


Choroby człowieka związane ze zmianą struktury chromosomów

- Wprowadzenie
- Przeczytaj
- Grafika interaktywna
- Sprawdź się
- Dla nauczyciela

The image shows several human metaphase chromosomes stained with a blue DAPI dye. Overlaid on these are fluorescent signals in red and green. Yellow arrows point to specific locations where the red and green signals overlap, indicating the presence of fusion genes like BCR-ABL or ABL-BCR. A semi-transparent black box with white text is overlaid on the bottom left of the image.

Choroby człowieka związane ze zmianą struktury chromosomów

Chromosomy metafazowe komórki somatycznej człowieka zobrazowane metodą FISH. Strzałkami oznaczono miejsca występowania genów fuzyjnych *BCR-ABL* oraz *ABL-BCR*. Dzięki zastosowaniu znaczników fluorescencyjnych zaistniała zmiana materiału genetycznego jest widoczna w obrazie mikroskopowym. Ten rodzaj mutacji chromosomowej strukturalnej jest przyczyną rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej.

Źródło: M. Asif i in., *A Novel four-way complex variant translocation involving chromosome 46, XY, t(4;9; 19;22) (q25;q34;p13.3;q11.2) in a chronic myeloid leukemia patient*, *Frontiers in Oncology*, licencja: CC BY 4.0.

Stabilność budynków konstruowanych przez człowieka zależy m.in. od fundamentów – bez ich odpowiedniej budowy konstrukcja nie jest bezpieczna i grozi zawaleniem. Rolę fundamentów w żywych komórkach pełni DNA. Najbardziej skondensowaną postacią informacji genetycznej są chromosomy, które umożliwiają równomierny podział materiału genetycznego do komórek potomnych podczas mitozy oraz mejozy. Wszelkie aberracje chromosomowe są dla organizmu niezwykle niebezpieczne. Zaburzenia związane ze zmianą liczby chromosomów stanowią o wiele większe zagrożenie niż te dotyczące zmiany struktury chromosomów. Jednak każdy stan będący odchyleniem od normy jest niepożądany i prowadzi do zaburzeń rozwoju.

Twoje cele

- Przedstawisz kariotyp komórki somatycznej i generatywnej zdrowego człowieka.
- Wyjaśnisz, dlaczego nawet drobne zmiany w strukturze chromosomów prowadzą do zaburzeń rozwoju człowieka.
- Omówisz najważniejsze schorzenia związane ze zmianą struktury chromosomów.
- Opisziesz mechanizm powstania i skutki obecności dwóch mutacji chromosomowych strukturalnych w komórkach człowieka.

