

CHOROBY GENETYCZNE CZŁOWIEKA O CHARAKTERZE MUTACJI PUNKTOWYCH

SPIS TREŚCI:

1. Ogólna charakterystyka mutacji
 - Definicja mutacji
 - Podział mutacji ze względu na powstawanie
 - Podział mutacji ze względu na skalę zmiany
 - Efekty powstania mutacji
2. Choroby genetyczne człowieka
 - Ogólna charakterystyka chorób genetycznych człowieka
 - CHOROBY GENETYCZNE CZŁOWIEKA O CHARAKTERZE MUTACJI PUNKTOWYCH
 - I. Choroby uwarunkowane autosomalnie recesywnie
 - II. Choroby uwarunkowane autosomalnie dominująco
 - III. Choroby sprzężone z chromosomem X, uwarunkowane recesywnie
 - IV. Choroby genetyczne wieloczynnikowe
3. Poradnictwo genetyczne
4. Zakończenie
5. Źródła

1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA MUTACJI

Mutacja to nagła, skokowa zmiana w materiale genetycznego, która może się dziedziczyć. Mutacje mają charakter losowy i bezkierunkowy. Zmiany powstają bez żadnego planu i najczęściej nie sposób przewidzieć ich skutków. Nie każda mutacja się dziedziczy. Te, które zachodzą w komórkach **somatycznych**, zwykle nie są przekazywane potomstwu (chyba, że organizm taki rozmnaża się wegetatywnie np., przez kłącza, bulwy, cebule, rozłogi, itp.). Mutacje w liniach płciowych, podczas spermatogenezy i oogenezy są przekazywane potomstwu.

MUTACJE MOGĄ BYĆ WYWOŁYWANE PRZEZ RÓŻNE CZYNNIKI

Mutacje samorzutne (spontaniczne) powstają bez wyraźnego w udziału czynników fizycznych lub chemicznych. Częstość zachodzenia mutacji tego rodzaju jest bardzo mała (jedna na milion albo nawet na miliard). Mutacje spontaniczne mogą powstawać na skutek przypadkowego oddziaływania trudno uchwytanych czynników z zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych na konformację przestrzenną aparatu replikacyjnego albo jego konstrukcyjną właściwość procesu replikacji (każdy proces biologiczny daje pewien odsetek błędów wynikających z samej złożoności jego przebiegu). Główną przyczyną to błąd polimerazy DNA i systemów naprawy prowadzący do mutacji genowych lub nieprawidłowe crossing- over powodujące powstanie mutacji struktury chromosomów.

Mutacje indukowane powstają przy udziale czynnika fizycznego, chemicznego lub biologicznego (wirusy onkogenne z grupy prowirusów, niektóre protisty). Do fizycznych czynników mutagennych (wywołujących mutacje) zaliczyć należy przede wszystkim:

- **promienie jonizujące, rentgenowskie (X) i gamma** wyzwalane w czasie rozpadu pierwiastków radioaktywnych. Promieniowanie takie niesie duże porcje energii, które są pochłaniane przez składniki DNA i cząsteczki te ulegają uszkodzeniu – najczęściej rozerwaniu i przyczyniają się do mutacji struktury chromosomów.
- **promienie ultrafioletowe (UV)**. Są one szczególnie niebezpieczne dla małych organizmów oraz dla powierzchniowych warstw ciała większych, np. człowieka. Najpoważniejsze skutki wywołują fale od długości ok. **260nm**, ponieważ w tym przedziale przypada maksimum absorpcji promieni przez DNA. Na wzrost poziomu promieni UV ma m.in. wpływ dziura ozonowa. Promienie tego rodzaju stymulują powstawanie wiązań pomiędzy pirymidynami leżącymi obok siebie w jednym łańcuchu polinukleotydowym. Szczególnie często takie połączenia tworzą się pomiędzy cząsteczkami tyminy – powstają wówczas tzw. **dimery tymidynowe – mostki tymidynowe** które zakłócają odczyt DNA;
- **wysoka temperatura** – ma wpływ na tempo reakcji i jakość pracy enzymów, np. polimeraza nie sprawdzi komplementarności nukleotydów.

Mutageny chemiczne głównie modyfikują zasady azotowe i ich lista stale wydłuża się, oto kilka z nich:

- **kwasy azotowe** – powoduje oksydacyjną dezaminację (grupy $-C-NH_2$ przekształcane są w $-C=O$). W ten sposób adenina zmienia się w tzw. hipoksantynę a cytozyna w uracyl. Ta pierwsza zachowuje się jak guanina. Ostatecznie: zamiast pary AT powstaje para GC, natomiast zamiast pary CG w cząsteczkach potomnych funkcjonuje para TA;
- substancje zawarte w dymie papierosowym np. **benzopiren**.
- alkaloid roślinny **kolchicyna** otrzymywana z zimowitu jesiennego zatrzymuje wytwarzanie wrzeciona kariokinetycznego. Stosowana jest w mutacjach indukowanych materiału roślinnego w celu uzyskania poliploidyzacji.
- niektóre leki np. cytostatyki, antybiotyki
- środki konserwujące produkty spożywcze np. azoty sodu

- związki występujące w pokarmach np. **aflatoksyny** w grzybach Ich powstanie wiąże się z nieprawidłowo przetrzymywaną żywnością.
- gazy bojowe np. **iperyt**
- **barwniki akrydynowe** wnikające między cząsteczki puryn i pirymidyn powodują błędy w replikacji

Czynniki mutagenne biologiczne.....

MUTACJE RÓŻNIĄ SIĘ SKALĄ ZMIANY

Zmianie może ulec zarówno niewielki fragment DNA jaki i cały genom. Rzeczywiście mutacje mają różny zasięg. Co odzwierciedla ich podstawowa klasyfikacja. Zakłada ona proste kryterium podziału – wielkość zmiany. W tym logicznym systemie podzielono na:

1. **Genowe** (punktowe) – takie, w których zmiana sekwencji nukleotydowej odbywa się na odcinku DNA mniejszym niż jeden gen. Najczęściej jest zmiana pojedynczej pary nukleotydów lub sekwencji niewiele dłuższej. Nie można ich diagnozować przy użyciu mikroskopu.
2. **Chromosomowe** (aberracje chromosomowe) – takie, w których zmianie ulega struktura jednego chromosomu. Są to mutacje o zasięgu większym niż jeden gen i mniejszym niż cały chromosom. Niektóre z takich mutacji można diagnozować metodami mikroskopii na podstawie zmian w wyglądzie chromosomów.
3. **Genomowe** – polegające na zmianie liczby kompletnych chromosomów. Tego rodzaju mutacje można stwierdzić analizując idiogramy pod mikroskopem.

