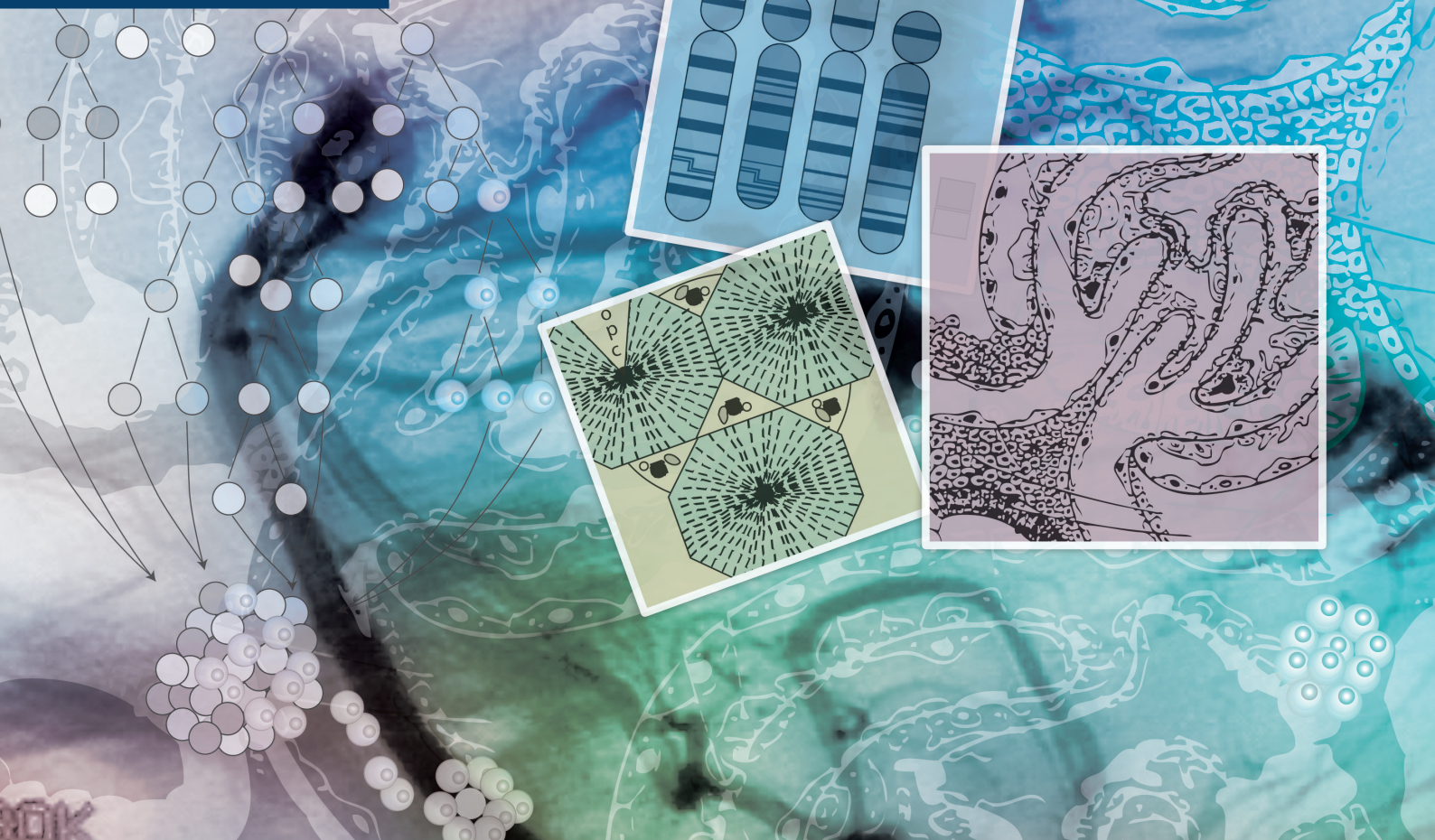


PATOFIZJOLOGIA KLINICZNA

PODRĘCZNIK DLA STUDENTÓW MEDYCyny

WYDANIE II



Redakcja

Barbara ZAHORSKA-MARKIEWICZ

Ewa MAŁECKA-TENDERA

Magdalena OLSZANECKA-GLINIANOWICZ

Jerzy CHUDEK

PATOFIZJOLOGIA KLINICZNA

PODRĘCZNIK DLA STUDENTÓW MEDYCYNY

WYDANIE 2

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki.
Żadna część tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa.

ZASTRZEŻENIE

Wiedza i praktyka w farmakologii i farmakoterapii ulega ciągłym zmianom. Tak jak nowe badania i doświadczenia poszerzają naszą wiedzę, tak zmiany w praktyce, leczeniu i terapii lekowej mogą się stać właściwe i niezbędne. Radzi się Czytelnikom, by sprawdzili najbardziej aktualne informacje na temat cech i procedur każdego produktu wydanego przez producenta, aby zweryfikować polecaną dawkę albo formułę, metodę i czas oddziaływania oraz przeciwwskazania. Praktycy są odpowiedzialni za to, aby polegając na swoim doświadczeniu, wiedzy, informacjach uzyskanych od pacjenta, postawić diagnozę, by ustalić dawkowanie oraz najlepszy sposób leczenia indywidualnie dobrany dla każdego pacjenta, uwzględniając wszystkie aspekty bezpieczeństwa. Wydawca i autorzy nie ponoszą odpowiedzialności prawnej za jakąkolwiek szkodę wynikającą z zastosowania informacji zawartych w tej książce.

