o diminuare a inteligenței nu înseamnă că în cromozomul 21 se află suportul genetic al inteligenței. Tot așa dacă deteriorarea profundă a inteligenței din boala lui Alzheimer apare după mutații în una din genele APOE, APP, PS1 sau PS2 aceasta nu înseamnă că aceste gene sunt genele inteligenței.

Studii recente făcute de echipa lui A. Papassotiropoulos au pus în evidență o genă KIBRA de pe cromozomul 12 care contribuie la realizarea performanțelor cognitive și mai ales la realizarea proceselor de memorare. Ea a fost descoperită prin compararea a circa 500.000 de markeri genetici proveniți de la un lot de subiecți cu memorie foarte bună cu cei ai unui grup cu memorie foarte slabă. Totodată echipa aceasta de la Universitatea din Zurich a demonstrat prin imagistică IRM funcțională că alelele genei KIBRA sunt corelate cu diferite grade de dezvoltare ale hipocampului. Proteina sintetizată de KIBRA face parte din grupul domeniilor proteice WW și este un substrat al protein kinazei CZ (sintetizată de 2 gene de pe cromozomii 1 și 4) care se știe că are o acțiune pozitivă la nivelul sinapselor asupra procesului de memorie lungă (Ling și col) având un rol important în plasticitatea sinapselor. Este necesară și suficientă pentru

menținerea potențialelor de lungă durată (a memoriei de lungă durată) la nivelul hipocam-pului(Hernandez și colab.).

Nu trebuie niciodată să uităm că atunci când este vorba de determinarea genetică a funcțiilor cognitive(de altfel ca și a comportamentului)nu intervine nici o dată o singură genă. Nu vom găsi o **genă a inteligenței**,care este uneori menționată în presa de senzație(cum s-a întâmplat prin anul 1999). Determinarea este foarte complexă și poligenică .

Există o tendință modernă de a atribui posibilității de trăire a fenomenului religios(de deschidere către sacru) unui mecanism genetic. Geneticianul Dean Hamer a descris în acest sens o genă(„**Gena lui Dumnezeu**”)de pe cromozomul 10,care sintetizează o proteină VMAT2(„Vezicular Monoamine Transporter „)ce ar condiționa elementele existențiale ale trăirii religiosului și ale extazului mistic. Această genă însă este contestată de mulți .

Una din manifestările comportamentale ale speciei noastre este **limbajul** . Omul însă vorbește pentru că dispune în creierul său de o „mașină”ce îi permite să vorbească .Această mașină s-a dezvoltat printr-o lungă evoluție de peste un milion de ani(de la Homo habilis)Ea trebuie însă construită pentru fiecare individ în cursul organogenezei cerebrale,iar aceasta se află sub controlul genomului.”Abilitatea de a vorbi este un aspect genetic determinat al speciei noastre ” .Caracterul ereditar al particularităților predispoziției de a vorbi și a citi a fost demonstrat prin studii pe gemeni(Black K.N). Putem vorbi de abilități psihologice specializate moștenite genetic(cece marele linguist Noah Chomsky numea ” moduli cognitivi nativi”)

Trebuie să subliniem că determinarea genetică se referă doar la posibilitatea de a vorbi,scrie și citi. Limbajul însă este o achiziție epigenetică obținută prin procesul de învățare așa cum a arătat încă din secolul XIII împăratul Frederic II de Hohenstaufen printr-o experiență celebră.

Există pe brațul lung al cromozomului 7 o genă **FOXP2** care sintetizează o proteină implicată în limbaj .Mutația ei determină tulburări în organizarea limbajului și în explorările imagistice functionale (cum este fIRM)o activitate redusă în ariile limbajului. De aceea a fost numită „**gena limbajului**”(Lai și col.2000).

Tot în legătură cu genetica limbajului s-a demonstrat că **asimetria emisferelor cerebrale** est controlată genetic de două gene și patru alele. Caracterul de dreptaci este determinat de alele dominant intermediare. Homozigoții dominanți sunt dreptaci,homozigoții recesivi sunt stângaci iar heterozigoții au grade diferite de ambidextrie(Annet 1964).Cele două gene sunt situate una pe brațul scurt al cromozomului 12 iar cealaltă pe brațul lung al cromozomului 11(Francis. și col. 2002).

Determinarea genetică a „mașinei” de vorbit din creierul uman explică și caracterul ereditar al unor deteriorări a limbajului cum ar fi **dislexia**. Aceasta este o disfuncție a limbajului caracterizată prin dificultatea de a învăța cititul corect și fluent ,deși inteligența,comportamentul,și posibilitățile de alfabetizare sunt normale. Este vorba de o disconexie între regiunile occipitale(unde se integrează semnalele vizuale)și cele frontale (ale „comenzilor”motorii) din emisfera dominantă (stângă la dreptaci) situată de obicei în dreptul plicii curbe (girusului angular).Unele dislexii sunt de origine traumatică,altele de origine hormonală și altele numite dislexii primare sunt determinate genetic. Astăzi se știe că dislexia se produce prin erori de replicare cromozomială la nivelul cromozomilor 2,3,6,15 și 18 (Fisher și DeFries)

O altă disfuncție a limbajului este **bâlbâială** care după cercetările lui Shugart și col (2004)

ar fi determinată de o mutație a unei gene de pe brațul lung al cromozomului 18 .

Unul din aspectele cele mai fascinante ale geneticii psihologice este legat de comportament.

„Nucleul,„dur” al comportamentului este format de **instincte**. Este vorba de comportamente complexe mai mult sau mai puțin automate care urmăresc un anumit scop sau satisfacerea unei anumite nevoi(propensitate) și care în general sunt irezistibile. Ele sunt declanșate de anumite evenimente din mediu(stimuli cheie), sunt **caracteristice pentru fiecare specie** ,și - aspect esențial - sunt **înnăscute**. Ele sunt expresia unor mecanisme neuronale sau neurohormonale complexe și bine cunoscute.La om ele sunt însă puternic modulate epigenetic de factorii din mediu,mai ales de cei socioculturali căci dispun de un grad însemnat de plasticitate fenotipică.

Instinctele stau la baza **motivațiilor** vitale biologice și sunt organizate pentru a satisface anumite **nevoi** esențiale legate de supraviețuirea individului și speciei și se impun cu o anumită presiune(„drive”). Astfel sunt instinctele sau motivațiile primare de a respira, de a se alimenta și hidrata, de excreție,de a se mișca,de a dormi ,de a detecta și explora ce este nou și de a apăra teritoriul și proprietatea. La acestea se adaugă reacțiile comportamentale față de primejdii ca agresivitatea (atacul) sau evitarea (fuga) - acel „fight or flight” a lui W Canon. Ele corespund treptelor inferioare ale piramidei lui Maslow. Pe o treaptă superioară se află motivațiile gregare care sunt și ele înnăscute, caracteristice pentru fiecare specie și imperative ca sexualitatea,instinctele matern și patern,tendința de asociere și de formare a grupurilor umane. Stereotipia (relativă) ,caracterul înnăscut, aspectele caracteristice pentru fiecare specie,ca și universalitatea lor sunt probe evidente a determinării lor genetice chiar dacă la nivelul fiecărui fenotip sunt modulate de educație,tehnologie și cultură. Uneori se pot determina și genele responsabile.

Anumite aspecte comportamentale pot fi transmise și cultivate prin hibridări judicioase.Acest lucru a fost amplu exploatat în zootehnie. Tot atât de adevărat este însă și faptul că un comportament înnăscut poate fi modificat nu numai prin învățare dar prin acțiune directă asupra sistemului nervos central.Astfel anumite leziuni traumatice,inflamatorii sau tumorale pot modifica modul de comportare. Tot așa acesta poate fi modulat cu ajutorul unor substanțe chimice psihotrope

Un act comportamental clar determinat genetic este cel al **tactismelor** nevertabratelor. În acest sens s-a putut demonstra de. ex. la nematode (*C.elengans*)că genele *che,tax,ttoc,odr,asm.daf,dyf*, și *osm* sunt implicate în chemotactismul și termotactismul acestor animale (L.Gavrilă) .

Ritmul somn veghe și tipologia generală a somnului sunt printre cele mai convingătoare exemple ale determinării genetice a comportamentului vital. Am văzut în capitolul precedent că aceste aspecte sunt condiționate de patru gene *Per,Tim,Clock* și *B*,mal 1.

De asemenea cercetările lui Kandel făcute asupra **comportamentului sexual** al unei moluște gasteropode (*Aplysia californica*)au demonstrat că acesta este rezultatul unor cascade de evenimente interne biochimice și fiziologice stereotipe riguros determinate de un algoritm comandat de trei gene (*A,B* și *ELH*)

Motivația de a explora noul(necunoscutul) are drept bază genetică două gene:una(*DRDA*) pe brațul scurt al cromozomului 11 și alta(*SERT*) pe brațul lung al cromozomului 17 (Savitz și Ramesar).

În general determinarea genelor este extrem de dificilă din cauza complexității motivației respective și mai ales a dependenței ei de gene multiple de pe cromozomi diferiți.

În cazul comportamentelor mai evolute de pe treptele superioare ale piramidei lui Maslow, care sunt puternic implicate în viața socioculturală determinarea epigenetică domină și chiar maschează într-o primă aproximație pe cea genetică.

Toate aceste motivații dar mai ales cele superioare nu sunt identice la toate exemplarele umane, copiate cu indigo ci prezintă o variabilitate individuală chiar și în planul stilului lor de desfășurare. Cu toate că aceste variante sunt de cele mai multe ori expresia plasticității fenotipice și rezultatul învățării, studiile pe gemeni și copii adoptați au arătat că multe aspecte ale acestei variabilități sunt ereditare.

După, cum se vede din exemplele date, astăzi începe să se cunoască nu numai caracterul ereditar al funcțiilor psihice dar și bazele lor genetice moleculare.

Modelul general simplificat la maximum al determinării genetice a psihismului uman este redat în figura de mai jos.

Se vede că manifestările, funcțiile sau trăsăturile psihice se află sub o dublă determinare genetică și epigenetică.

Ponderile celor două determinări sunt variabile.

Determinarea genetică se face pornind de la genom prin intermediul proteinelor (proteomul).

În marea majoritate a cazurilor determinarea este poligenică.

Există un aspect pe care genetica științifică nu l-a putut demonstra. Este vorba de transmisiunea arhetipurilor din inconștientul colectiv de la o generație la alta așa cum a fost postulată de K. Jung. Conceptul de inconștient colectiv nu are un suport științific acceptat de științele exacte și nu este definit pentru a putea fi abordat de un demers riguros ca cel al geneticii.



1.3. Rezumat

Genetica psihologică are două scopuri.

Unul din scopuri își propune să stabilească ce caractere sau performanțe psihice **sunt ereditare**, ce tip de ereditate prezintă și în ce grad variabilitatea genetică influențează un grup populațional în care mai survine și o variabilitate a fenotipurilor pricinuită de factorii de mediu. Al doilea scop urmărește **stabilirea mecanismelor** moleculare (ADN, ARN, proteine) care determină un anumit caracter ereditar în special identificarea genelor responsabile.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Motivația de a explora noul (necunoscutul) are drept bază genetică două gene:

- a) (DRDA) pe brațul scurt al cromozomului 11;
- b) (SERT) pe brațul lung al cromozomului 17 (Savitz și Ramesar);
- c) (DRSp) pe brațul lung al cromozomului 5.

Capitolul XI. Genetica psihiatrică



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la noțiunile introductive de genetică psihiatrică

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

În capitolele precedente am văzut că bioconstrucția și funcționarea creierului ca și manifestările psihice normale au o determinare genetică certă. De aceea nu trebuie să ne surprindă că și în cazul patologiei mentale găsim o importantă implicare genetică

Bolile psihice pot fi determinate de:

1. **Malformații congenitale**
2. **Traumatisme fizice**
3. **Infecții (virale, microbiene, fungice sau parazitare)**
4. **Intoxicații (accidentale, voluntare sau medicamentoase)**
5. **Tulburări circulatorii (ischemice sau hemoragice)**
6. **Tumori (benigne dar mai ales maligne)**
7. **Dereglări imunologice**
8. **Dereglări metabolice sau hormonale**
9. **Traumatisme psihice (stress și altele)**
10. **)Determinări genetice (ereditare sau non-ereditare)**

Determinările genetice generatoare de stări patologice pot fi:

Autosomale dominante

7. **Autosomale recesive**
8. **Gonosomale (determinate de cromozomii X și Y)**
 9. **X-cromozomiale dominante**
 10. **X-cromozomiale recesive**
 11. **Y-cromozomiale**
12. **Mitocondriale (exceptionale)**

Determinările genetice ale bolilor se pot datora unor:

1. **Mutații ce afectează o singură genă**
2. **Mutații ce afectează mai multe gene (poligenice)**

Bolile genetice psihiatrice se datorează de obicei unor alterări ale genomului din celulele germinale (survenite în general în timpul fragmentărilor și recombinărilor cromozomiale din cursul meiozelor) transmise apoi tuturor celulelor somatice inclusiv neuronilor și apoi în numeroase cazuri generațiilor următoare

Reamintim că modificările genomului pot fi:

1. *Modificări ale numărului tuturor cromozomilor (poliploidie) sau al unui singur cromozom (aneuploidie);*
2. *Alterații sau aberații ale cromozomilor (deleție, duplicație, inserție, inversare și translocație);*
3. *Modificări la nivelul secvenței de baze din ADN ce formează o genă uneori punctuale de tip SNP.*

Există un proces interesant care se realizează în cursul transmiterii materialului genetic de la o generație la alta numit **amprenta genomică** („genomic imprinting”) și care se întâlnește în transmitiunea unor boli. Este vorba de blocarea unei gene autosomale (sălbatică sau mutantă) în funcție de sex. Sunt gene care sunt blocate (amprentate) dacă provin de la tată (amprenta genomică paternă) iar altele dacă provin de la mamă (amprenta genomică maternă). Prin acest mecanism o genă chiar dacă este dominantă devine inactivă (nu se mai exprimă în fenotip). Această blocare este un fenomen epigenetic ce se realizează în cursul meiozei fie printr-un proces de metilare a ADN-ului, fie prin intervenția unor histone. Procesul este reversibil căci această blocare poate fi anulată (proces de reprogramare). Este ușor de văzut că amprenta genomică împiedică respectarea modelului mendelian de transmisie a caracterelor ereditare.

Un alt proces care poate împiedica exprimarea în fenotip a unei gene este influențarea ei de către alta genă. În acest caz gena agresoare poate suprima efectul genei agresate ceea ce constituie fenomenul de **supresiune** sau poate înlocui efectele genei agresate ceea ce este denumit **epistazie**.

Datorită proceselor de amprentare parentală, de supresiune și de epistazie ca și în urma unor influențe din afara genomului nu toate genele chiar dacă sunt dominante se exprimă în fenotip. De aceea un purtător al unei gene ce determină o boală dominantă poate să nu fie bolnav.

În genetică se numește **penetrantă** procentul purtătorilor unei gene care se exprimă efectiv în genotip. În patologie penetranta este procentul purtătorilor unei gene patologice la care se manifestă boala respectivă.

Uneori interacțiunea dintre gene nu duce nici la dispariția nici la înlocuirea exprimării genei agresate ci doar la o modificare a fenotipului. În acest caz se vorbește de acțiunea unei gene modificatoare asupra altei gene care se exprimă prin aspecte fenotipice variate. Gradul de exprimare a genei se numește **expresivitate**.

Penetranta și expresivitatea complică mult analiza bolilor cu determinare genetică.

Determinarea genetică moleculară și cromozomială a bolilor în general este o concepție relativ modernă. În schimb caracterul ereditar al unor maladii este cunoscut de multă vreme și a permis chiar definirea de **boli ereditare** sau **eredofamiliale** care apare încă de mult în tratatele de medicină. De aceea încă de foarte multă vreme în anamneza bolnavilor se face o investigație privind bolile de care suferă membrii familiei.

