

ZAJĘCIA nr 7

ZAGADNIENIA TEORETYCZNE DO PRZYGOTOWANIA NA ĆWICZENIE:

I „Dziedziczenie chorób jednogenowych”

II „Zespoły aberracji chromosomowych”

Mutacje genowe. Dziedziczenie chorób jednogenowych: (1) dziedzicznie autosomalne dominujące (choroba Huntingtona, hipercholesterolemia rodzinna; achondroplazja; dziedziczne predyspozycje do niektórych nowotworów) i autosomalne recesywne (mukowiscydoza, anemia sierpowata, fenyloketonuria, alkaptonuria, albinizm); (2) Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X dominujące (krzywica oporna na działanie witaminy D; zespół Retta; zespół łamliwego chromosomu X) i recesywne (hemofilia A i B; dystrofia mięśniowa Duchenne’a, daltonizm). Dziedziczenie mitochondrialne. Analiza rodowodów.

Zespoły aberracji chromosomowych: (1) Aberracje liczbowe autosomów (zespół Downa; zespół Edwardsa) i chromosomów płci (zespół Klinefeltera; zespół Turnera); (2) aberracje strukturalne (zespół Cr-du-chat, zespół Pradera-Williego; zespół Angelmana; chromosom Philadelphia).

LITERATURA

1. Kałużewski B. *Genetyka medyczna*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010.
2. Connor M., Ferguson-Smith M. *Podstawy genetyki medycznej*. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
3. Drewna G., Ferenc T. *Genetyka medyczna: podręcznik dla studentów*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011.
4. Bal J. *Biologia molekularna w medycynie : elementy genetyki klinicznej*

I. Część teoretyczna

1. Dziedziczenie chorób jednogenowych

Choroby jednogenowe to grupa zaburzeń mendlowskich spowodowanych obecnością u osób dotkniętych chorobą, pojedynczego zmutowanego genu. **Mutacje genowe** czyli zmiany sekwencji nukleotydowej genu (tabela poniżej) powodują powstanie nieprawidłowo funkcjonującego białka lub zaprzestanie jego produkcji. Mogą być przekazywane między pokoleniami od rodziców do dzieci lub mogą powstawać *de novo* (spontanicznie) w gametach (komórce jajowej lub plemnika) rodziców.

Typy mutacji genowych

- tranzycja - zmiana puryny w purynę ($A \rightarrow G$, $G \rightarrow A$) lub pirymidyny w pirymidynę ($C \rightarrow T$, $T \rightarrow C$)
- transwersja - zmiana puryny w pirymidynę (np. $A \rightarrow C$, $G \rightarrow C$)
- delecja - utrata jednego lub kilku nukleotydów
- insercja - wstawienie jednego lub kilku dodatkowych nukleotydów

1.1. Dziedziczenie autosomalne dominujące i recesywne

Dziedziczenie autosomalne **dominujące**

Mutacja w jednym allelu genu jest przekazywana potomstwu przez chorego ojca lub chorą matkę (heterozygota) (brak nosicielstwa). Choroba ujawnia się już u heterozygot; ryzyko wystąpienia choroby wynosi 50% w każdym pokoleniu i jest takie samo dla obu płci

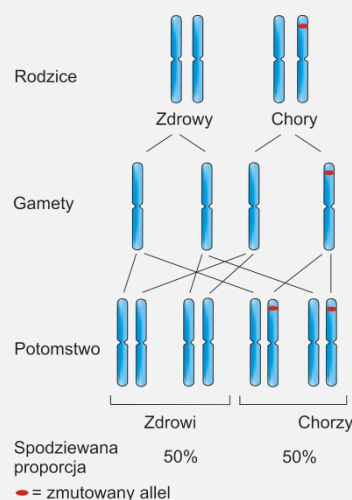
Przykłady chorób:

Choroba Huntingtona

Hipercholesterolemia rodzinna

Achondroplazja

Dziedziczne predyspozycje do niektórych nowotworów



Choroba Huntingtona – przyczyną jest mutacja w genie *Hdh* kodującym białko huntingtynę. Gen ten jest zlokalizowanym w chromosomie 4. Prawidłowy gen zawiera sekwencję 5'CAG-3' powtórzoną kolejno od 10 do 35 razy, która koduje serię glutamin. Mutacja polega na zwiększeniu liczby tych powtórzeń od 36 do 121, co powoduje powstanie nieprawidłowego białka zawierającego zwiększoną liczbę glutamin. Uszkodzone białko HD gromadzi się w neuronach i powoduje ich obumieranie w różnych częściach mózgu. Choroba ujawnia się u

heterozygot najczęściej w 4 dekadzie życia. Im większa liczba powtórzeń CAG w genie *Hdh* tym wcześniej pojawiają się pierwsze objawy choroby: otępienie, postępujący zanik pamięci, zaburzenia mowy, niekontrolowane ruchy (ruchy płaśawicze).