© Copyright by Edra Urban & Partner, Wrocław 2017

Redakcja naukowa:

prof. dr hab. med. Barbara Zahorska-Markiewicz
prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera
prof. dr hab. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz
prof. dr hab. med. Jerzy Chudek

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti
Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błazejewska
Redaktor prowadzący: Dorota Lis-Olszewska
Redaktor tekstu: Jolanta Kardela
Projekt okładki: Beata Poźniak
Opracowanie skorowidza: Aleksandra Ozga

ISBN 978-83-65625-97-7

Edra Urban & Partner
ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław
tel. +48 71 726 38 35

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Anna Jońska
Druk i oprawa: LCL, Łódź

Spis treści

| | | | |
|---|-----------|---|------------|
| Przedmowa | VI | Choroby autoinflammatoryjne (autozapalne) | 100 |
| 1 Choroby dziedziczne | 1 | Szczepienia | 101 |
| <i>Barbara Jarzqb</i> | | 5 Układ sercowo-naczyniowy | 103 |
| Genom człowieka i geny | 1 | <i>Katarzyna Mizia-Stec, Maciej Haberka</i> | |
| Dziedziczność i zmienność | 4 | Niewydolność krążenia | 103 |
| Mechanizmy dziedziczenia i ujawniania chorób dziedzicznych | 7 | Krążenie płucne, nadciśnienie płucne | 115 |
| Choroby o jednogowym mechanizmie dziedziczenia | 10 | Wstrząs | 117 |
| Mechanizmy mutacji prowadzących do chorób dziedzicznych | 14 | Wady serca | 120 |
| 2 Nowotwory | 25 | Miażdżyca tętnic | 133 |
| <i>Barbara Jarzqb</i> | | Choroba niedokrwienna serca | 134 |
| Jakie warunki muszą być spełnione, żeby rozwinął się guz nowotworowy? | 27 | Nadciśnienie tętnicze | 150 |
| Rak jako choroba genomu | 31 | Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia | 154 |
| Rak jako skutek utraty kontroli nad genami | 49 | Kardiomiopatie | 162 |
| Wieloetapowy model kancerogenezy | 50 | Wybrane choroby osierdzia | 165 |
| Nowotwory dziedziczne | 53 | 6 Układ oddechowy | 167 |
| Czynniki mutagenne i środowiskowe uwarunkowania kancerogenezy | 56 | <i>Władysław Pierzchała</i> | |
| Wirusy jako przyczyna raka | 59 | Wentylacja | 167 |
| Podsumowanie: kiedy ścieżki łączą się w sieć? | 59 | Objętości i pojemności płucne | 168 |
| Mechanizmy obrony nowotworu przed układem immunologicznym | 62 | Wymiana gazu w płucach | 173 |
| 3 Układ krwiotwórczy | 67 | Krążenie płucne | 174 |
| <i>Joanna Janowska, Jerzy Chudek</i> | | Niewydolność oddechowa | 176 |
| Hemopoza | 67 | Kaszel, duszność, hiperwentylacja, sinica | 178 |
| Choroby układu czerwokrwińkowego | 69 | Astma | 179 |
| Choroby układu białokrwińkowego | 75 | Przewlekła obturacyjna choroba płuc | 180 |
| Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego | 76 | Choroby śródmiąższowe płuc | 181 |
| Choroby nowotworowe układu chłonnego | 78 | Zespół ostrej niewydolności oddechowej | 182 |
| Skazy krwotoczne | 79 | 7 Gastroenterologia | 183 |
| Stany nadkrzepliwości (trombofilia) | 85 | <i>Marek Hartleb, Tomasz Marek</i> | |
| 4 Wybrane zagadnienia z immunopatologii | 87 | Wątroba | |
| <i>Eugeniusz Józef Kucharz</i> | | Uwagi anatomiczne | 183 |
| Układ odpornościowy | 87 | Budowa płacika wątrobowego | 183 |
| Zapalenie | 92 | Funkcje metaboliczne hepatocytów | 184 |
| Immunologiczne mechanizmy nadwrażliwości | 94 | Martwica, regeneracja i włóknienie | 187 |
| Niewłaściwa reakcja na antygeny własne | | Marskość wątroby | 188 |
| – autoimmunizacja | 95 | Cholestaza | 195 |
| Niedobory odporności | 99 | Stłuszczenie wątroby | 198 |
| | | Ostra niewydolność wątroby | 200 |
| | | Zapalenia wirusowe wątroby | 200 |
| | | Zakażenie HBV | 201 |
| | | Choroby autoimmunizacyjne | 204 |
| | | Wrodzone choroby wątroby | 206 |
| | | Choroby zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych | 211 |