MUTACJE PUNKTOWE (genowe) MOGĄ WYWOŁYWAĆ BARDZO RÓŻNE EFEKTY

Mutacja punktowa najczęściej powstaje jako skutek błędu kopiowania matrycy. Wpływ na to mają zarówno czynniki zakłócające jak i natura samego procesu replikacji.

Mutacje wynikające z podstawienia właściwej zasady przez inną nazywana jest **substytucją**. Podstawienie może polegać na zastąpieniu jednej puryny przez drugą (np. G przez A) lub pirymidyny pirymidyną (np. C przez T). Są to **tranzycje**.

W przypadku gdy zmienia się puryna na pirymidynę lub odwrotnie (G lub A na T lub C) mówimy o **transwersji** Niezależnie jednak od tego jaki to rodzaj podstawienia, zasięg tej mutacji ogranicza się do miejsca samej zmiany. Przykładowo jeśli błąd dotyczy jednej pary nukleotydów zmieniona zostaje tylko jedna trójka kodująca. Dzieje się tak, ponieważ w substytucji nie ulega przesunięciu ramka odczytu. Wydaje się więc, że mutacje takie nie będą wywoływały żadnego wpływu na organizm. Zmiana trzeciej zasady w kodonie często nie zmienia aminokwasu, wynika to z nadmiaru kodonów (zdegenerowany kod genetyczny) ten rodzaj mutacji nazywany jest **milczący**. To określenie stosuje się również do mutacji które nie zmieniają funkcji białka (zmieniony aminokwas nie jest w centrum aktywnym tego enzymu)

Mutacje punktowe wynikają także z utraty bądź wstawienia nukleotydu. W pierwszym przypadku mówimy o **delecji** pary lub większej pary nukleotydów DNA. W drugim o **insercji** pary lub większej liczby par nukleotydu DNA. Z uwagi na sposób odczytu informacji, opuszczenie (albo dodanie) pojedynczego nukleotydu zmienia ramkę odczytu od miejsca zmiany aż do końca sekwencji kodującej. Inaczej mówiąc od miejsca defektu, wszystkie trójki zmieniają swój układ i najczęściej treść. Skutek jest np. taki, że: polipeptyd jest syntetyzowany, ale za miejscem zmiany włączane są zupełnie inne aminokwasy. Ostatecznie powstaje całkiem inne białko – najczęściej zupełnie bezużyteczne. Ten rodzaj mutacji nazywa się **zmianą sensu** Może też się zdarzyć, że polipeptyd jest syntetyzowany tylko do „nowo powstałego” sygnału STOP (trójka nonsensowna) tak więc synteza polipeptydu zostanie w tym miejscu przerwana, a produkt – krótki łańcuch peptydowy nie będzie spełniał żadnej funkcji biologicznej. Wówczas mówimy o mutacji typu **non sensu lub stop**. Tego typu mutacje wywołują choroby genetyczne

2. CHOROBY GENETYCZNE CZŁOWIEKA

Choroby dziedziczne to schorzenia spowodowane występowaniem zmutowanych genów, nienormalną liczbą chromosomów lub ich nietypową strukturą. W rzeczywistości wszystkie choroby mają uwarunkowania zarówno genetyczne jak i środowiskowe (niegenetyczne), jednak w przypadku typowych chorób udział czynnika genetycznego jest tak duży, że wpływ warunków otoczenia można pominąć. Wiele mutacji powoduje brak albo powstanie wadliwej formy enzymu pełniącego ważną funkcję w łańcuchu przemian metabolicznych. Następuje wtedy przerwanie tego łańcucha czyli blok metaboliczny, który jest przyczyną chorób dziedzicznych.

CHOROBY GENETYCZNE CZŁOWIEKA O CHARAKTERZE MUTACJI PUNKTOWYCH

1. Mutacje punktowe

Ze względu na lokalizację zmutowanego genu choroby dziedziczenie dzieli się na **warunkowane autosomalnie i sprzężone z płcią czyli heterochromosomalne**. Te pierwsze są wywoływane przez zmutowane geny zlokalizowane w obrębie chromosomów somatycznych (autosomów), te drugie zaś zmutowane geny położone w chromosomach płci. Do tej pory nie stwierdzono u człowieka ani jednej choroby warunkowanej mutacją genu leżącego w chromosomie Y, tak więc praktycznie rzecz biorąc wszystkie choroby sprzężone z płcią występujące u naszego gatunku są warunkowane genami związanymi z chromosomem X.

Ponieważ geny (allele) mogą mieć charakter recesywny lub dominujący, choroby jednogenowe można podzielić na uwarunkowane **recesywnie** lub **dominująco**. To, jak choroba jest uwarunkowana można określić, analizując rodowody rodzin, w których stwierdzono jej przekazywanie.

Obydwie wymienione klasyfikacje stosuje się zwykle łącznie aby uwzględnić lokalizację zmutowanego genu jak i sposób dziedziczenia choroby. Największa liczba chorób jednogenowych człowieka to choroby uwarunkowane autosomalnie recesywnie oraz choroby sprzężone z chromosomem X, uwarunkowane recesywnie.

I. Choroby uwarunkowane autosomalnie recesywnie (dotyczą od 1 do 22 pary chromosomów)

Przejawiają się wyłącznie w stanie homozygotycznym – wtedy, gdy dana osoba ma zmutowane obydwa allele danego genu. Osoby, które są heterozygotami (mające oprócz zmutowanego allelu danego genu także allel prawidłowo działający) są zdrowe, jednak będąc nosicielami szkodliwego allelu, mogą przekazać go potomstwu (matka jak i ojciec).

Znane jest obecnie około 1420 chorób dziedziczących się jako cecha recesywna. W tabeli przedstawiono szacunkową częstość występowania w populacji dziecięcej.