Hipercholesterolemia rodzinna – główną przyczyną są mutacje punktowe w genie *LDLR* zlokalizowanym w chromosomie 19. Gen ten koduje receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). Utrata funkcji tego receptora na skutek mutacji genu, powoduje zwiększenie stężenia LDL, w tym cholesterolu we krwi, co przyczynia się do przyspieszonego rozwoju miażdżycy i wczesnego występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Dziedziczenie predyspozycji do niektórych nowotworów : przykłady

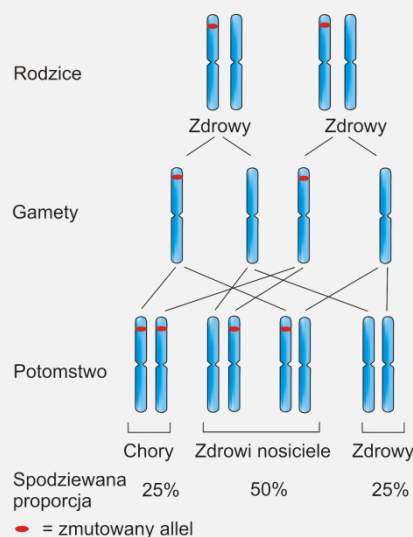
- **zespół Lyncha** – dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością. Powstaje w wyniku mutacji *de novo* (w plemnikach lub komórce jajowej) w jednym z genów (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Stanowi 5% wszystkich raków jelita grubego.
- **dziedziczny rak piersi/jajnika** – powstaje w wyniku mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. Gen *BRCA1* jest zlokalizowany w chromosomie 17q21. Mutacje występują wzdłuż całego genu. Gen ten rzadko ulega mutacjom *de novo*. U nosicielek mutacji tego genu obserwuje się około 50-80% ryzyko rozwoju raka piersi i około 40% ryzyko rozwoju raka jajnika. Średni wiek diagnozowania raków piersi tego typu wynosi około 42-45 lat, a raków jajnika około 54 lat.

Dziedziczenie autosomalne **recesywne**

Mutacja jest przekazywana potomstwu przez zdrowych rodziców nosicieli zmutowanego genu (heterozygoty); ryzyko wystąpienie choroby wynosi 25% i jest takie samo dla obu płci (schemat). Choroba ujawnia się tylko u homozygot.

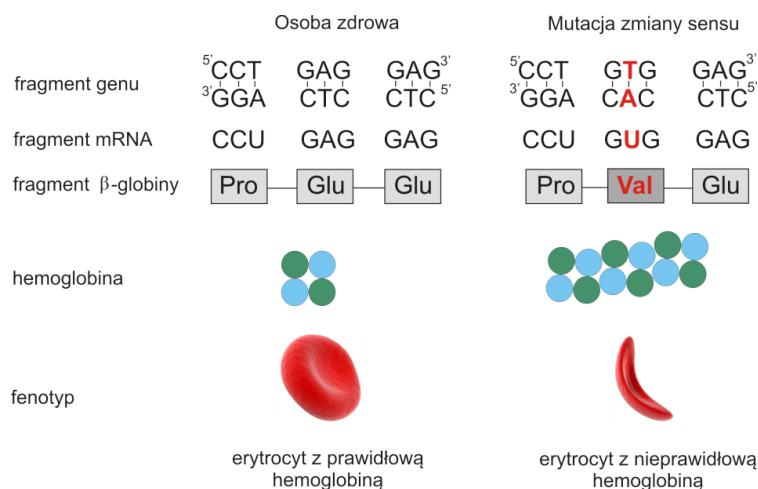
Przykłady chorób:

Mukowiscydoza
Anemia sierpowata
Fenyloketonuria
Alkaptonuria
Albinizm



Mukowiscydoza- przyczyną są mutacje w genie *CFTR* zlokalizowanym w chromosomie 7. Prawidłowy gen koduje białko aktywujące kanał chlorkowy błony cytoplazmatycznej komórek nabłonkowych. U zdecydowanej większości chorych stwierdza się delecję kodonu dla fenyloalaniny w eksonie kodującym domenę białka odpowiedzialną za wiązanie ATP. Efektem mutacji jest synteza nieprawidłowo sfałdowanego białka, które nie dociera do błony komórkowej, ponieważ jest degradowane przez układ ubikwityna-proteasom. Brak *CFTR* zaburza równowagę elektrolitową (powstawanie gęstej wydzieliny), co w konsekwencji prowadzi do postępującej niewydolności układu oddechowego oraz upośledzenia funkcji układu trawiennego. Mukowiscydoza jest najczęstszą chorobą w Europie - występuje u 1/2000 urodzonych noworodków; około 5% populacji jest nosicielem mutacji genu *CFTR*.

Anemia sierpowata- przyczyną jest mutacja punktowa w genie kodującym β globinę (Rysunek 1). Gen ten zlokalizowany jest w chromosomie 11. Nieprawidłowa hemoglobina (HbS) wykazuje tendencję do „zlepiania się” w wyniku czego erythrocyty stają się sierpowate i ulegają hemolizie. U heterozygot (HbS i prawidłowa hemoglobina HbA) erythrocyty wykazują tendencję odkształcania (skaza sierpowatokrwinkowa). U homozygot (HbSHbS) występuje ciężka anemia prowadząca do śmierci.



Rysunek 1. Mutacja w genie kodującym beta globinę.

Fenyloketonuria – spowodowana jest mutacjami punktowymi w genie *PAH*, zlokalizowanym w chromosomie 12. Gen ten koduje hydroksylazę fenyloalaniny (PAH), która odpowiada za przekształcanie fenyloalaniny do tyrozyny. Mutacja powoduje niedobór tego enzymu, co prowadzi do wzrostu poziom fenyloalaniny i jej metabolitów we krwi (np. kwasu o – hydroksyfenylooctowego - wpływa na „mysi” zapach moczu) oraz uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Alkaptonuria – przyczyną jest mutacja w genie *HGD*, zlokalizowanym w chromosomie 3. Gen ten koduje oksydazę homogentyzynianową, która jest odpowiedzialna za rozkład kwasu homogentyzynowego. W wyniku niedoboru tego enzymu, kwas homogentyzynowy nie jest dalej przekształcany i pojawia się w moczu (ciemne zabarwienie moczu), a także odkłada się w chrząstkach i stawach, powodując stany zapalne i zwyrodnienie stawów.

Albinizm skórno-oczny – przyczyną jest mutacja w genie *TYR* kodującym enzym tyrozinazę. Enzym ten uczestniczy w wytwarzaniu barwnika – melaniny w melanocytach. Mutacja genu *TYR* powoduje zaburzenie biosyntezy melaniny w skórze (mleczno-biała), włosach (białe, siwe) i tęczówce oka (czerwone). Albinosi są bardzo wrażliwi na promieniowanie słoneczne i narażeni na choroby nowotworowe skóry.

1.2. Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X dominujące i recesywne

Dziedziczenie **dominujące** sprzężone z chromosomem X

- Chory ojciec (hemizygota $X^A Y$) ma wszystkie chore córki ($X^A X^a$) i wszystkich zdrowych synów ($X^a Y$) (schemat dziedziczenia obok)
- Chora matka (heterozygota $X^A X^a$) przekazuje zmutowany allel potomstwu, niezależnie od jego płci; ryzyko ujawnienia się choroby wynosi 50%
- Chora matka (homozygota $X^A X^A$) przekazuje zmutowany gen wszystkim swoim dzieciom (wszystkie będą chore)

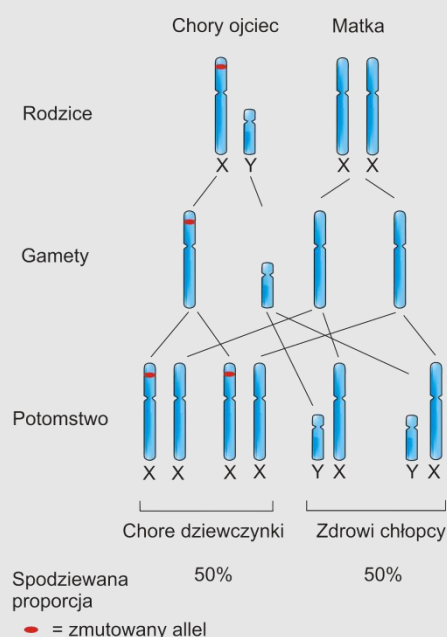
Przykłady chorób :

