

A KROMATIN MŰKÖDÉSI ÁLLAPOTAI

A sejtmagban található kromatinállománynak két formája van:

a. Az eukromatin: a DNS működőképes szakasza. Az eukromatinban levő kromatinfonal lazább szerkezetű, ezért az itt található gének átíródhatnak az mRNS-be (vagyis az itt levő gének működnek és lemásolható a DNS által tartalmazott genetikai információ)

b. A heterokromatin: az itt tárolt genetikai információ nem másolható le (gátolt), mert a DNS nagyon erősen össze van csavarodva, a kromatinfonal nagyon kondenzált. Ezért az itt levő génekhez nem férnek hozzá az átírást irányító enzimek, tehát az itt levő gének nem íródhatnak át, vagyis nem működnek.

A genetikai információ lemásolásának gátlása fennálhat a sejt egész élete alatt vagy csak bizonyos ideig. Az eukromatin és heterokromatin aránya a sejt életszakaszai szerint változhat. Az eukromatin átalakulhat heterokromatinná és fordítva.

Néha nagyobb kromoszómaszakaszok vagy akár egész kromoszómák vannak heterokromatin állapotban. Pl. az emlősök nőstényénél a két X-kromoszóma közül az egyik heterokromatin állapotban van, tehát nem működik. A nem működő X-kromoszóma egy kis testecske, az ún. **szexkromatin (Barr test)** formájában meg is figyelhető a sejtmagban. Ha a nősténynek mint két X-kromoszóma működne, akkor a két nem között óriási különbségek lennének, amilyenek a valóságban nincsenek.

Az állati és emberi szervezetben minden sejtnak azonos a génállománya. Ennek ellenére a sejtek különböznek egymástól, vannak hám-, izom-, idegsejtek stb. Ez a differenciálódás az egész génállomány szintjén történő genetikai szabályozás révén valósul meg. Ennek eredményeként a különféle sejtekben bizonyos gének aktiválódnak és így az érintett sejtek meghatározott szerkezetű és működésű sejtekké differenciálódnak. *Ez a hosszú időtartamú genetikai szabályozás.*

A MUTAGENÉZIS ÉS TERATOGENÉZIS

A **mutáció** a genetikai anyag előzmények nélküli, hirtelen bekövetkező, véletlenszerű változása. A mutációk bármelyik sejtben megjelenhetnek és változásokat idézhetnek elő a fenotípusban.

A mutációk hatása több tényezőtől függ:

- a sejtípustól, amelyben megjelennek;
- attól, hogy a sejt a sejtciklus melyik szakaszában van amikor a mutagén tényező hat
- attól, hogy a mutagén tényező a szervezet melyik fejlődési stádiumában hat
- attól, hogy az érintett gén domináns-e vagy recesszív. A domináns, mutáns gén már abban a generációban megnyilvánul, amelyben létrejött, míg a recesszív gén csak a későbbi nemzedékekben

A mutációk gyakorisága: viszonylag kicsi. Átlagosan 10.000 génből 1 mutáns.

A mutációk jelentősége: a genetikai rekombináció mellett, a szervezetek változékonyságának fő forrása.

A mutagén tényezők

A mutációkat **mutagén tényezők** idézik elő. Ezek a DNS molekula (vagyis a gének) szintjén hatnak; előidézik a kromoszómák módosulásait.

a) Fizikai mutagén tényezők: Ide tartoznak a hirtelen bekövetkező hőmérséklet-ingadozások és a különféle sugárzások. Ez utóbbiak nagy fontossággal bírnak.

◆ A rádióaktív sugárzás:

A rádióaktív sugárzást szenvedett embereknél az ún. **sugárbetegség** alakul ki, amely súlyos következményekkel járhat. A sugárártalom súlyossága a sugárzás típusától (alfa-, béta-, gamma-, neutronsugarak), a sugárzás dóziséjától, a besugárzás időtartamától és a szervezet sugárérzékenységétől függ.

◆ Ibolyántúli- (UV) sugarak:

A Napból származó UV-sugarak túlzott mennyiségben bőrrákot okozhatnak. Az ózonpajzs kiszűri az UV-sugarak nagy részét. A légkörbe jutó szennyezőanyagok (pl. freonok, halogénszermazékok) erősen károsítják az ózonréteget és így az ózonréteg elvékonyodása következtében a Földre több UV-sugárzás érkezik, veszélyeztetve az élőlények egészségét.

◆ Röntgen-sugarak:

Egyszeri röntgenezés nem tekinthető veszélyesnek, de ismételt felvételek készítése jelentősen növeli a mutációk megjelenésének gyakoriságát.

b) Kémiai mutagén tényezők: A vegyipar több tízezer anyagot használ fel és állít elő, melyek közül nagyon sok rendelkezik mutagén hatással. Ide tartoznak a gyomirtószer, gombaölőszerek, élelmiszeradalékok, színezékek, gyógyszerek, salétromsav, alkilezőszerek, kolchicin stb.

c) Biológiai mutagén tényezők: Ide tartoznak a vírusok, egyes állati mérgek, melyek ugyancsak előidézik a kromoszómák vagy a gének szerkezetének megváltozását. Főleg a magzatra veszélyesek.