Choroba	Częstość występowania na 1000 żywych urodzeń
Mukowiscydoza	0,5
Upośledzenie umysłowe	0,5
Wrodzona głuchota	0,2
Fenylketonuria	0,1
Choroba Werdinga i Hoffmana	0,1
Słepota wrodzona	0,1
Zespół nadnerczowo-płciowy	0,1
Mukopolisacharydozy	0,1
Inne	0,3
Ogółem	2,0

Choroby te ujawniają się u homozygot recesywnych i występują u obu płci. Rodzice chorego dziecka zawsze są zdrowi, a fakt wystąpienia choroby u dziecka jest biologicznym dowodem na to, że są oni nosicielami zmutowanego genu. Ryzyko ponownego wystąpienia choroby u potomstwa jest duże 0,25

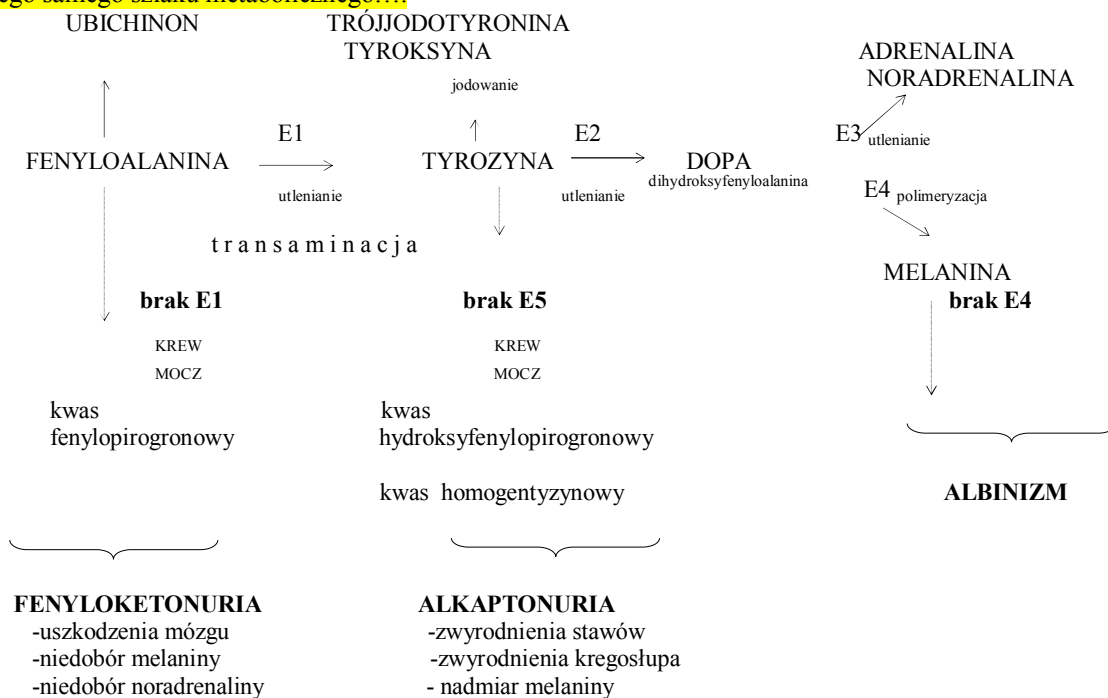
Wśród małżeństw spokrewnionych istnieje zawsze większe niż populacyjne ryzyko urodzenia dziecka z chorobą autosomalną recesywną. Większe jest bowiem prawdopodobieństwo, że krewni są nosicielami tego samego zmutowanego genu odziedziczonego po wspólnym przodku. równocześnie pokrewieństwo rodziców, może stanowić podstawę do podejrzenia, że choroba ich dziecka uwarunkowana jest właśnie tym typem dziedziczenia.

Częstość występowania choroby autosomalnej recesywnej zależy od częstości genu w populacji. Im częściej występuje on, tym większe jest prawdopodobieństwo spotkania się w związku małżeńskim nosicieli tego samego genu. Na przykład co 23 osoba w Polsce jest nosicielem genu mukowiscydozy i wśród rodzin obarczonych tą chorobą rzadko można spotkać małżeństwa spokrewnione.

Cechą charakterystyczną dla tego typu dziedziczenia jest także to, że stosunkowo często choroba występuje u rodzeństwa, natomiast rzadko u innych dalszych członków rodziny chorego.

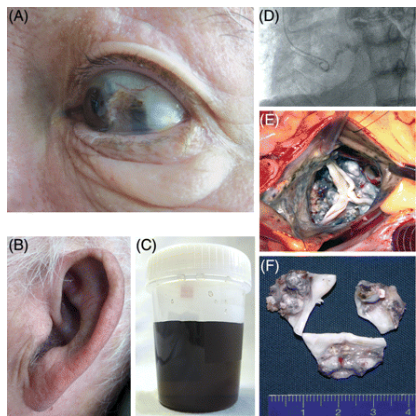
Przykłady chorób wraz z opisami:

z tego samego szlaku metabolicznego....



- **Fenylketonuria** - genetycznie uwarunkowany niedobór enzymu (hydroksylazy fenyloalaniny) uniemożliwiający przemianę fenyloalaniny (aminokwas egzogeny) w tyrozynę (aminokwas endogeny). Gromadzona we krwi nadmierna ilość fenyloalaniny i produktów jej rozpadu (np. **kwasu fenylopirogroonowego**) prowadzi do uszkodzenia mózgu.

Objawy: znacznego stopnia upośledzenie rozwoju umysłowego i motorycznego. Niedobór melaniny jest przyczyną bardzo jasnej skóry, włosów i tęczówek (bielactwo wrodzone). Poza tym mogą występować drgawki (padaczka), zaburzenia chodu, postawy, zeszywnienie stawów. W moczu i w krwi obecne duże ilości kwasu fenylopirogroonowego, jest to podstawa do szybkiego postawienia diagnozy. Do wczesnej diagnostyki służy **test Guthrie**, który wykonywany jest u wszystkich noworodków w Polsce. Fenylketonurię można dość skutecznie leczyć (oczywiście tylko objawowo). Wcześniej wykryta fenylketonuria umożliwia zastosowanie specjalnej diety ubogiej w fenyloalaninę, przez co dziecko może osiągnąć normalny poziom rozwoju umysłowego. Rygory stosowanej diety można załagodzić już po ukończeniu przez dziecko szóstego roku życia, ponieważ podatność neuronów na toksyczne metabolity jest wówczas mniejsza. Wtórny skutkiem stosowania tej metody jest problem tzw. matczynej efektu fenylketonurii. Polega on na tym, że rozwijające się normalnie dziewczynki jako kobiety zwykle chcą mieć dzieci. Wówczas przyszła matka musi zdecydować się na specjalną niskofenyloalaninową



dięty pod bezwzględną kontrolą lekarza specjalisty z dodatkiem tyrozyny, bo ona staje się egzogenna.

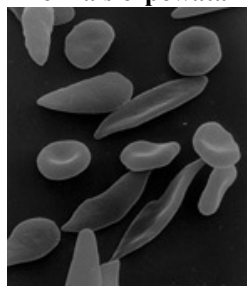
Gen fenylketonurii został zlokalizowany, zsekwencjonowany i można go wykryć przy użyciu nowoczesnych technik inżynierii genetycznej.