| | | | |
|--|-----|--|--|
| Przewód pokarmowy | | | |
| Czynności przewodu pokarmowego – rola układu nerwowego i endokrynnego | 213 | | |
| Choroby przełyku | 213 | | |
| Choroby żołądka i dwunastnicy | 215 | | |
| Choroby jelit | 221 | | |
| Choroby trzustki | 226 | | |
| 8 Patofizjologia układu moczowego | 231 | | |
| <i>Jerzy Chudek, Joanna Ficek, Teresa Nieszporek</i> | | | |
| Zarys fizjologii | 231 | | |
| Ostre uszkodzenie nerek | 234 | | |
| Przewlekła choroba nerek | 238 | | |
| Kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN) | 241 | | |
| Glomerulopatie niezapalne | 243 | | |
| Zespół nerczycowy | 243 | | |
| Wielotorbielowate zwyrodnienie nerek | 244 | | |
| Tubulopatie | 244 | | |
| Kamica moczowa (nerkowa) | 244 | | |
| Pęcherz nadreaktywny | 246 | | |
| 9 Układ wewnątrzwydzielniczy (endokrynnny) | 249 | | |
| <i>Ewa Małecka-Tendera, Paweł Matusik</i> | | | |
| Współdziałanie ośrodkowego układu nerwowego z układem wewnątrzwydzielniczym (neurotransmitery, hormony, systemy komunikacji) | 249 | | |
| Gruzoły wydzielania wewnętrznego | 250 | | |
| Hormony – budowa biochemiczna, synteza, transport i metabolizm | 250 | | |
| Mechanizmy działania hormonów na komórki docelowe – receptory | 252 | | |
| Mechanizmy kontroli aktywności hormonalnej | 253 | | |
| Niedoczynność i nadczynność gruczołów wydzielania wewnętrznego | 254 | | |
| Przysadka mózgową i podwzgórze | 255 | | |
| Szyszynka | 265 | | |
| Tarczyca | 266 | | |
| Nadnercza | 272 | | |
| Układ rozrodczy | 282 | | |
| 10 Zaburzenia przemiany materii | 289 | | |
| <i>Barbara Zahorska-Markiewicz, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Piotr Kocetał</i> | | | |
| Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej | 289 | | |
| Zaburzenia przemiany węglowodanów | 302 | | |
| Zaburzenia przemiany białkowej | 310 | | |
| Zaburzenia przemiany zasad purynowych | 311 | | |
| Zaburzenia przemiany lipidów | 311 | | |
| Zaburzenia odżywiania | 317 | | |
| Witaminy | 329 | | |
| Zaburzenia gospodarki składnikami mineralnymi | 333 | | |
| Termoregulacja | 334 | | |
| 11 Metabolizm i choroby kości. | | | |
| Patofizjologia przytarczyc | 337 | | |
| <i>Michał Holecki, Jan Duława, Barbara Pietrzyk</i> | | | |
| Metabolizm kości | | | |
| Budowa tkanki kostnej oraz rozwój kostny | 337 | | |
| Przebudowa tkanki kostnej | 337 | | |
| Biochemiczne wskaźniki obrotu kostnego | 338 | | |
| Obrót kostny a układ wydzielania wewnętrznego | 340 | | |
| Szlak RANKL/RANK/osteoprotegeryna | 340 | | |
| Sklerostyna – rola w metabolizmie kości | 341 | | |
| Gęstość mineralna kości | 341 | | |
| Choroby kości | | | |
| Osteoporoza | 342 | | |
| Osteomalacja | 345 | | |
| Osteodystrofia | 345 | | |
| Patofizjologia przytarczyc | | | |
| Parathormon | 346 | | |
| PTHrP | 346 | | |
| Nadczynność przytarczyc | 346 | | |
| Niedoczynność przytarczyc | 347 | | |
| 12 Układ nerwowy | 349 | | |
| <i>Monika Rudzińska-Bar, Joanna Siuda, Grzegorz Opala</i> | | | |
| Urazy | 349 | | |
| Urazy czaszkowo-mózgowe | 352 | | |
| Urazy rdzenia kręgowego | 354 | | |
| Stany napadowe | 355 | | |
| Choroby demielinizacyjne | 358 | | |
| Choroby nerwowo-mięśniowe | 362 | | |
| Choroby nerwów obwodowych (neuropatie obwodowe) | 364 | | |
| Choroby naczyniowe mózgu | 366 | | |
| Choroby neurozwyrodnieniowe | 373 | | |
| Otępienie | 376 | | |
| Choroby mózdzku | 380 | | |
| 13 Patofizjologia procesu starzenia | 385 | | |
| <i>Krzysztof Książek, Katarzyna Wieczorowska-Tobis</i> | | | |
| Ewolucja procesu starzenia | 385 | | |
| Mechanizmy starzenia o charakterze ogólnoustrojowym | 386 | | |
| Starzenie na poziomie komórkowym | 386 | | |
| Starzenie komórkowe a choroby związane z wiekiem | 387 | | |
| Starzenie na poziomie narządowym | 388 | | |
| Zmiany wynikające z procesu starzenia | 389 | | |
| Skorowidz | 393 | | |

Choroby dziedziczne

Barbara Jarząb

GENOM CZŁOWIEKA I GENY

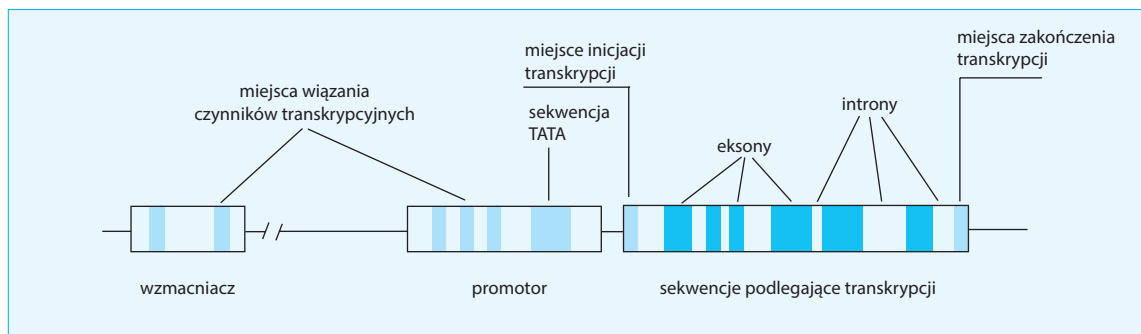
Ocenia się, że genom gatunku *Homo sapiens* zawiera około 3 mld nukleotydów, które tworzą około 21 tys. genów poznanych dzięki projektowi Organizacji Genomu Ludzkiego (*Human Genome Organization* – HUGO), zakończonemu na początku XXI w. To niezwykle ambitne przedsięwzięcie doprowadziło do zsekwencjonowania genomu człowieka, co jeszcze w drugiej połowie lat 90. XX wieku wydawało się zadaniem nierealnym, ponieważ do 1996 r. znano zaledwie 1% całej sekwencji ludzkiego kwasu deoksyrybonukleinowego (*deoxyribonucleic acid* – DNA). Poznanie sekwencji DNA nie oznacza jeszcze, że poznano funkcje genów człowieka. Zrozumienie informacji genetycznej zawartej w ludzkim DNA jest zadaniem na następne dziesięciolecia.

Na przestrzeni lat, wraz z rozwojem genetyki, zmieniała się definicja genu. Obecnie przyjmuje się, że **gen jest to zbiór sekwencji DNA, w którym jest zapisana informacja o produkcie – łańcuchu polipeptydowym lub sekwencji kwasu rybonukleinowego (*ribonucleic acid* – RNA)**. Obszary DNA kodujące określony polipeptyd są nieciągłe

