

Williams-szindróma és az evolúció

Készítette: Földes Katalin

A Williams-szindróma általános jellemzői:

Egy véletlen mutáció (a hetedik kromoszómapárban) által kiváltott betegség. Gyakorisága: 1/20 000. A hiányos kromoszóma csökkent elasztin gén működést eredményez, ebből adódóan:

- szív és érrendszeri problémák
- magas vérnyomás
- vese rendellenesség alakul ki

Egyéb jellemzők: gyakori székrekedés, alkar korlátozott fogási készsége, magas kalcium szint, menstruációs zavarok, az arc sajátos felépítése (szem körüli duzzadtság, turcsi orr, egymástól távol álló fogak, kicsi áll), túlzott szociális viselkedés, szellemi visszamaradottság. Hogy pontosan melyek azok a gének, amelyek szerepet játszanak a szindróma kialakulásában?

Számos tanulmány készült már, amely ennek a kérdésnek a megválaszolására irányul. Ezek közül említek hármat a következőkben.

Megtalálták a társas viselkedésért felelős gént?

Általánosságban elmondható, hogy a szindrómában szenvedők – bár kismértékű szellemi és fizikai fogyatékosággal rendelkeznek – szociális téren jobban teljesítenek az átlagnál. Nyitottabbak idegének felé, remek az arc- és névmemóriájuk. Az esetek többségében ugyanaz a 20 génjük hiányzik. Az amerikai Salk Intézet kutatói olyan kétéves szindrómában szenvedő lányt vizsgáltak, aki zárkózottabb volt az átlagnál és azt tapasztalták, hogy olyan génnel is rendelkezik, amivel a betegek többsége nem. További kutatások folynak, hogy tisztázzák ennek a génnek a szerepét.



GTF2I

A szindrómát egy régió törlődése okozza a hetedik kromoszóma 7q11.23 kromoszómasávjáról. A GTF2I gén ezen a régió belül található. Egy tanulmány be is bizonyította, hogy ez a gén hiányzik a szellemi fogyatékos Williams- szindrómásoknál, illetve azt, hogy ennek a génnek nagy számú másolata figyelhető meg az emberi öröklődésben. Ez kiemelt fontosságára utal.

A 7. kromoszóma evolúciója

Anna Antonellnak, Oscar de Luisnak, és Xavier Domingo-Rourának sikerült meghatározni a szegmentális duplikációk (a megismételt DNS darabok) szerkezetét a 7q11.23 régióban, ill. azok másolat számát is. Mivel a régió gazdag a szegmentális duplikációban, a homonoid fajok (gibbon, orángután, csimpánz, gorilla, és ember) között különböző genom változatok jelentek meg, ill. ez az ami különböző betegségek kialakulásához is vezethet (pl. Williams-szindróma).

Hogyha meg lehetne magyarázni azokat a mozzanatokot amik a szegmentális duplikáció kialakulásával szorosan összefüggnek, akkor új betekintést kaphatnánk a különböző evolúciós mechanizmusokba. Ennek érdekében a kutatók megvizsgálták a szegmentális duplikációk hiányát ill. jelenlétét makákóban, orángutánban, gorillában, és csimpánzban különböző módszerekkel (PCR, FISH..):

A főemlősökben számos genetikai átrendeződést határoztak meg az emberi 7. kromoszómával való eltérés alapján: a gorilláé különbözik, a csimpánzé a 7q11.23 és 7q22-ben lévő törésponttal tér el, míg az orángután kromoszóma egy további inverziót mutat a 7q22 és 7q11.23-ban lévő törésponttal.