- **Alkaptonuria** - rzadka, recesywna choroba autosomalna, polegająca na braku oksygenazy homogentyzynianowej, odpowiedzialnej za przeróbkę kwasu homogentyzynowego. W związku z tym jego stężenie rośnie i pojawia się on w moczu, który szybko ciemnieje na powietrzu (jest to najbardziej charakterystyczny objaw kliniczny alkaptonurii). Stąd też wzięła się potoczna nazwa alkaptonurii – choroba niebieskich pieluch. Schorzenie to znane jest już od XVI w., ale opisane zostało po raz pierwszy w XIX w. w zaawansowanym stadium u chorego na alkaptonurię następuje ciemnienie chrząstek stawowych i stany zapalne w stawach (konsekwencje mogą być poważne). Leczenie objawowe polega na stosowaniu diety ubogiej w tyrozynę.

- **Albinizm (bielactwo)** – jest skutkiem braku enzymu przekształcającego bezbarwny prekursor (dwydroksyfenylalaninę) w melaninę. Osoba albinotyczna niemal nie ma melaniny w skórze, we włosach i w tęczówce oka. Dlatego posiada bardzo jasną skórę, „białawe” włosy i bezbarwne tęczówki. Ponieważ przez te ostatnie widać ukrwione dna oczu, powstaje wrażenie ich czerwonej barwy. Są to osoby jak najbardziej pełnosprawne umysłowo i fizycznie, tyle że bardzo wrażliwi na działanie promieni słonecznych. Albinizm występuje nie tylko u człowieka ale także u innych kręgowców.



Anemia sierpowata - Anemia sierpowata – jest to rodzaj wrodzonej anemii (niedokrwistości) polegającej na wadzie budowy hemoglobiny.



Pod wpływem mutacji dochodzi do zmiany struktury białkowej. Kształt krwinek czerwonych przypomina kształt sierpowaty, skąd pochodzi nazwa tej anemii. Następstwem takiej zmiany erytrocytów jest ich skłonność do rozpadu, czyli do hemolizy (hemoliza jest to właśnie rozpad erytrocytów, o hemolizie mówimy zwykle, gdy rozpada się wiele erytrocytów, często znaczna ich część, np. 50% i gdy jest to zjawisko chorobowe, o hemolizie można także mówić wtedy, gdy erytrocyty w próbce krwi ulegną rozpadowi).

Ten typ anemii jest przede wszystkim rozpowszechniony w środkowej i zachodniej Afryce, sporadycznie jest spotykany w rejonie Morza Śródziemnego. Choroba ta występuje najczęściej u Mulatów i Murzynów. W obecnej chwili nie ma możliwości leczenia przyczyny tej choroby. Stosuje

się różne metody leczenia objawowego:

- leki przeciwbólowe, wlewy kroplowe w czasie kryz
- przetaczanie krwi - zapobieganie niedokrwistości i powikłaniom
- profilaktyczna antybiotykoterapia
- hydroksykarbamid (hydroksymocznik) - leczenie u dorosłych i dzieci
- przeszczep szpiku kostnego
- Chorzy są w dużym stopniu odporni na malarię. Rozpoznać to schorzenie można około 3 miesiąca życia na podstawie mikroskopowego badania krwinek czerwonych oraz chemicznego badania hemoglobiny.

- **Mukowiscydoza** – jedna z najczęstszych chorób genetycznych występujących w rasie białej (ok. 1/2500 urodzeń). Recesywny gen wywołujący tę chorobę zlokalizowano w **7 chromosomie**. Chorzy cierpią na zaburzenia wydzielnicze w całym organizmie. Szczególnie niebezpieczne jest nadmierne wydzielanie śluzu w drogach oddechowych i pokarmowych. Staje się on pożywką dla licznych bakterii chorobotwórczych, stąd m.in. nawracające zapalenia płuc. Uszkodzeniu ulegają także: przewód pokarmowy, wątroba i trzustka. Do tej pory mimo leczenia, zdecydowana większość chorych umiera, nie skończywszy 30 lat. W 1993 roku w USA i Wielkiej Brytanii rozpoczęto mukowiscydozy przy wykorzystaniu najnowszych zdobyczy medycyny i inżynierii genetycznej. Na razie jest to jednak tylko próba obejmująca nieliczne przypadki.
- **Galaktozemia**
- **Fruktozuria**
- **celiakia**

II. Choroby uwarunkowane autosomalnie dominująco:

Znane jest obecnie 2201 chorób dziedziczących się jako cecha autosomalnie dominująca.

Choroba lub cecha autosomalna dominująca ujawnia się w stanie heterozygotycznym i występuje z jednakową częstością u obu płci. Stan homozygotyczności w stosunku do genu dominującego jest bardzo rzadko spotykany. W takich przypadkach choroba ma przebieg bardzo ciężki (np. rodzinna hipercholesterolemia) lub jest cechą letalną (np. achondroplazja)

Zgodnie z prawem segregacji osoba chora może przekazać nieprawidłowy gen, a więc chorobę, swemu potomstwu z prawdopodobieństwem 1:2. wysokie 50% ryzyko wystąpienia choroby u potomstwa jest stałe i nie zależy od liczby posiadanych już zdrowych lub chorych dzieci.

Większość jednak chorób autosomalnych dominujących jest wynikiem świeżej mutacji, a żadne z rodziców nie ma objawów choroby. W rodzinie takiej ryzyko wystąpienia choroby u kolejnego dziecka jest populacyjne. Należy pamiętać, że jedną z cech charakterystycznych dla tego typu dziedziczenia jest osobnicza zmienność ekspresji objawów choroby. Bywa, że u nosicieli genu dominującego, nie ujawniają się wszystkie objawy choroby. Zjawisko to określane jest mianem niepełnej penetracji. Nieuwzględnienie tego faktu może spowodować udzielenie niewłaściwej porady genetycznej (zaniżenie ryzyka), o ile nie przeprowadzi się odpowiednich badań u rodziców chorego dziecka.