A MUTÁCIÓK OSZTÁLYOZÁSA

Több szempont szerint történhet:

1. Aszerint, hogy a genetikai anyag mekkora mennyiségét érintik:

- *génmutációk*, ha csak egy gén szerkezetét érintik
- *kromoszóma-mutációk*, ha egy kromoszóma szerkezetét érintik
- *genom-mutációk*, ha az egész genomot (génállományt) érintik

2. A megnyilvánulásuk szerint a mutációk lehetnek:

- *dominánsak*, ha egy domináns gén szenved mutációt és ilyenkor mindig megnyilvánulnak
- *recesszív*, ha egy recesszív gén szenved mutációt csak homozigóta állapotban nyilvánul meg
- *letálisak*, ha a mutáns gén letállissá válik, vagyis a szervezet olyan súlyos károsodását okozza, mely halálos

3. A megjelenési helyük szerint a mutációk lehetnek:

- *autoszómális mutációk*, ha a testi kromoszómákon jelennek meg
- *heteroszómális mutációk*, ha a nemi kromoszómákon jelennek meg

4. A szervezetre gyakorolt hatásuk szerint a mutációk lehetnek:

- *károsak* (leggyakrabban)
- *hasznosak* (nagyon ritkán)
- *halálosak vagy letálisak* (néha)
- *semlegesek* (ritkán)

5. Az emberi beavatkozás szerint lehetnek:

- *természetes mutációk*, ha maguktól, emberi beavatkozás nélkül jelennek meg
- *mesterséges mutációk*, ha az ember váltja ki őket **mutagén tényezők** alkalmazásával

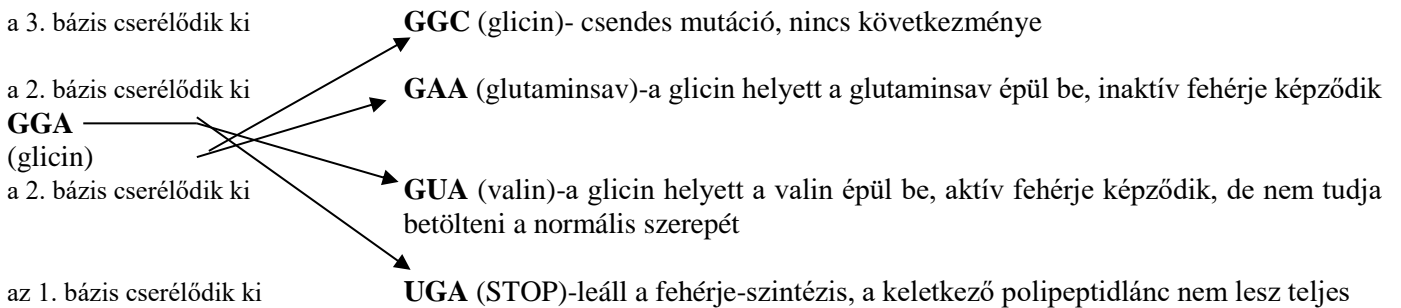
A MUTÁCIÓK TÁRGYALÁSA AZ ÉRINTETT GENETIKAI ANYAG SZERINT

I. A génmutációk:

Egy gén szerkezetének megváltozásához vezetnek, a nukleotidok sorrendjét változtatják meg. Egyik típusuk a **pontmutáció**, amikor csak egy nukleotid szerkezete változik meg. Ez a lehető legkisebb mutáció.

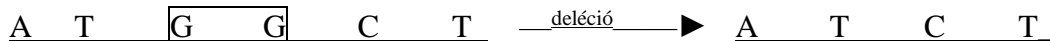
Mivel a genetikai kód *degenerált*, egyetlen nitrogénbázis kicserélődése nem változtatja meg feltétlenül a kodon értelmét (információját). Ezeket a mutációkat **csendes mutációknak** is nevezzük, mert rejtve maradnak, nem nyilvánulnak meg a fenotípusban. Ha azonban egy kodon a mutáció miatt az eredetitől eltérő aminosavat fog kódolni, akkor a fehérjeláncba hibás aminosavak épülnek be és olyan fehérjék képződnek, melyek nem tudják betölteni a szerepüket.

Lássuk pl. a **GGA** kodon lehetséges mutációit. Ez a kodon a glicin nevű aminosavat kódolja:



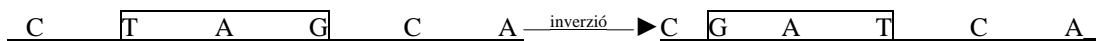
Több nukleotidot érintő módosulások:

1. Deléció (kiesés): néhány nukleotid elvesztéséhez vezet.



Deléció okozza például a hibás hemoglobinok keletkezését és az albinizmust.

2. Inverzió (megfordulás): a nukleotidok sorrendjének megfordulása.



A megfordult rész kodonjának más lesz az értelme, tehát hibás aminosavak épülnek be a polipeptid láncba. Pl. AUC = izoleucin, CUA = leucin.

3. Inszerció (beékelődés): egy fölösleges nitrogénbázis beépülése.



A genetikai információ értelmének megváltozását okozza. Nagy mutagén hatása van, mert akár egy egész gén szerkezetét is megváltoztathatja.

Például:

GUU	CUG	GAU	CAG	
valin	leucin	aszpara- glutamin ginsav		
		↓ <i>inszerció</i>		Csak az inszerció utáni szakasz értelme módosul.
GUU	ACU	GGA	UCA	G
valin	treonin	glicin	szerin	

II. Kromoszóma-mutációk:

Egy kromoszóma szerkezetének és szerepének megváltozását okozzák. Hatásuk függ az érintett génektől.

A mutagén tényezők hatására elszakadhat a DNS egyik- vagy mindkét lánc. Utóbbi esetben (vagyis ha mindkét lánc elszakad) akkor a kromoszóma szakadásáról (eltöréséről) beszélünk. A legtöbb esetben a szakadás következtében keletkező részek újra összeilleszkednek és a kromoszóma visszanyeri eredeti szerkezetét. Néha azonban a leszakadt kromoszóma darabok nem illeszkednek vissza eredeti helyükre. Ilyen esetek például:

1. Deléció: a kromoszóma egy darabja letörik. A kromoszóma tehát egy vagy több génnel kevesebbet fog tartalmazni.

Az embernél a deléciók általában letálisak, vagy súlyos betegségek megjelenését idézik elő. Az 5. kromoszóma egyik karjának deléciója például a *cri-du-chat* (macskanyávogás) nevű betegséget okozza (az illető gégeje rendellenesen fejlett, ezért a macskanyávogáshoz hasonló hangokat ad ki). Az X-kromoszóma kis részének deléciója a hemofíliát okozza.

