

GENETSKE BOLEZNI

► Daša Janeš

Genetska bolezen je motnja z eno ali več nenormalnostmi v genomu. Te se navadno pojavijo že v času razvoja zarodka ali pa nastanejo zaradi izpostavljenosti okoljskim dejavnikom. Genetske bolezni se pojavijo zaradi sprememb ali mutacij v DNK-zapisu posameznika.

GENETSKA BOLEZEN JE VSAKA BOLEZEN, ki jo povzročijo spremembe v posameznikovem genomu. Te se lahko kažejo kot majhne (mutacija v eni bazi DNK) ali večje spremembe (kromosomske nenormalnosti, ki vključujejo dodajanje ali odvzemanje celotnega kromosoma oz. niza kromosomov). Nekatere genetske bolezni se lahko dedujejo, druge pa nastanejo zaradi sprememb ali mutacij v že obstoječem genu oz. skupini genov. Mutacije se pojavijo bodisi naključno ali zaradi nekaterih izpostavljenosti dejavnikom iz okolja.

Razlikujemo štiri tipe genetskih bolezni.

Monogenske bolezni so redke. Gre za posledice napak v DNK-zapisu enega gena. Geni so zapisi na kromosomu in kodirajo proteine, ki so ključni za večino osnovnih življenjskih funkcij. Zaradi napake v DNK sintetiziran protein ne more več opravljati svojih funkcij, kar vodi v bolezensko stanje. Primer tovrstnih bolezni so bolezni, vezane na spol (Duschenova mišična distrofija, hemofilija), Huntingtonova bolezen in tudi pritlikavost.

Kromosom je struktura v celičnem jedru in je nosilec dedne informacije, genov. Zgrajen je iz DNK in proteinov. Kromosomi so različnih velikosti in različnih, toda stalnih oblik. Njihovo število je različno, a za določeno vrsto vedno enako (npr. človek ima 46 kromosomov). Pomembna lastnost kromosomov je, da se lahko ob celični delitvi sami podvojujejo in prenesejo dedno informacijo na obe hčerinski celici.



🔗 Lavinia Warren (1841–1919) je bila ameriška igralka z obliko pritlikavosti, ki jo po navadi povzroči mutacija na kromosomu 4.

Kromosomske bolezni. Nekaterе motnje so posledica sprememb v strukturi ali številu kromosomov. Mnoge od teh bolezni lahko diagnosticiramo s predrojstvenimi (prenatalnimi) metodami. Primerа tovrstnih bolezni sta Downov in Turnerjev sindrom.

Mitohondrijske bolezni so posledica napak v mitohondrijski DNK. Mitohondrij je celični organel, ki ima ključno vlogo pri celičnem dihanju. Delež okvarjene mitohondrijske DNK je verjetno odgovoren za različnost fenotipov oseb, prizadetih z mitohondrijsko dedovanimi boleznimi. Primer tovrstne bolezni je Leberjeva hereditarna optična nevropatija (LHON), katere simptomi so izguba vida in nevrodegenerativne motnje.

Poligenske (tudi večfaktorske ali kompleksne) bolezni so posledica kombinacije okoljskih dejavnikov in sprememb v več genih hkrati. Med poligenske bolezni uvrščamo številna kronična obolenja z dobro opisanimi fenotipi, vendar brez dokončne povezave z genotipom. To

so sladkorna bolezen, shizofrenija, boleznі srca in ožilja idr.

▶ GENESKE MUTACIJE

Genetsko različnost med posamezniki zagotavljata dva ključna procesa: mutacija in rekombinacija. Mutacija pomeni spremembo v sekvenci gena DNK in je lahko posledica spontanega procesa ali pa nastane zaradi izpostavljenosti sevanju ali kemikalijam v okolju. Rekombinacija je posledica celičnih procesov, ki povzročijo nastanek novih kombinacij alelov, ki se združijo v gene.