Przykłady chorób wraz z opisami:

- **Pląsawica Huntingtona** - Główne objawy: Niekontrolowane ruchy kończyn, drgawki, nieprawidłowe napięcie mięśniowe, upośledzenie mimiki i przełykania, utrata wagi oraz zaburzenia emocji i procesów poznawczych. Przebieg choroby: NIEULECZALNA; Z roku na rok pogłębia się, prowadząc do niepełnosprawności i śmierci po kilkunastu latach od zdiagnozowania. Rodzaj choroby: Genetyczna. Prawdopodobieństwo dziedziczenia: 50%, gdy jedno z rodziców jest chore. Nie ma znaczenia, czy dziedziczy się po matce czy po ojcu. Płeć dziecka też nie zmienia ryzyka zachorowania. Wiek zachorowania: 90% przypadków dopiero w dojrzałym wieku (30-60 lat), ale istnieje też odmiana młodzieńcza - objawy występują przed osiągnięciem dojrzałości i choroba ma gwałtowniejszy przebieg. Przyczyny: Mutacja genu HD, polegająca na występowaniu zwiększonej liczby powtórzeń trójki nukleotydów CAG w obrębie tego genu (czwarty chromosom). Ta mutacja powoduje wydłużenie łańcucha reszt kwasu glutaminowego w białku kodowanym przez ten gen - huntingtynie. Niedawno odkryto dokładnie, w jaki sposób mutacja HD wpływa na metabolizm komórek nerwowych. Historia choroby: Odnotowana po raz pierwszy przez dr. George'a Huntingtona w 1872 roku. Gen mutacji wykryty dopiero w 1993. Rozpracowanie mechanizmu zachodzącego w mózgu chorego w 2002 roku. Inne nazwy: Pląsawica Huntingtona, HD (ang. Huntington's Disease)
- **Brachydaktylia** – stosunkowo łagodna wada, polegająca na skróceniu palców. Była ona pierwszą dominującą wadą wrodzoną człowieka, na której przykładzie dowiedziono, że jest dziedziczona z regułami Mendla. Już w 1905 roku został opublikowany rodowód przedstawiający przekazywanie tej wady w obrębie obciążonej rodziny.
- **Otoskleroz** - Otoskleroz jest chorobą dotyczącą struktur **ucha środkowego i wewnętrznego**, które ulegają anatomicznej i czynnościowej **degeneracji**. Objawia się narastającym niedosłuchem (jedno- lub obustronnym), któremu mogą towarzyszyć szумы uszne i zawroty głowy. Otoskleroz jest chorobą o nieustalonym podłożu. Wiadomo, że choroba ta częściej dotyczy kobiet, występuje rodzinnie, rozwija się u kobiet często w okresach zmian hormonalnych np. w trakcie ciąży. Otoskleroz młodzieńcza rozwija się nawet u kilkuletnich dzieci i jest znacznie trudniejsza do leczenia. Zmiany chorobowe w uchu środkowym powodują upośledzenie ruchomości jednej z kosteczek słuchowych (strzemiączka), co pogarsza przewodzenie dźwięków do ucha wewnętrznego i objawia się niedosłuchem przewodzeniowym. Zmiany w uchu wewnętrznym wpływają na pogorszenie wydolności układu odbiorczego ucha, powodując niedosłuch odbiorczy i są przyczyną powstawania szumów usznych i ewentualnych zawrotów głowy. Często oba typy niedosłuchu współistnieją, mówimy wtedy o niedosłuchu mieszanym.

Choroby sprzężone z chromosomem X, uwarunkowane recesywnie

Znane jest ponad 200 chorób lub cech zależnych od genów umiejscowionych na chromosomie płciowym X. Niektóre z nich wymienione są w tabeli. Podobnie jak cechy autosomalne, choroby sprzężone z chromosomem X mogą dziedziczyć się w sposób dominujący lub recesywny. W patologii człowieka choroby dominujące są nieliczne.

Choroba	Częstość występowania na 10000 chłopców
Daltonizm	800
Upośledzenie umysłowe	5
Niespecyficzny niedorozwój umysłowy	5
Dystrofia mięśniowa Duchenne'a	3
Hemofilia A	2
Hemofilia B	2
Rybia łuska	0,3

Cechą typową chorób recesywnych sprzężonych z płcią jest fakt występowania objawów tylko u chłopców. U kobiet będących nosicielkami genu zazwyczaj nie ujawniają się cechy choroby. Ryzyko urodzenia chorego syna przez nosicielkę genu jest duże i wynosi 1:2. Takie jest też ryzyko przekazania genu córce, która nie będzie jednak chora, lecz będzie nosicielką tak jak matka. Chory mężczyzna nigdy nie prześle choroby swemu synowi. Wszystkie jednak córki będą nosicielkami genu.

Przykłady chorób wraz z opisami:

- **Daltonizm** - zaburzenia rozpoznawania barw, zaburzenia wrodzone, dziedziczne, polegające na nierozpoznawaniu barwy: czerwonej (protanopia), zielonej (deuteranopia), czerwono-zielonej (daltonizm), żółto-niebieskiej (tritanopia). Zaburzenia rozpoznawania barw występują głównie u mężczyzn (u ok. 15%), wyjątkowo u kobiet. Daltonizm nabyty może pojawić się w wyniku uszkodzenia siatkówki lub dróg wzrokowych (oko, nerw czaszkowy II wzrokowy), a także po stosowaniu niektórych leków. Nazwa pochodzi od nazwiska chemika angielskiego J. Daltona, który jako pierwszy opisał daltonizm w 1794

- **Hemofilia** - Hemofilia jest chorobą krwi, w której jedno z białek osocza odpowiedzialne za krzepliwość krwi występuje w organizmie chorego w niewielkich lub niemal zerowych ilościach. Istnieje kilka postaci hemofilii. Najpowszechniej występuje w najcięższej postaci tzw. hemofilii A, charakteryzującej się niedoborem **czynnika VIII**. Rzadszym przypadkiem jest Hemofilia B, w której występuje niedobór czynnika IX. Najrzadziej spotykaną jest tzw. "choroba von Willebrandta", zaliczana przez niektórych do specyficznych odmian hemofilii.

Gdy człowiek chory na hemofilię skaleczy się lub zrani, zostaje narażony na krwawienie, które nie jest ani mocniejsze, ani bardziej intensywne, niż u innych ludzi, jednakże z reguły trwa znacznie dłużej z uwagi na to, że jego krew nie jest w stanie utworzyć odpowiednio solidnego zakrzepu. Niewielkie "zacięcia" lub ranki nie stanowią problemu, jednak wszelkie głębsze krwawienia mogą trwać nawet wiele dni. Niektóre krwotoki występują jako skutek zranień lub uszkodzeń skóry. Hemofilik jest jednakże narażony również na **krwotoki wewnętrzne**, niewidoczne z zewnątrz, powstające często samoistnie lub na skutek niewielkich nawet obrażeń fizycznych, trudne do opanowania i kontrolowania.