2. Duplikáció (megkettőződés): A homológ kromoszómák közötti nem kölcsönös géncsere. Egy kromoszóma-darabka tevődik át a kromoszómárpár egyik tagjáról a másikra. Így a kromoszómárpár egyik tagja két példányban fogja tartalmazni a kérdéses gént, a pár másik tagjáról pedig hiányozni fog a gén.

3. Inverzió: Ez a leggyakoribb kromoszóma -mutáció. Akkor következik be, ha a kromoszóma egy darabkája letörik és fordítva illeszkedik vissza.

4. Transzlokáció (áthelyeződés): ilyenkor nem homológ kromoszómák között megy végbe a nem kölcsönös géncsere.

5. Fúzió (összeolvadás): Két kromoszóma összeolvadását jelenti. E folyamat eredményeképpen ún. **pszeudoaneuploidia** lép fel.

6. Fiszió (szétválás): egy kétkromatidás kromoszóma szétválik és két egykromatidás kromoszóma jön létre belőle. Ez a folyamat a fúzió fordítottja.

III. Genom-mutációk:

Az egész (genomot) érintik és három típusuk létezik:

1. A poliploidia:

Az a jelenség, amelynek során egyes növény- és állatfajoknál a genomok száma megsokszorozódik.

Az eukariótáknál a genomot (génállományt) mindig páros számú kromoszóma alkotja (2n), mivel "n" darab kromoszómát örököl minden szervezet az anyától és ugyanannyit az apától. A poliploidia fellépésekor kromoszómák száma a sejtben az "n" pontos többszöröse lesz. Például:

3n = triploidia (triploid sejt)

4n = tetraploidia (tetraploid sejt)

5n = pentaploidia (pentaploid sejt)

6n = hexaploidia (hexaploid sejt)

Pl. a *Triticum* (búza) nemzetségben vannak: diploid fajok (2n = 14), tetraploid fajok (2n = 28), hexaploid fajok (2n = 42).

A poliploidia okai:

- A poliploidia felléphet természetes úton, például hirtelen bekövetkező hőmérsékletingadozások hatására, erős lehülés hatására, mivel ezek megzavarják a sejtosztódást.

- A poliploidia előidézhető mesterségesen is például a *kolchicin* nevű vegyi anyag alkalmazása által. A kolchicin nagy mennyiségben található meg az őszi kikericsben, melynek a latin neve is erre utal: *Colchicum autumnale*. Ez a mérgező anyag szétroncsolja az osztódási orsót és ennek következtében a kromoszómák nem vándorolnak a sejt pólusai felé, hanem szétszóródnak a sejtben, nem fejeződik be a sejtosztódás és így megkétszereződik a sejt kromoszómaszáma.

A poliploidia előfordulása:

Főleg a **növényeknél** fordul elő. A poliploid növények sejtjei és szervei általában nagyobbak a normálisnál (gigantizmus jelensége), ellenállóbbak a betegségekkel és a kedvezőtlen feltételekkel szemben, és jobb az alkalmazkodóképességük.

Az **állatoknál** ritka a poliploidia, csak néhány gerinctelenre jellemző. A magasabbrendű állatok esetében a poliploidia súlyos rendellenesség, spontán vetélést eredményez, vagyis meg sem születik a poliploid magzat.

A poliploidia típusai:

1.a. Autopoliploidia: a saját genomok számának megsokszorozódása. Az autopoliploid fajok mesterséges létrehozását a gyakorlatban termékenyebb fajták előállítására használják.

Például: a cukorrépanál (*Beta vulgaris*, $2n = 18$) triploid ($2n = 27$) és tetraploid ($2n = 36$) változatokat értek el. Ezeknek nagy a termés hozama és a gyökereknek nagy a cukortartalma.

1.b. Amphiploidia (allopoliploidia):

Ez esetben a poliploid fajok úgy jönnek létre, hogy két rokon faj között keresztezés történik, amit azután a kromoszómaszám megkettőződése követ.

Az **állatok** között nagyon ritka az amphiploidia, mert általában nem lehetséges a rokon fajok keresztezése. Kivétel: a ló ($2n = 64$) és a szamár ($2n = 62$) keresztezése, amikor életképes utód születik: az öszvér ($2n = 63$), azonban meddő lesz.

A **növények** között gyakoribb, mert a növényeknél lehetséges, hogy a megtermékenyítés után azonnal megkettőződjön a zigóta kromoszómaszáma, aminek következtében az amphiploid egyed termékeny lesz.

Fajok közötti hibridizációval, melyet a kolchicinnel való kezelés követett, az ember is hozott létre új, addig nem létező **amphiploid fajokat** (főleg növényeket). Az egyik legfontosabb ilyen faj a **közönséges búza** (*Triticum aestivum*, $2n = 42$). Ez egy hexaploid faj, melyet három, ma is létező, vad diploid faj keresztezéséből hoztak létre.

2. Az aneuploidia:

Az a jelenség, amikor a testi sejtekben nem az alapkromoszómaszám (n) pontos többszöröse található meg, hanem néhány kromoszómával több vagy kevesebb van.