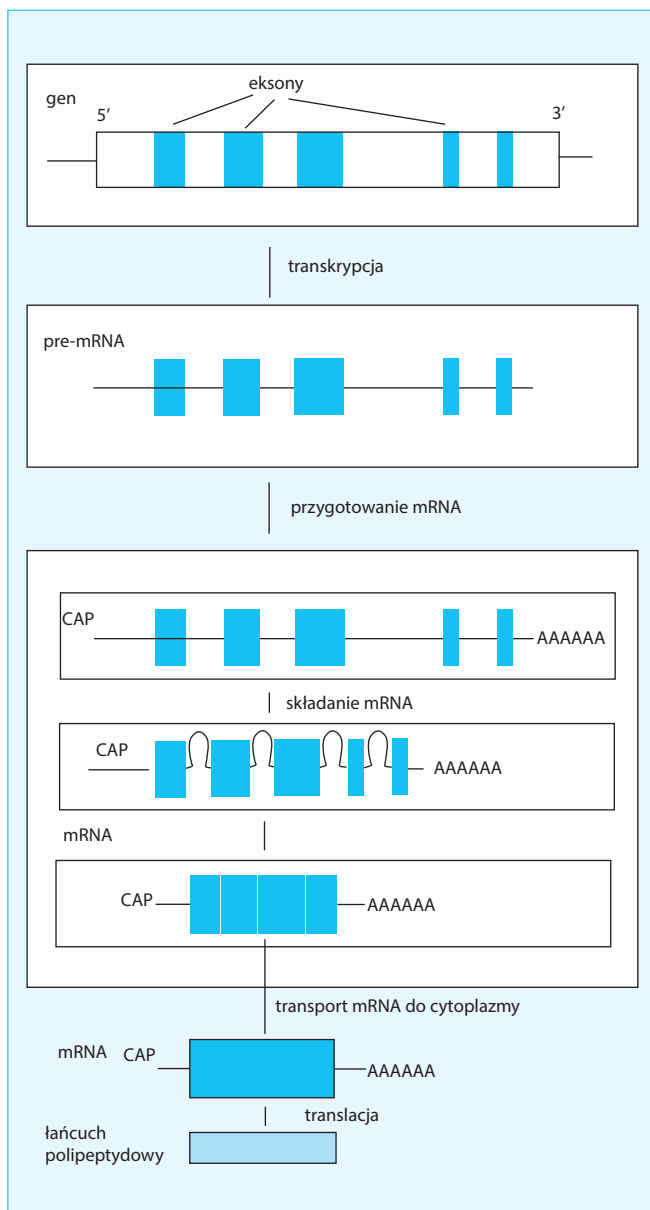
(ryc. 1.1). Oprócz intronów w skład genu wchodzi także inne sekwencje niekodujące, takie jak promotor czy niekodujący fragment 3'. W wielu sytuacjach geny są badane raczej jako jednostki funkcjonalne niż jako odcinki nici DNA.

Informacja genetyczna jest przepisywana na RNA w procesie transkrypcji (ryc. 1.2). Obecność informacyjnego RNA (*messenger RNA* – mRNA) jest więc dowodem ekspresji genu. W procesie translacji informacja z mRNA zostaje wykorzystana do syntezy białka odpowiedzialnego za ujawnienie cechy fenotypowej. Jego funkcja jest w dużym stopniu zależna od modyfikacji potranslacyjnych, jakim może podlegać zwijający się łańcuch polipeptydowy.

Odkrycie, że w genomie ludzkim jest stosunkowo niewiele genów, stanowiło wielkie zaskoczenie, chociaż już wcześniej zdawano sobie sprawę, że sekwencje kodujące genów stanowią zaledwie 1,5% całego DNA człowieka. To zaskoczenie szybko ustąpiło jednak miejsca pogładowi, że nie można wiązać całego złożonego procesu kontrolowania życia tylko z sekwencją genów. Zróżnicowanie informacji genetycznej zwiększa się zresztą znacznie dzięki



Ryc. 1.1 Budowa genu. Promotor jest obszarem regulatorowym przylegającym do miejsca startu transkrypcji. Do sekwencji promotora wiążą się czynniki transkrypcyjne. Najczęściej polimeraza II przyłącza się do DNA poprzez sekwencję TATA położoną w pozycji –30 w stosunku do pierwszego transkrybowanego nukleotydu w promotorze. W pozycji –80 dość często występuje też sekwencja CAAT. Regulacja działania genów odbywa się także poprzez sekwencje wzmacniające transkrypcję (*enhancer*), położone często w znacznej odległości od sekwencji transkrybowanych i promotora. Znane są także sekwencje osłabiające transkrypcję (*silencer*). Czynniki transkrypcyjne wiążące się z obydwojema rodzajami sekwencji regulujących reagują z czynnikami transkrypcyjnymi wiążącymi się z promotorem i w wyniku tych interakcji kontrolowany jest moment rozpoczęcia transkrypcji poprzez polimerazę RNA.



Ryc. 1.2 Transkrypcja i translacja.

alternatywnemu składaniu informacyjnego RNA. Ocenia się, że w ten sposób liczba różnych transkryptów u człowieka może wynosić około 80 000–100 000, a w wyniku modyfikacji potranslacyjnych liczba białek ludzkich może sięgać nawet 250 000–300 000. Te stosunki liczbowe wyraźnie wskazują, że centralny dogmat biologii molekularnej XX w. – zasada liniowego transferu informacji od jednego genu poprzez jego (jeden) transkrypt do (jednego) polipeptydu – był uproszczeniem nieznajdującym odzwierciedlenia w aktualnym stanie wiedzy.

W sekwencji nukleotydów DNA u człowieka zawiera się także wiele sygnałów nieprzetłumaczalnych na kod trójkowy. Dotychczas zidentyfikowano kilka setek takich sygnałów, wśród nich sygnały startu transkrypcji,

poliadenylacji mRNA, wycinania intronów itp. W materiale genetycznym zapisana jest informacja, którą rozpoznają białka regulatorowe, przyłączające się do DNA, oraz informacja warunkująca włączanie i wyłączenie całych grup genów odpowiedzialnych za różnicowanie komórek w poszczególne tkanki i narządy oraz ich specjalizację. W ostatnim czasie ogromne zainteresowanie wzbudziły geny kodujące mikroRNA, krótkie jądrowe RNA o długości 21–23 nukleotydów i właściwościach regulacyjnych, które mają zdolność wyciszania ekspresji genów (ryc. 1.3). Takich genów jest w genomie człowieka prawdopodobnie około 1000.