Točkovne mutacije se običajno nanašajo na spremembo v enem samem baznem paru DNK, kar pomeni, da se mutacija pojavi na enem samem mestu, 'točki' znotraj gena. Gre za minimalne spremembe v DNK-zapisu, ki lahko privedejo do velikih sprememb. Možnosti za pojav točkovne mutacije znotraj gena je veliko in večinoma vplivajo na zmanjšanje ali izgubo, redkeje pa na povečanje dejavnosti gena. Razlog za to je preprost; tudi pri popravljanju aparata veliko lažje zlomimo kakšen del mehanizma, kot pa da bi spremenili način delovanja ali odkrili novega.

Spontane mutacije DNK-zapisa so v preteklosti vzbujale veliko zanimanja, danes pa vemo, da gre za posledice različnih dejavnikov, vključno z napakami pri podvojevanju DNK, spontanimi napakami ter tudi vnosi mobilnih elementov genoma. Spontane mutacije so zelo redke, zato tudi težje proučujemo mehanizem njihovega nastanka.

Med evolucijo so celice razvile učinkovite popravilne sisteme za odpravljanje napak DNK-zapisa, kar dokazuje majhno število mu-

Mitohondrijska DNK (mtDNK) je DNK v celičnih organelih, mitohondrijih. Pri sesalcih se ne glede na spol potomca deduje po materi. Zaradi načina dedovanja in visoke stopnje mutacij je mtDNK nepogrešljiva pri ugotavljanju sorodstvenih vezi po materini liniji za več generacij nazaj. Dedovanje mtDNK po očetu je značilno za mehkužce in nekatere členonožce.

Genotip je skupek vseh genov v organizmu in je glavni dejavnik, ki vpliva na fenotip kot celoto merljivih lastnosti organizma.

Fenotip pomeni skupek vseh fizičnih in biokemijskih lastnosti organizma, ki se razvijajo na podlagi njegovega genotipa in vpliva okolja.

Alel pomeni eno od možnih oblik gena, ki je podedovana od vsakega od staršev.

tacij. Omenimo dva popravljalna sistema: prvi je kemijska zamenjava nepravilne baze DNK, drugi pa odstranitev nepravilne baze DNK in nato sinteza nove baze na osnovi matrične DNK.

► KROMOSOMSKE SPREMEMBE

Spremembe v genomu lahko v večjem obsegu nastanejo zaradi sprememb v strukturi kromosoma ali sprememb v številu kopij kromosomov v celici. Tovrstne spremembe, ki jih imenujemo kromosomske mutacije, se močno razlikujejo od genskih: genske mutacije se nanašajo na spremembe znotraj gena, kromosomske pa na regije, ki navadno zajemajo več genov. Kromosomske mutacije so zelo pomembne z biološkega vidika, saj so vir vpogleda v delovanje genov ter ugotavljanje značilnosti mejoze in kromosomske arhitekture; prav tako so vir vpogleda v evolucijske procese. Mnoge kromosomske mutacije povzročijo nepravilnosti v funkciji celic ali organizma. Večina mutacij izhaja iz sprememb v številu in položaju genov. V nekaterih primerih sprememba povzroči prelom kromosoma znotraj gena, kar se kaže kot njegovo nepravilno delovanje.

Pri spremembah v številu kromosomov razlikujemo dva osnovna tipa; spremembe v številu (celega)

Mejoza ali zoritvena delitev je delitev celičnega jedra. Med procesom namesto dveh hčerinskih celic nastanejo štiri, ki so haploidne (n) in genetsko različne. Tovrstnim celicam pravimo gamete (n) – moška semenčica in žensko jajčece.



osnovnega niza kromosomov (nastanek evploidije) in spremembe v številu (delnega niza kromosoma (nastanek anevploidije).

Spremembe v številu (celega) osnovnega niza kromosomov. Organizmi z večkratniki osnovnega niza kromosomov se imenujejo evploidi. Organizmi, ki imajo v celicah en set

🔗 Kitajski česen je primer poliploidnosti. Gre za oktaploidnost, kar pomeni, da česnova glavica vsebuje osem strokov.