Specjaliści szacują, że średnio co dziesięcioletni mieszkaniec Ziemi cierpi na jedną z postaci Hemofilii. W USA np. zarejestrowanych jest około 20.000 hemofilików. W Polsce, niestety, wiedza o Hemofilii w społeczeństwie jest jeszcze dość niska i nie wszyscy hemofilicy są oficjalnie zarejestrowani w głównych ośrodkach medycznych, zajmujących się jej leczeniem. Ocenia się jednak, że ok. 4 - 5 tysięcy obywateli naszego kraju to hemofilicy. Występowanie hemofilii nie jest uzależnione od rasy, narodowości, czy przynależności do określonej grupy społeczno - ekonomicznej

Hemofilia jest chorobą dziedziczną, przekazywaną z pokolenia na pokolenie za pośrednictwem **chromosomu X** w kodzie genetycznym, gdzie nosicielami hemofilii są zawsze kobiety, a chorują - niemal wyłącznie mężczyźni.

Hemofilią nie można się zarazić, tak jak grypą. Jest to choroba, z którą człowiek się po prostu rodzi.

Znanych jest jednak w świecie kilka przypadków tzw. hemofilii nabytej. Mamy w tych przypadkach zjawisko spontanicznego tworzenia się w organizmie chorego przeciwciał, zwalczających własny czynnik VIII. Takie "uszkodzenie" systemu immunologicznego sprawia, że chory może mieć objawy niemal identyczne z tymi, jakie spotykane są u hemofilików „z urodzenia”

Wśród genów i chromosomów (przekazników dziedziczności), jakie każdy człowiek przejmie od swoich rodziców, występują dwa chromosomy płci oznaczone literami X i Y. Kobieta przejmie po swoich rodzicach dwa chromosomy X: jeden od matki i jeden od ojca. To czyni ją kobietą. Mężczyzna przejmie jeden chromosom X od swojej matki oraz jeden chromosom Y od ojca, co czyni go mężczyzną. Jeżeli wszystkie chromosomy X danej osoby zawierają gen hemofilii, to osoba ta będzie miała hemofilię. Warunek ten spełniony jest znacznie rzadziej u kobiet, niż u mężczyzn.

W licznych przypadkach hemofilia może być "utajona" przez wiele pokoleń, jeżeli na świat nie są wydawane dzieci rodzaju męskiego z ujawnioną chorobą. Wówczas gen zawierający hemofilię jest "przenoszony" przez całe pokolenia kobiet, które, z uwagi na to, że drugi chromosom X jest normalny, same nie chorują na hemofilię. W niektórych przypadkach, nie udokumentowanych w historiach rodowych odnotowywano zmianę w chromosomie X, zwaną niekiedy mutacją genu.

Z reguły jednak matki dzieci z hemofilią miały ojców, dziadków, braci lub innych "męskich" krewnych ze strony

"żeńskej", którzy urodzili się z hemofilią. Osoby starsze cierpiące na hemofilię doskonale uświadamiają sobie moment powstania krwawienia na długo zanim pojawią na zewnątrz dostrzegalne objawy. I choć zależy to w znacznym stopniu od cech indywidualnych, można oczekiwać, że dorośli hemofilicy są w stanie rozpoznać zarówno własny stan jak i zapewnić sobie w odpowiednim momencie niezbędną pomoc medyczną.

Medycyna światowa nie dysponuje skutecznym sposobem wyleczenia chorego z hemofilii. Istnieje natomiast szereg środków farmakologicznych (głównie: krwiopochodnych) umożliwiających czasowe podwyższenie krzepliwości krwi u chorego i w ten sposób - zmniejszenie dolegliwości związanych z krwawieniami, jak i obniżenie ryzyka wystąpienia komplikacji pourazowych.

Stosowane obecnie w leczeniu hemofilii środki wytwarzane są albo ze świeżego mrożonego osocza krwi ludzkiej i krioprecipitatu, pochodzących od pojedynczych dawców i wymagających odpowiedniej techniki zamrażania lub stanowią koncentraty czynnika VIII i IX przetwarzane w technice "osuszania przez zamrożenie".

- **Dystrofia Duchenne'a** - Wchodzi w skład dużej grupy chorób mięśni określanej jako **dystrofie mięśniowe postępujące**. Są to przewlekłe i postępujące choroby mięśni, uwarunkowane genetycznie i prowadzące do zaniku i niedowładu mięśni. Na szczęście dystrofie są jednostkami chorobowymi występującymi rzadko. Nieco częściej spotykana jest właśnie postać Duchenne'a. Pierwszym objawem jest uczucie osłabienia siły mięśni oraz ich zanik. Dotyczy to zwłaszcza mięśni barków oraz miednicy. W postaciach bardziej zaawansowanych daje się zauważyć zanik barków i ramion oraz pośladków i ud. Pojawiają się trudności podczas wykonywania czynności dnia codziennego takich jak chodzenie po schodach, unoszenie kończyn górnych (podczas mycia, czesania itp). Chód chorego przyjmuje charakterystyczną postać określaną jako chód kaczkowaty. Typowy dla tej jednostki chorobowej jest wygląd łudek, które na skutek przerostu tkanki łącznej wydają się być nieproporcjonalnie większe (tzw. łydki gнома). Można także zaobserwować trudności podczas wstawania z łóżka, polegające na tym, że chory przez cały czas podpira się rękami, a prostując się sprawia wrażenie, jakby wspinał się po sobie. Rokowanie jest niestety niepomyślne. Choroba (zwłaszcza nieleczone) z czasem prowadzi do całkowitego unieruchomienia chorego i śmierci.

IV. Choroby genetyczne wieloczynnikowe.

Wiele chorób człowieka ma złożone podłoże (zarówno genetyczne, jak i środowiskowe). O niektórych z nich wiadomo, że po części mogą być spowodowane mutacjami w obrębie określonych genów.

- **Choroba Alzheimera**: choroba polegająca na rozlanym zwyrodnieniu i zaniku kory mózgu o charakterystycznym obrazie anatomopatologicznym; rozwój choroby wiąże się z ubytkiem neuronów i czynności układu cholinergicznego, w którym neuroprzekaźnikiem jest acetylocholina; prawdopodobne są przypadki predysponowane rodzinie; przejawia się otępieniem przypominającym otępienie starcze, lecz występującym przedwcześnie (50?60 rok życia) i postępującym szybciej; specyficznego leczenia dotąd nie ma, chorzy wymagają opieki, pielęgnacji i leczenia