Krzywica oporna na witaminę D

Zespół Retta

Zespół łamliwego chromosomu X

Przykład dziedziczenia



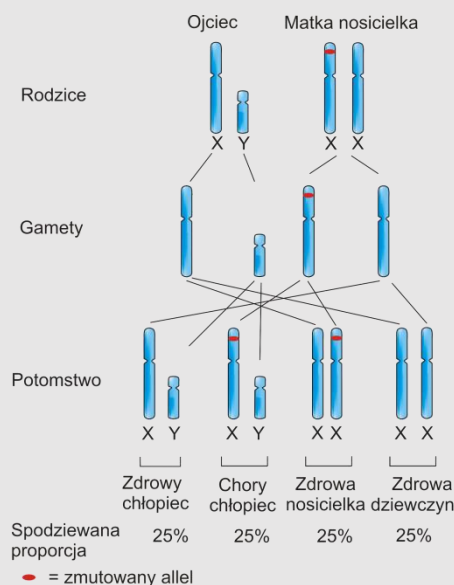
Zespół Retta – przyczyną są mutacje w genie *MECP2*, zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu X. Gen ten koduje białko MeCP2. Odpowiada ono za regulację ekspresji genów, których produkty biorą udział w tworzeniu nowych połączeń synaptycznych. Większość mutacji w genie *MECP2* powstaje w chromosomie pochodzącym od ojca. Powodują one całkowitą lub częściową utratę funkcji białka MeCP2 i w konsekwencji zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym i wystąpienie choroby (zachowanie autystyczne, napady padaczkowe, niepełnosprawność intelektualna). Zespół Retta występuje prawie wyłącznie u dziewczynek. Dla płci męskiej mutacja genu jest letalna

Zespół łamliwego chromosomu X – przyczyną jest mutacja genu *FMR*, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu X. Prawidłowy gen zawiera sekwencję 5'CGG-3' powtórzoną kolejno od 5 do 45 razy. Mutacja polega na zwiększeniu liczby tych powtórzeń: od 45-200 (u nosicieli mutacji) i od 200 do 4000 (u osób chorych).

Dziedziczenie **recesywne** sprzężone z chromosomem X

- Matka nosicielka (heterozygota X^AX^a) ma 50% ryzyka posiadania chorych synów (hemizygot X^aY) lub zdrowych córek nosicielek (X^AX^a) (schemat dziedziczenia obok)
- Chory ojciec (X^aY) ma wszystkie zdrowe dzieci, ale wszystkie jego córki są zdrowymi nosicielkami choroby (X^AX^a)
- Kobiety chorują tylko wtedy, gdy są homozygotami (X^aX^a)
- Przykłady chorób:
Hemofilia A i B
Dystrofia mięśniowa Duchenne'a
Daltonizm

Przykład dziedziczenia



Hemofilia – hemofilia A jest spowodowana mutacją w genie kodującym czynnik VIII krzepnięcia krwi, natomiast hemofilia B - mutacją w genie kodującym czynnik IX krzepnięcia krwi. Efektem mutacji tych genów jest znacznie wydłużony czas krzepnięcia krwi.

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a – jest spowodowana mutacją genu *DMD*, koduje białko dystrofina. Gen ten jest zlokalizowany na ramieniu krótszym chromosomu X. Dystrofina odpowiada za utrzymanie integralności cytoszkieletu komórek mięśniowych. Utrata funkcji dystrofiny na skutek mutacji genu powoduje postępujący zanik mięśni szkieletowych, a także mięśni układu oddechowego i mięśnia sercowego. Osoby płci męskiej umierają przed osiągnięciem wieku reprodukcyjnego.

