

თამარ ხაჩიძე
იაკობ ჭინჭარაული

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი
კურსი I

თემა 2 - გრეგორ მენდელი

როგორი იქნებოდა ბიოლოგიური მეცნიერება ან ზოგადად მსოფლიო დღეს, მენდელს რომ მამისათვის დაეჯერებინა და ოჯახის ტრადიციული მეურნეობაზე აეღო პასუხისმგებლობა? შედეგად დაგვარგავდით ყველა დროის ერთ-ერთ უდიდეს მეცნიერსა და მოაზროვნეს, სავარაუდოდ, ამ იდეებს სხვა მეცნიერები აღმოაჩენდნენ ათწლეულის თუ ასწლეულის შემდეგ, მაგრამ მეტი სიჩქარე გვჭირდება კაცობრიობას, რომ განვაგრძოთ არსებობა, როგორც სახეობამ, გავაფართოვოთ არეალი უკიდვანო კოსმოსში და აღმოვაჩინოთ სამყაროს საიდუმლოებები. გრეგორ მენდელს მოუწია რთული ცხოვრების გავლა. მან ჩაუყარა საფუძველი თანამედროვე გენეტიკას და შემოიტანა ინოვაციური იდეები მეცნიერებაში, რამაც, როგორც აღვნიშნე, დააჩქარა ჩვენი განვითარება ბიოლოგიურ მეცნიერებებში და არამარტო. უამრავი დიდი გამონგვევის წინაშე ვდგავართ და ჯერ კიდევ არ გვაძლევს ტექნოლოგიური პროგრესი იმის საშუალებას, რომ ხელი შევუშალოთ დაავადებათა წარმართვას ემბრიონული ეტაპიდანვე, თუმცა არც გრეგორ მენდელს ჰქონია მიკროსკოპი, რათა დაენახა მეიოზი და აეხსნა ნიშან-თვისებათა მემკვიდრული მექანიზმები.

მენდელმა ბარდაზე კვლევით შეისწავლა რეცესიული და დომინანტური ნიშნის გადაცემის თავისებურებები და მათი ფენოტიპური გამოვლინებები, თუმცა მან არ იცოდა ფიზიოლოგიურად, რა ინვევდა განსხვავებას მალალ და ჯუჯა ბარდას შორის. მეცნიერთა ჯგუფმა დაადგინდა, რომ ამის მიზეზი მისი იმ ცილის ნაკლებობა იყო, რომელიც ჰიბერელინებს ასინთეზებდა. ეს კი გენის მუტაციით იყო გამოწვეული. მენდელის ნაშრომებს, მიუხედავად იმისა, რომ ყველა სახეობაზე ერთნაირად არ ვრცელდება, დღესაც კი დიდი როლი მიუძღვის სხვადასხვა დაავადების კვლევის დროს.

მონოგენურ დაავადებებს, რომლებიც მენდელის მემკვიდრეობითობის პრინციპით გადაეცემა შთამომავლობას, მის საპატივსაცემოდ მენდელისეული დარღვევები ეწოდა. მენდელმა მემკვიდრეობითობის სამი ძირითადი პრინციპი აღმოაჩინა ბარდაზე დაკვირვებისას, ესენია:

- ერთგაროვნების პრინციპი;
- სეგრეგაციის ანუ დათიშვის პრინციპი;

- დამოუკიდებლად დამემკვიდრების პრინციპი.

ცხრილში მოცემულია რამდენიმე აუტოსომურ-რეცესიული დაავადება და ის გენები, რომელთა მუტაციაც იწვევს მათ. ეს დაავადებები მემკვიდრეობენ მენდელის კანონების მიხედვით და მემკვიდრული ანალიზის მეთოდის გამოყენებით შეგვიძლია დავაკვირდეთ მათ თაობებში გავრცელებას.