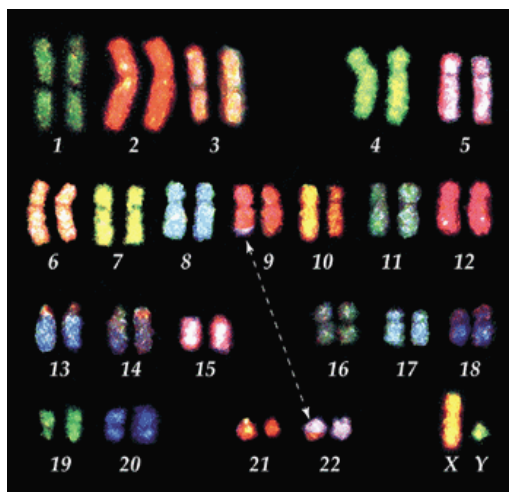
Leczenie: Dopiero niedawno zaczęto stosować preparaty, które mogą okazać się skuteczne w leczeniu choroby Alzheimera. Należy do nich takryna, która została wprowadzona do leczenia w 1993 r. Podczas badań klinicznych tego leku stwierdzono, że u 20% doszło do wyraźnej poprawy funkcji umysłowych, a u kolejnych 20% nastąpiło spowolnienie postępu choroby. Nieznane jest jednak odległy skutek działania preparatu. Najczęściej stwierdzanym objawem ubocznym tego leku jest uszkodzenie wątroby, dlatego otrzymujący go pacjenci muszą mieć często wykonywane badania krwi w celu oceny czynności tego narządu. Ostatnio wprowadzono do leczenia donepezyl. Ma on poprawić stan chorego, nie jest jednak lekiem zatrzymującym postęp choroby

Inne metody leczenia: celem leczenia choroby Alzheimera, tak przy użyciu leków, jak i metod alternatywnych, jest poprawa jakości życia pacjenta: hydroterapia, muzykoterapia, leczenie dietą, kontakt ze zwierzętami.

Zaburzenia struktury chromosomów

Przyczyną jest nieprawidłowe crossing-over

- **Translokacyjny zespół Downa** (mongolizm rodzinny) – translokacja między chromosomem 21 a chromosomami 15, 22 i in., objawy typowe jak w zespole Downa, z tym, że są dziedziczne (trisomia 21 wiąże się z bezpłodnością lub nie jest dziedziczna).
- **Zespół Cri du chat** (koci krzyk) – **deficjenca** krótkiego ramienia chromosomu 5, niedorozwój umysłowy, zmiany fizjonomii.
- **Guz Wilmsa** – delecja fragmentu chromosomu 11, nowotwór nerki u dzieci.
- **Choroba Pradera-Williego** – **delecje** i duplikacje w obrębie 15 chromosomu, zaburzenia neurologiczne.
- **Zespół DiGeorge'a** – zaburzenia w obrębie chromosomu 22, schorzenia grasicy, trzustki i serca.



- Nerwiakowłóknikowość (neurofibromatosis) – translokacje na chromosomie 17, nowotwory cewy nerwowej.

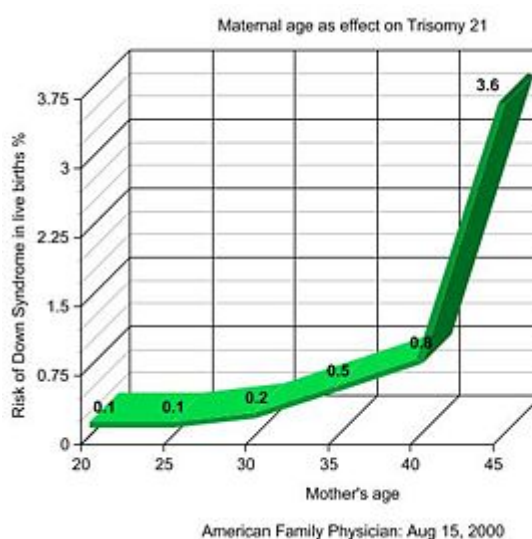
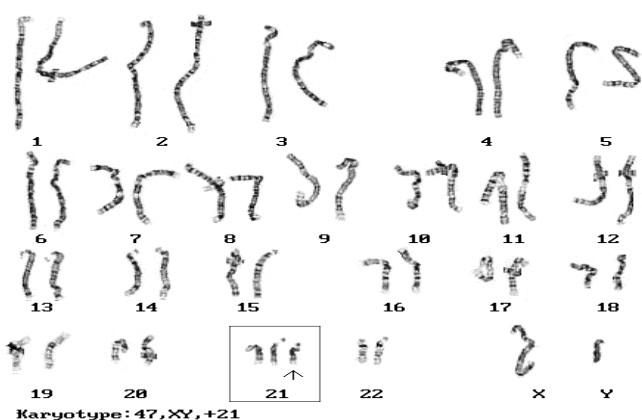
Zaburzenia liczby chromosomów autosomów

Przyczyna - nieprawidłowa anafaza I (nondysjunkcja) lub anafaza mitotyczna.

Przykładami chorób dziedzicznych wywołanych zaburzeniami liczby chromosomów czyli mutacjami chromosomowymi, genomowymi są np.:

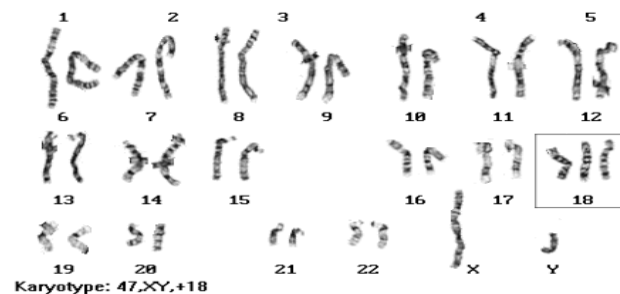
- **zespół Downa** - trisomia 21, $2n+1=45$ (21)+XX lub 45(21)+XY, lub 47, XX (+21)

charakterystyczna fizjonomia, niedorozwój umysłowy, skrócony czas życia, zwiększona częstość i wcześniejsza zachorowalność na chorobę Alzheimera. Zespół Downa występuje jednakowo często we wszystkich grupach etnicznych i społecznych. Wykazano wprost proporcjonalną zależność między wiekiem matki a częstością zespołu Downa u dzieci. U matek w wieku 20-24 lat ryzyko zespołu Downa u dziecka wynosi 1:1490; w wieku 40 lat 1:60, a u matek po 49 roku życia 1:11 urodzonych dzieci ma zespół Downa. Ryzyko wzrasta z wiekiem matki, ale 80% dzieci z zespołem Downa ma matki poniżej 35. roku życia, co związane jest z najwyższą płodnością w tej grupie wiekowej. Inne czynniki zwiększające ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa nie są znane, choć zostały poznane czynniki mutagenne odgrywające rolę w powstawaniu aberracji chromosomowych. Niedawno uzyskane dane wskazują na to, że również wiek ojca odgrywa rolę w zwiększeniu ryzyka wystąpienia zespołu Downa u potomka, które dodatkowo powiększa wyższy wiek partnerek starszych mężczyzn