Például: $2n - 1$ monoszómia (a kromoszómapárból hiányzik 1 kromoszóma)

$2n - 2$ nuliszómia (egy teljes kromoszómapár hiányzik)

$2n$ normál

$2n + 1$ triszómia (valamely kromoszómapárhoz egy fölös kromoszóma kapcsolódik)

$2n + 2$ tetraszómia (egy kromoszómapárral több van)

Az aneuploidia leggyakoribb oka a kromoszómális non-diszjunkció (a kromoszómapárok szét nem válása). Meióziskor az egyik homológ kromoszómapár tagjai nem válnak szét: így a gaméták egy részében eggyel több egy másik részében pedig eggyel kevesebb kromoszóma lesz. Ha ezek a gaméták részt vesznek a megtermékenyítésben, akkor aneuploid szervezetek jönnek létre. Az aneuploidia következtében a sejt DNS-mennyisége is megváltozik.

Az ember esetében az aneuploidiák általában letálisak. Kivételt képez a Down-kór (21-es triszómia) és a heteroszómákat érintő aneuploidiák (X-triszómia, Klinefelter-kór, Turner-kór).

3. Pseudoaneuploidia:

A pseudoaneuploidiát két kromoszóma egyesülése és szétválása okozza. Ez esetben megváltozik a kromoszómaszám, de a DNS-mennyisége nem módosul. Két egykromatidás kromoszóma egyesüléséből egy kétkromatidás kromoszóma lesz.

TERATOGÉN TÉNYEZŐK

Ha egy terhes nőt valamilyen mutagén tényező ér, akkor a magzat genetikai anyaga károsodhat és az újszülött fejlődési rendellenességekkel születik meg. Azokat a tényezőket, amelyek a magzat rendellenes fejlődését idézik elő **teratogén tényezőknek** nevezzük (teratos -görög- = szörny, torz). A teratogén tényezők közé tartoznak például a vírusok, baktériumok és egyes vegyi anyagok (pl. nikotin, alkohol, drogok, gyógyszerek) is.

A legveszélyesebb, ha ezek a tényezők a terhesség első 3 hónapjában hatnak, mert ekkor a magzat genetikai anyagának kis változása is súlyos következményeket okozhat. Ilyenek pl.: szellemi elmaradottság, vakság, torzult csontváz stb. Egyes esetekben oly súlyosak az elváltozások, hogy a magzat nem is születik meg, az anya elvetéli vagy halva szüli meg.

ANTIMUTAGÉN MECHANIZMUSOK

A mutációk ellen védik a szervezetet. Kétféle ilyen mechanizmus van:

1. A karbantartó (reparációs) mechanizmus

A sejtekben bizonyos enzimek aktiválni vagy hatástalanítani tudják a potenciálisan mutagén (promutagén) anyagokat. Ezek az enzimek felismerik a DNS hibás szakaszait, ezeket kivágják, majd a helyükre normális sorrendben,

helyes nitrogénbázisokat építenek be. E folyamatban sok enzim vesz részt, de a következő kettő a fontosabb: a *karbantartó-polimeráz* és a *polinukleotid-ligáz*. Ezek az enzimek sokféle mutációban hatékonyak.

A **Xeroderma pigmentosum** betegségben szenvedőknél csak kevés karbantartó enzim van, ezért náluk csak nagyon kismértékben működnek a DNS-t reparáló folyamatok és a betegek nem tudják kijavítani a DNS UV-sugarak által okozott sérüléseit. E betegek bőre nagyon érzékeny a napsugarak hatására, a bőrüket pigmentált foltok borítják és nagy eséllyel olyan mutációk jelennek meg sejtjeikben, melyek rákhoz vezetnek. Ezért a személyek gyakran már 25. életévük előtt meghalnak. A DNS-javító folyamatokban 7 különféle enzim vesz részt, melyet 7 gén kódol. E gének közül bármelyik mutációt szenvedhet, így a hibás gén alapján képződött enzimek hatástalanok lesznek és a betegség mindegyik esetben megjelenik.

2. Programozott sejthalál (apoptózis)

Ha egy sejtben több mutáció is felgyűl, akkor bekövetkezhet a sejt programozott halála. Ez véd a rák kialakulása ellen. Az embernél az 1.-es kromoszómán van egy olyan gén, amelynek szerepe van az apoptózis beindulásában. Az apoptózis folyamata során az "öngyilkos sejt" kromatinja rendellenesen kondenzálódik, a DNS elszakad, a citoplazma vizet és ionokat veszítve összezsugorodik, a sejtthártya összeráncolódik és végül a sejtmag feldarabolódik. A sejttermelék fagocitálják a limfociták. Apoptózissal tehát kiküszöbölődnek a normálistól eltérő sejtek.

A RÁK FENOTÍPUSA. A DAGANATOK FORMÁI

A **rák** általánosan értelmezve a sejtek ellenőrizhetetlen burjánzását jelenti. A rák genetikai betegség, amit a sejtek fejlődésében, osztódásában bekövetkező zavar okoz. A hibás sejtek indokolatlan szaporodása (sejtburjánzása) elpusztítja a környező, normál sejteket.

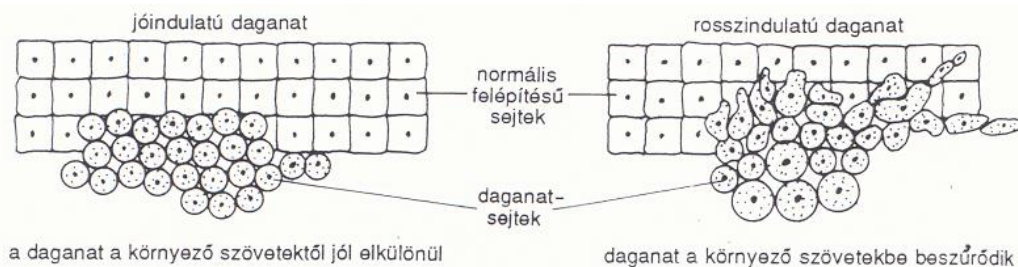
A rákos sejtek visszafordíthatatlan elváltozásokat szenvedett, normál sejtekből alakulnak ki. Gyorsabban osztódnak, mint az egészségesek és osztódásuk irányíthatatlan. E sejtek „kivonták” magukat a szervezet ellenőrzése alól, sem az idegi, sem a humorális szabályozás nem hat rájuk.