Trisomija pomeni dodatno kopijo enega kromosoma. V diploidnih organizmih (npr. človek) lahko kromosomsko neravnovesje vodi v bolezen ali celo v smrt. Danes poznamo obstoj številnih 'trisomnih' oblik. Razlikujemo več vrst kromosomskih trisomij, ki so vezane na spolna kromosoma (X in Y) ter lahko živijo v odraslost. Vsaka od tovrstnih oblik se pojavi pri enem na tisoč rojstev ustreznega spola. Kombinacija XXY vodi v Klinefelterjev sindrom. Osebe s to boleznijo so moškega spola, visoke rasti, z zmerno okvarjenim inteligenčnim količnikom; so neplodne. Poznamo tudi obliko Klinefelterjevega sindroma, ki ima kombinacijo XYY. Običajno gre za moške, ki pa so v nasprotju z moškimi s kombinacijo XXY plodni.

Od človeških trisomij je najbolj znana trisomija kromosoma 21 ali Downov sindrom. Pojavi se pri enem na 600–1000 vseh rojstev. Vzrok za nastanek je nepravilno razhajanje kromosomov v času mejoze. V približno 5 % primerov je vzrok za to bolezen (Robertsonova) translokacija enega fragmenta kromosoma 21 na drug kromosom, najpogosteje kromosom 14. Pojavnost sindroma je povezana tudi s starostjo matere: starejše ženske imajo namreč močno povečano tveganje za rojstvo otroka z Downovim sindromom.

➔ Nerazhajanje kromosomov v času druge delitve celic; nerazhajanje ali nepravilno ločevanje kromatid med delitvijo celic. Dobimo celici, ki vsebujejo normalno število kromatid, in celici, ki ne vsebujejo nobene kromatide. Nepravilnost vodi v nastanek aneuploidije.



kromosoma (haploidi) ali dva seta kromosomov (diploidi), so normalni evploidi. Običajno gre za monoploidno število (n) ali diploidno ($2n$). Poznamo pa tudi poliploide – organizme z več kot dvema nizoma kromosomov;

to so triploidi ($3n$; kalifornijske potrvi), tetraploidi ($4n$; krompir) in pentaploidi ($5n$; rastline).

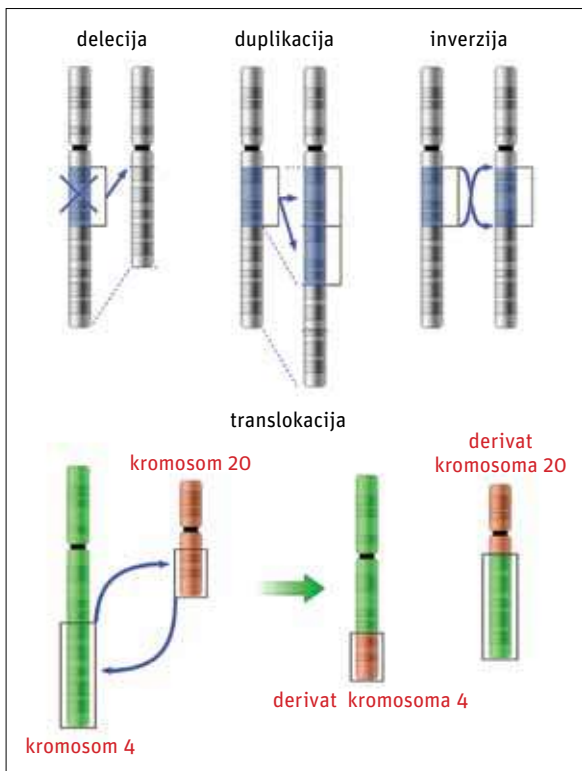
Spremembe v številu (delnega) niza kromosomov vodijo v nastanek aneuploidnih organizmov, ki se od normalnih razlikujejo le za en ali nekaj kromosomov. Znotraj aneuploidij ločimo monosomijo, trisomijo, nulisomijo in disomijo. Najpogosteje je vzrok nastanka aneuploidij nepravilno razhajanje kromosomov v času mejoze ali mitoze, ko dva kromosoma potujeta na en pol, na drugega pa noben. Do nerazhajanja pride spontano.