Przeczytaj

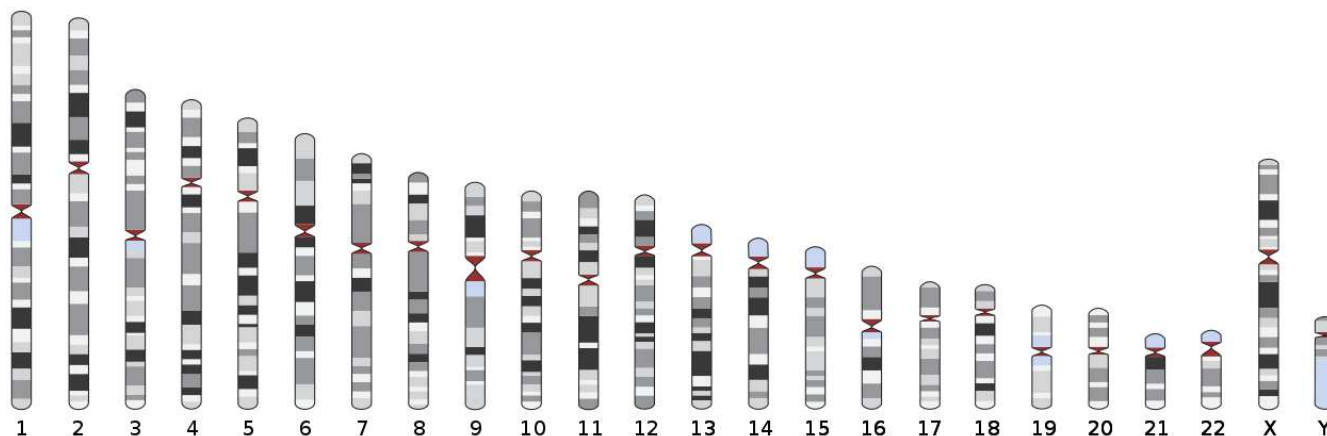
Aberracje strukturalne chromosomów

W komórkach **somatycznych** i **generatywnych** człowieka występuje stała liczba **chromosomów**. Komórki ciała zawierają 46 chromosomów, z czego 44 to **autosomy**, a 2 to **allosomy** – odpowiednio XX w przypadku kobiet i XY w przypadku mężczyzn. Komórki rozrodcze powstają w wyniku mejozy, zatem zawierają o połowę mniej chromosomów – 23 w komórce jajowej i 23 w plemniku. Wszelkie zmiany liczby chromosomów lub ich struktury nazywamy mutacjami chromosomowymi. **Aberracje** chromosomowe powstają samoistnie lub na skutek działania czynników mutagennych, podczas procesów tworzenia komórek generatywnych, a także w komórkach somatycznych (tzw. mutacje somatyczne). Aberracje można analizować na podstawie **kariotypów** i **idiogramów**.



Kariotyp człowieka.

Źródło: *National Human Genome Research Institute*, domena publiczna.



Idiogram genomu człowieka.

Źródło: Ryan L. Collins, GitHub, licencja: CC BY 4.0.

Szacuje się, że około 7,5% ludzkich zarodków obciążonych jest mutacjami chromosomowymi, które stanowią przyczynę około 60% samoistnych poronień w wczesnych etapach ciąży i około 10% zgonów okołoporodowych. Ocenia się, że w przybliżeniu 0,6% noworodków rodzi się z mutacjami chromosomowymi, które w większości przypadków skutkują znacznymi zaburzeniami wzrostu i rozwoju psychofizycznego dziecka. Znacznie rzadziej – w przypadku tzw. mutacji zrównoważonych, w których ilość informacji genetycznej nie ulega zmianie – zaistniałe zmiany genotypu nie niosą ze sobą poważnych zmian w fenotypie. W takich sytuacjach nosiciel aberracji chromosomowej jest zdrowy, jednak obserwowane są niepowodzenia rozrodu. Mogą one mieć postać niemożności zajścia w ciążę, samoistnych poronień lub porodów dzieci obciążonych wadami genetycznymi.

Wyróżniamy następujące rodzaje aberracji strukturalnych chromosomów:

1. **delekcję** – utratę fragmentu chromosomu między dwoma punktami pęknięcia;
2. **duplikację** – zmianę struktury chromosomu przez podwojenie jego fragmentu, do czego może dojść podczas crossing-over. Duplikacja zachodzi częściej niż delekcja i zazwyczaj powoduje łagodniejsze skutki;
3. **inwersję** – zmianę struktury chromosomu powstałą przez jego pęknięcie w dwóch miejscach i odwrócenie fragmentu pomiędzy pęknięciami o 180°, co skutkuje zmianą kolejności genów;
4. **translokację** – zmianę strukturalną polegającą na przemieszczeniu fragmentu z jednego chromosomu na inny chromosom niehomologiczny. Do tej aberracji może dojść w wyniku pęknięcia dwóch chromosomów i ich nieprawidłowej naprawy lub przypadkowej rekombinacji pomiędzy dwoma chromosomami niehomologicznymi podczas mejozy.

Aberracje strukturalne są następstwem pęknięć chromosomów. Pęknięcie to oznacza przerwanie obu nici DNA. Przerwane nici mogą zostać na powrót połączone dzięki mechanizmom naprawczym komórki, które jednak w przypadku podwójnych pęknięć

często zawodzą. Czynnikiem sprzyjającym powstawaniu pęknięć są m.in. promieniowanie jonizujące oraz mutageny chemiczne.