Pentru diagnosticarea și studiul bolilor genetice (sau eredofamiliale) o metodă esențială este cea a întocmirii **arborilor genealogici**. Există astăzi o serie de simboluri grafice devenite universale cu care se construiesc acești arbori genealogici, și care permit urmărirea fenotipurilor bolnave dintr-o familie și a modului cum se transmit genetic bolile respective (mendeleian, non-mendeleian, legate de cromozomul X etc.).

Arborii genealogici ai **bolilor autosomale dominante** ne pun în evidență bolnavi

masculini sau feminini în fiecare generație care au urmași ce prezintă boala respectivă în proporții egale la cele doua sexe .

În cazul **bolilor autosomale recesive** indivizii bolnavi de ambele sexe apar ca urmași ai unor indivizi sănătoși.

În bolile **dominante legate de cromozomul X** bărbații afectați transmit boala la toate fiicele dar la nici un fiu, iar mamele afectate căsătorite cu bărbați sănătoși transmit boala la jumătate din fiice și jumătate din băieți.

În cazul **bolilor recesive legate de cromozomul X** bărbații sunt afectați de boală dar nu o transmit fiilor lor care rămân sănătoși dar transmit fiicelor lor (care și ele rămân sănătoase) *capacitatea* de a transmite boala. Acestea însă nu o transmit decât fiilor lor nu și fiicelor. În aceste boli *așadar numai bărbații sunt bolnavi* cu extrem de rare excepții când și tatăl și mama sunt purtători ai genei nefaste și o pot transmite și fiicelor lor (care sunt astfel homozigote cu gene recesive).

Connor și colab. insistă asupra depistării unor **dismorfii fizice** care însoțesc unele afecțiuni genetice psihiatrice. Ele se referă la devieri de la indicatorii normali utilizați în antropologia fizică (înălțimea, greutate, circumferința toracică sau abdominală dimensiunile și forma craniului, dimensiunile și forma masivului facial, distanța dintre pupile, mărimea și forma urechii, implantarea dinților sau părului, starea bolții palatine, etc).

Depistarea unei boli genetice psihiatrice cu ajutorul dismorfiilor fizice se poate face de multe ori începând de la noii născuți dar și prenatal pe baza imaginilor obținute prin ecografie.

Aceste dismorfii sunt de obicei grupate în ansambluri (sindroame) specifice

Utilă este și determinarea **tipului constituțional** folosind una din clasificările acceptate. În acest sens se cunosc corelațiile dintre anumite tipuri constituționale și anumite trăsături de personalitate sau temperamente ca și cu anumite afecțiuni psihice ,aspect asupra căruia au insistat unii psihiatri celebri ca E.Kretschmer sau K.Jaspers. De asemenea se știe că în determinarea tipului constituțional (tipului somatic) există o importantă determinare ereditară.

La acestea trebuie adăugate **dermatoglifele** deși examinarea amprentelor digitale este mai mult decât neglijată de clinicieni. S-au putut identifica aspecte caracteristice pentru unele afecțiuni determinate de alterații cromozomiale, care pot fi utile pentru precizarea diagnosticului (Shiono; Țarcă). Deși s-au descris aspecte caracteristice ele nu au fost și nu sunt folosite decât în cadrul unor cercetări de specialitate.

Evident că diagnosticarea bolilor psihice ereditare ca de altfel a tuturor bolilor implică, în primul rând, identificarea **semnelor clinice** și **paraclinice** (date de laborator - în special cele biochimice -, imagistice etc.) și a cunoașterii temeinice a tabloului clinic și paraclinic al diferitelor boli pentru a stabili diagnosticul pozitiv și a celui diferențial în fiecare caz.

În unele cazuri este nevoie de confirmări **biopsice cerebrale** care ridică însă unele probleme de bioetică, iar în altele de confirmări prin examinarea **cariotipului** sau chiar a organizării **ADN-ului**.

Bolile psihice cu cea mai evidentă determinare genetică sunt **debilitățile mentale** (oligofreniile) caracterizate printr-o diminuare semnificativă a I.Q.-ului. (sub 70 pe scala lui Wechsler) instalată înainte de vârsta de 18 ani. Se întâlnesc la 1-3% din populație. Se însoțesc de multe ori de dezordine emoționale și tulburări de comportament în general adaptativ .

Deficiențele cognitive pot fi de trei grade: *ușoară, mijlocie* (imbecilitate) sau *gravă* (idiotenie). Acestea li se adaugă de obicei *elemente somatice* :dismorfii (ale corpului,

capului, dinților etc) suferința altor organe, modificări biochimice etc. care realizează tablouri clinice somatice caracteristice ce permit diagnosticul diferitelor sindroame. Diagnosticul etiopatogenic precis nu se pune în general decât în 25% din cazuri.

Unele debilități mintale se datorează unor **aneuploidii** printre care cele mai frecvente sunt **trisomiile**, totale (când unul din cromozomi este triplu), sau parțiale (când la o pereche de cromozomi se află alăturat încă un braț cromozomial). Ele pot fi autosomale sau gonosomale (interesând sex cromozomii).

Așa cum am mai spus cea mai frecventă **trisomie autosomală** este cea a cromozomului 21 care se exprimă prin **sindromul Down**, una din cele mai frecvente retardări mentale ce apare la 1/1500 de nașteri la mamele de sub 30 de ani și ajunge la 1/40 de nașteri la mamele de peste 45 de ani. Circa 70% din cazuri se datorează mamei (anomalie ovocitară).

La acesta se mai adaugă trisomiile 18 (sindrom Edwards) și 13 (sindrom Platau).

În literatura de specialitate se mai găsesc citate trisomiile 14, 15 și 16 și trisomiile parțiale 3, 8, 9, 10 și 12, care toate sunt foarte rare. Majoritatea acestor trisomii sunt letale și determină avorturi.

Când supraviețuiesc toate trisomiile amintite se însoțesc de deficite cognitive de grade diferite și de dismorfii somatice (stigmatice anatomice) uneori foarte caracteristice.

Interesante - mai ales pentru psihologi - sunt și **trisomiile cromozomilor sexuali** trisomia **XXX** cea mai frecventă (femeie triplu X sau metafemeie uneori chiar tetrasomică **XXXX** sau pentasomică **XXXXX**), **XXY** (sindromul Klinefelter, bărbați în general sterili) și trisomia **YY** (sindromul Jacob). Când supraviețuiesc acestea se manifestă de multe ori prin deficite mintale ușoare, de obicei dificultăți de învățare și de limbaj. Prezintă uneori stigmatice morfologice, de obicei discrete. Diagnosticul *cert* nu este posibil decât prin examinarea cariotipului. De multe ori acești bolnavi trec prin viață fără să știe că sunt suferinzi. Fac uneori apel la medici, dar mai ales la psihologi și educatori specializați.

Acestor sindroame trebuie să le alăturăm și sindromul Turner (**X0** sau **monosomia X**) ce apare la circa 1/2500 de fete născute și care se manifestă prin ușor deficit cognitiv, infantilism, amenoree și sterilitate, gât gros, edeme ale mâinilor și picioarelor, toracele aplătat, fața triunghiulară, părul implantat foarte jos și sunt de talie mică.

Cromozomul X conține un număr foarte mare de locuri a căror alterare se exprimă prin câte un sindrom din care face parte debilitatea (retardația) mentală (**retardație mentală linkată de cromozomul X** - RMLX). Dintre acestea, 17 generează deficiențe cognitive grave sau foarte grave printre care **sindromul X fragil (FRAXA)** determinat de gena RPS6KA3; 8 determină deficiențe cognitive ușoare sau foarte ușoare și 13 diferite grade de deficiențe mentale nespecifice (L. Gavrilă).

Sunt și alte boli genetice cu deteriorări cognitive care se datorează **alterărilor punctuale** ale unor gene bine precizate. Acestea determină sinteza unor compuși anormali sau excesul unor molecule normale ce produc deteriorări celulare (și ale neuronilor) care la rândul lor duc la constituirea unor boli cu **defecte metabolice** ce se manifestă prin dismorfii anatomice caracteristice și deficiențe cognitive. Acestea pot fi extrem de grave mergând până la idioție sau tulburări de comportament grave ca automutilarea (mai ales în cadrul sindromului Lesch Nyhan) sau manifestări agresive foarte violente. Alteori acestea pot fi foarte ușoare. Adesea găsim și aspecte de autism. În multe din ele coexistă sindroame neurologice grave. Multe din ele nu supraviețuiesc primelor luni sau ani de viață:

Principalele sindroame cunoscute sunt:

1. **Galactozemia** autosomal recesivă determinată de cromozomii 1(deficiență de galactoz epimerază),9(deficiență de galactoztransferază) și 17(deficiență de galactozkinază) acumulare de galactoză cu efecte destructive
2. **Fenilketonuria** autosomal recesivă pricinuită de cromozomul 12(exces de fenilalanină)
3. **Sindromul Hunter** recesivă legată de cromozomul X(sinteză de mucopolisaharide)
4. **Sindromul Hurler** autosomal recesivă determinată de cromozom 4 (sinteză de mucopolisaharide)
5. **Sindromul Sanfilippo** autosomal recesiv produsă de cromozomii 8,12,16 (sinteză de mucopolisaharide)
6. **Leucodistrofia metacromatică** autosomal recesivă (deficiență de arylsulfatază ce duce la acumulare de sulfatide ce distrug tecile de mielină) și se datorează cromozomului 22
7. **Adrenoleucodistrofia** recesiv legat de cromozomul X(sintetizează lanțuri foarte lungi de acizi grași)
8. **Sindromul Lesch-Nyham** recesiv legat de cromozomul X (exces de acid uric)
9. **Sindromul Rett** recesiv legat de cromozomul X (sintetizează proteinele MECP1 și MECP2)
10. **Scleroza tuberoasă** autosomală dominantă determinată de cromozomul 9(sintetizează hamartina)și de cromozomul 16 (sintetizează tuberina)
11. **Idioțenia amaurotică Tay Sachs** autosomal recesivă pricinuită de cromozomul 15 (deficiența unei hexaminidaze care duce la acumularea de ganglioizide).Se întâlnește la evreii askenazi (printr-un efect de fondator)

Lista de mai sus nu cuprinde toate afecțiunile genetice ce produc tulburări cognitive prin modificări metabolice. Ele sunt mult mai numeroase(L-Gavrilă)dar excepțional de rare.

O boală genetică mai stranie determinată de delețiunea unei porțiuni din brațul scurt al cromozomului 5 este **sindromul „Cri du chat”**(sindromul Lejeune sau 5p minus).Genele responsabile sunt SEMASA(care sintetizează semaphorina), CTNND2(care sintetizează delta catenina) și auxiliar gena hTERT(ce sintetizează telomerase revers transcriptaza) toate proteine esențiale pentru dezvoltarea sistemului nervos. Afecțiunea a fost descrisă în 1963 de Lejeune și col.și este foarte rară (circa 1/50.000 de nașteri). Se manifestă printre altele printrun deficit cognitiv moderat,tulburări de înghițit, de limbaj și de comportament,dismorfii și ceea ce este caracteristic copilul scoate tot timpul un *țipăt* care imită mieunatul pisicii.

Una din deteriorările psihice pricinuită de tulburări de organogeneză cerebrală este **autismul** (de la **aunoț** = autos=singur)

Autismul este o deteriorare definitivă (care nu se remite niciodată)ce începe din primele luni sau după vârsta de trei ani când este cunoscut sub numele de sindromul lui Asperger. Identificarea acestei afecțiuni (sau grupe de afecțiuni ce constituie „spectrul autismului”)se datorează lui H.Asperger (1938)și mai ales lui Leo Kanner(1943)iar recunoașterea de către comunitatea medicală s-a făcut începând din 1960.Are o prevalență de 0,1-0,2%(după unii chiar de 0,6%).Băieții sunt afectați de patru ori mai mult decât fetele.

Se caracterizează prin tulburări comportamentale și grave deficiențe de integrare în societate cu tendință marcată spre izolare determinate în mod dominant printr-un deficit de

comunicare atât prin limbajele oral și scris cât și prin cel corporal(non verbal). Se comportă ca niște extraterestri pripășiți în lumea noastră pe care nu o înțeleg și cu care nu pot avea contacte. La acestea se adaugă un comportament repetitiv (uneori stereotipat), ritualistic, uneori compulsiv, și nu arareori agresiv. Funcțiile lor cognitive sunt bine conservate ajungând uneori la performanțe de vârf. Se cunosc savanți autiști și se vorbește de o cultură autistă. Foarte rar prezintă crize de epilepsie.

Mecanismul de bază este puțin cunoscut. După unii autori e vorba de alterări ale conectivității rețelelor neuronale (prin neuroni prea mulți ce duc la o hiperconectivitate, alterări ale migrației neuronale în cursul organogenezei cerebrale, ormarea anormală de sinapse și spini și o lipsă de echilibru între sistemele excitatorii și cele inhibitorii). După alții(Iacobono și Dapretto) este vorba de o deficiență a sistemului neuronilor oglindă(„mirror neurons”).

Autismul este una din bolile cu cea mai puternică transmisie ereditară. La gemenii univitelini riscul se apropie de 90% iar la rudele de gradul II prevalența este de 100 de ori mai mare decât în populația obișnuită. Transmiterea ereditară este autosomală (nu este legată de cromozomul X) dar nu urmează legile mendeliene căci este determinată de un grup de gene(poligenică). De altfel precizarea transmiterii ereditare este extrem de dificilă de oarece autiștii în izolarea lor nu au viață sexuală și ca atare nu au urmași. Cele mai multe cazuri se datorează unor mutații sporadice(de novo)apărute în cursul meiozei gameților parentali.

Cercetările de genetică citologică și moleculară au putut identifica mai multe locuri implicate în autism. S-au găsit frecvent anomalii ale brațului lung al cromozomului 15(s-a vorbit de un fenotip autistic specific cromozomului 15). S-au descris aberații cromozomiale de tipul deleției ,inversării și mai ales **duplicării** unor fragmente cromozomiale.(Sebat și col.). Printre genele candidate se află FOXP2(implicată în limbaj), RAY1/ST7, IMMP2L și RELN de pe brațul lung al cromozomului 7, gena 5-HTT de pe brațul lung al cromozomului 17, gena receptorului GABA și UBE3A de pe brațul lung al cromozomului 15 și gena pentru receptorul de oxitocină de pe brațul scurt al cromozomului 3(Muhle.R și col).

Legată de genetica bolilor organice cerebrale este problema caracterului ereditar și a determinării genetice a epilepsiilor, căci aproape toate afecțiunile menționate mai sus se pot manifesta și prin diferite forme de crize de epilepsie(crize comițiale).

De la început trebuie să precizăm că **epilepsiile nu sunt boli** ci manifestări clinice și electroencefalografice ce pot fi determinate de diferite boli. De aceea ereditabilitatea și determinarea genetică a epilepsiilor se referă în general la cele ale bolilor ce se manifestă prin crize epileptice. Aspectul dramatic a ridicat încă de mult problema transmiterii ereditare a epilepsiilor ca atare.

Cauzele epilepsiilor sunt multiple nu numai genetice. Dintre cele non genetice la copii predomină epilepsiile congenitale și prin tulburări de dezvoltare, iar la bătrâni cele prin tumori și accidente vasculare, în timp ce epilepsiile posttraumatice și de origine infecțioasă se întâlnesc în mod egal la toate vârstele. Există cazuri în care etiologia nu poate fi precizată și care sunt etichetate drept epilepsii esențiale sau idiopatice.

Din analiza datelor publicate rezultă că epilepsiile au o prevalență de 5-9 la 1000 de locuitori și o incidență de circa 50 la 100.000 de locuitori ceea ce arată importanța acestor manifestări patologice.

În ceea ce privește caracterul ereditar al epilepsiilor s-a ajuns la unele concluzii interesante.

La rudele apropiate(de grad I-III)ale unui bolnav de epilepsie generalizată riscul de a avea

epilepsie este de patru ori mai mare decât în populația obișnuită, iar la cele ale unui bolnav cu epilepsie localizată de două ori mai mare.