დაავადება	გენი
ფენილკეტონურია	PAH
ცისტური ფიბროზი	CTFR
ნამგლისებრი ანემია	HBB
ოკულოკუტანური ალბინიზმი	OCA2
ვან დერ ვუდის სინდრომი	IRF6

მრავალი ფაქტორის ერთდროულად მოქმედება განაპირობებს მენდელისეული დარღვევებისგან განსხვავებული დაავადებების წარმოშობას, რომელთა განკურნებას მხოლოდ გენური ინჟინერიაც კი ვერ გაუმკლავდებოდა. ამ დაავადებათა განვითარების მიზეზები უნდა ვეძიოთ პაციენტის გენომში, ცხოვრების სტილსა თუ მის საცხოვრებელ გარემოში, რაც დიდ ძალისხმევას მოითხოვს, მეორე მხრივ კი კარგიცაა, რადგან დაავადებისადმი გენეტიკურად მიდრეკილ ორგანიზმებში მუტანტი გენის ექსპრესიის დათრგუნვა შესაძლებელია ძვირადღირებული მკურნალობის მეთოდების გარეშეც, ცხოვრების სტილის შეცვლით, რაც ეპიგენეტიკის საკითხია.

1800-იანი წლებიდან მკვლევარებმა აღმოაჩინეს უამრავი ფაქტორი, რომელიც მენდელის კანონებს არღვევდა. მათ შორისაა: პოლიგენურ ნიშან-თვისებები, გენი-გენის და გენი-გარემოს ურთიერთქმედებები. მათი წყალობით საერთო სურათი უფრო ბუნდოვანი ხდება. კომპლექსური დაავადებები არ ემორჩილება მენდელის კანონებს. მაგალითად, არ აქვს მნიშვნელობა გენი რეცესიული იქნება თუ დომინანტური, ის შესაძლებელია, მაინც გამოვლინდეს. მისი გამოვლენა დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორის ერთდროულ მოქმედებაზე. მაგალითად, ქერათმიან ხალხში კანის კიბოს განვითარების მომატებული რისკია, ეს დაავადება დაკავშირებული უნდა იყოს **MC1R** გენის მუტაციასთან [3].

დაავადებები რომლებიც მემკვიდრეობენ მენდელის კანონზომიერებებით, ბუნებაში საკმაოდ იშვიათია. ამის კარგი მაგალითია ვან დერ ვუდის სინდრომი. იგი გამოწვეულია **IRF6** გენის მუტაციით. ეს სინდრომი ასოცირდება ტუჩისა და სასის ნაპრალთან, ქვედა ტუჩის ორმოებთან და ზოგჯერ ჰიპოდონტიასთან. მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ **IRF6** მუტაციები დაკავშირებულია ტუჩისა და სასის ნაპრალის იზოლირებულ ფორმებთან, ისევე როგორც ჰიპოდონტიის იზოლირებულ ფორმებთან [5].

იზოლირებული ტუჩისა და სასის ნაპრალი და იზოლირებული ჰიპოდონტია მულტიფაქტორული ნიშნებია. მენდელისეულ დარღვევათა კვლევა დაგვეხმარება უკეთ გავიგოთ რთული პროცესების განვითარების კანონზომიერებები, რადგან ზოგჯერ მონოგენური დაავადებების კვლევას მივყავართ ე.წ. ოლიგოგენურ დაავადებებამდე და მათ გამოწვევ დამატებით გენებამდე. მაგალითად, კისტური ფიბროზის გამოვლენის ფორმა და სირთულე დამოკიდებულია **CTFR**-სა და მასთან დაკავშირებულ გენებზე [2].