A rákos sejtek áttéteket (metasztázisokat) képezhetnek. A létrejött kóros sejtek a vér vagy nyirok segítségével szétterjedhetnek a szervezetben, eljuthatnak bárhová, ott az egészséges szöveteket károsítják és megtelepedve újabb daganatok kiindulási pontjává válhatnak.

A daganatoknak két alapvető típusát különítjük el: a jóindulatú és a rosszindulatú formát. A daganat típusa legbiztosabban szövettani vagy sejttani vizsgálattal állapítható meg.

A **jóindulatú daganat** sejtjei a kiindulási szövetnek megfelelő felépítésűek, de a normálisnál jobban szaporodnak. A sejtburjánzás a környező szövetektől élesen, sima felülettel határolódik el. Ez daganat is lehet halálos, ha létfontosságú szerveket nyom (pl. agydaganat).

A **rosszindulatú daganat** sejtjei szabálytalanok, a kiindulási szövetből is és egymástól is eltérnek, magjuk legtöbbször rendellenes, a sejtek kapcsolódása laza. Ugyanakkor a sejtburjánzás az ép szövetektől nem különül el, ráterjed az ép szövetekre, úgy mondjuk: beszűrődik. A daganat a szövetek között szétterjedő, határai nem simák, hanem elmosódottak.



A daganat-típusok elnevezése:

- a hámszövetekben keletkező rosszindulatú daganatot **karcinómának**,
- a kötőszövetekben képződött **szarkómának** nevezik
- a fehérvérsejtek kóros burjánzását (rákját) **leukémiának** nevezzük,
- a nyirok-, nyirokcsomó-rákot **limfómának**,
- az agy sejtjeinek rákját **gliómának**,
- a magzati sejtekből kiinduló rákot **teratómának**,
- a melanociták rákját **melanómának**,
- a here daganatát **szemiómának**,
- a csontvelőrákot és a plazmasejteket érintő rákot **mielómának** hívjuk

A rákos sejtek kialakulása (karcinogénézis)

A daganat keletkezése nem vezethető vissza egyetlen okra, szerepet játszik benne az öröklött hajlam, a rákkeltő (karcinogén) anyagokkal való érintkezés (ezek belélegzése vagy fogyasztása), a szervezet ellenállóképességének csökkenése.

Rákkeltő (karcinogén) anyagok lehetnek például: vegyi anyagok: pl. a dohányfüst alkotói, azbeszt ionozáló sugárzások: pl. Röntgen – sugarak ; egyes onkogén vírusok.

A rákos sejtek kialakulása hosszabb folyamat és a mutációk felgyűlésével párhuzamosan halad előre. A rák kialakulására hajlamosító tényezők öröklhetők.

A mutációk általában egy sejt populációban lépnek fel. Ha e populációban valamely sejt gyorsabban képes osztódni a többinél, akkor ennek a az utódjai nagyobb számban lesznek jelen a populációban, mint a többi sejt. Ha ehhez a gyors osztódáshoz még sorozatos mutációk is társulnak, akkor megnövelik az esélyt arra, hogy ezek a sejtek rákossá váljanak.

A rák a következő gének mutációinak eredményeként alakul ki:

1. Proto-onkogének (protos = elő, oncos = tumor)

Szerepük van a szervezet normális fejlődésében, a sejt növekedés és sejtosztódás irányításában és a sejtszerkezet kialakulásában. A proto-onkogének mutációi következtében kialakuló *onkogének* általában domináns gének lesznek, mutációjuk eredményeként új funkcióhoz jutnak és arra serkentik a sejtet, hogy tumorsejtté váljon.

2. Tumorszupresszor gének (TSG) = antionkogének. Aktív állapotban vannak jelen a genomban. Szerepeik:

- védő szerep: olyan fehérjéket kódolnak amelyek az apoptózist irányítják
- elnyomják a sejtosztódást, sejt növekedést és a proto-onkogéneket
- a DNS károsodása aktiválja őket, felfüggesztik a sejt ciklus előrehaladását, amíg a DNS kijavításra nem kerül, megakadályozva a mutációk továbbadását a létrejövő új sejteknek.

Magát a tumorszupresszor gént is érheti mutáció. Ennek a következménye, hogy a DNS kijavítására vagy egyáltalán nem kerülhet sor, vagy a javítás jelentősen lelassul, ez az állapot pedig elkerülhetetlenül rák kialakulásához vezet. A legfontosabb TSG a **p53 gén**.

3. A DNS-javításában szerepet játszó gének: a DNS molekula sérüléseit kijavító enzimeket kódoló gének és a DNS replikációja során fellépő hibákat kijavító enzimeket kódoló gének mutációi is rákot okozhatnak.

HUMÁNGENETIKA

AZ EMBERI KARIOTÍPUS

Az ember 46 kromoszómája közül 22 pár testi kromoszóma = *autoszóma* és 1 pár nemi kromoszóma = *heteroszóma*. Az ember nemének genetikai meghatározottsága *Drosophila típusú*, vagyis a nő két egyforma heteroszómával rendelkezik (**XX**), a férfi pedig két különbözővel (**XY**).