Într-o familie cu mai mulți epileptici aceștia prezintă același tip de crize (generalizate sau localizate) în două treimi din cazuri. Cele de mai sus sugerează că fiecare din cele două tipuri de crize are determinarea ei genetică proprie.

Efectele factorilor genetici în epilepsii descresc cu vârsta și în general numai sunt prezente *după 35 de ani*.

Copii unui bolnav de epilepsie esențială au un risc de 12% de a avea epilepsie.

Modelul transmisiei ereditare este foarte complex și nu respectă riguros legile mendeliene așa că nu se poate face nici o prezicere.

Unele determinări genetice nu generează crize ci doar o susceptibilitate mai mare de a face crize.

Cert este că nu toate epilepsiile au o bază genetică, și că nu toți purtătorii de gene ale epilepsiilor prezintă crize. De asemenea multe epilepsii au o determinare poligenică.

Nu există o relație univocă între o genă și tipul de crize pe care-l determină. O anumită genă poate în familii diferite să determine crize diferite, și un anumit tip de crize poate fi determinat de gene diferite.

Cele mai cunoscute determinări genetice sunt redate în tabelul de mai jos (bazat în special pe cercetările Universității Columbia din New York)

SINDROMUL	GENA	CROMOZOMUL
Crize neonatale benigne	KCNQ2 KCNO3	20q 8q
Absente epileptice infantile	GABRG2	5q
Epilepsie mioclonică juvenilă autosomal dominantă	GABRA1 EFHC1 EJM1 CHRNA7	5q 6p 6p 15q
Epilepsie generalizată esențială autosomal dominantă	CNCL2	2q
Epilepsie generalizată cu crize febrile	SCN1B SCN1A SCN2A GABRG2	19q 2q 2q 5q
Epilepsie de lob frontal nocturnă autosomal dominantă	CHNRA4 CHNRB2	20q 1q
Epilepsie localizată autosomal dominantă cu manifestări auditive	LGII	10q

Reamintim că aproape toate debilitățile mentale determinate genetic menționate mai sus în acest capitol se însoțesc de diferite forme de crize epileptice.

Din cele de mai sus rezultă caracterul ereditar al unor cazuri de epilepsie și ca atare determinarea lor genetică. De asemenea am văzut că în unele forme s-au putut determina genele responsabile. Aspectele ereditare ale epilepsiilor nu sunt însă încă elucidate complet.

Una din cele mai triste categorii de boli psihiatrice este cea a degradărilor cognitive ce

apar la adulți dar mai ales la vârstnici reunite sub numele de **demențe**. Sunt afecțiuni grave infirmizante, cu o incidență ce crește odată cu vârsta de la circa 1,4% la 65 de ani la 23% la cei de peste 80 de ani cu o medie de 5,6% la bărbați și de 7% la femei pentru toată populația de peste 65 de ani. Sub 60 de ani demențele sunt foarte rare, iar peste 90 de ani se pare că prevalența lor scade.

Sunt **boli cronice** lent progresive ce încep prin mici tulburări de memorie, însoțite uneori de stări depresive și care ajung treptat (în general după 2-5 ani) la o totală dezorganizare cognitivă (apalie = lipsă de cortex cerebral), bolnavul având doar o viață vegetativă însoțită deseori de manifestări neurologice (de cele mai multe ori de tip motor). Pe parcursul evoluției lor bolnavii suferind de demență pot prezenta tulburări agnostice, apraxice și mai ales afazice care se agravează treptat realizând dese ori sindromul AAA (afazie apraxie agnozie). Din tabloul clinic al demențelor fac parte tulburările de memorie (cele mai precoce) însoțite curând de dezorientări în timp și spațiu, tulburări de atenție, scăderea capacității de a rezolva problemele (măsurabile prin teste speciale) tulburări de comportament (acțiuni antisociale, stări de agitație, agresivitate, fugi etc.) și de comunicare la care se pot adăuga disomnii (insomnii, somnolență excesivă sau inversarea ritmului veghe-somn). În fazele mai înaintate apare și lipsa de control a sfincterelor cu pierderi de urină sau/și de materii fecale. Nu există un tablou șablon căci demențele realizează aspecte clinice foarte variate atât din punctul de vedere al intensității diferitelor simptome cât și al cronologiei lor (momentul când apar, rapiditatea cu care evoluează felul cum se succed etc.).

Un tablou clinic asemănător este realizat de confuzia mentală, dar aceasta este acută de scurtă durată și în general reversibilă.

Demențele sunt determinate de **leziuni organice**, (degenerări și depopulări neuronale, proliferări nevroglice, leziuni microscopice specifice etc.). Când sunt mai avansate se însoțesc de imagini (tomografice sau prin rezonanță magnetică) de atrofie corticală și dilatare ventriculară. Traseele electroencefalografice sunt de cele mai multe ori modificate (unde lente, aspecte de crize epileptice etc.).

În funcție de ponderea distribuției leziunilor se descriu demențe **corticale** și **subcorticale**.

Demențele nu sunt boli propriu zise ci sindroame ce pot fi determinate de diferite afectări patologice ale encefalului. Din cele 10 cauze ale bolilor psihice pe care le-am enunțat la începutul acestui capitol, toate în afară de stress și de malformațiile congenitale pot determina sindroame demențiale.

Pe noi aici ne preocupă doar demențele de tip degenerativ care au o **determinare genetică**. Ele prezintă un interes teoretic deosebit căci genele patologice se manifestă mult, uneori foarte mult *mai târziu* în viață iar momentul activării lor este și el determinat genetic. De aceea demențele sunt considerate afecțiuni predominant geriatrice. (Arseni, Bălăceanu Stolnici și Nica).

Demențele non degenerative sunt mult mai rare și foarte multe din ele sunt reversibile căci e vorba de afecțiuni psihoorganice determinate de cauze epigenetice ce pot fi în general înlăturate. Printre aceste demențe nondegenerative se află și cele **vasculare** (arteriosclerotice sau arteritice) la care lezările vaselor poligonului lui Willis (boala Moyamoya), a arterelor mari ale encefalului, dar mai ales a vaselor mici duc prin infarcte multiple la dezorganizări ale emisferelor cerebrale (corticale și/sau subcorticale). Demențele arteriopatice ridică problema determinării genetice și a caracterului ereditar al bolilor vasculare care deși este importantă nu intră în tematica acestei lucrări. Aceste demențe vasculare au o prevalență de 1,5 - 2,2%. Ele se situează pe locul

doi ca frecvență printre demențe după boala lui Alzheimer. Reprezintă 20 - 40% din totalul demențelor.

A) Demențele degenerative de tip cortical sunt :

1. Boala lui Alzheimer
2. Demența cu corpusculi Lewis
3. Demența lobară frontotemporală

B) Demențele degenerative subcorticale sunt :

1. Boala lui Huntington
2. Boala lui Steele-Richardson-Olszewski
3. Demențele din cursul unor boli degenerative neuronale
 - a) Boala lui Parkinson
 - b) Atrofiile cerebeloase
 - c) Boala de neuron motor
 - d) Boala Shy-Drager

Boala lui Alzheimer este cea mai frecventă formă de demență cu o prevalență de 2% sub 65 de ani care ajunge la 6% în jurul vârstei de 75 de ani ca să sară la 20% la cei de peste 85 de ani. Este o adevărată "plagă" pentru geriatrie. Reprezintă aproape 60 - 75% din totalul cazurilor de demență.

Tabloul ei clinic este cel al tuturor demențelor fără a avea ceva special. Este caracterizată prin leziunile microscopice ce stau la baza ei. Avem două tipuri de leziuni:

A) **Plăcile senile** sunt depozite extracelulare de amiloid de circa 50 pm ce conțin resturi neuronale degenerate, celule nevroglice și microgliale. Au fost descrise prima dată în 1892 de către Bloq și Marinescu și se găsesc la marii vârstnici normali în număr foarte mic. În 1906 Alois Alzheimer a stabilit legătura dintre prezența în *număr mare* a acestor plăci și boala care-i poartă numele.

Aceste plăci se datorează degradării unei proteine precursoră normale de amiloid (APP) care suferă o deformare și fragmentare ce duce la apariția unor proteine mici numite **beta amiloid** (A β proteine) care sunt neurotoxice și produc depopularea neuronală.

B) **Degenerarea neurofibrilară** este o degradare a neurotubulilor din neuroni a căror structură numai este asigurată de **proteina tau** care în boala lui Alzheimer este hiperfosforilată. Tubulii degradați se adună în mănunchiuri fibrilare („tangles”) caracteristice descrise prima dată de Alzheimer.

Cercetările de genetică moleculară au precizat:

A) Degradarea APP (proteinei precursoră a amiloidului) este în cazul formelor precoce de B. Alzheimer (b.A) rezultatul unei mutații la nivelul a trei gene: gena **APP** de pe brațul cromozomului 21, gena **PSEN1** de pe brațul lung al cromozomului 14 (în cazurile de b.A autosomal dominantă sau FAD) și gena **PSEN2** de pe brațul lung al cromozomului 1 (ultimele două fiind implicate în sinteza presenilinei o proteină ce joacă un rol în determinarea b.A). O altă genă implicată în apariția b.A este gena **APOE4** de pe brațul lung al cromozomului 19 care intervine în cazurile tardive prin intermediul unei apolipoproteine ce determină acumularea de beta amiloid în țesutul nervos și care este considerată de mulți drept gena cea mai importantă implicată în patogeneza b.A.

B) Proteinele tau depinde de o genă **tau** de pe brațul lung al cromozomului 17. Mutațiile

acestei gene duc la alterări ale proteinelor tau care sunt responsabile de mai multe boli degenerative ale sistemului nervos(tauopatii) printre care și b.A.

Majoritatea cazurilor de b.A sunt spontane și rezultă dintr-o mutație în cursul meiozei de la unul din părinți. Numai o minoritate rezultă din transmisiunea ereditară a mutație responsabile care se face din nefericire autosomal dominant. Această transmisiune este posibilă deoarece boala apare târziu așa că pacientul are timpul să procreeze.

Demența cu corpi Lewy este a treia demență ca frecvență după b.A și demențele vasculare ea reprezentând 10-15 % din totalul demențelor.

Clinic nu diferă de celelalte demențe de cât prin frecvența asociere cu manifestări parkinsoniene (complexul demență - boala Parkinson). A fost identificată de abia în 1996.

Caracteristică este prezența corpusculilor lui Lewy în neuronii corticali, corpii striati și trunchiul cerebral care au fost descriși prima oară de Fr Lewy în b.Parkinson (1912). Sunt niște incluziuni sferice eosinofile intraneuronale formate din filamente de alfa -sinucleină.

Demența cu corpi Lewy este rezultatul unor mutații la nivelul genei SNCA de pe brațul lung al cromozomului 4 (A53T,A30P) implicată în sinteza alfa sinucleinei. Mutații ale acestei gene sunt responsabile și de formele ereditare de b.Parkinson .

Mutația apare sporadic dar odată apărută se transmite autosomal dominant.

Demența frontotemporală cunoscută și sub numele de boala lui Pick este determinată de o afectare degenerativă a lobului frontal și temporal la nivelul cărora se găsește o atrofie corticală cu depopulare de neuroni,cu prezența unor balonizări neuronale și a unor incluziuni(corpii lui Pick)formate din proteine tau colorabile cu argint(corpusculi argintofili). Se datorează unei mutații la nivelul genei MAPT(„microtubule associated protei tau”) de pe brațul lung al cromozomului 17.După cum se vede este o tauopatie. Această mutație odată produsă se transmite autosomal dominant.

Tot printre tauopatiile genetice trebuie inclus și **sindromul Steel- Richardson- Olszewski** sau „paralizia progresivă supranucleară”ce apare foarte rar tot ca urmare a unei mutații a genei proteinei tau de pe cromozomul 17.Este o boala ce se manifesta printr-o dementa progresiva,un sindrom neuromotor de tip parkinsonian sau/și pseudobulbar și o paralizie a mișcărilor conjugate ale globilor oculari.

Coreea Huntington(coreea cronică)este o forma gravă de demență care se însoțește de un sindrom motor extrapiramidal numit coree caracterizat prin mișcări rapide neregulate ilogice ale membrelor,numeroase grimase și un mers dansant.

Substratul genetic al bolii lui Huntington este cunoscut din 1993.Este vorba de o mutație a **genei IT15** de pe ramura mică a cromozomului 4.Această genă în loc să mai sintetizeze proteina denumită **huntingtină** prezintă în celulele sistemului nervos,secretă o proteină diferită mutantă mhuntingtina toxică pentru neuroni .Aceasta determină distrugerea neuronilor corticali dar mai ale celor de la nivelul nucleului caudat și a putamenului și într-o mică măsură a globului palid. Această mutație se produce sporadic dar odată prezentă se transmite autosomal dominant. De asemenea aceasta genă are o mare penetranță ceea ce o face atât de primejdioasă.

Gena afectată cuprinde un codon CAG(Citozină,-Adenină Guanidină) situat la capătul 5' al ADN-ului care se găsește în mod normal **repetat** de 7-35 de ori. Când repetările acestui codon (acestei triplete) sunt de peste 36 de ori apare boala. Cu cât repetările sunt mai numeroase(pot ajunge și la 100) boala apare mai devreme și este mai gravă.

Transmiterea este autosomală dominantă dar este mai complicată deoarece în cursul

transferului genomului de la o generație la alta numărul repetărilor tripletei CAG se poate schimba (în plus sau în minus)cu consecințele respective asupra tabloului clinic. De asemenea aceasta genă este supusă uneori procesului de amprentare genetică care poate să o anuleze.

Acestea sunt principalele dezordini psihiatrice cu o baza organică bine precizată care au o determinare genetică stabilită.



1.3. Rezumat

În capitolele precedente am văzut că bioconstrucția și funcționarea creierului ca și manifestările psihice normale au o determinare genetică certă. De aceea nu trebuie să ne surprindă că și în cazul patologiei mentale găsim o importantă implicare genetică

Bolile psihice pot fi determinate de:

- *Malformații congenitale*
- *Traumatisme fizice*
- *Infecții (virale,microbiene,fungice sau parazitare)*
- *Intoxicații (accidentale,voluntare sau medicamentoase)*
- *Tulburări circulatorii (ischemice sau hemoragice)*
- *Tumori(benigne dar mai ales maligne)*
- *Dereglări imunologice*
- *Dereglări metabolice sau hormonale*
- *Traumatismepsihice(stress și altele*
- *Determinări genetice(ereditare sau non-ereditare).*



- 1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Determinările genetice ale bolilor se pot datora unor:

- a) Mutații ce afectează o singură genă;
- b) Mutații ce afectează mai multe gene(poligenice);
- c) Determinări genetice.

Capitolul XII. Genetica psihiatrică (II)



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la genetica psihiatrică

II

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Determinarea genetică a bolilor psihice non-organice este mult mai dificil de stabilit din cauza numeroaselor confuzii ce se întâlnesc încă în legătură cu definirea și clasificarea diferitelor entități nosologice. Aceste afecțiuni se manifestă în domeniul complex al *simptomelor* și *sindroamelor* mentale și sunt lipsite -spre deosebire de bolile psihice organice - de dimensiunea morfologică macroscopică sau microscopică ce facilitează identificarea și taxonomia bolilor în general.

Domeniul cel mai sensibil este cel al **psihozelor** în cursul cărora se realizează dezordini profunde ale funcțiilor cognitive și afective cu alterări ale personalității. La sfârșitul secolului XIX(1899) marele psihiatru german Emil Kraepelin (1856- 1926) (a cărui faimă a fost mult timp eclipsată de notorietatea lui S.Freud) a definit în cadrul psihozelor două clase :schizofreniile (pe care le numea demență precoce) și psihozele afective și a precizat chiar că fiecare din ele se transmite ereditar în mod diferit .Această diviziune domină și psihiatria zilelor noastre.

Una din cele mai grave forme de psihoze(sau alienări mentale)este **schizophrenia** (sau mai corect schizofreniile) denumire propusă în 1907 de marele psihiatru elvețian Eugen Bleuler,denumire ce provine din cuvintele grecești **z^hiv**(schizein=a scinda)și **ps^h**(fren=suflet).