გადაეცემა თუ არა სომატური მუტაციის შედეგად განვითარებული დაავადება (როგორცაა კიბო) მემკვიდრეობით? რამდენად ზრდიან მენდელის დაავადებებზე პასუხისმგებელი გენები პაციენტის სხვა რთული დაავადებების განვითარების რისკს? კოლუმბიის უნივერსიტეტის სისტემური ბიოლოგიის დეპარტამენტის მეცნიერებმა აღმოაჩინეს მტკიცებულება, რომ მათ შორის შესაძლოა არსებობდეს საინტერესო გენეტიკური კავშირები. „თავის დისერტაციაში, მელამედი ამ იდეით სარგებლობდა კიბოს გენომიკის კონტექსტში, ჰიპოთეზაზე, რომ მენდელის აშლილობასა და კიბოს შორის კომორბიდობა შეიძლება გამოწვეული იყოს თითოეულ დაავადებაზე პასუხისმგებელი გენების გადაფარვით“. ავტორებმა აღმოაჩინეს სპეციფიკური კავშირები მენდელის აშლილობასა და კიბოს შორის. მაგალითად, მათ აღმოაჩინეს, რომ გენები, რომლებიც დაკავშირებულია მელანომასთან, გვხვდება ოკულოკუტანური ალბინიზმის დროსაც, დარღვევა, რომელიც გავლენას ახდენს კანის, თმისა და თვალების პიგმენტაციაზე [4].

2000-იანი წლებიდან მეცნიერთა და ინვესტორთა ფოკუსმა მონოგენური დარღვევებიდან გადაინაცვლა მულტიფაქტორულ დაავადებებზე, რადგან მენდელისეული დარღვევები ძალზე იშვიათია, ხოლო გავრცელებული დაავადებების კვლევაში ინვესტირება უფრო მომგებიანი და შედეგობრივია, მიუხედავად იმისა, რომ ჯერჯერობით, ყველაზე დიდ ნარმატებას მულტიფაქტორული დაავადებების კვლევაში, მივაღწიეთ მონოგენური დარღვევების შესწავლის ხარჯზე. [1] მეორე მხრივ, არსებობს

ახალი მეთოდები კომპლექსური დაავადებების კვლევისთვის, რომლებიც მომავლის უფრო რეალურ სურათს ხატავს, ვიდრე მენდელისეული დარღვევების კვლევა. მაგალითად: **hap-map** პროექტი, კომპლექსური დაავადების რისკის რაოდენობრივი და სტატისტიკური მოდელები, ცალი ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმები და სხვ.

კომპლექსურ დაავადებათა კვლევა და მაშასადამე განკურნებაც ძალზე რთულია და ერთგვაროვანი მეთოდებით ვერ მიიღწევა ნაყოფიერი შედეგი. გრეგორ მენდელის მემკვიდეობა დღესაც გვებმარება სამეცნიერო კვლევაში. მისი ნაშრომების დახმარებით შეგვიძლია სხვადასხვა კომპლექსური ბიოქიმიური კავშირების აღმოჩენა. მონოგენური დაავადებების კვლევებმა შეიძლება მოგვანოდოს სასარგებლო ინფორმაცია ცალკეული გენების წვლილის შესახებ ფენოტიპებში, რომლებიც დაკავშირებულია სხვადასხვა დაავადებებთან. მაგრამ უნდა გავითვალისწინოთ ისიც, რომ კრიტიკულად საჭიროა მუდმივად დაენერგოთ სიახლეები მეცნიერებაში, რადგან გარემო იცვლება, რაც საბოლოო ჯამში ცვლის სიცოცხლის გამოვლინების ფორმას და ამ შემთხვევაში დგება მომენტი, როდესაც ძველი კვლევები უსარგებლო ხდება.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Arno G. Motulsky. Genetics of complex disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006 Feb; 7(2): 167–168.
2. Badano, J. L., & Katsanis, N. Beyond Mendel: An evolving view of human genetic disease transmission. *Nature Reviews Genetics* 3, 779–789 (2002) doi:10.1038/nrg910;
3. Hunter, D. J. Gene–environment interactions in human diseases. *Nature Reviews Genetics* 6, 287–298 (2005) doi:10.1038/nrg1578;
4. Rachel D. Melamed, Kevin J. Emmett, Chioma Madubata, Andrey Rzhetsky & Raul Rabadan. Genetic similarity between cancers and comorbid Mendelian

diseases identifies candidate driver genes. *Nature Communications* 6, Article number: 7033 (2015);

5. Zuccherro et al., *N Engl J Med* 2004; 351:769-7802;