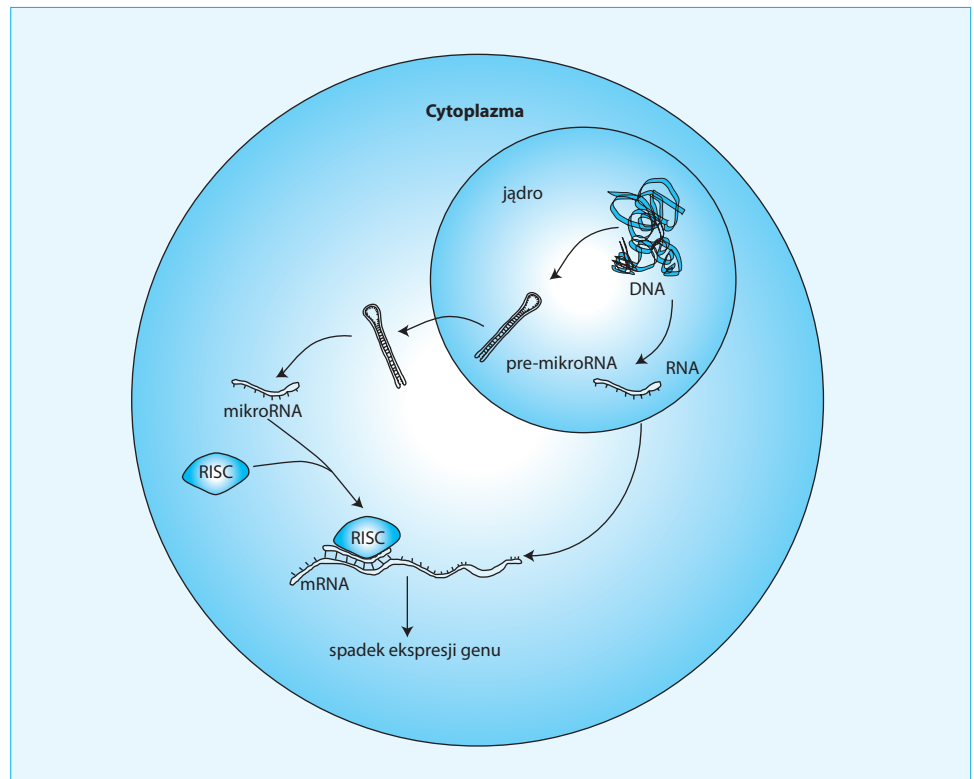
Okolo 80% genów jest odczytywanych tylko w określonych komórkach i w ściśle ograniczonym czasie (np. gen dla hormonu wzrostu jest aktywowany w komórkach przysadki, a gen dla alfa-fetoproteiny tylko w okresie płodowym), natomiast w innych komórkach są one nieczynne. Pozostałe 20% to tak zwane geny metabolizmu podstawowego, czynne niemal we wszystkich komórkach organizmu (*house-keeping genes*). Jeżeli jednak przeanalizuje się geny czynne w określonym momencie w danej komórce, to około 90% z nich stanowią właśnie geny metabolizmu podstawowego.

Geny i sekwencje regulacyjne wchodzą w skład tak zwanych sekwencji unikatowych, obejmujących około 70% genomu. 20–30% genomu ludzkiego stanowią sekwencje powtórzone, tzn. sekwencje występujące w wielu kopiach (powtórzenia rozproszone i tandemowe, czyli zgrupowane). Sekwencje te określa się nazwą sekwencji mini- i mikrosatelitarnych.

Co przyniósł nam projekt poznania ludzkiego genomu, a czego nie wyjaśnił?

Oceny liczby ludzkich genów różnią się między sobą. Wewnątrz ludzkiego genomu rozróżniamy około 20 000 genów, które kodują białka. Historycznie rzecz biorąc, ta liczba genów zaskoczyła naukowców, gdyż spodziewali się znacznie większej liczby (nieco upraszczając, można ją porównać z liczbą genów u nicieni, która jest bardzo podobna, chociaż nicienie stanowią znacznie prostsze organizmy).

Naukowcy spodziewali się liniowej organizacji zapisu genetycznego, w którym ewolucyjnie wyższym organizmom odpowiada większa liczba genów. Dlatego ocena liczby genów u człowieka w zakresie 20 000–30 000 ich zaskoczyła jako nieoczekiwanie mała. Wcześniej szacowano, że człowiek powinien posiadać co najmniej 100 000 genów, pojmowanych nadal jako łatwo wyróżnialne w genomie jednostki sekwencji DNA. Tymczasem okazało się, że kryteria wyróżniające gen są płynne i liczbowe szacunki genów u człowieka różnią się w zależności od użytej metody. Spodziewano się, że wielki projekt poznania genomu ludzkiego pozwoli ustalić liczbę genów i zrozumieć, na czym polega zjawisko życia, i poznać cały, liniowo zakodowany plan organizmu, z wszelkimi cechami anatomicznymi i fizjologicznymi i zachowaniem. Oczekiwano także, że ustalenie liczby genów człowieka i poznanie ich sekwencji pozwoli na zrozumienie, czym człowiek różni się od zwierząt i na czym



Ryc. 1.3 MikroRNA swoiście wyciszają ekspresję genów m.in. poprzez hamowanie translacji.

polegała ewolucja naczelnych, oraz że poznanie defektów genowych pozwoli zrozumieć mechanizm chorób i w prosty sposób będzie prowadzić do ich leczenia.

Dające się zdefiniować geny człowieka zbudowane są z nukleotydów, które stanowią zaledwie 1,5% długości ludzkiego DNA. Jeżeli całość genomu zawarta jest w DNA, to wszystkie sekwencje DNA znajdujące się w komórkach człowieka, ułożone w jedną cząsteczkę będą miały długość około 1,5 m, a łączna długość sekwencji kodujących (czyli genów) zajmie zaledwie około 2 cm! Człowiek nie jest pod tym względem wyjątkiem w przyrodzie. Także u innych kręgowców, mających genom wielkich rozmiarów, a również u roślin jest znacznie więcej DNA, niżbyśmy mogli oczekiwać, znając ich liczbę genów. Przez wiele lat sądzono, że ten „nadmiarowy” DNA jest pozostałością procesów ewolucyjnych, i uważano niesłusznie, że nie ma on znaczenia funkcjonalnego, nazywając go „śmieciowym” DNA (*junk DNA*). Sąd ten wynikał z faktu, że bakterie i inne organizmy prokariotyczne takich „nadmiarowych” sekwencji nie posiadają.

Skoro człowiek i nicień mają podobną liczbę genów, to jaka jest między nimi różnica? Ta różnica najprawdopodobniej wynika z informacji zawartej w pozostałym, niekodującym DNA. Już od pewnego czasu było wiadomo, że geny są oddzielone dość długimi sekwencjami DNA niekodującymi żadnej znanej funkcji. Prawdziwsze okazało się jednak określenie: „ciemna materia” DNA, gdyż obecnie naukowcy przypuszczają, że to właśnie te 98,5% ludzkiego

DNA, które nie zawiera genów, w przeważającej części ma zdolność wiązania białek albo jest odpowiedzialne za regulację ekspresji genów.