Spremembe v kromosomski strukturi imenujemo preureditve, ki jih je več vrst. Če se segment v kromosomu izgubi, govorimo o deleciji; če se segment v kromosomu podvoji, to imenujemo duplikacija; če se segment v kromosomu usmeri drugače, kot je običajno, nastane inverzija; če pa se segment kromosoma prenese na drug konec kromosoma ali drug kromosom, se ta pojav imenuje translokacija.

Kromosomske mutacije se pri ljudeh pojavljajo presenetljivo pogosto. Stroka ocenjuje, da so za kar 15 % nedokončanih nosečnosti vzrok nepravilnosti na kromosomih. Sicer so kromosomske nepravilnosti prisotne tudi pri 0,6 % živorojenih otrok.

▶ **PREDROJSTVENA (PRENATALNA) DIAGNOSTIKA**

Prirojene bolezni pomenijo velik zdravstveni problem, saj so glavni vzrok za smrt otrok do 15. leta starosti. Dandanes nam znanstveni napredek omogoča analizo celotnega človeškega genoma, s čimer pridobimo informacije o dednem zapisu posameznika.



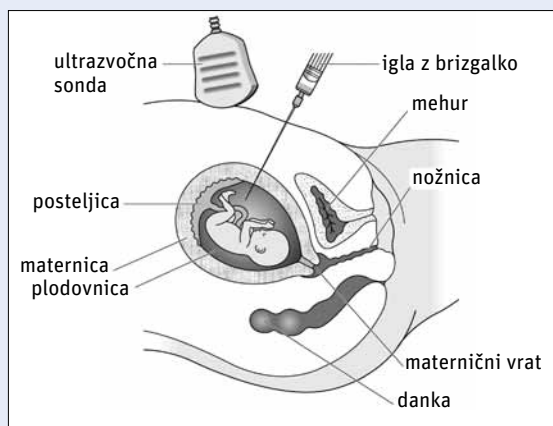
➔ Shematski prikaz sprememb v strukturi kromosomov: inverzija pomeni prelom in obrat za 180° ter nato spojitev kromosomskega segmenta; delecija pomeni izgubo kromosomskega segmenta; duplikacija pomeni podvojitve kromosomskega segmenta, translokacija pa prelom in izmenjavo kromosomskih segmentov na nehomolognih kromosomih.

S predrojstveno diagnostiko pridobivamo izključno informacije o morebitnih nepravilnostih na zarodku ali plodu. V splošnem s predrojstveno diagnostiko odkrivamo genetsko pogojene bolezni in nenormalno kromosomsko razporeditev. Metode zajemajo tako neinvazivne (poseg zunaj telesa) kot invazivne metode (poseg v telo). Med prve spadajo ultrazvočne preiskave, poslušanje plodovega srčnega utripa idr., med druge pa preiskave materinega seruma, zajem plodovih krvnih celic iz materine krvi, biopsija horionskih celic in amniocenteza. Odvzem vzorca za biopsijo horionskih celic in amnijske tekočine poteka ob sočasni uporabi ultrazvoka, s čimer se izognemo neposredni poškodbi ploda.

Celotna človeška populacija se razlikuje v le 0,1 % DNK-zapisa. Razlike v zapisu DNK med posamezniki imenujemo genetske variacije. Pojasnjujejo tako fenotipske kot genotipske razlike med ljudmi. Genetske variacije nastanejo z mutacijami. Te lahko vodijo v razvoj bolezni ali pa imajo za posledico razlike v fenotipu. Razumevanje kliničnega pomena genetske variacije je zapleten proces, ki zahteva veliko znanja. Danes so na voljo tehnologije, ki omogočajo hitrejše in natančnejše zaznavanje genetskih variant.