Kiderült továbbá, hogy a szegmentális duplikáció nagy blokkjai („A”, „B” és „C” blokk) egy teljes blokkként alakultak ki eredetileg, kialakítva a 7q11.23-at. A nagy „A” blokk megkettőződése valószínűleg egy közös ősből történt meg, mivel két „A” blokk másolat megtalálható minden nem emberi homonoidban. Az orángutánban mindkettő egymáshoz közel van, míg a gorillában és csimpánzban egymástól távol. Az „A” blokk a q11 és q22 közötti inverzió mindkét töréspontjához közel található. A „C” blokkok egymáshoz közel helyezkednek el, a 10p11-nél található orángutánokban valamint a 6q11-nél gorillában és csimpánzban. Az „A” blokk szekvenciáján lévő adatok különböznek a „C” bloktól, ami valószínűsíti hogy egy közös duplikáció történt a gorillában, csimpánzban és emberben, önálló duplikáció pedig az orángutánban. A „B” blokkal kapcsolatos eredmény, hogy a teljes „B” bloknak egyetlen másolata van az összes primátában kivéve az emberben, ugyanis a B blokk csak az emberi öröklődés során duplikálódik.

Azt is kimutatták, hogy a régió genom szerkezete egerekben és makákóban ill. páviánban az ősi emlős kromoszóma szerkezeti sajátosságait mutatja, vagyis csak kis változás játszódhatott



le.

A 7q11 szegmentális duplikációk kb. 25 millió évvel ezelőtt jelenhettek meg először. Evolúciójára a következő modellt állították fel: Legkevesebb három inverzióknak kellett előfordulnia ebben a régióban, egynek a homonoidokkal közös ősből és kettőnek a végső emberi 7q11.23 kialakulása során.

Eleinte a kis egységek (10-20 Kb) közel, de kívül helyezkedtek el a cél régión. Ezek az egységek könnyen be tudtak épülni a HIP1 és POM121 gének közé. Ezek a duplikációk hibát okozhattak, további átrendeződések pedig a blokkok kiterjedéséhez és újszerű duplikációkhoz vezettek

Végezetül...

Az ilyen jellegű vizsgálatok nemcsak segítenek megérteni egy betegség mechanizmusát, vagy az esetleges gyógymódjának megtalálását, hanem az evolúció megismerésében is segítenek. Egy olyan modell például ami figyelembe veszi a kísérleti eredményeket jobban megmutatja pl. a C blokk első duplikációjának eredetét a különböző fajokban.

A Williams- szindróma pontosabb megismerése lehetőséget ad a szociális viselkedésért felelős gének, a nyelvtanulásért és motoros koordinációért felelős mechanizmusok pontosabb megismerésére is. Érdeemes tehát erre a különleges betegségre odafigyelni...

Források:

1. Anna Antonell, Oscar de Luis, Xavier Domingo-Roura, Genome Research, 2005
<http://genome.cshlp.org/content/15/9/1179.full.pdf>

2. James M. Sikela, Plos Genetics 2006
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1464830&blobtype=pdf>

3. Wikipedia:
<http://hu.wikipedia.org/wiki/Williams-szindr%C3%B3ma>

4. Origo hírtál:
<http://www.origo.hu/tudomany/elet/20030828genetikailag.html>

5. Makeyev Aéeksandr V., Erdenechimeg Lkhamsuren, Mungunsukh Ognoon, Roth Jutta J., Enkhmandakh Badam, Ruddlet Frank H., Bayarsaihan Dashzeveg, Cat. Inisit
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=15982810>

6. Dr. Orlee Udwin, Dr. Patrícia Howlin és Mark Davies anyaga alapján
Dr. Scheiber Dóra, Kiss Eszter és Dr. Pogány Gábor, Felnőtt Williams-
szindrómások útmutatója:

<http://mek.niif.hu/01100/01162/01162.htm>

7. Google képkereső:

http://images.google.hu/images?sourceid=navclient&hl=hu&rlz=1T4TSEA_huHU315HU317&q=williams+syndrome&um=1&ie=UTF-8&ei=tDrFSbfvGpH__QbIjYH0DQ&sa=X&oi=image_result_group&resnum=4&ct=title

8. Gagliardi Chiara, Martelli Sara, Burt Michael D., Borgatti Renato, Cat. Inisit

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=18808682>