Rola tego „nadmiarowego” DNA długo pozostawała niewyjaśniona. Obecnie jednak bierze się pod uwagę nowe dowody, które wskazują, że 80% ludzkiego genomu albo wiąże białka, co oznacza regulację ekspresji genów kodujących, albo wykazuje inną czynność, najczęściej związaną z regulacją ekspresji genów. Ta funkcja realizowana jest często typowo dla konkretnego rodzaju komórki naszego organizmu. Zatem te białka kształtują fenotyp odrębnych typów tkanek i organizmów. Oznacza to, że DNA niekodujące zapewnia „planowanie architektoniczne” każdego żywego organizmu.

Główne klasy sekwencji DNA niekodujących białek przedstawia tab. 1.1. Zainteresowanie niekodującym DNA wynika przede wszystkim z tego, że w obrębie tego właśnie niekodującego DNA znajdują się prawie wszystkie różnice w sekwencji DNA poszczególnych osobników danego gatunku. Istniejące zróżnicowanie nazywamy polimorfizmem DNA. Zatem zmienność sekwencji niekodującego DNA może się okazać istotniejsza dla przyczyn różnych chorób człowieka niż zmiany strukturalne w poszczególnych białkach, kodowanych przez geny. Innym niezwykłym zjawiskiem jest to, że poszczególni osobnicy danego gatunku (a więc indywidualni ludzie) wykazują identyczną strukturę DNA w 99,5% genomu. Co więcej, jako ludzie nie różnimy się w sekwencji 99% DNA od szympanów! Różnice więc

Tabela 1.1 Klasy niekodującego DNA, istotne dla funkcjonowania genomu

| | |
|----|---|
| 1. | Regiony promotorów i wzmacniaczy („enhancerów”), które zapewniają wiązanie czynników transkrypcyjnych regulujących ekspresję genów. |
| 2. | Regiony wiążące czynniki regulujące i podtrzymujące strukturę chromatyny jądrowej. |
| 3. | Regiony zapisujące sekwencję niekodujących RNA, pełniących funkcję regulacyjną*. |
| 4. | Ruchome, mobilne elementy DNA (np. transpozony) stanowią około 1/3 ludzkiego DNA, popularnie określane jako „geny skaczące”. Te sekwencje DNA mogą zmieniać swoje miejsce w genomie i wykazują znaczne różnice w pozycji i liczbie nawet wśród blisko spokrewnionych gatunków, np. człowieka i innych naczelnych. Wiadomo, że biorą one udział w regulacji genów i organizacji chromatyny jądrowej, ale ich dokładna funkcja pozostaje nadal nieustalona. |
| 5. | Wyróżnione elementy strukturalne DNA, np. telomery, budujące końce chromosomu i centromery („środki” chromosomów). |

* Wyjaśnienie funkcji mikroRNA i długich, niekodujących RNA zawarte jest w dalszej części rozdziału.

między poszczególnymi osobami, związane z różną podatnością na choroby i inną odpowiedzią na leki, kodowane są w mniej niż 0,5% naszego DNA. Niemniej trzeba pamiętać, że ten niewielki odsetek oznacza ponad 15 mln par zasad DNA! Najczęstsze formy zmienności DNA w ludzkim DNA to:

- 1) polimorfizmy jednego nukleotydu (*single nucleotide polymorphisms* – SNP)*
- 2) zmienność liczby kopii (*copy number variation* – CNV) (tab. 1.2)

* Zauważ różnicę między pojęciem „polimorfizm”, które oznacza wszelkie różnice w genomie, zauważalne u poszczególnych ludzi i stosowane jest w liczbie pojedynczej, a pojęciem „polimorfizmy”, które odnoszą się do różnic w poszczególnych zasadach.

DZIEDZICZNOŚĆ I ZMIENNOŚĆ

Zawartość genomu człowieka nie uległa zasadniczej zmianie od co najmniej 250 tysięcy lat, czyli w ciągu mniej więcej 10 tysięcy replikacji w linii germinalnej (zarodkowej). Linia germinalna oznacza linię komórkową wyróżnioną w organizmach danego gatunku ze względu na jej funkcję przekazywania materiału genetycznego następnemu pokoleniu. U człowieka tworzą ją komórki, które w pierw-

szych tygodniach życia nowo powstałego zarodka wędrują do pierwotnych zawiązków gonad i czekają tam do czasu gametogenezy. Tylko te mutacje, do których dojdzie w komórkach tworzących linię germinalną, zostaną przekazane następnemu pokoleniu.

Ewolucja wytworzyła mechanizmy zmniejszające ryzyko mutacji w linii germinalnej. U płci żeńskiej replikacja DNA w komórkach germinalnych i pierwsze fazy podziału mejotycznego zachodzą jeszcze w czasie życia płodowego. Komórki jajowe nie przechodzą więc replikacji DNA w czasie pozałonowego życia kobiety, kiedy mogłyby być narażone na działanie czynników mutagennych. Gdy z wiekiem wzrasta ryzyko mutacji chromosomowych, wygasanie czynności hormonalnej jajnika kończy okres wytwarzania komórek jajowych. U mężczyzny, u którego spermatogonie dzielą się przez cały okres życia, wytwarzanie ogromnej liczby gamet w każdej porcji ejakulatu stwarza między plemnikami silną konkurencję, w efekcie której do komórki jajowej dociera i zapładnia ją plemnik najbardziej żywotny, najdoskonalszy, obciążony najmniejszym ryzykiem błędu w przenoszeniu informacji genetycznej.