Este o boala ce se manifestă în general la tineri și adulți și care are o prevalență de 1%.

Boala provoacă o deteriorare a funcțiilor psihice(în special o scindare în domeniul mecanismelor cognitive) cu evoluție cronică și cu o simptomatologie complexă ce realizează patru tipuri clinice clasice :

forma simplă,

forma hebefrenică

forma catatonică și forma paranoidă

Se pare că aceste forme nu au determinări genetice unitare căci riscul de a se transmite ereditar este mai mare în formele hebefrenică și catatonică decât în celelalte două (L.Gavrilă)

Cu toate acestea așa cum au susținut Kraepelin și apoi Bleuler toate aparțin unei aceleiași boli doar cu o simptomatologie foarte variabilă care are totuși un nucleu de simptome comun pe care Kurt Schneider le-a numit simptome de prim rang.

Deși boala este psihică s-au găsit unele aspecte imagistice (ventriculii cerebrali mai mari,modificări morfologice la nivelul hipocampusului,lobilor frontali și temporali)care sugerează o determinare neurobiologică.

Studiile efectuate pe stabilirea arborilor genealogici, ca și cele asupra gemenilor uni și bivitelini și a copiilor adoptați au arătat incontestabil **caracterul ereditar al schizofreniilor**. Riscul de recurență la rudele de gradul I este de 10-15 %,iar la cele de gradul II este de 3%,la gemenii univitelini este de 48 - 60%, iar când ambii părinți au schizofrenie este de 45%. Din aceste cifre rezultă că determinarea schizofreniilor **nu este exclusiv genetică** ci că intervin și o serie importantă de factori epigenetici din mediul ambiant ,mai ales cel sociocultural și educațional.

Studiile de genetică moleculară au arătat că schizofreniile au o determinare **poligenică** După Tom Noble (2004) ar fi 153 de gene ceea ce complică patternul transmisiei ereditare care este de tip autosomal dominant dar la care legile mendeliene sunt perturbate. De asemenea s-a

constatat fenomenul de anticipare (gravitatea manifestărilor clinice crește odată cu succesiunea generațiilor).

Cercetările lui Maziade și col(1995-1997) citate într-un raport al Universității Princeton au precizat că genele responsabile pentru schizofrenii se află pe cromozomii **6**(brațul scurt), **11**(brațul lung) și **22**(brațul lung). În ultimul caz e vorba de gena **hSKCa3** care este interesantă căci conține ca și în cazul bolii lui Huntington tripleta CAG repetitivă care prin numărul repetărilor determină precocitate și gravitate bolii.

Amintim că Basset și col.au stabilit o relație între o deleție a brațului lung al cromozomului 22 (22qDS) și unele forme de schizofrenie.

Sunt o serie de cercetători care atribuie un rol în determinarea schizofreniilor unor gene implicate în sinteza a neuregulinei, disbilinei, dopaminei, a receptorilor pentru dopamina, a catecol-orto-meta-transferazei, a receptorilor pentru asparagi și glutamați.

Existența acestor gene vine în sprijinul teoriilor care atribuie schizofreniile unor disfuncții la nivelul sistemului **dopaminergic** (mai ales la nivelul căilor mesolimbice) și a celui **glutaminergic** (în special o diminuare a receptorilor NMDA).

Un studiu metaanalitic a lui Sullivan a arătat că datele disponibile până acum nu pot permite stabilirea unui inventar cert și complet al genelor implicate în schizofrenii. Este nevoie de un număr mult mai mare de cazuri pentru a se putea ajunge la concluzii cu adevărat fiabile. Aceasta însă nu exclude caracterul ereditar al acestei boli teribile care este confirmat.

Cealaltă importantă dezordine psihotică este **psihoza maniaco-depresivă** sau **psihoza bipolară** denumită uneori **psihoză afectivă**.

Este o afecțiune mentală ce se prezintă cu grade de intensitate variabile (uneori de o gravitate excepțională), evoluează discontinuu sub forma de episoade, este sensibilă la unele tratamente și are o prevalență de 1%. La rudele de gradul I riscul ajunge la 10%, la gemenii dizigoți este de 25% iar la cei monoziigoți fie că sunt crescuți împreună fie că sunt crescuți separat ajunge la 65-79% (Vogel și Motulsky). Două treimi din bolnavii cu psihoză bipolară au cel puțin o rudă ce suferă de această boală ceea ce arată limpede **caracterul ereditar** al bolii.

Se manifestă sub 3 forme:

- 1 episoade depresive
- 2 episoade maniacale sau hipomaniacale și
- 3 episoade mixte

Caracterul ereditar al PMD este cunoscut de multă vreme căci se cunosc familii care prezintă numeroase cazuri în sânul lor. La noi în țară încă din 1989 Maria Grigoriu Serbănescu s-a ocupat de genetica PMD și a insistat asupra fenomenului de *anticipare*. Transmiterea este **autosomală dominantă** (deși sunt cercetări care indică și existența unei determinări genetice legate de cromozomul X). Determinarea este poligenică (se pare că sunt implicate 19 gene) ceea ce creează unele confuzii. Printre cromozomii implicați au fost 2p, 3q, 4p, 6q, 8q, 12q, 16p, 17q, 21q și Xq(L Gavrilă). Una din cele mai importante gene implicate în PMD este GRK3 (de pe cromozomul 22q) care ar fi responsabilă de 10% din cazurile de PMD (Barret și col). Este implicată în metabolismul dopaminei și în activitatea receptorilor adrenergici. Cele mai importante gene sunt BDNF și DAOA. De asemenea gena ce codează triptofan hidrolaza 2 (ce sintetizează serotonina)

Strâns legată de aspectele ereditare ale PMD este problema caracterului ereditar al **suicidului** căci se cunosc familii de sinucigași. Riscul de suicid este de două ori și jumătate mai mare la membrii unei familii în care a fost un sinucigaș. Uneori și modul de sinucidere are

caracter ereditar S-a constatat însă că depresia și sinuciderea au determinări genetice diferite, dar care când se cumulează duc la o considerabilă creștere a riscului suicidal (Ping Qin).

Suicidul, sau tendința la suicid par să fie determinate de o scădere a nivelului de serotonină, iar aceasta s-ar datora unei mutații la nivelul genei **HTR2A** de pe brațul lung al cromozomului 13 ce este implicată în sinteza receptorilor 5-HT₂ pentru serotonină (Du, Bakisch și col.). ca și genele TPH1 (a triptofan hidroxilazei 1) și gena HTTLPR a transportorului de serotonină (B. Bondy, A. Buettner și P. Zill)

După cum se vede substratul neurobiologic și determinarea genetică a PMD sunt certe. Nu trebuie însă să uităm că factorii de mediu (ecosistemul dar mai ales mediul sociocultural) au un rol foarte mare.

În cadrul dezordinilor psihotice alături de schizofrenii și de PMD sunt cuprinse și **delirurile cronice**, care se găsesc sub două variante.

1 Paranoia

2 Parafrania

Paranoia (de la **napa** = para = alături și **voug** = nous = înțelepciune) este o afecțiune extrem de rară care se manifestă printr-un *delir cronic, sistematizat, nehalucinatoriu*, ce se instalează insidios, de cauză internă, cu păstrarea ordinei, coerenței și clarității în gândire, voință și acțiune” (Kraepelin). În cursul ei bolnavul **rămâne în real** pe care doar îl interpretează în sensul delirului său. Psihismul său se caracterizează prin suspiciune, orgoliu, agresivitate, rigiditate psihică și false judecăți (Genil Perrin citat după Romilă) iar delirurile pot fi grupate în funcție de tematica lor în deliruri de persecuție, de gelozie, megaloman, erotoman, somatic, mixt sau nespecificat (DSM-IV). Sunt bolnavi ce pot fi primejdioși și care perturbă societatea. Nu există date fiabile cu privire la caracterul ereditar sau la determinarea genetică a paranoiei deși sunt unele relatări privind frecvența mai mare a cazurilor de paranoia în cadrul familiilor în care se găsește un suferind cu aceasta boală decât în populația obișnuită.

Parafrania (de la **napa** = para = alături și (**ppitv** fren suflet) este o afecțiune ce apare mai ales la vârstele mai înaintate, și care se manifestă printr-un delir cronic, mai mult sau mai puțin sistematizat, *cu halucinații* și cu o *incoerență* în gândire (care este paralogică și cu fenomene de automatism mental) și un comportament mai mult sau mai puțin bizar. Parafranicul **nu trăiește în real** ci în lumea imaginară a construcțiilor sale delirante, o lume fantastică, mirifică sau de „science fiction”, suprarrealistă, aproape estetică. Boala are un aspect poetic (Romilă) și bolnavii sunt pitorești, non-violenți.

Parafrania se întâlnește după Kraepelin sub patru forme: sistematică, expansivă, confabulatorie și fantastică destul de greu de diferențiat.

Este o boală a cărei poziție în clasificarea psihozelor este încă nebuloasă. Unii o consideră a fi doar o formă tardivă de schizofrenie, alții o consideră mai apropiată de PMD (Catle și Muray) iar alții o privesc drept o boală distinctă. În aceste condiții este greu de stabilit determinarea ei genetică. Sunt unii care îi atribuie aceleași gene ca cele responsabile de schizofrenie, alții au subliniat rolul genei tau ca în boala lui Alzheimer, iar alții au crezut că este implicat complexul major de histocompatibilitate (HLA în special serotipul HLA B37) de pe cromozomul 6 (pe care ocupă 6 locuri pe ambele brațe).

După cum se vede aspectele ereditare și genetice ale delirurilor cronice sunt încă neclarificate

La un nivel de deteriorare mai redus se situează **dezordinile de personalitate** cândva numite *tulburări de caracter*. E vorba de deteriorări emoționale și comportamentale care imprimă un caracter anormal bolnavilor, fără să existe tulburări cognitive care să permită considerarea lor drept alienați mintal. De aceea acești bolnavi mentali nu se găsesc în spitale. Cu toate acestea au o viață în general chinuită și creează grade diferite de disconfort în jur (în familie, și în general în societate). E vorba de acei psihopați pe care Pritchard la începutul secolului XIX îi numea „moral insanity”. Se caracterizează prin comportamente (în general impulsive) ce se depărtează semnificativ de normele socioculturale, comportamente cristalizate ce nu se schimbă și apar inflexibile în diferitele situații prin care trece bolnavul. Este un domeniu relativ confuz în care Kurt Schneider (1923) a încercat să facă ordine. Nu se prezintă unitar ci sub forme multiple care au fost inventariate de psihiatrii în decursul timpului.

Unele dezordini se caracterizează prin elemente clinice ce aparțin marilor psihoze dar care se află într-o formă atenuată și cum am mai spus fără alterări cognitive majore cum sunt:

13 .Tipul *ciclotimic* (în care regăsim pattern-ul PMD)

14 .Tipul *hipomaniacal* sau hipertimic

15 .Tipul *distimic* sau depresiv

16 . Tipul *schizoid*

17 . Tipul *schizotipal*

18 . Tipul *paranoid*

Determinarea genetică în ceste cazuri este aceeași cu cea din psihozele respective. De asemenea în cadrul arborilor genealogici ai acestor cazuri se întâlnesc deseori cazuri cu psihoze de același tip.

7. Tipul *epileptic* sau epileptoid se manifestă printr-o impulsivitate accentuată uneori agresivă uneori cu un potențial infracțional mergând chiar până la crimă. Există uneori o înclinație spre religiozitate sau misticism.. Caracteristicile sale ereditare și genetice sunt puțin cunoscute

8. Tipul *borderline* (numit astfel de Adolph Stern în 1938 care îl considera situat la limita dintre psihoze și nevroze) sau tipul instabil este destul de răspândit. Are o prevalență de 2% și afectează sexul feminin de trei ori mai mult decât pe cel masculin. E vorba de o instabilitate permanentă afectivă și comportamentală, cu o alterare persistentă a relațiilor cu celelalte persoane pe care când le idealizează când le satanizează. De multe ori îi lipsește simțul eului („sens of self”) și are impresie unui gol motivațional. Trăiește perioade de disociere a personalității sau de depresie în cursul cărora se poate sinucide. Schimbă locurile de muncă, nevestele, localitățile, ajunge prin spitale sau penitenciare.

Cei cu sindrom „borderline” au deficiențe în sistemele acetilcolinergice, GABAergice, noradrenergice și cel al glutamatergicilor, dar mai ales al celui serotoninergic.

Determinarea genetică este puțin evidentă. Aproape toți autorii sunt de acord că e vorba de o tulburare determinată de factori epigenetici socioculturali și mai ales de traume în cursul copilăriei. Cu toate acestea unele studii pe gemeni au arătat că există și un mecanism ereditar (Torgersen).

Mai există tulburări de personalitate care se apropie mai mult de nevroze decât de psihoze ca:

9. Tipul *astenic*

10. Tipul *pasiv-agresiv*

11. Tipul *obsesiv-compulsiv*
12. Tipul *exploziv*
13. Tipul *isteric* sau *istrionic*

În toate acestea nu s-a putut determina caracterul ereditar și nici baza genetică. Este vorba de existența unei susceptibilități (fragilități) moștenite sau sporadice peste care se suprapun determină socioculturale, educative, sau trăirea unor evenimente stressante.

14. Tipul *sociopat* sau *antisocial* este unul din cele mai importante prin prevalența sa și prin impactul profund negativ pe care-l are asupra societății datorită agresivității sale și potențialului său infracțional. Prevalența este de 3% pentru bărbați și de 1% pentru femei. Determinarea genetică a acestor tulburări de personalitate a început să fie susținută încă de Lombroso. Cercetări recente arată că prevalența lor crește la rudele de gradul I la 16 - 31% din bărbați și la 2 - 16 % din femei. Transmiterea ereditară a fost confirmată de Larson și col în 2007. Genele implicate nu sunt încă stabilite. O serie de cercetări au arătat o scădere a serotoninei în lichidul cefalorachidian în cazurile de sociopatie ceea ce indică o participare a genelor implicate în gestionarea sistemului serotoninergic. Una din aceste gene este gena COMT de pe brațul lung al cromozomului 22 (Caspi 2008).

Nu trebuie neglijată și prezența alcoolismului la părinții sociopatiilor.

După cum se vede în cazul dezordinilor de personalitate există o determinare genetică și o transmisie ereditară, dar ea este completată de factorii epigenetici, mai ales de evenimentele din mediul familial în timpul copilăriei și adolescenței.



1.3. Rezumat

Determinarea genetică a bolilor psihice non-organice este mult mai dificil de stabilit din cauza numeroaselor confuzii ce se întâlnesc încă în legătură cu definirea și clasificarea diferitelor entități nosologice. Aceste afecțiuni se manifestă în domeniul complex al *simptomelor și sindroamelor* mentale și sunt lipsite - spre deosebire de bolile psihice organice - de dimensiunea morfologică macroscopică sau microscopică ce facilitează identificarea și taxonomia bolilor în general.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Psihoza bipolară se manifestă sub 3 forme:

- a) episoade depresive;
- 2) episoade maniacale sau hipomaniacale;
- 3) episoade mixte.

2. Există tulburări de personalitate care se apropie mai mult de nevroze decât de psihoze ca:

- a) Tipul *astenic*;

- b) Tipul *pasiv-agresiv*;
- c) Tipul *obsesiv-compulsiv*.

Capitolul XIII. Genetica psihiatrică (III)



1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la genetica psihiatrică III.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

În psihiatrie se descriu dezordini ale sistemului psihic care se manifestă dominant în planul trăirilor subiective, nu deteriorează funcțiile cognitive, și nu au nici un substrat organic. Sunt suferințe interioare de durată ale bolnavilor care însă adesea se manifestă și în planul comportamentului și uneori și în cel al funcțiilor vegetative (cardiovasculare sau viscerale). Nu au profunzimea psihozelor și nici aceea a tulburărilor de personalitate pe care le-am prezentat în capitolul precedent. Au fost identificate la sfârșitul secolului XVIII când Hannah Johnson (1769) și William Cullen (1776) au descris niște tulburări psihice funcționale care mai târziu au fost denumite **nevroze**. Bolile respective și termenul au fost preluate în special de psihanaliști care le-au studiat, descris minuțios și exploatat. Psihiatria clasică modernă are rezerve față de ele și le numește **dezordini nevrotice**.