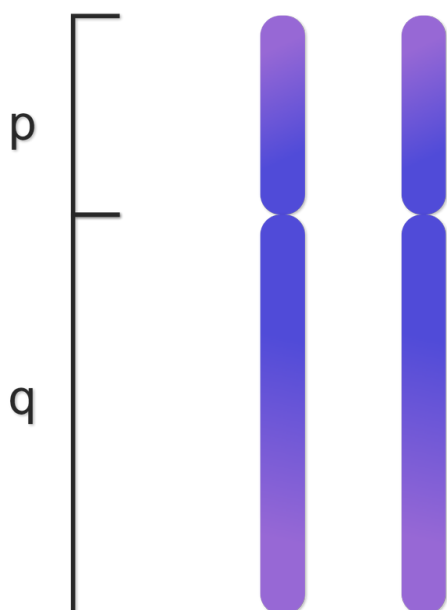
Większość anomalii chromosomowych strukturalnych występuje *de novo* w komórkach generatywnych i dlatego nie można uznać ich za zmiany dziedziczne. Niewielki procent tych mutacji jest jednak dziedziczny: wówczas rodzice potomstwa obciążonego wadami nie mają zmienionych cech fenotypu. Aberracje strukturalne chromosomów mogą wystąpić także po zapłodnieniu w okresie życia zarodkowego lub po urodzeniu w okresie życia osobniczego, co skutkuje pojawieniem się **mozaikowości**. Zjawisko to dotyczy współwystępowania kilku linii komórkowych różniących się genetycznie we wszystkich komórkach ciała lub tylko w określonej tkance. Oznacza to, że w jednym organizmie istnieją linie komórkowe o prawidłowym kariotypie i linie komórkowe zawierające aberrację chromosomową. Przyczyną mozaikowości jest między innymi nieprawidłowa segregacja chromatyd siostrzanych w czasie podziałów mitotycznych komórek.

Choroby człowieka związane ze zmianą struktury chromosomów

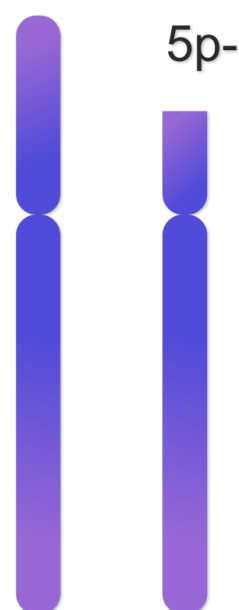
Zespół *cri du chat*

Zespół *cri du chat*, zwany również zespołem kociego krzyku, po raz pierwszy opisał w 1963 r. francuski genetyk Jérôme Lejeune. Przyczyna zespołu jest uwarunkowana genetycznie i wywołana delecją fragmentu krótkiego ramienia jednego z chromosomów 5. pary. Zespół *cri du chat* jest chorobą rzadką, której częstość występowania w populacji ludzkiej szacuje się od 1 na 37 000 do 1 na 50 000 żywych urodzeń. W 80% przypadków mutacja strukturalna chromosomu pojawia się spontanicznie. Natomiast w pozostałych przypadkach jedno z rodziców jest nosicielem aberracji chromosomowej. Wówczas ryzyko wystąpienia zespołu u potomstwa wynosi od 9 do 19%.

Para chromosomów 5 przed mutacją



Para chromosomów 5 po mutacji



Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Nazwa zespołu pochodzi od charakterystycznego płaczu noworodka, który przypomina miauczenie kota. Dźwięki są wysokie i monochromatyczne, co wynika z nieprawidłowości w budowie krtani. Często u starszych dzieci zachowuje się charakterystyczny ostry i przenikliwy ton głosu. Do innych objawów zespołu zalicza się okrągłą twarz z małą żuchwą i cofniętym podbródkiem, szeroko rozstawione oczy, niską masę urodzeniową, wiotkość mięśni, trudności ze ssaniem. Później obserwuje się małogłowie, opóźnienie wzrastania, upośledzenie umysłowe i zaburzenia rozwoju psychomotorycznego. Wcześniej podjęta rehabilitacja i wszechstronna terapia wspomagająca wpływają pozytywnie na rozwój dziecka.

Przewlekła białaczka szpikowa

Dla zainteresowanych

Mikrodelecje to zaburzenia strukturalne chromosomów polegające na utracie ich bardzo niewielkiego fragmentu. Są niezauważalne w obrazie mikroskopowym chromosomów i wykrywalne jedynie przy użyciu bardziej skomplikowanych analiz. Nawet takie mało rozległe zmiany mogą mieć duży wpływ na zdrowie i funkcjonowanie organizmu obciążonego wadą.

Zespół Williamsa

Przyczyną tej jednostki chorobowej jest mikrodelecja w obrębie długiego ramienia chromosomu 7. Zespół objawia się niskorosłością, specyficznym wyrazem twarzy nazywanym twarzą elfa, zaburzeniami w obrębie budowy naczyń krwionośnych, nerek, układu moczowo-płciowego oraz zaburzeniami hormonalnymi i neurologicznymi.