Tendencji do jak najdokładniejszego zachowania informacji genetycznej zawartej w DNA przeciwstawiają się mechanizmy zmienności dziedzicznej, obejmujące rekombinacje genów i ich mutacje. Mutacje są wynikiem nieuchron-

Tabela 1.2 Rodzaje zmienności DNA

| Skrót | Pełna nazwa | Wyjaśnienie |
|-------|--|---|
| SNP | <i>Single nucleotide polymorphism</i> – polimorfizm jednego nukleotydu | Zmiana pojedynczego nukleotydu tworzy dwa warianty, zazwyczaj bialleliczne (np. zamiana A na T). W ludzkim genomie zidentyfikowano około 6 mln SNP. Takie zmiany zachodzą w całym DNA: w genach i w rejonach niekodujących. Około 1% SNP zachodzi w genach kodujących białka. SNP zachodzące w regionach niekodujących mogą przypadać na sekwencje zapisujące elementy regulujące ekspresję genów i w ten sposób zmieniać podatność na chorobę, jeśli wykazują sprzężenie z genem związanym z chorobą. Oczekuje się, że konkretne grupy SNP mogą służyć jako markery podatności na chorobę złożoną, uwarunkowaną wieloma genami (np. cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie tętnicze). Nawet jeśli ten efekt jest słaby, badacze sprawdzają, czy może być użyteczny w profilaktyce. |
| CNV | <i>Copy number variation</i> – zmienność liczby kopii | Są to nowo poznane źródła zmienności w genomie, oznaczające różną liczbę długich, ciągłych sekwencji DNA powtarzających się. |

nego ryzyka błędu w kopiowaniu DNA. Z jednej strony warunkują one powstawanie nowych cech, które mogą być poddane działaniu doboru naturalnego i umożliwić w ten sposób lepszą adaptację populacji do zmieniającego się środowiska (tab. 1.3). Z drugiej strony mogą powodować (i tak się dzieje znacznie częściej) upośledzenie określonej funkcji organizmu lub wręcz uniemożliwić dalszy rozwój i przeżycie.

Polimorfizm genetyczny oznacza, że w populacji istnieje zawsze wiele różnych alleli, czyli form danego genu, spośród których tylko dwa znajdują się razem w genomie jednego osobnika. Allele mogą się różnić od siebie zaledwie jedną parą zasad, mówi się wówczas o polimorfizmie jednonukleotydowym (*single nucleotide polymorphism* – SNP). Różnice między allelami mogą także obejmować większe fragmenty DNA czy dotyczyć liczby powtórzeń określonego motywu w sekwencjach mikro- i minisatelitarnych.

Wszystkie opisane powyżej zmiany są trwałymi zmianami w sekwencji DNA, powstałymi w wyniku mutacji. W praktyce bardzo przydatne okazało się jednak dodatkowe rozróżnienie między polimorfizmem jako zmiennością w genach niewywołującą choroby a mutacją rozumianą jako taka zmiana sekwencji DNA, która jest chorobotwórcza. Z natury granica między nimi jest nieostra i dlatego kryteria rozróżnienia mają charakter ilościowy. Jeżeli w populacji zmiana sekwencji nukleotydów w danym *locus* genowym występuje częściej niż u 1% jej członków, to uważa się ją za zmianę polimorficzną (niektórzy przyjmują częstość graniczną 10%). Allele występujące z częstością <1% określa się mianem **alleli rzadkich** i geny wywołujące choroby dziedziczne mieszczą się w tym pojęciu.

Ostatecznym kryterium odróżniającym rzadką zmianę polimorficzną od mutacji chorobotwórczej są jej skutki dla fenotypu. Polimorfizmem będzie takie podstawienie w sekwencji nukleotydów, które wcale nie oddziałuje na funkcję genu i zapisywanego przez nie białka (np. zmiana w trzeciej

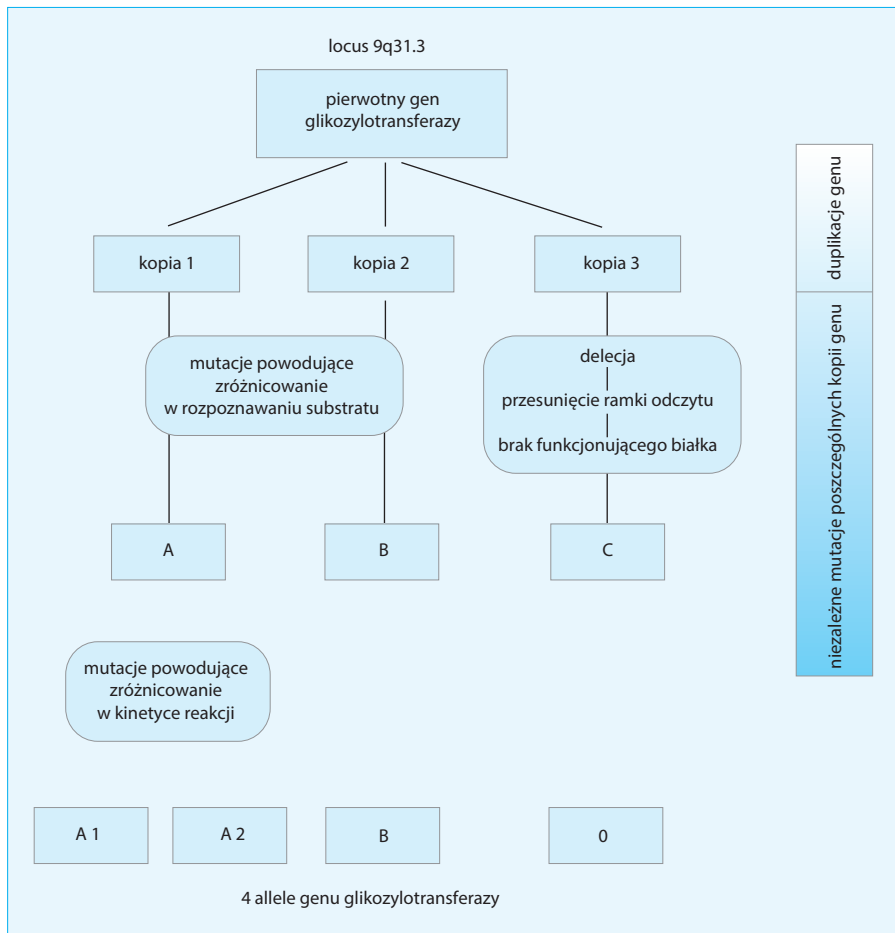
zasadzie kodonu, która nie zmienia zapisywanego przez nią aminokwasu, czy mutacje zachodzące w intronach), nawet jeśli jest to rzadka mutacja. Każda zmiana struktury genu, która nie zmienia jego funkcji, będzie traktowana jako polimorfizm.