Az ember testi sejtjeiben található 46 kromoszómát alakjuk, nagyságuk, a centroméra helyzete, a szatellita jelenléte stb. alapján 7 csoportba soroljuk.

Az **A-csoportba** tartoznak az 1-3 kromoszóma-párok. Ezek nagyméretű kromoszómák (9,08 – 7,06 μm). Az 1-es és 3-as kromoszómapárok metacentrikusak, míg a 2-es pár szubmetacentrikus.

B-csoport: 4-es és 5-ös kromoszómapárok. Ezek is nagyok (6,55 – 6,13 μm) és szubmetacentrikusak.

C-csoport: 6 – 12 kromoszómapárokat foglalja magába, de ugyancsak ide tartozik az X – kromoszóma is. Ezek közepes méretű kromoszómák (5,84 – 4,46 μm). A 6., 7., 8. és 11. –es kromoszómapárok tagjai metacentrikusak; a 9., 10. és 12. –es párok tagjai pedig szubmetacentrikusak.

D-csoport: 13 – 15 –ös kromoszómapárok. Ezek is közepes méretűek (3,64 – 3,36 μm) és akrocentrikusak. A rövid karjukon másodlagos befűződés és szatellita van.

E-csoport: 16-18-as kromoszómapárok. Kis méretű kromoszómák (3,23 – 2,76 μm). A 16-os kromoszóma metacentrikus, a 17 –es és 18 –as kromoszómák szubmetacentrikusak.

F-csoport: kromoszómái a 19-es és 20-as. Kicsi (2,52 – 2,33 μm), metacentrikus kromoszómák.

G-csoport: a legkisebb kromoszómák (1,83 – 1,68 μm). Akrocentrikusak és szatellittal rendelkeznek. A mérete alapján ebbe a csoportba sorolják az **Y**-kromoszómát is, amely 1,96 μm , akrocentrikus, de nem rendelkezik szatellitával.

A HUMÁN GENOM

A **genom** a kromoszóma-párok egyik tagján található gének összességét jelenti (vagyis egy gamétában található gének összességét). A *humán genom projekt* 1988-ban kezdődött el és 2003-ig tartott. A projekt célja a 23 darab emberi kromoszóma térképének elkészítése volt. Az emberi sejtek sejtmagjában kb. 30.000 gén található, amelyek egyenlőtlenül oszlanak el a kromoszómákon. A legtöbb gén a 19-es kromoszómán található, a legkevesebb pedig a 13-ason és az Y-on.

Több mint 1000 olyan gént is sikerült azonosítani, amelyek különféle genetikai betegségeket okoznak. Az emberi mitokondriális DNS (mtDNS) egy kör alakú molekula, amely kb. 40 gént alkot.

NÉHÁNY EMBERI BETEGSÉG GENETIKAI MEGHATÁROZOTTSÁGA

I. GÉN MUTÁCIÓK OKOZTA BETEGSÉGEK

A. Egy gén mutációja miatt fellépő betegségek (Monogén betegségek)

1. Autoszómális, domináns módon öröklődő betegségek

A mutáns gén domináns, ezért a betegek általában heterozigóták (**Aa**), a domináns homozigóta genotípus (**AA**) pedig gyakran letális. Két beteg, heterozigóta szülőnek (**Aa**) 25%-os eséllyel születhet egészséges gyermeke is. A betegség minden nemzedékben megnyilvánul. Ide tartozó betegségek:

- **Polidactilia (sokujjúság):** a beteg 6 ujjal rendelkezik a kezein és/vagy a lábain.
- **Syndactilia (összeforrt újjúság)**

2. Autoszómális, recesszív módon öröklődő betegségek

Az **AA** genotípusú személy egészséges, a **Aa** heterozigóta hordozó (hordozza a gént, de az nem nyilvánul meg), a **aa** genotípusú pedig beteg. A betegség öröklődése független a nemtől (a fiúk és a lányok egyaránt örökölhetik a betegséget). Ide tartozó betegségek:

- **Albinizmus:** A bőr, a haj és a szem festékanyagának (pigmentjeinek) veleszületett hiánya.
- **Sarlósejtes vérszegénység:** A vörösvértestekben található hemoglobinmolekulák szerkezeti hibája okozza. A beteg egyénben a vörösvértestek sarló alakúak, ami keringési elégtelenséget okoz. A rendellenes vértestek az erekben könnyen összetapadnak, ezért felléphet infarktus és szélütés is. A homozigóta egyedek ritkán élnek túl a serdülőkort, a heterozigóták tünetei enyhébbek. A rendellenes vértestek mindemellett egy előnnyel is rendelkeznek: nem tud bennük megtelepedni a malária kórokozója. A meleg, mocsaras, afrikai tájakon, ahol a malária dühöng gyakoribb a betegség, 20%-ban van jelen, annak ellenére, hogy homozigóta állapotban letális.

3. Az X-kromoszómához kötötten és recesszíven öröklődő betegségek

Eltérően öröklődnek a férfiaknál és nőknél. A férfiak *hemizigóták*, mivel csak egy X-kromoszómával rendelkeznek (**X^aY** vagy **XY**). Náluk mindenképpen megnyilvánul az X-kromoszóma recesszív génje, mert ennek nincs alléja az Y-on. Az **X^aY** genotípusú férfi beteg, míg az **XY** genotípusú férfi egészséges lesz.