Zespół Pradera-Williego

Zespół Angelmana

Słownik

aberracja

zmiana, odchylenie od normy; w genetyce aberracja dotyczy zmiany struktury chromosomów (aberracja chromosomowa strukturalna) lub liczby chromosomów (aberracja chromosomowa liczbowa); wczesne wykrycie aberracji jest możliwe dzięki analizie kariotypu

allosom

(gr. *allos* – inny, *sōma* – ciało) inaczej chromosom płci, heterochromosom; chromosom zawierający geny determinujące płęć osobnika

autosomy

(gr. *autós* – sam, *sōma* – ciało) chromosomy odpowiadające za dziedziczenie cech niesprzężonych z płcią; u organizmów diploidalnych autosomy układają się w pary chromosomów o takim samym kształcie i wielkości, niosące te same geny; człowiek ma 22 pary autosomów

chromosomy

(gr. *chrōma* – barwa, *sōma* – ciało) najbardziej skondensowana forma organizacji materiału genetycznego – pałeczkowate struktury najlepiej widoczne w metafazie podziału komórkowego; składają się z dwóch chromatyd połączonych centromerem

idiogram

graficzne przedstawienie morfologii chromosomów uwzględniające długość ich ramion, stosunki długości, położenie centromerów, organizatorów jąderka oraz, w przypadku barwień różnicowych, rozmieszczenie prążków widocznych w chromosomach

kariotyp

kompletny zestaw chromosomów komórki somatycznej organizmu; analiza kariotypu dostarcza informacji o kształcie, wielkości i liczbie chromosomów

komórka generatywna

komórka służąca do rozmnażania płciowego: gameta męska – plemnik oraz gameta żeńska – komórka jajowa; u człowieka komórki generatywne to komórki haploidalne

zawierające po 23 chromosomy

komórka somatyczna

komórka budująca ciało; u człowieka jest to komórka diploidalna zawierająca 46 chromosomów

mozaikowość

zjawisko występowania w jednym organizmie kilku linii komórkowych różniących się genetycznie; różnice dotyczą genów, struktury lub liczby chromosomów i mogą prowadzić do zaburzeń rozwoju

Grafika interaktywna

Powstawanie chromosomu Philadelphia.

Źródło: Englishsquare Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Polecenie 1

Wyjaśnij pojęcie chromosomu Philadelphia.

Polecenie 2

Wykaż, że chromosom Philadelphia powstaje w wyniku translokacji wzajemnej.

Sprawdź się

Pokaż ćwiczenia:   

Ćwiczenie 1



Uzupełnij tekst, zaznaczając prawidłowe sformułowania spośród podanych propozycji.

Liczba chromosomów w komórkach somatycznych człowieka to:

23462244.

Ćwiczenie 2



Do aberracji chromosomowych strukturalnych nie należą:

- delecje
- inwersje
- transwersje
- translokacje

Ćwiczenie 3



Wskaż zdania prawdziwe i zdania fałszywe.

	Prawda	Fałsz
Zespół <i>cri du chat</i> wywołany jest przez translokację ramion chromosomów 5 i 17.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Każda aberracja chromosomowa strukturalna jest letalna dla organizmu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Przewlekła białaczka szpikowa charakteryzuje się obecnością tzw. chromosomu Philadelphia.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inwersje chromosomowe polegają na obrocie fragmentu chromosomu o 180°.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Choroby związane ze zmianą struktury lub liczby chromosomów są nieuleczalne.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ćwiczenie 4