2. Dziedziczenie mitochondrialne

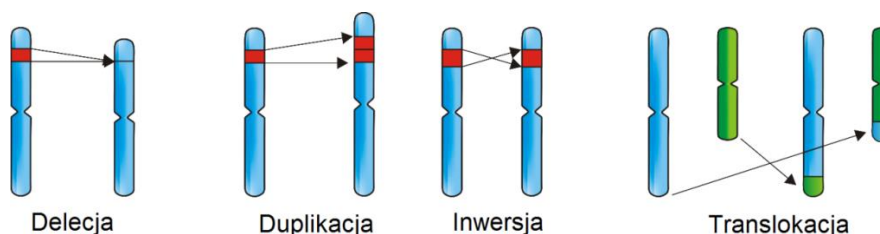
Choroby *mtDNA*, spowodowane mutacjami w genach mitochondrialnych, przekazywane są potomstwu obu płci wyłącznie przez chorą matkę. Przykładem jest choroba Lebera (dziedziczna neuropatia wzrokowa), spowodowana mutacją w genie *ND4* kodującym podjednostkę kompleksu I łańcucha oddechowego.

3. Zespoły aberracji chromosomowych u człowieka

3.1. Aberracje liczbowe

- **Poliploidia**- zwielokrotnienie całego haploidalnego zestawu chromosomów. Triploidie (69XXY, 69XYY) powstają przypadkowo w wyniku zaburzeń podziału meiotycznego gamet lub dispermii (podwójnego zapłodnienia). Stwierdza się je u około 20% zarodków obumarłych samoistnie we wczesnym okresie ciąży.
- **Aneuploidia**- dodanie lub utrata 1 chromosomu płci lub autosomu. Aberracje te powstają najczęściej w wyniku nondysjunkcji podczas mejozy (gametogenezy). Przykładem aneuploidii autosomów jest zespół Downa (trisomia chromosomu 21; kariotyp: 47XX +21 lub 47XY + 21) i zespół Edwardsa (trisomia chromosomu 18; kariotyp: 47XX +13 lub 47XY + 13); w obu przypadkach wiek matki koreluje z częstością występowania tych zespołów. Przykładem aneuploidii chromosomów płci jest zespół Klinefeltera (trisomia chromosomu X; kariotyp: 47XXY - fenotyp męski;) i zespół Turnera (monosomia chromosomu X u płci żeńskiej; kariotyp 45X0).

3.2. Aberracje strukturalne chromosomów



Rysunek 2. Aberracje strukturalne powstają w wyniku złamania chromosomu : delecja - utrata fragmentu chromosomu; duplikacja - fragment chromosomu jest powtórzony; inwersja - odwrócenie odcinka chromosomu; translokacja - przemieszczenie części jednego chromosomu do innego chromosomu.

Przykłady aberracji strukturalnych u człowieka

- **Zespół Cri-du-chat**- delecja terminalna krótkiego ramienia chromosomu 5 (kariotyp: 46 XX/XY del (5p15). Ciężkie upośledzenie umysłowe, małogłowie, płacz przypominający miauczenie kota (zaburzenia budowy i funkcji krtani, brak mowy); jedynie nieliczne dzieci przeżywają.
- **Zespół Pradera – Willego** – mikrodelecja w długim ramieniu chromosomu 15, **odziedziczony od ojca** (kariotyp: 46 XX/XY del 15q12). W 1-szym roku życia występują trudności w karmieniu (brak odruchu ssania, obniżenie napięcia mięśniowego), w późniejszym okresie nadmierny apetyt, otyłość; jasne włosy, oczy kształtu migdałowego, lekkie upośledzenie umysłowe.
- **Zespół Angelmana** – mikrodelecja w długim ramieniu chromosomu 15 **odziedziczony od matki** (kariotyp: 46 XX/XY del 15q12). Upośledzenie umysłowe, obecność napadów padaczkowych ataktyczny chód.
Zespół Pradera – Willego i zespół Angelmana to przykład **piętnowania rodzicielskiego**.
- **Chromosom Philadelphia** – występuje w komórkach szpiku kostnego u 95% chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. Powstaje w wyniku przeniesienia fragmentu chromosomu 9 na chromosom 22(t (9;22)(q34;q11). Rezultatem tej translokacji jest powstanie nowego genu – onkogenu (*BCR/ABL*). Obecność produktu tego onkogenu prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek oraz zahamowania procesu naprawy DNA i procesu apoptozy.