A nőknél háromféle genotípus lehetséges: az **XX** nő egészséges, az **X^aX** hordozó lesz (a gén nem nyilvánul meg), **X^aX^a** homozigóra nő pedig beteg lesz. Az **X^aX^a** genotípusú nő összes fiúgyermeke beteg lesz, az apa genotípusától függetlenül. Ide tartozó betegségek:

- **Daltonizmus (színtévesztés):** nem képes a vörös/zöld színeket egymástól megkülönböztetni.
- **Hemofília:** általában csecsemőkorban nem veszik észre a tüneteket, de miután járni kezd a gyerek a gyakori kék foltok, a sérülések elhúzódó vérzése felhívja a figyelmet a betegségre.
- **Duchenne izomdisztrófia (izomsorvadás):** A lábikrák megnagyobbodása, izomgyengeség, izomsorvadás, szellemi hanyatlás jellemzi. Csecsemőkorban általában nem jelentkeznek egyértelműen a tünetek. Később (5 éves korig) mozgásproblémák, járászavarok lépnek fel. Van aki már 7 éves korában tolókcsciba kényszerül, általában 10-12 éves kor körül következik be ez az állapot. A betegek gyakran már fiatalon meghalnak (letális jelleg).

B. Több gén mutációja miatt fellépő betegségek (Poligén betegségek)

Több nem-allél gén határozza meg, átöröklésük eltér a mendeli törvényektől. Így öröklődik például a csípőficam, a bőr színe, a szem színe, a haj színe stb.

II. KROMOSZÓMAMUTÁCIÓK

A kromoszómák szerkezetbeli változásait okozhatja deléción, duplikáció, inverzió stb. A személyek életképessége attól függ, hogy mekkora kromoszómaszakasz érintett és hogy ezen a szakaszon milyen gének találhatók.

Cri-du-chat szindróma (macskanyávogásos betegség): az 5. kromoszóma rövid karjának deléciónja okozza (kiesik egy darab). Az beteg személy kisfejű (mikrocefália), értelmi fogyatékos, gégeje rendellenes, ezért jellegzetes hangot ad ki. Emellett felléphetnek még szív-érrendszeri és vese-rendellenességek is.

III. GENOMMUTÁCIÓK OKOZTA BETEGSÉGEK

A kromoszómák számbeli változását a következő okok válthatják ki:

- Az anya előrehaladott életkora (35 – 40 év felett), ami megnöveli a kromoszómák non-diszjunkciónak (szétneválásának) esélyét meióziskor. Ennek eredményeként hibás gaméták keletkeznek, melyek n+1 (vagyis 24) vagy n – 1 (vagyis 22) kromoszómát tartalmaznak. Ha ezek a hibás gaméták vesznek részt a megtermékenyítésben, akkor *aneuploid szervezetek* jönnek létre.

- Fizikai vagy kémiai mutagén tényezők hatása a szülők szervezetére veszélyes lehet főleg ha ezek a tényezők a terhesség első harmadában hatnak.
- Ha az egyik szülő kromoszóma – rendellenességgel rendelkezik.
- Az egyik szülő neuro-pszichikai betegségben szenved, alkoholista stb.

Az autoszómák számának változása miatt fellépő betegségek

P(szülők):



HIBÁS MEIÓZIS

G(gaméták):



F₁(első nemzedék):



TRISZÓMIA
(pl. Down-kór)

MONOSZÓMIA
(letális)

A **Down – kór (21-es triszómia)** esetén a 21-es kromoszóma-párhoz egy fölösleges harmadik kromoszóma kapcsolódik, így az illetőnek összesen 47 kromoszómája lesz. Fiúknál és lányoknál egyaránt előfordul, a gyakorisága 1/600 – 1/800 (600 – 800 újszülött közül 1). A betegség súlyossága különböző lehet. A szellemi visszamaradottság (IQ 15 – 70 között változhat) és az élettartam is változó lehet.

A beteg személyek jellegzetes arckifejezéssel rendelkeznek: kilógó, nagyobb nyelv, a ferde szemállás. Gyakori a kancsalság és az elálló fül is. Általában alacsony termetűek, ujjaik rövidek. Gyakori a veleszületett szívhiba, az izomzat csökkent tónusa.

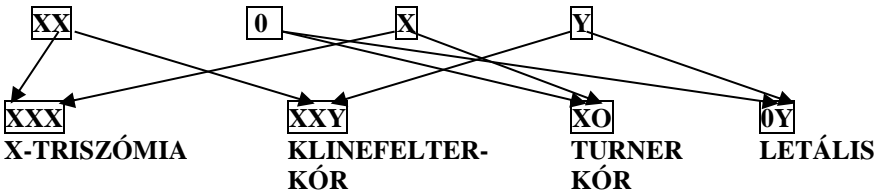
A heteroszómák számának változása miatt fellépő betegségek

P(szülők):



HIBÁS MEIÓZIS

G(gaméták):



F₁(első nemzedék):

X-TRISZÓMIA

KLINFELTER-KÓR

TURNER KÓR

LETÁLIS

A **Klinefelter – kórban** szenvedő személyek 47 kromoszómával rendelkeznek (triszómiások), mert egy X-kromoszóma feleslegben van. Leírtak **48, XXXY** személyeket is, de felléphet az ún. „mozaik - jelenség” is, ami azt jelenti hogy ugyanazon szervezeten belül egyes sejtekben 47, XXY kromoszóma van jelen, másokban 48, XXXY és előfordulhatnak 46, XY vagyis normál sejtek is.

Az érintett személyek férfiak, a betegség gyakorisága 1/1000. A betegek sejteiben csak egy X-kromoszóma fog működni, mivel a felesleges X-kromoszóma ún. szex-kromatinná (Barr – testté) alakul. A betegekre jellemző: elhízás (a zsírszövet a nőkre jellemző módon oszlik el a szervezetben), az emlők rendellenes fejlettsége, kevés szőrzet, a herék sorvadása miatt fellépő meddőség, lelki zavarok stb.