Termenul este o umbrelă sub care se situează o serie de tulburări psihice minore care se prezintă cu un mare polimorfism. Ele chinuiesc bolnavul și adesea anturajul, iar prin aspectul lor adesea dramatic (uneori melodramatic) sunt afecțiuni prezente în producțiile literare.

Cauzele dezordinilor nevrotice așa cum rezultă din studiul istoriei naturale a fiecărui caz

în parte sunt **epigenetice** provenite din mediul ambiant ca traumatismele fizice(nevroza posttraumatică)unele boli somatice,stres-urile(eustres-urile dar mai ales distres-urile),trăirile emoționale mai intense,agresiunile din mediul social și familial etc. mai ales în cursul copilăriei și adolescenței. Această determinare stă la baza interpretărilor psihanalitice și a diferitelor tehnici psihoterapeutice. Unele stări nevrotiforme pot avea o determinare endocrină (hipertiroidism, hiperfoliculinism, hiper- sau hiposuprarenalism, sarcină etc.)

Aspectele ereditare ale nevrozelor au fost mult studiate. În general nu este vorba de o moștenire a nevrozei ci a **predispoziției** de a face o nevroză. Studiul familiilor,mai ales a gemenilor uni și bivitelini,și a copiilor adoptați.au arătat o frecvență mai mare a nevrozelor mai ales a celor anxioase în familiile de nevrotici și o concordanță semnificativă în cazul gemenilor univitelini (Torgersen). Panica este o afecțiune ereditară care se transmite autosomal dominant dar care este diferită de anxietate (David L.și col). Caracterul ereditar al predispoziției la nevroze s-a dovedit a exista atât pentru nevrozele cu debut infantil cât și pentru cele cu debut la vârsta adultă(Muhs A și Schepank H). Studiile folosind grupele sanguine au confirmat caracterul ereditar al predispoziției la nevroze (Rinieris și col.). Acest caracter ereditar ar fi mai accentuat la sexul feminin(M. L. Rutter 1972).

Sunt autori care au arătat că în afară de nevrozele produse printr-o mutație sunt stări nevrotice care sunt determinate de factori din mediu ce modifică genomul neuronal prin mecanismul pe care l-am arătat în cazul învățării (Kandel) și care activează o genă patologică latentă ce asigură predispoziția ereditară .

Din punctul de vedere al geneticei moleculare marea majoritate a autorilor sunt de acord că nevroza sau predispoziția la nevroze nu depinde de o singură genă ci de un ansamblu de gene (după unii 15) care complică așa cum am văzut și în cazul psihozelor modul de transmisie ereditară.

Cu toate acestea se pare că există dezordini nevrotice determinate de o singură genă, ceea ce a făcut pe unii să susțină existența unei gene a nevrozelor, idee speculată mai ales de presa de senzațional.

Din cele de mai sus rezultă că în apariția nevrozelor în ciuda caracterului lor psihogenetic (epigenetic),mecanismele genetice cromozomiale au și ele un rol au un rol în special pentru a crea o anumită **predispoziție**.

Unele din cele mai triste,îngrijorătoare și actuale dezordini psihice sunt reprezentate de **consumul** și dependența de **droguri recreative**.

Drogurile recreative sunt **extrem de nocive** deoarece pe de o parte devin indispensabile prin fenomenul de dependență (addiction) iar pe de altă parte determina alterări grave ale psihismului și ale funcțiilor somatice mergând de cele mai multe ori până la moarte .Ele creează o clasă de dezordini psihice prin acțiunea lor ținută asupra unor circuite neuronale operaționale și de stocare (memorare) și prin impactul lor selectiv asupra unor molecule din encefal (în special receptorii și transportorii din sinapsele neuronale) Din cauza pericolității lor consumul drogurilor recreative este interzis prin legi drastice cu excepția consumului drogurilor zise ușoare(cafeaua,ceaiul,tutunul și alcoolul).

Structurile principale implicate în realizarea consumului și dependenței de droguri aparțin sistemului de răsplătă (al stărilor emoționale),sistemului memoriei de lungă durată și sistemului de gestionare al durerii.

Pentru problemele noastre mult mai importante sunt țintele moleculare care diferă de la

drog la drog.

Pentru înțelegerea acestor ținte trebuie să reamintim structura morofuncțională a sinapselor care sunt locurile de elecție ale impactului drogurilor recreative.

Iată principalele ținte moleculare ale drogurilor recreative și amplasarea genelor respective în genom (folosind Gene Cards home page)

Cafeina (*teina, mateina, guaranina*) acționează dominant pe receptorii de adenosina (receptorii P1) de pe membrana neuronală a neuronilor operând ca un antagonist al adenosinei și indirect ca un stimulator al neuronilor dopaminergici, dar și a celor acetil-colinergici, glutaminergici, serotoninergici și noradrenergici. Receptorii adenosinici sunt sintetizați de patru gene: ADORA1 (cromozom 1p) ADORA2A (cromozom 22q) ADORA2B (cromozom 17p) și ADORA3 (cromozom 1p).

Nicotina acționează asupra receptorilor nicotinici pentru acetilcolina de pe membrana neuronilor centrali și determină stimularea dopaminei în sistemul de răsplată și a glutamaților în cortex. Receptorii respectivi sunt sintetizați de genele CRNA2 de pe cromozomul 8p și CRNB2 de pe cromozomul 1q.

Alcoolul stimulează neuronii dopaminergici (mai ales cei din aria tegmentală ventrală) blocând receptorii inhibitori gabaergici, stimulează sistemul opioid, inhibă sistemul glutaminergic la nivelul receptorilor NMDA (printr-un efect alosteric asupra glutamaților) și stimulează sistemul serotoninergic printr-un mecanism încă necunoscut. Receptorii GABA sunt produsul unei gene de pe brațul scurt al cromozomului 6 iar cei NMDA ai unei gene de pe brațul lung al cromozomului 1. De asemenea consumul de alcool stimulează secreția de beta-endorfină de către hipofiză. Această secreție depinde de o genă de pe ramura scurtă a cromozomului 2 ca a cărei mutant poate duce la o insuficientă producție de beta-endorfină, condiție a apariției alcoolismului abuziv.

Inhalanții (aurolac, toluen, solvenți volatili etc.) sunt cele mai accesibile și în general ieftine droguri. Acțiunea lor este încă incomplet elucidată. Impactul lor se exercită în special la nivelul receptorilor GABA și a celor NMDA.

Marijuana (*Cannabis sativa*, hașiș) acționează asupra neuronilor centrali prin delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) care se leagă de receptorii CB1 ai sistemului endocanabinoizilor. Unii din aceștia se află la nivelul neuronilor gabaergici ce controlează aria tegmentală ventrală și astfel indirect sporesc activitatea dopaminergică a acestora ce se răsfârâge asupra nucleului accumbens. Receptorii CB1 sunt sintetizați de o genă cu același nume de pe brațul lung al cromozomului 6.

Cocaina acționează blocând procesul de up take (prin fixarea pe molecula transportoare DAT) de dopamină la nivelul sinapselor cu receptori D1 ai neuronilor din nucleul accumbens, și pe transportorul SERT pentru serotonină (5-HT2) determinând o stare de excitație generală. Se mai fixează ca un ligand pe niște receptori opioizi (receptorii sigma pe care îi blochează). De asemenea acționează asupra receptorilor MND A- Receptorii D1 (DRD1 și DRD1A) sunt sintetizați de gene de pe cromozomul 5q, iar transportorul de dopamină este sintetizat de gena DAT de pe cromozomul 5p, receptorii MND A de gene de pe cromozomul 5q, receptorii pentru serotonină de gene de pe cromozomul 13q iar transportorul de serotonina de gena SERT de pe cromozomul 17q.

Amfetaminele au efecte și puncte de impact asemănătoare cu cocaina. Unele amfetamine acționează și pe transportul vezicular presinaptic serotoninergic sintetizat de gena VMAT de pe

cromozomul 10q.

Opiaceele(*naturale*:opiu,morfină,codeină,tebaină;*semisintetice*:heroina.hidromorфона etc. sau *sintetice*:naloxona ș.a.) acționează asupra receptorilor opioizi ai organismului din sistemul nervos și din intestin. În *sistemul nervos central* există două tipuri de receptori care ne interesează opioizi: **mu(p)** și **delta(8)** utilizați de opioizii endogeni (endorfinele, enkefalinele, dinorfinele și endomorfinele) care operează ca liganzi. Opiaceele stimulează neuronii din *n.accumbens* și cei din aria tegmentală ventrală direct prin receptorii opioizi delta, dar și indirect prin receptorii opioizi mu de pe neuronii inhibitori gabaergic Receptorii mu sunt sintetizati de gena OPRM de pe ramura lunga a cromozomului 6 iar receptorii delta de gena OPRD de pe ramura scurtă a cromozomului 1.

Extasy (metilendioximetamfetamina,MDMA)blochează și chiar inversează intervenția transportorilor de serotonină(SERT). Totodată prin intermediul unor receptori 5-HT(1A) stimulează secreția de oxitocină (de către neuronii paraventriculari ai hipotalamusului) care ajunge direct în sistemul nervos central nu pe calea hipofizei posterioare și care explică efectul de creștere a empatiei și erotismului produsă de acest drog.

L.S.D.(acidul dietilaminolisergic) este cel mai puternic halucinogen dintre drogurile recreative. Este o moleculă semisintetică care seamănă structural cu serotonina și care acționează fixându-se ca un ligand agonist pe receptorii serotoninergici 5-HT 1,2,5 și 6 (dar nu pe receptorii 5-HT3 și 4) mai ales pe cei din nucleii rafeului trunchiului cerebral și din locus coeruleus, producând un exces de serotonină care ar fi responsabil de agitația psihomotorie,euforia și mai ales halucinațiile produse de acest drog. După unii ar acționa și asupra receptorilor dopaminergici și noradrenergici fapt încă neclarificat. Genele pentru receptorii 5HT(1A,2A,2C,5A și 6) se află pe cromozomii 5q,13q,Xq,7q și 1p.

La cele de mai sus trebuie să adăugăm și cercetările care au demonstrat rolul proteinei CLOCK din neuronii nucleului suprachiasmatic care este ceasul neorobiologic ce determină ciclul circadian al organismului. Această proteină produsă de gena cu același nume de pe ramura lungă a cromozomului 4 este un regulator al dopaminei emise de aria tegmentală ventrală și are un rol în impactul cocainei (McClungh și col.). Alți cercetători (Yuferov și col) au arătat că tot pachetul de gene (CLOCK;BMAL1,Per1și Per2) intervin în impactul drogurilor recreative. Menționăm că genele BMAL1,Per1 și Per2 se află pe cromozomii 11p,17p și2q.

Este evident că genele amintite mai sus sunt necesare „construcției” infrastructurii neurobiologice necesare pentru generarea efectelor perceptivе și a celor existențial afective și cognitive cât și comportamentale ale drogurilor recreative. Ele fac parte din zestrea de gene implicate în consumul și dependența de droguri,dar nu sunt singurele.

LyCy și colab(2008) susțin că ar fi peste 1500 de gene implicate în consumul și dependența de droguri. Ei au făcut un inventar al genelor implicate în cazul alcoolului (316 gene),cocainei(164),opiaceelor(109) și nicotinei (62).De asemenea au întocmit o hartă a cromozomilor umani pe care au marcat locurile ocupate de genele respective pe care o redăm mai jos

Toate aceste gene construiesc elementele de bază care permit impactul drogurilor și realizarea **efectelor lor acute(imediate)**prin intermediul sistemului de răsplată .Ele sunt cele ce îngăduie trăirile emoționale și perceptuale ca și comportamentele produse de folosirea drogurilor recreative. Cum există variante ale acestor gene, efectele consumului de droguri nu este identic la toate persoanele. Sunt subiecți care nu resimt nici o plăcere, dar și alții la care domină efectele

negative(mai ales grețurile și vărsăturile,cefaleea sau stările de anxietate și depresie). Există așa dar o tipologie determinată de materialul genetic cu privire la „degustarea”drogurilor .

Genele implicate sunt legate însă nu numai de efectele imediate ale consumului de droguri ci și de apariția **dependenței**. Dependența (addicția)este un aspect extrem de grav care stă la baza întregii drame pricinuite de consumul de droguri și care face aproape imposibilă o vindecare permanentă. După săptămâni, luni și chiar ani de la încetarea consumului, motivația de a reîncepe se impune uneori cu o intensitate extremă(fenomenul de „craving”). *Dependența este o boală psihică* determinată de modificări permanente produse de droguri în neuronii centrali.

Dependența este rezultatul unei memorări de durată în anumite circuite cerebrale centrate de hipocamp care am văzut mai sus că este bogat interconectat cu sistemul de răsplată .Procesul este o formă de învățare și implică în anumiți neuroni situați mai ales în hipocamp,n amigdalian sau cortexul prefrontal o cascadă de evenimente moleculare.

Am văzut în capitolul 10 cum plasticitatea neuronală care asigură memoria de lungă durată(învățarea) este realizată la nivelul neuronilor de o serie de evenimente chimice din citoplasmă și nucleu. Aceste evenimente și consecințele lor asupra structurii și parametrilor funcționali ai unor neuroni sunt responsabile de dependență. Semnalele ce trebuie memorate(neurotransmițători, neuromodulatori, hormoni,factori de creștere etc.) acționând asupra receptorilor de intrare ai neuronilor,activează un **al doilea semnal** intraneuronal (Ca^{++} ,cATP). Acesta activează la rândul lui o **cascadă de reacții chimice** succesive în care sunt implicate niște proteine active numite *kinaze*(cascada calmodulinei,a proteinkinazelor A,a kinazelor RAS,a kinazelor ERK sau a kinazelor LIM)

Proteinkinaza finală a unei astfel de cascade pătrunde în nucleu unde activează proteina CREB (sintetizată de o genă de pe ramura lungă a cromozomului 2)care se fixează pe ADN-ul nuclear în locul unei secvențe denumite CRE de unde activează sau/și dezactivează anumite gene(printre care gena Delta FosB.) care modifică structura și parametrii funcționali ai neuronului, modificări ce reprezintă engramarea semnalului de intrare ce trebuia memorat.

În citoplasma neuronilor se află încă o proteină interesantă pentru tema noastră. E vorba de o proteină numită DARPP- 32(produsă de o genă de pe cromozomul 3p),care funcționează ca un regulator al cascadelor (Svennigsson și col.).Dacă este fosforilată la nivelul „Thr 34” activează direct desfășurarea cascadei,iar dacă este fosforilată la nivelul ”Thr75” activează o protein-fosfatază (PP1 produsă de o genă de pe cromozomul 2p) care - așa cum am mai amintit - „șterge” efectele proteinei CREB asupra genomului (proteina gumă)(Todd și col).Genă **DARPP-32** este considerată a fi printre cele mai importante gene implicate atât în consumul cât și în dependența de droguri recreative.

Una din cele mai importante gene implicate mai ales în dependența de droguri este gena **DeltaFosB2** de pe brațul lung al cromozomului 19 care este un factor de transcripție și face parte din familia genelor Fos. Este o genă extrem de stabilă care menține timp îndelungat modificările neuronale pricinuite de consumul de droguri consum care duce la acumularea de proteină DeltaFosB2 în neuronii cu spini numeroși din n.accumbens și din unele componente ale striatului în cursul consumului repetat de droguri.(Werme și col.)

Important este faptul că proteina deltaFosB2 duce la **modificări morfologice de lungă durată** a neuronilor. Printre altele este vorba de o îngroșarea dendritelor și mai ales de o creștere a numărului spinilor prin inducerea de Cdk5.