Częstość nowych mutacji jest stosunkowo wysoka – około 10^{-6} do 10^{-5} na *locus* i pokolenie. Ocenia się więc, że każdy osobnik w populacji nosi 5–8 mutacji poważnie uszkadzających zdolność przeżycia (przy czym 80–85% tych mutacji ma charakter rodzinny, pozostałe to mutacje powstałe *de novo*). Są to jednak na ogół mutacje recesywne, a ponieważ szansa spotkania niespokrewnionego partnera o analogicznej mutacji jest bardzo mała, prawdopodobieństwo dziecka-homozygoty w obrębie jednego *locus* jest bardzo niskie – wyjąwszy oczywiście potomstwo osób blisko spokrewnionych. Niekiedy heterozygoty – nosiciele danego allelu – są lepiej przystosowane do środowiska. Dobór naturalny preferuje wtedy utrzymanie genu w populacji, mimo jego letalnego lub chorobotwórczego efektu u homozygot (tab. 1.3). Przykładem takiej sytuacji są mutacje genu dla hemoglobiny, wywołujące u homozygot niedokrwistość sierpowatą. U heterozygot krwinki zakażone *Plasmodium falciparum* są mniej trwałe, ponieważ oprócz zwykłej hemoglobiny zawierają gorszą jakościowo hemoglobinę S. Oznacza to więc wzrost odporności na malarię i dzięki temu gen niedokrwistości sierpowatej jest stosunkowo częsty w rejonach zagrożonych tą chorobą. Podobnie niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu blisko dwukrotnie redukuje ryzyko zachorowania na ciężką malarię, dlatego w Afryce częstość występowania tego genu jest wysoka.

Im populacja bogatsza w różne allele, tym większa jej szansa przetrwania, gdyż większa jest szansa pojawienia się genotypów, które mogą się przystosować do nowych warunków środowiska. Kiedy na przykład w czasie podboju Ameryki dziesiątkowała Indian przywleczona z Europy czarna ospa, duże znaczenie w ogromnej śmiertelności

Tabela 1.3 Heterozygotyczność w obrębie danej pary alleli może zwiększać zdolność przystosowania osobnika do środowiska

| Choroba jednogenowa | Efekt u heterozygot | Efekt u homozygot | Sumaryczny wpływ na częstość genu w populacji |
|--|---|--|--|
| Mukowiscydoza | większa odporność na zakażenie jelitowe bakteriami Gram-ujemnymi | znacznie upośledza zdolność przeżycia, powoduje rozstrzenie oskrzeli, niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki, niepłodność u mężczyzn | zmutowany gen jest częsty w populacji europejskiej |
| Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu | większa odporność na malarię zarówno u kobiet – heterozygot, jak i u mężczyzn – hemizygot | choroba sprzężona z płcią, u mężczyzn napady niedokrwistości hemolitycznej są wyzwalane spożyciem niektórych pokarmów (fasoli, bobu) | zmutowany gen jest częstszy wśród mieszkańców regionów zagrożonych malarią |
| Niedokrwistość sierpowata | większa odporność na malarię | znacznie upośledza zdolność przeżycia, powodując ciężką niedokrwistość hemolityczną | zmutowany gen jest częstszy wśród mieszkańców regionów zagrożonych malarią |
| Hemochromatoza | większa odporność na dżumę | prowadzi do nadmiernego gromadzenia żelaza w wątrobie | zmutowany gen jest częsty w populacji europejskiej |



Ryc. 1.4 Mechanizm powstawania polimorfizmu na przykładzie głównych grup krwi.

wobec tego nieznanego wcześniej Indianom wirusa miało właśnie stosunkowo małe zróżnicowanie genetyczne ich populacji.

Jeden z najwcześniej poznanych przykładów polimorfizmu genetycznego u ludzi dotyczy grup krwi, identyfikowanych początkowo na podstawie reakcji serologicznych. Obecność określonych antygenów na powierzchni erythrocytu i innych komórek wynika z aktywności swoistych transferaz i katalizowanych przez nie reakcji przenoszenia grup glikozylowych na glikoproteiny błony komórkowej. Za aktywność danej transferazy jest odpowiedzialny określony allel (ryc. 1.4). W głównym układzie grup krwi każdy człowiek otrzymuje dwa spośród czterech alleli istniejących w populacji (A1, A2, B i 0). Różnią się one nieznacznie swoją sekwencją, w wyniku czego dochodzi do różnic w aktywności kodowanych przez nie odmian transferazy glikozylowej. Po glikozylacji reszt węglowodanowych zmieniają się właściwości białek błony komórkowej, doprowadzając do różnic we własnościach samych komórek, w tym podatności na czynniki uszkadzające. Na przykład bakterie *Helicobacter pylori* wykazują większe powinowactwo do komórek nabłonkowych żołądka i dwunastnicy, nieposiadających na swojej powierzchni antygenów A i B. W ten sposób można wytłumaczyć częstsze występowanie choroby wrzodowej

żołądka u osób z grupą 0 w porównaniu z osobami z grupą A (tab. 1.4).

Różna częstość występowania poszczególnych grup krwi u człowieka w różnych populacjach wynika prawdopodobnie przede wszystkim z różnicy w podatności na choroby zakaźne. W przeszłości ludzie z grupami krwi A i AB znacznie częściej umierali na ospę prawdziwą (wirus ospy jest podobny antygenowo do czynnika grupowego A i wytwarzanie przeciwciał przeciw temu wirusowi było przypuszczalnie mniej wydajne u osób z grupą A i AB), a ludzie z grupą krwi 0 na dżumę (antygeny pałeczki dżumy są podobne do antygeny grupowego 0).

Populacje ludzkie różnią się między sobą częstością występowania alleli danego genu, a więc także częstością występowania chorób dziedzicznych (tab. 1.5. i 1.6). Oprócz doboru naturalnego, za różnice te może też odpowiadać tak zwany **efekt założyciela**. Jeżeli stosunkowo mała grupa ludzi znalazła się w odosobnieniu, już jedna czy kilka osób z tą samą mutacją stanowiło znaczny odsetek całej populacji. Jeżeli ta izolowana populacja rozrastała się szybko, powieliła się początkowa częstość genu. Zapadalność na określoną chorobę, dziedziczną jednogenowo, lub częstość określonego typu mutacji ustalała się wtedy na znacznie wyższym poziomie niż w innych populacjach. Na przykład w populacji