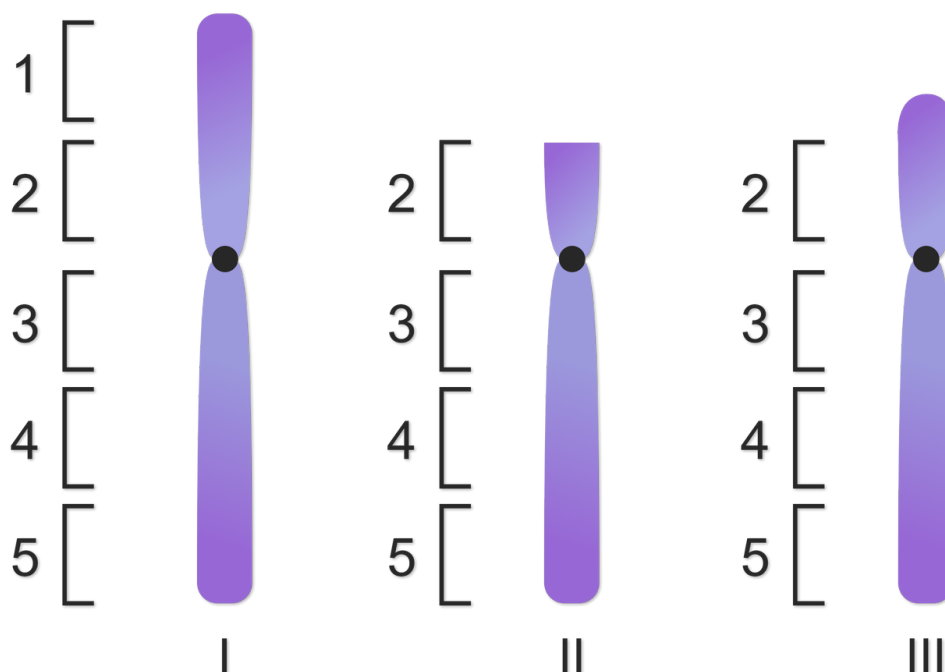


Uzupełnij luki w tekście.

inwersje, duplikacje, delecje, translokacje

Do aberracji chromosomowych należą, czyli utraty odcinków chromosomów,, czyli przypadki podwojenia odcinków chromosomów,, czyli obroty fragmentu chromosomu o 180°, a także, czyli sytuacje, w których fragmenty dwóch różnych chromosomów zamieniają się miejscami.

Ćwiczenie 5



Schemat aberracji chromosomu.

Źródło: Englishsquare Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Ćwiczenie 6



Translokacja fragmentów chromosomów 9 i 22 prowadzi do zmiany ekspresji genów w rejonie objętym mutacją. Wyjaśnij, na czym polega ta aberracja chromosomowa. W odpowiedzi uwzględnij nazwę choroby, której rozwój jest skutkiem zaistniałej zmiany.

Ćwiczenie 7



Podaj nazwy dwóch rodzajów zrównoważonych aberracji chromosomowych oraz określ, w jaki sposób ich obecność wpływa na niepowodzenia rozrodu.

Ćwiczenie 8



Ekspresja informacji genetycznej podlega licznym mechanizmom regulującym aktywność genów. Dzieje się tak za sprawą odpowiednich sekwencji DNA oraz białek regulatorowych. Uszkodzenie informacji genetycznej może przyczynić się do zmiany tych regulatorów, a w konsekwencji do powstawania nowotworów.

Odnosząc się do informacji przedstawionych w tekście, udowodnij, że aberracje strukturalne chromosomów mogą przyczynić się do powstawania nowotworów.

Dla nauczyciela

Autor: Anna Juwan

Przedmiot: biologia

Temat: Choroby człowieka związane ze zmianą struktury chromosomów

Grupa docelowa: uczniowie III etapu edukacyjnego – kształcenie w zakresie podstawowym i rozszerzonym

Podstawa programowa:

Zakres podstawowy

Treści nauczania – wymagania szczegółowe

VII. Genetyka klasyczna.

2. Zmienność organizmów. Uczeń:

8) określa, na podstawie analizy rodowodu lub kariotypu, podłoże genetyczne chorób człowieka (mukowiscydoza, fenylketonuria, anemia sierpowata, albinizm, płasawica Huntingtona, hemofilia, daltonizm, dystrofia mięśniowa Duchenne'a, krzywica oporna na witaminę D₃; zespół Klinefeltera, zespół Turnera, zespół Downa);

Zakres rozszerzony

Treści nauczania – wymagania szczegółowe

XIV. Genetyka klasyczna.

2. Zmienność organizmów. Uczeń:

8) określa na podstawie analizy rodowodu lub kariotypu podłoże genetyczne chorób człowieka (mukowiscydoza, alkaptonuria, fenylketonuria, anemia sierpowata, albinizm, galaktozemia, płasawica Huntingtona, hemofilia, daltonizm, dystrofia mięśniowa Duchenne'a, krzywica oporna na witaminę D₃; zespół cri-du-chat i przewlekła białaczka szpikowa, zespół Klinefeltera, zespół Turnera, zespół Downa, neuropatia nerwu wzrokowego Lebera);

Kształtowane kompetencje kluczowe:

- kompetencje cyfrowe;
- kompetencje osobiste, społeczne i w zakresie umiejętności uczenia się;
- kompetencje matematyczne oraz kompetencje w zakresie nauk przyrodniczych, technologii i inżynierii.

Cele operacyjne (językiem ucznia):

- Przedstawisz kariotyp komórki somatycznej i generatywnej zdrowego człowieka.
- Wyjaśnisz, dlaczego nawet drobne zmiany w strukturze chromosomów prowadzą do zaburzeń rozwoju człowieka.
- Omówisz najważniejsze schorzenia związane ze zmianą struktury chromosomów.