Un alt mecanism ar fi activarea de către DeltaFosB2 a unor procese durabile de acetilare și/sau metilare la nivelul ADN-ului nuclear care ar menține prin intermediul genomului astfel modificat remanierarea neuronală produsă de consumul de droguri(Nestler și col.).

Studii recente au pus în evidență în membrana celulelor nervoase existența unor **receptori GPCR** care în urma activării lor de către unii liganzi activează la rândul lor proteinele G din neuroni,(realizând un al doilea semnal. În sistemul nervos central sunt acești receptori sunt activați de adenzină, serotonină,glutamați, dopamină, norepinefrină, acetilcolină și gaba Aceste proteine G sunt un element cheie de declanșare a unor cascadele proteinkinazice ce au drept suport energetic GTP(Guanidin trifosfat)dar și ATP(Adenosin trifosfat)și care pot induce modificări de durată ce suportă memorarea unui mesaj .Receptorii GPCR și G proteinele formează cea mai importantă cale de impact pentru drogurile recreative dar și pentru un număr mare (circa 40%)de droguri-medicamente.

Această cale metabolică(sau cascadă) poate fi activată de o **proteină AGS3** care se găsește din abundență în neuronii din miezul nucleului accumbens și din lobul prefrontal. S-a putut demonstra că această proteină este unul din elementele responsabile pentru creerea dependenței și a fenomenului de craving (impulsul necontrolat de a achiziționa și consuma un drog recreativ) (Bowers și col). Această proteină exprimată de o genă de pe brațul lung al cromozomului este o piesă importantă în realizarea dependenței de droguri împreună cu gena ce se exprimă prin receptorii GPCR de pe ramura scurtă a cromozomului 19.

O serie de cercetări au arătat că procesele de memorare de lungă durată,mai ales la nivelul hipocampului și de reîntărire a datelor memorate anterior sunt mijlocite de proteinele Erg care au un rol în realizarea plasticității sinaptice. Acestea reglează gena **Arc** direct asociată de citoscheletul neuronal implicat în procesul de memorare la nivelul sinapselor (în special al celor din hipocamp) (Li L și col.). Modificări ale acestei gene care este o genă IEG(„immediate-early-gene”) activă n.amigdalian și în hipocamp sunt responsabile de modificări ale performanțelor mnemonice. Și gena Arc (de pe ramura lungă a cromozomului 8)este o genă cheie în realizarea dependenței .

Din cele de mai sus rezultă că dependență nu este un proces psihologic simplu ci că are la baza sa o modificare structurală determinată de mutații ce afectează gene în parte cunoscute. Aceasta impune concluzia indiscutabilă că dependența este o boală a sistemului nervos pricinuită de consumul de droguri

Rămâne deschisă problema dacă folosirea drogurilor recreative este **ereditară**. Pentru majoritatea drogurilor din motive ușor de înțeles stabilirea acestui caracter ereditar este practic imposibil de demonstrat cu certitudine.

Lucrurile sunt diferite în ceea ce privește alcoolismul Cercetări recente au arătat că abuzul de alcool poate fi determinat de o lipsă de de beta-endorfină(un opioid analgetic endogen produs în special de hipofiză)De asemenea s-a demonstrat că nivelul scăzut de endorfină este ereditar și ca atare poate fi considerat drept un marker pentru abuzul de alcool.

Opinia generală este că există o determinare ereditară în multe cazuri de consum cronic de droguri recreative.



1.3. Rezumat

În psihiatrie se descriu dezordini ale sistemului psihic care se manifestă dominant în planul trăirilor subiective, nu deteriorează funcțiile cognitive, și nu au nici un substrat organic. Sunt suferințe interioare de durată ale bolnavilor care însă adesea se manifestă și în planul comportamentului și uneori și în cel al funcțiilor vegetative (cardiovasculare sau viscerele). Nu au profunzimea psihozelor și nici aceea a tulburărilor de personalitate pe care le-am prezentat în capitolul precedent. Au fost identificate la sfârșitul secolului XVIII când Hannah Johnson (1769) și William Cullen (1776) au descris niște tulburări psihice funcționale care mai târziu au fost denumite **nevroze**. Bolile respective și termenul au fost preluate în special de psihanaliști care le-au studiat, descris minuțios și exploatat. Psihiatria clasică modernă are rezerve față de ele și le numește **dezordini nevrotice**.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

1. Cafeina (*teina, mateina, guaranina*) acționează dominant:

- a) pe receptorii de adenosina (receptorii P1) de pe membrana neuronală a neuronilor;
- b) asupra receptorilor opioizi ai organismului din sistemul nervos și din intestin;
- c) fixându-se ca un ligand agonist pe receptorii serotoninergici.

Capitolul XIV. Aspecte bioetice

1.1. Introducere

În cuprinsul acestui capitol sunt prezentate cunoștințele referitoare la aspectele bioetice.

Durata medie de parcurgere a acestui capitol este de aproximativ 2 ore.



1.2. Conținut

Marile progrese făcute în domeniul științelor au adus enorme beneficii omului și au contribuit în mod extraordinar la ameliorarea calității vieții lui Homo sapiens. Dar toate aceste progrese au și o serie de aspecte negative care constituie latura malefică a științelor pentru combaterea (sau măcar îngrădirea) cărora sunt necesare o serie de norme juridice și morale. Atunci când este vorba de progresele făcute în biologie și medicină îngrădirile morale respective formează substanța bioetice care nu este numai o reflexie filosofică cum au definit-o unii ci un

corp de limitări sau constrângeri instituționalizate impuse comunității științifice în domeniul cercetărilor .Se pot lua în considerare:

- 19.Scopurile cercetării(în sens deontologic,bazate pe imperativul categoric a lui E.Kant)
20. consecințele ei(perspectiva utilitaristă)
21. prevederile juridice existente și
- 22.îngrădirile comunitare(ce se bazează pe opinia majorității în sânul grupului sociocultural respectiv)

Marile progrese pe care le-a făcut genetica în cursul secolului XX și mai ales dezvoltarea geneticii moleculare și a ingineriei genetice au deschis o teribilă cutie a Pandorei din care au răsarit o mulțime de probleme ce pot afecta drepturile omului ca individ dar și viitorul speciei noastre. De aceea nu este de mirare că printre cele mai importante aspecte ale bioeticii moderne sunt cele legate de genetică.

Bioetica genetică este un domeniu extrem de sensibil căci în cadrul ei se confruntă puncte de vedere foarte diferite,dintre care unele sunt susținute pasional. Oamenii de știință sunt animați de dorința de a descoperi cât mai multe din misterele organismelor vii;medicii și societățile de asigurare sunt nerăbdători să aibă la dispoziție criterii de diagnostic cât mai fiabile și tratamente preventive sau curative cât mai eficiente;industria produselor medicale vrea să realizeze noi câștiguri; psihologii,sociologii și filosofi sunt preocupați de impactul noilor descoperiri asupra omului ca individ și asupra societății iar teologii se confruntă cu necesitatea de a apăra condiția umană așa cum este definită de revelație(și de exegezele și ermeneuticele la care a fost supusă) ca și de a respecta dogmele.

La acestea se adaugă complexitatea descoperirilor făcute;dificultatea de a fi înțelese de nespecialiști;informarea aproximativă a multor militanți ai bioeticii genetice ;demersurile uneori cu caracter ideologic și tendința mediilor de informare spre senzational și scandal.. De aceea domeniul bioeticii genetice are de multe ori aspectul unor nisipuri mișcătoare iar marele public oscilează între spaime iraționale nejustificate și o toleranță excesivă pentru tot ceea ce este nou.

Unul din cele mai importante aspecte este **confidențialitatea** testărilor genetice. Genomul conține o serie de informații care dezvăluie realități intime pe care nimeni nu vrea să fie cunoscute de alții. E vorba de „secrete” legate de trăsăturile de personalitate,de starea mentală,de trecutul familiei sale sau de bolile active sau latente de care suferă. Desecretizarea acestor informații poate duce la o discriminare pozitivă dar mai ales negativă De aceea bioetica și apoi legislația din multe țări în frunte cu SUA au promovat măsuri de protecție a confidențialității legate de genomul fiecăruia.

Astfel la 21 mai 2008 președintele G.W.Busch a promulgat o lege („*Genetic Information Non-discriminative Act*” supranumit GINA)care :

- 1 Interzice accesul la informații genetice individuale al companiilor de asigurări pentru întocmirea asigurărilor și al întreprinderilor pentru angajarea salariaților.
- 2 Interzice discriminări din partea companiilor de asigurare bazate pe informații genetice sau pe refuzul de a se lăsa testați geneti.
- 3 Interzice întreprinderilor să refuze o angajare pe baza informațiilor genetice.
- 4 Interzice obligarea de a se testa genetic împotriva voinței celui testat .
- 5 Permite testarea genetică obligatorie la cei ce lucrează în medii cu mare risc

mutagen(ex.la cei ce lucrează cu materiale nucleare).

Legea definește drept informații genetice datele obținute din testarea genetică a individului sau a membrilor familiei sale ca și datele privind existența printre rude a unor boli familiale cu determinare genetică .In alte țări confidențialitatea se aplică și la concluziile trase în urma examenului doar al fenotipului privind „zestrea”sa genetică(stigmatetele psihosomatice ca expresie a genomului).

Confidențialitatea garantează autonomia individului în fața societății și dreptul la protecția imaginii sale. De aceea efectuarea și divulgarea testelor genetice necesită **consimțământul** celui testat.

Informarea strict a celui testat (după părerea majorității celor ce s-au implicat în bioetica genetică) este necesară,mai ales dacă această informare îi este utilă pentru organizarea vieții sale(tratamente,căsătorie, procreație, profesii, prevederi testamentare etc.). Delicată este decizia când informația nu este medical utilă și poate declanșa o dramă personală uneori cu potențial suicidal. De asemenea nu trebuie să uităm că există dreptul individului de a nu ști destinul său genetic de aceea el poate refuza să fie cercetat sau să fie informat despre rezultatul cercetării. Conflictul dintre **dreptul de a ști** și cel **de a nu ști** ridică problema dacă rezultatul unei testări genetice trebuie comunicat automat sau numai la solicitare.

O problemă delicată o constituie faptul dacă *membrii familiei* (în special partenerul de viață sau viitorul partener)au dreptul să fie informați despre „secretele”genetice ale unui individ. In acest sens „Nuffield Concil of Bioethics”consideră membrii familiei ca o unitate din punctul de vedere al confidențialității genetice(și deci au acces la datele genetice ale unuia dintre ei) dar recunoaște că dezvăluirea unor date legate de genom poate declanșa adevărate drame.

Informarea soților este esențială mai ales pentru sfatul genetic dar și pentru gestionarea sarcinii unui copil cu genom anormal. De asemenea informarea părinților poate fi salvatoare în cazul unor boli genetice care necesită măsuri speciale(ca de ex.galactozemia sau fenilketonuria)

Foarte sensibilă este spargerea confidențialității și informarea membrilor familiei când aceasta poate fi salvatoare sau benefică pentru aceștia. Aici apare conflictul dintre dreptul la confidențialitate și dreptul de a ști.

Tot atât de delicat este schimbul de informații privind datele genetice între *profesioniști*(de ex. medici,asistente medicale,consemnare în documentele spitalicești etc.). Aici derogările de la confidențialitate pot fi necesare căci sunt în favoarea pacientului și sunt protejate față de non-profesioniști prin existența secretului medical stric legiferat. De ex. are voie un psiholog să obțină informații genetice - care pot să-i fie utile - despre un pacient pe care-l tratează și la care bănuiește o dezordine genetică fără să aibă consimțământul acestuia?

După cum se vede ,deși confidențialitatea este un drept fundamental, absolutizarea ei este contraproductivă. De aceea în gestionarea confidențialității este nevoie de multă elasticitate,probitate dar și de diplomație.

„Confidentiality Guidelines”recomandă ca ori de câte ori se abandonează confidențialitatea să se ia în scris consimțământul celui implicat.

Lucrurile sunt cu totul diferite atunci când este vorba de anchetarea **criminologică**. Se știe că testarea ADN-ului permite identificarea fără dubii a unui infractor (mai ales în caz de viol).Introducerea testării genetice nu a permis numai condamnarea vinovaților dar și exonerarea unor condamnați nevinovați. Aceasta a determinat multe state nu numai să promoveze proba prin amprenta genetică dar să legifereze formarea de **bănci de date genetice** cu amprente luate de la

toți infractorii sau și de la toți cei arestați chiar dacă nu au fost puși sub acuzare sau condamnați. În unele state din SUA în cursul anchetării unor violuri s-a recurs la preluarea amprentelor ADN de la toți bărbații din regiune (metoda „dragnet”) evident pe o bază de voluntariat dar care desemna pe toți cei ce refuzau testarea drept potențiali violatori. Există și voci care cer formarea unor bănci de date genomice care să conțină amprentele întregii populații ceea ce este privit de mulți drept o violare a autonomiei individuale („privacy”) (Rothstein și Carnahan). Apariția terorismului a întărit poziția celor care recomandă preluarea și stocarea amprentelor genetice ale întregii populații.

Folosirea testelor genetice este legiferată ca probă pentru acuzare dar în SUA există o lege („Innocence Protection Act”) ce permite acuzatului să facă apel la astfel de teste și pentru a-și dovedi nevinovăția.

Testarea genetică este astăzi folosită și pentru stabilirea **paternității** (uneori și a maternității). Acest lucru poate fi făcut în general numai în urma unei dispoziții date de un tribunal. Sunt însă țări care permit refuzarea testării genetice, și care resping testele făcute fără consimțământ pe fire de păr, fragmente de unghii, urme de salivă obținute fără de voia celui vizat etc. În aceiași ordine de idei analizele de ADN sunt folosite pentru a stabili apartenența unei persoane vii sau decedate la o anumită familie. Astfel s-au putut stabili adevăruri istorice legate de anumite filiații regale sau imperiale reale sau fictive.

Așa a fost stabilită impostura Annei Anderson (+ 1982) care declara că este marea ducesă Anastasia Romanov fiica țarului Nicolae II. În schimb autenticitatea unei inimi atribuite lui Ludovig XVII, nefericitul fiu al lui Ludovig XVI, a fost confirmată în anul 2000 prin două expertize genetice făcute separat de Ernest Brikmann de la Universitatea din Munster și de J.-J. Cassiman de la Universitatea din Louvain prin compararea cu ADN-ul mitocondrial din părul mamei sale regina Marie - Antoinette.

Una din îngrijorările majore ridicate de generalizarea inevitabilă în viitor a amprenteii genetice este instaurarea unor criterii de **discriminare** care vor crea o inegalitate a accesului oamenilor la anumite forme de școlarizare, la anumite profesii sau funcții ca și la un anumit statut social. În cultura noastră de tip vesteuropean (și american) care s-a impus în lumea întreagă prin instituțiile internaționale existente și în contextul procesului de globalizare, discriminarea chiar dacă este pozitivă este considerată politic incorectă. Părerea însă a multora (Maximilian și col.) este că în viitor o anumită discriminare pe baza amprentelor genetice nu va putea fi evitată. În acest sens mai ales „handicapații genetici” vor fi supuși unor anumite restricții și chiar marginalizări.

Nu trebuie să uităm că discriminarea pe criterii psihobiologice poate genera și promovarea unor programe de **eugenie**, altă noțiune considerată politic incorectă.

Eugenia este o filozofie socială care urmărește ameliorarea patrimoniului genetic al umanității (Osborn). Idealurile sale sunt să existe oameni cât mai sănătoși, cât mai inteligenți și care să sufere cât mai puțin. Eugenia există de multă vreme. Toți ne amintim de eutanasierea copiilor handicapați de către spartani care îi aruncau de pe muntele Taiget (**Tavyfno**^), și de către romani care îi azvârleau de pe stânca Tarpeiană. Forma modernă a eugeniei a fost inițiată de Fr Galton și susținută la începutul secolului XX apoi de o serie de personalități ca: Al Graham Bell, H.G. Wells, Emile Zola, George Bernard Shaw, John Maynard Keynes, William Keith Kellogg, Alexis Carrel, Charles Richet sau Jean Rostand și mulți alții.