II. Część praktyczna

















Analiza rodowodów

Rodowód –schematyczne zestawienie osób spokrewnionych, uwzględniające ich cechy fenotypowe. Analizy rodowodów dokonuje się zbierając informacje o historii rodziny pod kątem określonej cechy i składając je w drzewo rodzinne przedstawiające cechy rodziców i dzieci przez pokolenia.

Zasady konstruowania rodowodu:

- Wszyscy członkowie tego samego pokolenia są umieszczani na tym samym poziomie.
- Linie męską zwyczajowo sytuuje się po lewej stronie.
- Potomstwo każdej pary rodzicielskiej podaje się w kolejności urodzin z najstarszym dzieckiem po lewej stronie.
- Dla każdego pokolenia używa się kolejnych cyfr rzymskich, a numerując od lewej strony liczbami arabskimi identyfikuje się poszczególne osoby w danym pokoleniu.

Symbole stosowane podczas konstruowania rodowodu.

	osoba płci męskiej		liczba zdrowych osób danej płci
	osoba płci żeńskiej		bliźnięta dizygotyczne
	osoba płci nieznanej lub nieistotnej		bliźnięta monozygotyczne
	aktualnie trwająca ciąża		bliźnięta o nieznanej zygotyczności
	poronienie		osoba chora o danej płci
	małżeństwo		zdrowi nosiciele cech autosomalnych recesywnych
	małżeństwo krewniacze		zdrowa nosicielka cechy sprzężonej z chromosomem X recesywnej
	potomstwo (będące rodzeństwem)		proband

1. Uczniowie na podstawie przedstawionych rodowodów ustalają i uzasadniają w jaki sposób dziedziczone są : choroba Huntingtona, achondroplazja, mukowiscydoza, fenyloketonuria, albinizm, hemofilia, dystrofia mięśniowa.
2. Uczniowie rozwiązują zadania maturalne dotyczące dziedziczenia chorób genetycznych u człowieka

Zadanie 1

Fenyloketonuria jest warunkowana autosomalnym allelem recesywnym a.

Udowodnij, zapisując odpowiednie genotypy rodziców (P) i potomstwa (F), że mężczyzna chory na fenyloketonurię i zdrowa kobieta mogą mieć dziecko bez objawów fenyloketonurii (podkreśl jego genotyp). W zapisach uwzględnij dwa różne genotypy matki.

I. P.....
F.....

II. P.....
F.....

Zadanie 2

Ania i Jacek są rodzeństwem. Jacek jest daltonistą, Ania i rodzice prawidłowo rozróżniają barwy. Daltonizm jest warunkowany przez allel recesywny d sprzężony z płcią.

- a) Zapisz prawdopodobne genotypy wszystkich wymienionych osób.
- b) Ustal, jaki genotyp musi mieć Ania, jeżeli jej synowie są daltonistami (ich ojcem jest mężczyzna prawidłowo rozróżniający barwy). Odpowiedź uzasadnij.

Zadanie 3

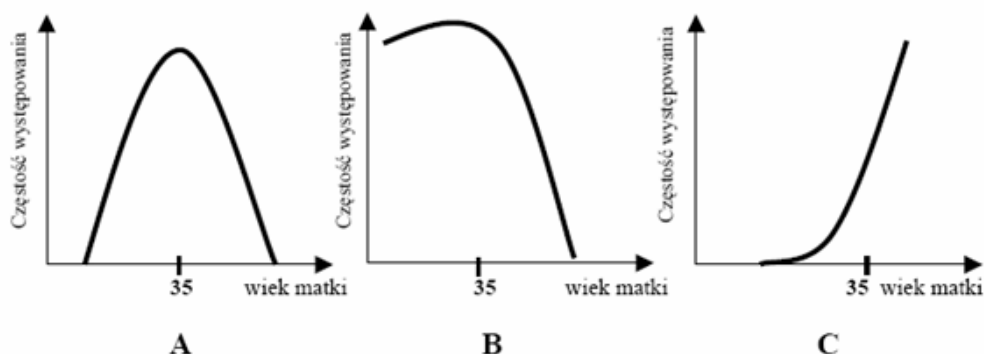
Pewien heterozygotyczny mężczyzna pod względem cechy warunkowanej przez autosomalny allel A jest jednocześnie nosicielem recesywnego allelu b, znajdującego się w chromosomie X.