Ker so številne bolezni genetsko pogojene, je potreba po ozaveščenosti ljudi vedno večja. Tako z genetskim svetovanjem zagotavljamo informacije ter podporo ljudem, ki imajo genetske bolezni in nepravilnosti ali imajo povišano tveganje zanje. Genetsko svetovanje je pomembno za razumevanje razvoja

Amniocenteza je predrojstvena metoda, ki se uporablja za analizo kromosomskih nenormalnosti in okužb ploda. Med nosečnostjo se z iglo iz amnijske votline odvzame majhna količina plodovnice. Ta poseg se po navadi opravi v 16. tednu nosečnosti. Celice plodovnice so večinoma iz površine kože ploda in membrane plodnega mehurja. Kromosome lahko analiziramo le, če celice spodbudimo k delitvi. Kromosome lahko natančno opazujemo, če delitev celic prekinemo v določeni fazi delitve. Celice nato preštejemo in po njihovi zgradbi uredimo v skladne pare. Kromosome pazljivo pogledamo in iščemo morebitne nepravilnosti.



Amniocenteza; prikaz poteka odvzema plodovnice iz amnijske votline (prev. dr. Karin Writzl)



Metafazni kariogram kromosomov človeka; kariogram normalnega moškega*

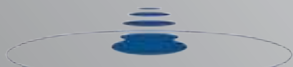
in poteka genetske bolezni pri odraslem človeku ali otroku, tudi pri nerojenem plodu. Posvet je smiselno opraviti takoj, ko posumimo na genetsko obolenje, ter ob nepravilnostih pri odraslem ali otroku. Posvet pred zanositvijo tako zagotavlja ozaveščenost o verjetnosti pojava genetske okvare ter seznanitev z različnimi načini testiranja tako s predrojstvenimi metodami kot po rojstvu otroka.

VIRI IN LITERATURA

- ▶ Skupina avtorjev: Veliki slovar tujk; Cankarjeva založba, Ljubljana, 2002, str. 40, 629, 715.
- ▶ A. J. R. Griffiths in sod.: Introduction to genetic analysis, W. H. Freeman, deveta izdaja, 2008.
- ▶ J. Osredkar: Downow sindrom – laboratorijska diagnostika, Medicinski razgledi, 1995, str. 343–366.
- ▶ B. Peterlin: Genetska diagnostika pred rojstvom, Klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Služba za medicinsko genetiko.
- ▶ P. Wieacker in sod.: The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Deutsches Ärzteblatt International, 2010, str. 857–862.

SPLETNI NASLOVI

- ▶ http://www.biotechnologyonline.gov.au/popups/img_karyotype.html
- ▶ <http://en.wikipedia.org/wiki/Amniocentesis>
- ▶ <http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/slovene/amniocentesis.pdf>
- ▶ <http://www.science.unsw.edu.au/events/genetics-society-australasia-conference>
- ▶ http://sl.wikipedia.org/wiki/Mitochondrijska_DNK
- ▶ <http://sl.wikipedia.org/wiki/Mejoza>



ZVEZA ZA TEHNIČNO KULTURO SLOVENIJE

SPOZNAJTE REVIJO TIM!

Revija za tehniško ustvarjalnost mladih TIM je edina tovrstna revija pri nas. Namerjena je predvsem mladini, pa tudi tistim, ki jih zanimajo naravoslovno-tehnične in tehnično-športne teme ter seveda modelarstvo in maketarstvo. Pridružite se jim tudi vi!

TIM je ena izmed redkih slovenskih revij, ki se lahko pohvali z več kot 50-letno tradicijo. Ob njej so zrasli številni strokovnjaki s področij tehnike in naravoslovja, modelarji in ljubitelji tehnične kulture.

Prvo številko novega letnika si lahko v celoti ogledate na spletnem naslovu:

www.tim.zotks.si

Tel.: 01/47 90 220, e-pošta: revija.tim@zotks.si



USTVARJALNE
VSEBINE
ZA VSE
GENERACIJE!

OGLAS