Eugenismul cu toate că are multe aspecte pozitive a fost definitiv compromis în anii 30

când a fost inclus în programele de purificare rasială ale naziștilor Din această cauză eugenia este considerată în general ca incorectă din punct de vedere politic.

Este adevărat că multe din procedeele de implementare ale programelor de eugenie ridică grave probleme de bioetică. Printre acestea menționăm:

3. Controlul nașterilor
4. Impunerea unor rate de natalitate
5. Restricții la căsătorii și dirijarea lor
6. Segregare pe criterii rasiale sau în urma analizei genetice
7. Desecretizarea genomului
8. Sterilizarea obligatorie
9. Avortul obligatoriu sau sarcina silită
10. Eutanasia
11. Genocidul
12. Realizarea băncilor de spermă de la laureați ai Premiului Nobel

Este ușor de văzut de ce eugenia este primejdioasă și foarte riguros controlată de justiție și de bioetică și în mod special de bioetica genetică

Una din cele mai spinoase probleme de bioetică genetică este ridicată **ingineria genetică**. Am văzut că aceasta e reprezentată de o serie de tehnici foarte sofisticate care permit modificarea genomului celulelor somatice (care nu se transmit ereditar) sau germinale (care se transmit generațiilor viitoare).

Aceste tehnici au ca scop în primul rând **vindecarea unor boli** determinate de mutații punctuale. Această formă de inginerie genetică nu ridică probleme etice grave. Ea nu afectează decât pe cei care au adoptat o poziție generală (de ordin filosofic sau teologic) care consideră materialul genetic un „noli tangere”, un dar al lui Dumnezeu sau al Naturii pe care oamenii nu au dreptul să-l modifice.

Tot aceste tehnici însă pot fi sau mai degrabă vor putea fi folosite pentru a **construi fenotipuri la comandă**. Se vor obține ființe umane frumoase, puternice, inteligente, dotate de diferite aptitudini, cu profiluri pozitive de personalitate și cu o medie de viață foarte lungă. Părinții vor putea comanda culoarea părului sau ochilor copiilor lor, sexul, înălțimea ș.a.m.d. Să spus în glumă că părinții vor alege tipul de copii pe un meniu așa cum își aleg felurile la un restaurant. Evident că toate acestea șochează pe foarte mulți căci reprezintă o schimbare radicală privind paradigmele legate de condiția umană.

Cum toate aceste tehnici costă extrem de mult ele nu vor fi decât la dispoziția celor bogați sau cu putere politică. În felul acesta se va realiza o discriminare între oamenii obișnuiți și cei modificați genetic care vor constitui o nouă aristocrație ce va pune stăpânire pe restul populației, ceea ce ridică evident preocupări de etică, dar mai ales grave probleme sociale. De asemenea apare și vechea întrebare privind dreptul oamenilor (în cazul de față al geneticienilor) de a modifica sau modela personalitatea umană. Teologii, sau cei ce sunt adepții unor forme tari sau slabe de creaționism, nu acceptă și nu vor accepta ca oamenii să imite pe Dumnezeu și să creeze ființe umane după placul lor.

Adversarii ingineriei genetice invocă și posibilitatea de a se crea monștri somatici sau personalități monstruoase reactualizându-se astfel într-o nouă formă, vechiul mit al lui Frankenstein. Aceste critici apar mai ales în literatura de ficțiune care însă creiează curente de

opinii ce se răsfrâng și asupra ingineriei genetice terapeutice. Ele s-au materializat și sub forma unor postere sau fotografii care să susțină o propagandă negativă.

Este adevărat că s-au descris **himere genetice** care sunt niște organisme a căror corp conține două sau mai multe populații de celule provenite de la zigoti aparținând unor indivizi sau chiar specii diferite

Există **himere genetice naturale** umane excepțional de rare care provin din agregarea și amestecarea celulelor a doi embrioni a unor frați heterozigotici Aceste himere dispun de două seturi de celule cu amprente genetice diferite provenind de la patru gameți fapt pentru care se numesc *himere tetragamete*.

Uneori aceste himere pot fi detectate prin examinarea fenotipului(ochi de culoare diferită,aspecte diferite ale implantării părului pe cele două jumătăți ale capului,aspecte diferite a celor doi polici etc.) Uneori caracterul de himeră se manifestă prin niște linii marmorate la nivelul pielii descrise de Alfred Blaschko în 1901.Au forme bizare,de obicei ca niște V- uri înflorate pe spate și de S pe piept,abdomen sau membre, Sunt excepțional de rare(se cunosc până acum doar 30 de cazuri în toată lumea)

Aceste exemple dovedesc că fiabilitatea testării prin amprente genetice nu este absolută ceea ce ridică unele probleme bioetice și chiar juridice, în principiu minore căci cazurile de himere - cum am spus - sunt excepțional de rare.

În ultima vreme ingineria genetică a creat **himere genetice artificiale** prin injectarea celulelor embrionare ale unui animal în blastula embrionară a altui embrion. S-au realizat astfel himere oaie-capră(„geep”,ovicapra)șoarece- șobolan sau potârniche-găină,

Toate aceste cercetări nu ridică mari probleme de bioetică decât din partea celor ce consideră că oamenii nu au dreptul să se implice în actul procreației nici măcar la nivelul animalelor.

Mai delicată este creerea de himere umane. Astfel cercetătorii unei universități medicale din Shanghai au reușit în anul 2002 să creeze o himeră om-iepure care a fost menținută în viață câteva zile și apoi a fost sacrificată pentru recoltarea de celule stem .În 2004 o echipă de la centrul de cercetări biologice al Clinicei Mayo a realizat o himeră om-porc. De atunci astfel de himere sau ființe **parahumane** au fost realizate în câteva laboratoare ale lumii. Problema statutului juridic și moral al acestor ființe nu a fost încă lămurit. Din 2007guvernul britanic a autorizat creerea de himere om-animal cu scopul obținerii de celule stem pluripotente .Este evident că astfel de embrioni himeră nu pot fi considerați embrioni umani și ca atare să aibă statutul de viitoare ființe umane. De aceea rezervele teologilor din cazul embrionilor umani clonați nu pot fi invocate în aceste cazuri ceea ce a ușurat considerabil munca cercetătorilor.

Una din cele mai controversate realizări ale ingineriei genetice este **clonarea umană**. Dramatismul cu care a fost învăluită se datorează în mare parte literaturii de „science fiction”și a ziariștilor de senzație care au satanizat și ideea și denumirea însăși de clonare

Ideea clonării umane a produs un șoc din patru motive principale

4. În primul rând este vorba de un **amestec** pe care mulți îl socotesc inadmisibil în procesul de reproducere
5. Tot odată este o formă de **procreație uniparentală** nenaturală pentru lumea animală inclusiv omul ,motiv pentru care trebuie respinsă.

6. Există ideea gresită că prin clonare se **crează în serie** (cu hârtie indigo sau la xerox) copii identice de indivizi umani ceea ce este perceput de mulți ca o agresiune împotriva caracterului de unicat al ființelor în general dar mai ales al oamenilor.
7. În fine clonarea este considerată de unii drept un mijloc de a crea populații de **indivizi identici robotizați** care să sprijine un sistem politic totalitar

Am văzut că procesul de clonare umană poate fi folosit cu două scopuri diferite: unul **terapeutic** și celălalt de **reproducere**.

Clonare terapeutică (sau cum preferă mulți să o numească **clonarea pentru cercetare**) este - cum am mai spus - o tehnică biologică de creiere prin transfer nuclear a unui embrion uman uniparental care este sacrificat după 4-8 zile de existență în stadiul de morulă (cu 10-30 de celule) pentru obținerea de celule stem pluripotente folosibile ca „medicamente biologice” pentru vindecarea unor boli altfel incurabile.

Această formă de clonaj este combătută din motive predominant teologice căci în creștinism ființa umană își are deja definită existența sa ca unitate biologică și spirituală încă de la fecundare. Luându-se în considerare acest model, clonarea terapeutică este echivalentă cu un asasinat premeditat. De aceea ONU a interzis clonajul terapeutic printr-o declarație neobligatorie la 8 martie 2005. În multe țări clonarea terapeutică este interzisă.

Toată problema constă în a aproba sau nu creierea și apoi sacrificarea unei vieți rudimentare pentru a vindeca zeci și sute de vieți suferinde.

Sunt numeroase voci care pledează în favoarea dezvoltării tehnicilor de clonaj cu scop terapeutic. Acestea susțin că după cum se admite avortul terapeutic (care se face pentru menținerea sănătății unei singure persoane) trebuie să se admită și clonarea terapeutică ce poate duce la vindecarea a mii și zeci de mii de bolnavi cu boli incurabile. Sunt unii care consideră că acea grămăjoară de circa 20 de celule care este sacrificată este departe de a reprezenta o ființă umană. În acest sens teologii iudaismului sunt mult mai toleranți deoarece admit că animarea embrionului se face doar în stadiile mai avansate ale evoluției sale când poate deveni un receptacol pentru sufletul uman. Astăzi cercetările privind clonajul terapeutic se fac în foarte multe țări și este evident că în ciuda puternicelor opoziții această metodă de vindecare a unor boli uneori teribile **nu** va putea fi blocată ci va evolua în viitoarele decenii. În acest sens de exemplu Universitatea Stanford din SUA a inițiat un program de cercetări de bioetică terapeutică suportat de un fond de 12 milioane de dolari. Ei susțin că aceste cercetări reprezintă cea mai corectă poziție „pro-life”.

Unele anumite îngrădiri se impun. Astfel embrionul sacrificat nu trebuie să fie lăsat să trăiască mai mult de 15 zile, utilizarea clonării să fie bine justificată și aspectele comerciale speculative să fie complet eliminate.

Am văzut mai sus că această clonare terapeutică poate fi înlocuită prin creierea de embrioni himeră om-animal care nu mai ridică obiecții teologice sau legate de drepturile omului.

Clonare reproductivă are implicații etice mult mai profunde căci e vorba de creierea unei ființe umane viabile „identice” cu altă ființă umană și care să trăiască în societate. Ea este susținută de cuplurile sterile sau homosexuale care vor copii de care să fie legate biologic, pentru evitarea bolilor genetice, pentru a replica o ființă iubită dispărută sau pentru a replica ființe supradotăte în domeniul științei, culturii, creativității sau aspectului fizic. În favoarea ei se invocă libertatea oamenilor de a apela la un mod de reproducere nou și dreptul copilului de a se folosi un procedeu

de procreare care să-i evite suferințele unei boli sau care să-i ofere aptitudini și performanțe superioare Această clonare reproductivă este împlinirea modernă a vechiului vis al alchimistilor de a crea un „homunculus” artificial în retortele și alambicurile lor.

În ceea ce privește identitatea dintre individul clonat și cel de la care s-a preluat materialul genetic, aceasta este doar un mit căci identitatea dintre genomurile nucleare nu înseamnă identitatea dintre fenotipuri. În primul rând am văzut că procesele de transcriere și traducere ca și destinul proteinelor sintetizate nu sunt univoce rigide ci cu fluctuații foarte variabile. Apoi procesul de bioconstrucție este influențat de numeroși factori ambientali care sunt evident diferiți. În fine nu trebuie să uităm că individul clonat dispune de o serie de elemente citoplasmice ovulare și mai ales de un genom mitocondrial total deosebiți de cei ai donorului. Din acest punct de vedere asemănarea individului clonat cu donorul este mai mică decât aceea dintre gemenii univitellini care dispun de același genom nuclear, dar și de același genom mitocondrial și de aceiași factori citoplasmatici ovulari.

Problema integrării copiilor și adulților clonați în societate este o problemă de cultură și de educație. Din punct de vedere somatic și psihic ei diferă de ceilalți indivizi umani doar prin modul lor de procreare ca și copii creați prin fertilizare in vitro. Integrarea lor - dacă se va ajunge la această situație - va fi asemănătoare cu aceea a copiilor fără tată sau a celor aparținând unor anumite minorități care până de curând erau marginalizați. Evident că -așa cum am menționat când era vorba de ingineria genetică în general - este posibil *teoretic* ca în cadrul acestor copii clonați numărul celor supradotați să fie mai mare ceea ce ar fi o formă modernă de eugenie evident accesibilă numai celor cu bani mulți sau cu putere politică mare.

Pentru moment obiecțiunea principală împotriva clonării reproductive se bazează pe riscurile mari de a se obține indivizi cu diferite defecțiuni, căci manipulările materialului genetic sunt destul de puțin fiabile. De asemenea nu trebuie să uităm că ceea ce se transferă este materialul genetic diploid de la o celulă somatică adultă care are deja o anumită vârstă și probabil o anumită uzură mai ales la nivelul telomerelor ceea ce creează un handicap de vârstă pentru noua ființă.

Aceste aspecte ca și luarea în considerare a interdicției de a se face experiment pe om sunt argumentele care împiedecă legalizarea clonării umane reproductive. Este în fond ceva asemănător cu interdicția reproducerii prin incest.

Cele mai clare considerații bioetice privind ambele forme de clonare se află într-un raport al Consiliului de Bioetică a SUA din anul 2002 intitulat ” Human Cloning and Human Dignity; an Ethical Inquiry”.

Din toate cele expuse în acest capitol rezultă că genetica moleculară și ingineria genetică (cu toate aspectele ei) ridică probleme extrem de sensibile teologice, juridice și etice pentru soluționarea cărora omenirea nu este încă pregătită. Aceasta explică numeroasele dezbateri și soluțiile diferite propuse până acum, cât și aspectul uneori irațional și pătimăș al diferitelor intervenții.

Tot acestea explică de ce cercetările de genetica moleculară sunt discriminate în raport cu cercetările din alte domenii. Nici un cercetător din alte discipline nu este atât de hărțuit, monitorizat și îngrădit în activitatea sa ca un genetician modern. În țări cu mari tradiții liberale cercetătorii și instituțiile implicate în studii de genetica de vârf se află sub un control invaziv din partea autorităților, a unor organizații a societății civile și a presei care sunt departe de a favoriza progresul științei reeditând adesea într-o formă contemporană procesul lui Galilei

Aceste forme de intoleranță au dus chiar la deplasarea unor echipe de cercetători în țări mai puțin avansate tehnologic dar mai tolerante .

Ramâne deschisă întrebarea dacă progresele științei pot fi oprite sau nu pe considerente morale și/sau culturale.



1.3. Rezumat

Bioetica genetică este un domeniu extrem de sensibil căci în cadrul ei se confruntă puncte de vedere foarte diferite, dintre care unele sunt susținute pasional. Oamenii de știință sunt animați de dorința de a descoperi cât mai multe din misterele organismelor vii; medicii și societățile de asigurare sunt nerăbdători să aibă la dispoziție criterii de diagnostic cât mai fiabile și tratamente preventive sau curative cât mai eficiente; industria produselor medicale vrea să realizeze noi câștiguri; psihologii, sociologii și filosofi sunt preocupați de impactul noilor descoperiri asupra omului ca individ și asupra societății iar teologii se confruntă cu necesitatea de a apăra condiția umană așa cum este definită de revelație (și de exegezele și ermeneuticele la care a fost supusă) ca și de a respecta dogmele.



1.4. Test de autoevaluare a cunoștințelor

Testarea genetică este astăzi folosită:

- a) pentru stabilirea paternității;
- b) tăgăda paternității;
- c) cauze sociale.