- Opisziesz mechanizm powstania i skutki obecności dwóch mutacji chromosomowych strukturalnych w komórkach człowieka.

Strategie nauczania:

- konstruktywizm;
- konektywizm.

Metody i techniki nauczania:

- z użyciem komputera;
- rozmowa kierowana;
- ćwiczenia interaktywne;
- mapa myśli;
- analiza grafiki interaktywnej;
- gra dydaktyczna.

Formy pracy:

- praca indywidualna;
- praca w parach;
- praca w grupach;
- praca całego zespołu klasowego.

Środki dydaktyczne:

- komputery z głośnikami, słuchawkami i dostępem do internetu;
- zasoby multimedialne zawarte w e-materiale;
- tablica interaktywna/tablica, pisak/kreda.

Przed lekcją:

1. Uczniowie przypominają sobie informacje na temat mutacji chromosomowych strukturalnych, zwracając uwagę na typy aberracji.

Przebieg lekcji

Faza wstępna:

1. Nauczyciel wyświetla temat i cele lekcji oraz przybliża jej przebieg.
2. **Rozmowa wprowadzająca.** Nauczyciel, odwołując się do wiedzy uczniów zdobytej na wcześniejszych zajęciach, zadaje pytania:
 - Na czym polegają mutacje chromosomowe strukturalne?
 - Jakie wyróżniamy aberracje strukturalne chromosomów? Czym się charakteryzują?

Faza realizacyjna:

1. **Praca z tekstem.** Uczniowie indywidualnie zapoznają się z treścią z sekcji „Przeczytaj”.
2. **Praca z treścią e-materiału.** Uczniowie na podstawie przeczytanego tekstu oraz informacji zawartych w medium w sekcji „Grafika interaktywna” układają indywidualnie pytania do treści e-materiału. Nauczyciel wraz z uczniami określa zasady rywalizacji i punktowania dobrych odpowiedzi (np. gra na czas lub na liczbę poprawnych odpowiedzi). Przeprowadzenie gry w klasie. Nauczyciel lub wybrany uczeń dba o prawidłowy przebieg quizu zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami. Nauczyciel ogłasza zwycięzców.
3. **Praca z grafiką interaktywną pt. „Powstawanie chromosomu Philadelphia”.** Uczniowie w grupach rozwiązują polecenia 1 („Wyjaśnij, czym jest chromosom Philadelphia”) oraz 2 („Wykaż, że chromosom Philadelphia powstaje w wyniku translokacji wzajemnej”).
4. **Utrwalenie wiedzy i umiejętności.** Uczniowie w parach wykonują ćwiczenie nr 7 (w którym należy podać nazwy dwóch rodzajów zrównoważonych aberracji chromosomowych i określić, w jaki sposób ich obecność wpływa na niepowodzenia rozrodu) oraz ćwiczenie nr 8 (w którym należy udowodnić, że aberracje strukturalne chromosomów mogą przyczynić się do powstawania nowotworów) z sekcji „Sprawdź się”. Następnie porównują swoje odpowiedzi z najbliższymi sąsiadami. Nauczyciel w razie trudności naprowadza podopiecznych na właściwe rozwiązania lub wyjaśnia wątpliwości.

Faza podsumowująca:

1. Każdy uczeń ma wykonać na kartkach A4 mapę myśli porządkującą nowe wiadomości. Nauczyciel tłumaczy uczniom, że mogą uzupełnić mapę za pomocą symboli, rysunków lub opisu. Po wykonaniu zadania uczniowie wklejają swoje mapy myśli do zeszytu. Nauczyciel kontroluje pracę uczniów, w razie potrzeby wyjaśnia wątpliwości.
2. Omówienie ewentualnych problemów z rozwiązaniem zadań z sekcji „Sprawdź się”.

Praca domowa:

1. Wykonaj ćwiczenia od 1 do 6 z sekcji „Sprawdź się”.

Materiały pomocnicze:

- Neil A. Campbell i in., „Biologia Campbella”, tłum. K. Stobrawa i in., Rebis, Poznań 2019.
- „Encyklopedia szkolna. Biologia”, red. Marta Stęplewska, Robert Mitoraj, Wydawnictwo Zielona Sowa, Kraków 2006.

Wskazówki metodyczne opisujące różne zastosowania grafiki interaktywnej:

- Grafikę interaktywną można również wykorzystać na innej lekcji poświęconej mutacjom chromosomowym strukturalnym.