- a) Zapisz genotyp tego mężczyzny.
- b) Zapisz wszystkie możliwe genotypy jego gamet oraz zaznacz poniżej (A, B, C lub D), jaki procent gamet tego mężczyzny będzie miało genotyp aX^b .

A. 25% B. 50% C. 75% D. 100%

Zadanie 4

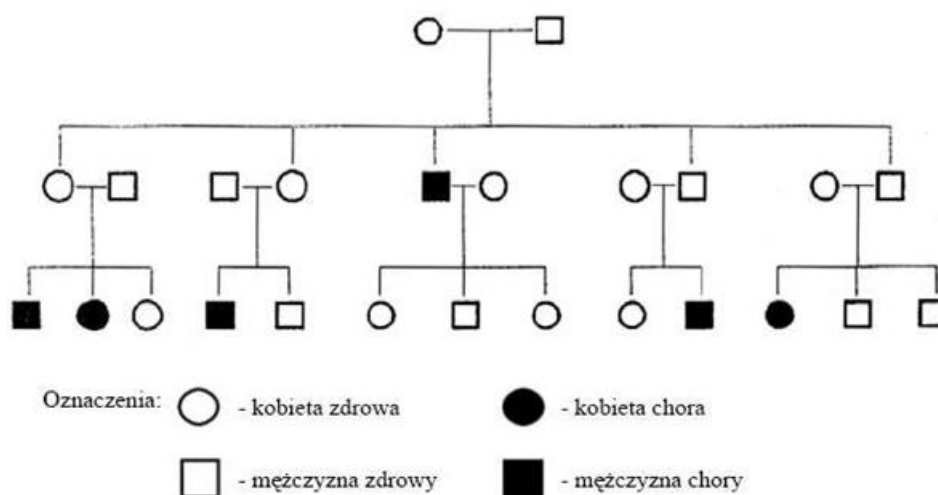
Częstość występowania u noworodków zespołu Downa zależy od wieku matki. Wśród wykresów (A,B lub C) zaznacz ten, który prawidłowo ilustruje zależność między wiekiem matki a częstotliwością tej choroby u noworodków. Uzasadnij swój wybór.



Zadanie 5

Poniżej przedstawiono fragment rodowodu obrazujący pojawienie się pewnej choroby.

Ustal i uzasadnij na podstawie schematu, czy choroba ta jest warunkowana przez mutację recesywną czy dominującą oraz czy gen, w którym zaszła mutacja, leży w autosomie, czy w chromosomie płciowym.

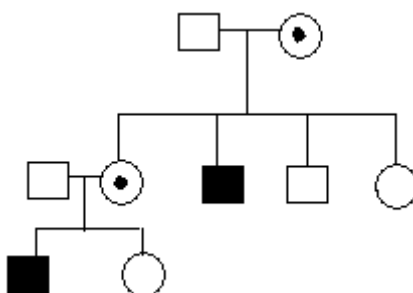




Zadanie 6

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a jest cechą sprzężoną z płcią. W pewnej rodzinie, w której rodzice nie wykazywali tego schorzenia, urodziło się dwoje dzieci. Okazało się, że jedno z nich ma dystrofię mięśniową. Wiadomo, że w rodzinie matki, brat był chory na dystrofię, drugi brat i siostra byli zdrowi. Rodzice matki nie mieli dystrofii.

Narysuj rodowód rodziny ilustrujący dziedziczenie genu warunkującego dystrofię. Określ, które z rodziców było nosicielem allelu dystrofii, jakiej płci było ich dziecko chore na dystrofię oraz jakie będzie prawdopodobieństwo, że następne dziecko też będzie chore.



Zadanie 7

Pewna recesywna cecha człowieka jest sprzężona z płcią; jej allel znajduje się w chromosomie X.

Zaznacz prawidłowe dokończenie zdania, wybierając spośród A do D.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje można przypuszczać, że cecha ta będzie się ujawniać w populacji ludzkiej

- A. tylko i wyłącznie u kobiet.
- B. tylko i wyłącznie u mężczyzn.
- C. znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet.
- D. znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Zadanie 8

U człowieka mutacja w genie Rb zlokalizowanym w chromosomie 13 lub brak fragmentu chromosomu z tym genem może być przyczyną siatkówczaka – rzadkiego nowotworu złośliwego siatkówki oka.

Podaj, czy choroba ta jest sprzężona z płcią. Odpowiedź uzasadnij jednym argumentem.