BIBLIOGRAFIE

2. **Abraham W.C. și M.F. Bear..** *Metaplasticity: The plasticity of synaptic plasticity.* Trends Neurosci. 19: 126-130 1996
3. **Annet M A** *Model for the Inheritance of Handedness and cerebral dominance* Nature 204 59-60 1964
4. **Aristotel,** *On the generation of Animals* Great Books of the Western World 8 Enc, Britannica Inc Chicago 1996
5. **Arseni C, Balaceanu Stolnici și Nica I.** *Neuogeriatric* Editura Medicală Buc 1984
6. **Ayala F.** *Molecular clock mirages* BioEssays 21 71-75 1999
7. **Barco A, Bailey CH, Kandel ER:** *Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory.* Journal of Neurochemistry 97: 1520-1533 2006
8. **Barrett TB, Hauger RL, Kennedy JL, Sadovnick AD, Remick RA, Keck PE, McElroy SL, Alexander M, Shaw SH, Kelsoe JR.** *Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder.* Mol Psychiatry. May;8(5):546-57 2003
9. **Bassett AS, Chow EW:** *22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia.* Biol Psychiatry; 46:882-891 1999

10. **Birren J. și Schaie W.** *The psychology of aging* V.N.Reinhold New York 1977
11. **Black K.N** *Hereditary Factors on Language Aquisition* Comun.la Conf Anuală a Societății Orton Indianapolis Oct 1979
12. **Bleuler Eugen:** *Dementiapræcox oder Gruppe der Schizophrenien.* Leipzig und Wien: F. Deuticke
13. **Bowers M.S.Ms,Lake R.W.Mc.Farland Y,și al.** *AGS3: A G-Protein Regulator of Addiction- Associated Behaviors* Ann. N.Y. Acad. Sci. **1003:** 356 2003
14. **Cann R.L Stoneking, M., și Wilson, A.C.,** "Mitochondrial DNA and human evolution", *Nature* 325; pp 31-36. 1987
15. **Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, Vance JM, Pericak-Vance MA** "Identification of MeCP2 mutations in a series offemales with autistic disorder". *Pediatr Neurol* **28** (3): 205-11.2003
16. **Castellvi -Bel S, Mila M** " Genes responsible for nonspecific mental retardation.". *Mol. Genet. Metab.* **72** (2): 104-108 2001
17. **Caspi Avshalom; Kate Langley; Barry Milne; Terrie E. Moffitt; Michael O'Donovan; Michael J. Owen; Monica Polo Tomas; Richie Poulton; Michael Rutter; Alan Taylor; Benjamin Williams; Anita Thapar** *A Replicated Molecular Genetic Basis for Subtyping Antisocial Behavior in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* *Arch Gen Psychiatry.*;65(2):203-210. 2008
18. **Castle, D. J. & Murray, R. M.** *The neurodevelopmental basis of sexdifferences in schizophrenia.* *Psychological Medicine*, 21, 565-575 1991.
19. **Cavalli Sforza L** *Population structure în Evolutionary perspective and the new genetics* 13-30 Liss N-York 1989
20. **Clarke.N.G.A.R.T. and** *History 1678-1978* Oxford Journal Medicine, Human Reproduction 21 7.1645-1650 2006
21. **Connor J.M.Ferguson-Smith M A** *Essential Medical Genetics* uBlackwell Oxford 1993
22. **Covic M și Rusu C** *Retardul mintal în Genetica medicală* Polirom Iași 2004
23. **Decker Michelle** *Madame le chevalier d'Eon* Perin Paris 1987
24. **Devlin B,Fienberg St.***Intelligence,Genes & Success* Springer 1997
25. **Drake J.W.,Charlesworth B,Charlesworth D și Crown J.F.***Rates of spontaneous mutation* *Genetics* 148 1667- 1686 1998
26. **Drăgoiu I.***Elemente de istologie* Inst.Art Graf Cluj 1931
27. **Drewnowski A** *Testes preferences andfood intake* *Ann Rev Nutr.* 17 237- 253 1997
28. **Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD** *Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder.* *Am J Med Genet.* Feb 7;96(1):56-60 2000
29. **Ene St.Brebenel G și Iancu E,E** *Biologie* Gimnasium Buc 2007
30. **Fisher S și DeFries J.C.***Developement dislexia.Genetic dissection of a complex cognitiv trait* *Nat Rev Neurosci* 3 767-780 2002
31. **Francs C,Fisher C.E. și colab** *A genomwide linkage screen for relative handskillin sibling pairs* *Am.J.Hum.Grnet* 70 800-805 2002
32. **Freedman A ,Kaplan H. și Sadock B.***Modern synopsis of Comprehensive Textbook*

of Psychiatry Williams și Wilkins Baltimore 1972

33. **Galton Fr**, *Hereditary talent and character* Macmillians Magazine 12 157-166 1865
34. **Garaburda Albert** *Dyslexia—A molecular disorder of neuronal migration* Annals of Dyslexia v 55 nr 2 151 - 165 Springer 2005
35. **Gavrilă Lucian** *Neurogenetică, psihogenetică, genetică psihiatrică* Ed Economică Buc 2005
36. **Gecz J, Barnett S, Liu J, și col.** "Characterization of the human glutamate receptor subunit 3 gene (GRIA3), a candidate for bipolar disorder and nonspecific X-linked mental retardation.". Genomics **62** (3): 356-68(2000)
37. **Gobineau Arthur** *Essai sur l'inegalite des races humaines (1854)* retipărtă Ed Belfond 1967 Paris
38. **Todd D. Gould, and Hussein K. Manji** *DARPP-32: A molecular switch at the nexus of reward pathway plasticity*. PNAS|vol.102no.2.253-254 .2005
39. **Hamer Dean** *The God Gene. How Faith is Hardwired our Genes* Doubleday 2004
40. **Hebb D.O.** *The organization of behavior*. New York: Wiley. 1949
41. **Hernandez AI, Blace N, Crary JF, Serrano PA, Leitges M, Libien JM, Weinstein G, Tcherapanov A, Sacktor TC.** *Protein kinase M zeta synthesis from a brain mRNA encoding an independent protein kinase C zeta catalytic domain. Implications for the molecular mechanism of memory*. J Biol Chem. 278(41):40305-16. 2003
42. **Herrnstein R și Muray Ch** *The Bell Curve* Free Press 1994
43. **Hershey A.D. și Chase** *Independent functions of viral proteins and nucleic acids in growth of bacteriophage* J.Gen Physiol 36: 39 - 56 1952
44. **Hyden, H.** *Biochemical aspects of brain activity*. In Farger, S. and Wilson, R. (Eds.). *Man and Civilisation*. New York: McGraw-Hill 1961.
45. **Iacoboni M, Dapretto M** "The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction". Nat Rev Neurosci 7 (12): 942-51 2006
46. **Kallmann, F.J., Schonfeld, W.A., Barrera, S.E.** The genetic aspects of primary eunuchoidism. In: Am. J. Ment. Defic. Bd. 48, S. 203-236. 1944
47. **Kandel R** *The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses* Science: Vol. 294. no. 5544, pp. 1030 - 1038 2001
48. **Kandel R** *Behavioral Biology of Aplysia* Freeman San Francisco 1979
49. **Kerr AM, Ravine D** "Review article: breaking new ground with Rett syndrome". J Intellect Disabil Res **47** (Pt 8): 580-587 2003
50. **Kidwell M.G.** *Transposables elements în The Evolution of the Genom* 165-221 Elsevier San Diego 2005
51. **Kraepelin Emil** *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte* 1899
52. **Lai C, Fisher S, Hurst J, Levy E, Hodgson S, Fox M, Jeremiah S, Povey S, Jamison D, Green E, Vargha-Khadem F, Monaco A** "The SPCH1 von region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder". Am J Hum Genet **67** (2): 357-68.2000
53. **Larsson H, Tuvblad C, Rijdsdijk FV, Andershed H, Grann M, Lichtenstein P.** *A common genetic factor explains the association between psychopathic personality*

- and antisocial behavior *Psychol Med.*;37(1):15-26.2007.
54. **Lesch, K.-P.; Bengel, D.; Heils, A.; Sabol, S. Z.; Greenberg, B. D.; Petri, S.; Benjamin, J.; Muller, C. R.; Hamer, D. H.; Murphy, D. L.** Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527-1530, 1996.:
 55. **Lejeune, J.; Lafourcade, J.; Berger, R.; Vialatta, J.; Boeswillwald, M.; Seringe, P.; Turpin, R.** *Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5.* C. R. Acad. Sci. 257: 3098, 1963.
 56. **Lewis E.B** A gene comple controlling the segmentation of *Drosophila* *Nature* 267 ;567- 570 1978
 57. **Li L, Mao X, Wei L** Genes and (common) pathways underlying drug addiction. *PLoS Comput Biol* 4(1): e2. doi:10.1371/journal.pcbi.0040002 2008
 58. **Li L, Carter J, Gao X, Whitehead J, Tourtellotte WG.** The neuroplasticity-associated arc gene is a direct transcriptional target of early growth response (Egr) transcription factors. *Mol Cell Biol.*;25(23):10286-10300 2005
 59. **Ling D, Benardo L, Serrano P, Blace N, Kelly M, Crary J, Sacktor T** "Protein kinase Mzeta is necessary and sufficient for LTP maintenance". *Nat. Neurosci.* 5 (4): 295-6. 2002
 60. **Lower KM, Gecz J** "Characterization of ARHGEF6, a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases and a candidate gene for X-linked mental retardation: mutation screening in Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome and MRX27.". *Am. J. Med. Genet.* **100** (1): 43-48.2001
 61. **Maddox Brenda** *Rosalind Franklin .The Dark Lady of DNA* Harper-Collins New York 2002
 62. **Mader Sylvia** *Biology* Mac Graw-Hill 1996
 63. **Masui M** *Calcineurin in memory and bidirectional plasticity* .*Biochem.Biophys Res Commun* Nov 28;311(4):1195-208 2003
 64. **Maximilian Șt., Milcu Șt și Poenaru Sylvain** *Fascinația imposibilului.* Bioetica Ed Tineret și Sport Buc 1994
 65. **Milcu Șt și Maximilian C** *Genetica umană* Ed Științifică Buc 1966
 66. **Morgan Th Hunt W** *Critique of the Theory of Evolution* Princeton Univ.Press Princeton 1916
 67. **MUHS A. și SCHEPANK H. ;** *Influence of hereditary factors in psychogenic disorders* *Psychopathology* vol. 28, n°4, pp. 177-184 1995
 68. **Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I.** *The genetics of autism* *Pediatrics.*;113(5):e472-86. 2004
 69. **Mullrer H J** *Mintal traits and heredity* *J.of Heredity* 16 433-446 1925
 70. **Nance W.F** *Genetic studies of the offsprings of identucal twins* *Actes Genet,Med,Gemellol* 23, 22 1974
 71. **Nestler Erick, Michel Barrot, and David W. Seif** \ *FosB: A sustained molecular switch for addiction* *PNAS*| vol. 98 | no. 20 | 11042-11046 2001
 72. **Niremberg N W și Mathaei J.H.** *The dependences of cell free protein synthesis in*

E.coli upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotid. *Pro. Nat Acad Sci USA* v 47 1588-1602 1961

73. **O'Donnell WT, Warren ST** "A decade of molecular studies of fragile X syndrome". *Annu Rev Neurosci* **25**: 315-38 2002
74. **Ongur D, Drevets WC, Price JL** *Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**, 13290-13295 1998.
75. **O'Rourke NA, Dailey ME, Smith SJ, McConnell SK** *Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex*. *Science* **258**:299-302 1992
76. **Palade G.E.** *A small particulate compound of the cytoplasm* *J.Biophys,Biochem Cytol* Jan 1 5968 1956
77. **Papassotiropoulos, A* Dietrich A. Stephan, Matthew J. Huentelman, Frederic J. Hoerndli, David W. Craig, John V. Pearson, Kim-Dung Huynh, Fabienne Brunner, Jason Corneveaux, David Osborne, M. Axel Wollmer, Amanda Aerni, Daniel Coluccia, Jurgen Hanggi, Christian R. A. Mondadori, Andreas Buchmann, Eric M. Reiman, Richard J. Caselli, Katharina Henke, Dominique J.-F. de Quervain** *Common Kibra Alleles Are Associated with Human Memory Performance* *Science* Vol. 314. no. 5798, pp. 475 - 478 2006
78. **Persico AM, Bourgeron T** "Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues". *Trends Neurosci* **29** (7): 349-58 (2006)
79. **PING QIN, , PREBEN BO MORTENSEN, și ESBEN AGERBO,** *Gender differences in risk factors for suicide in Denmark* *The British Journal of Psychiatry* **177**: 546-550 2000
80. **Raicu Florina** *Studiu de asociere privind haplogrupurile cromozomului Y* Teză de doctorat Academia Română Buc 2007
81. **P. Rinieris, A. Rabavilas, E. Lykouras, C. Stefanis** *Neuroses and ABO Blood Types*. *Neuropsychobiology*; **9**:16-18 1983
82. **Romilă Aurel** *Psihiatria* Asoc.Psih.lib.din România Buc 1997
83. **Sarich V și Wilson A** *Immunological time scale for hominid evolution* *Science* **158** 1200 -1203 1967
84. **Savitz, J. B.; Ramesar, R. S.** *Genetic variants implicated in personality: a review of the more promising candidates*. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.)* **131B**: 20-32, 2004.
85. **Schliendwein B.** *Hypermedia Glossary of genetic Terms* on line 2006
86. **Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D și col.** "Strong association of de novo copy number mutations with autism". *Science* **316** (5823): 445—449 2007
87. **Shiono H** *Dermatoglyphics in medicine*. *Am J Forensic Med Pathol* **7** (2): 120-125 1986
88. **Shugart Y Y și colab.** *Results of a genome-wide linkage for stuttering* *Am J. for Med Genet* **124A** 133-135 2004
89. **Sullivan PF** *The Genetics of Schizophrenia*. *PLoS Med* **2**(7)2005:
90. **Sutcliffe J, Milner R, Gottesfeld J și Reynolds W** *Control of neuronal gene expression* *Science* **225**-308 1984

91. **Sutton W** *The Chronosomes in Heredity* Biological Buletin 4 231-251 1903
92. **Svenningsson P, Nairn AC, Greengard P.** *DARPP-32 Mediates the Actions of Multiple Drugs of Abuse.* AAPS Journal. ; 07(02): 353-360 2005
93. **Torgersen S** *Hereditary differentiation of anxiety and affective neuroses.* Br J Psychiatry. ;146:530-534.1985
94. **Torgersen, S.; S. Lygren, P.A. Oien, et al.** "A twin study of personality disorders". Compr Psychiatry **41** (6): 416-25 2000..
95. **Tyron R.C.** *Genetic differences in mass learning ability în rats*,39th Year Book Nat Soc.Stud.Educ part I- 111 Bloomington 1940
96. **Țarcă Ana** *Contributions a la pathologie des dermatoglyphes* Anthropol.51-69 2001
97. **Wain Hester și col.***Guidlines for Human Gene Nomenclature* Genomics 79 464-470 2002
98. **Watson J și Fr Crick** *Molecular structure of nucleic acids.*Nature vol 171 nr4356 737-738 1953
99. **Werme M, Messer C, Olson L, et al** "Delta FosB regulates wheel running". J. Neurosci. **22** (18): 8133-8138.2002
100. **xxx Gene cards home page** Weizmann Institue of Science și Xennex Inc. on line 2008
101. **xxx International Human Genom Consortium***Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome* Nature 431 ,931-945 2004
102. **xxx Wikipedia** on line

Răspunsuri la testele de autoevaluare a cunoștințelor

Capitolul I. Generalități despre ereditare

1) a, b, c

Capitolul II. Genetica citologică

1) b;

2) a.

Capitolul III. Genetica moleculară

1) a.

Capitolul IV. Genetica cibernetică

1) a;

2) a; b; c.

Capitolul V. Mutațiile

1. a);

2. a, b; c.

Capitolul VI. Genomică

1) a;

2) a; b.

Capitolul VII. Ingineria genetică

1) a;

2) a.

Capitolul VIII. Genetică populațională

1) a; b; c.

Capitolul IX. Genetica neurogenezei și plasticității neuronale

1) a.

Capitolul X. Genetica psihologiei

1) a, b.

Capitolul XI. Genetica psihiatrică

1) a,b;

Capitolul XII. Genetica psihiatrică (II)

1) a, b, c;

2) a, b, c.

Capitolul XIII. Genetica psihiatrică (III)

1) a.

Capitolul XIV. Aspecte bioetice

1) a.