Turner – szindrómát (XO monoszómiát) egy X-kromoszóma hiánya okozza. Az érintett személyek nők és 45 kromoszómával rendelkeznek. Ez az egyetlen olyan monoszómia az embernél, amikor az utód megszületik és életképes. Az összes többi esetben (vagyis ha a valamelyik másik kromoszóma hiányzik) a monoszómiás embrió nem életképes, elvetődik.

A betegség gyakorisága 1/10 000. A tünetei: alacsony termet, a petefészkek sorvadása miatt fellépő meddőség, szív-érrendszeri rendellenességek, a szellemi képességeik megközelítik a normális szintet. Mivel ezeknek a személyeknek csak egy X-kromoszómájuk van, az ő sejteikben nincs szexkromatin (Barr – test).

Az **X-triszómia** 1/1000 gyakorisággal fordul elő. A betegeknél három X-kromoszómájuk van, tehát 47 kromoszómával rendelkeznek. Tünetek: kicsit alacsonyabb az intelligencia, különösen beszédzavarok alakulhatnak ki. Néha ez a rendellenesség meddőséget okozhat, bár van olyan X-triszómiás nő, aki normális kromoszómákkal rendelkező, egészséges újszülöttnak adott életet. A sejtekben a három X-kromoszóma közül kettő heterokromatinizálódik és csak egy fog működni, ezért két szexkromatin (Barr –test) figyelhető meg.

GÉNTERÁPIA

A génterápia károsodott gének, mint pl. az örökletes betegségeket okozó gének tudatos megjavítása vagy kicserélése. A génterápiás kísérletek két irányba zajlanak:

1. A szomatikus génterápia: célja, hogy a test bizonyos szöveteiben „kijavítják” a hibásan működő géneket, így legyőzhetik a veleszületett betegségeket. Egyik példa erre, a *thalasszémia* amely esetén a csontvelősejtek, amelyekből vörösvértestek fejlődnek, nem termelnek megfelelő hemoglobint. Itt a cél az volna, hogy helyreállítsák a hiányzó fehérje termelését a betegség alapját képező genetikai hiba kijavításával vagy kompenzálásával.

2. A csíravonal-terápia esetén a petesejt és spermium DNS-ét változtatják meg. Bár ez a terápia elejét vehetné súlyos örökítő betegségeknek az eljövendő nemzedékekben, az ilyen típusú beavatkozás komoly etikai problémákat vet fel.

A GÉNSEBÉSZET

(génszerelés, genetikai mérnököszködés, genetikai manipuláció)

A génszebész az azon modern módszerek és eljárások összessége, melyek segítségével az ember képes a genetikai információt a molekulák és a sejtek szintjén befolyásolni. Ezzel az eljárással új genotípusok hozhatók létre, melyeket a növény- és állatnemesítésben, a bioiparban és a gyógyászatban lehet hasznosítani. A génszebészben általában vírusokat vagy plazmidokat használnak fel a gének átvitelére egyik fajról a másikra.

A génszebészeti eljárásokat a következő esetekben alkalmazzák például:

- Mesterséges gének szintézise, mutáns gének helyettesítése céljából
- Egy mutáns gén szerkezetének kijavítására, ha a mutáció csak egy gént érint

A génterápia segítségével gének juttathatók be a genetikai betegségben szenvedő egyén szervezetébe. Ha ez a gén sikeresen beépül a kromoszómába, akkor az információja alapján termelődő normál fehérjék helyettesíthetők a mutáns gén termékeivel.

A gének átvitele egyik fajról a másikra

A mesterségesen előállított gének sejtben kívül nem működnek, ezért be kell juttatni őket egy gazdasejtbe. Vektorok (szállítók) segítségével géneket vihetünk át egyik szervezetből a másikba. Ezt a folyamatot **génátvitelnek** vagy **géntranszfernek** nevezzük.

Ex vivo génátvitel esetén a géneket előbb valamilyen sejtbe építik be, majd ezt a sejtet juttatják be a gazdasejtbe.

In vivo génátvitel esetén a géneket közvetlenül juttatják be a gazdasejtbe. Ú.n. **vektorokba** építik be a géneket, majd „megfertőzik” velük a sejtet. Vektorok lehetnek a plazmidok és vírusok. A sejtbe juttatott vírus nem vált ki betegséget, mert a fertőzés előtt módosították a szerkezetét.

Embrionális őssejt terápia (stem cell therapy)

Az embrionális őssejtek (*stem cells*) embrionális sejtek, amelyek osztódásuk során önmegújításra és differenciált utódsejtek létrehozására képesek. Az utódsejtek nem véglegesen differenciálódott sejtek (mint például egy májsejt), hanem ún. *prekurzor sejtek*, melyekből még több sejtípus is kialakulhat.

Az őssejteknek három típusát különböztetjük meg:

1. **Totipotens őssejtnek** tekintik a megtermékenyített petesejtet, mivel ebből alakul ki a szervezet összes, különböző funkciójú sejtje és tulajdonképpen az embrió is teljesen. Azt is mondhatjuk, ezekből még bármi lehet, bármilyen sejt kialakulhat (méhlepény is, petesejt és spermium is).
2. **Pluripotens őssejtekből** bármilyen típusú sejt képes kifejlődni, kivéve, a magzatburkot és a méhlepényt. Ilyen őssejtek találhatóak a még fejlődő embrióban.
3. **Multipotensnek** azokat az őssejteket nevezik, amelyekből bármely sejtípus képes kifejlődni, kivéve a hímivarsejt és a petesejt. Ilyenek a kifejlett szervezet szöveti és vérképző őssejtjei is.

Az őssejtek nagyon alkalmasak a génterápiára, mert:

- nagy osztódási képességgel rendelkeznek
- különböző sejtípusok létrehozására képesek
- számos gén nem nyilvánul meg ezekben a sejtekben, ezen azonban lehet változtatni.