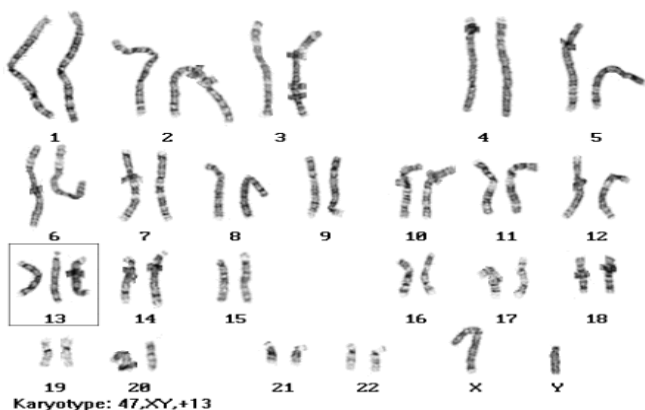


http://pl.wikipedia.org/wiki/Zesp%C3%B3%C5%82_Downa

zespół Edwardsa - trisomia w 18 parze – 1:10,000 urodzeń, liczne wady rozwojowe, niedorozwój umysłowy. Około 95% płodów z trisomią 18 ulega spontanicznemu poronieniu 30% żywo urodzonych dzieci z zespołem Edwardsa umiera w pierwszym miesiącu życia, tylko 10% przeżywa 1 rok. Częstość zespołu Edwardsa wzrasta z wiekiem matki, podobnie jak w zespole Downa; zespół Edwardsa 4 razy częściej dotyczy dziewczynek niż chłopców. $2n+1=45$ (18)+XX, lub 45(18)+XY, lub 47,XX(+18)



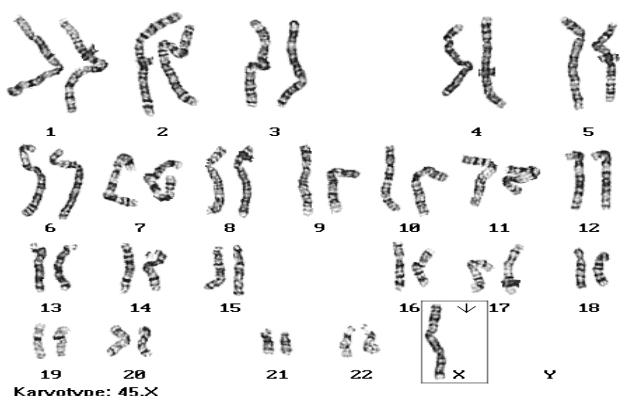
http://pl.wikipedia.org/wiki/Zesp%C3%B3%C5%82_Edwardsa



- **zespół Patau'a** - trisomia 13 lub 15 pary – tzw. trisomia D, 1:5000, **kariotyp** $2n+1 = 45$ (13) + XX lub inny zapis 47,XY,(+13) Objawy to: niedorozwój umysłowy, poważne wady rozwojowe. Około 70% dzieci z zespołem Patau'a umiera w ciągu pierwszego roku życia, przypadki dożycia chorego do późnego dzieciństwa są niezwykle rzadkie.

http://pl.wikipedia.org/wiki/Zesp%C3%B3%C5%82_Pataua

Zaburzenia liczby chromosomów allosomów (heterochromosomów) – chromosomów płci



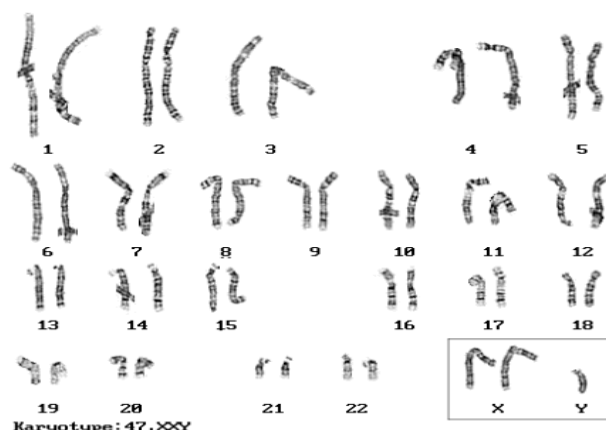
Zespół Turnera – karyotyp $2n-1=45,X0$ lub inny zapis $44+X0$. niski wzrost, niedorozwój narządów płciowych, charakterystyczna sylwetka. Dziewczynka bez ciałka Barra, jedyna monosomia przy życiu ($2n-1$).

http://pl.wikipedia.org/wiki/Zesp%C3%B3%C5%82_Turnera

- **Zespół Klinefeltera** - karyotyp $47,XXY$ - lub $2n+1=44+XXY$, transseksualizm, niedorozwój narządów płciowych, charakterystyczna sylwetka, jest najczęstszą aneuploidią człowieka, której częstość ocenia się na 1:500 noworodków płci męskiej. Chłopiec z ciałkiem Barra, czyli zespiralizowanym chromosomem X

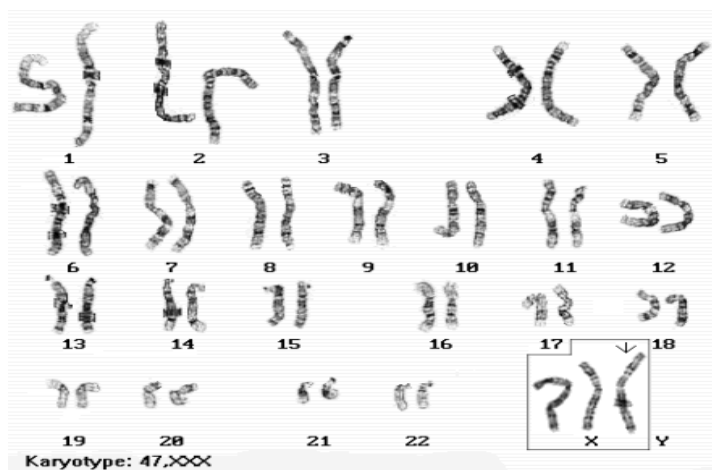
Możliwe karyotypy są następujące:

- $47,XXY$ - większość (80%) przypadków
- $48,XXXY$
- $48,XXYY$
- $49,XXXXY$
- $46,XY/47,XYY$ (mozaicyzm)
- $46,XY$ i aberracje strukturalne.



Przyczyną nieprawidłowej liczby chromosomów X w komórce jest nondysjunkcja, zachodząca albo w pierwszym bądź drugim podziale mejotycznym w gametogenezie, albo w podziale mitotycznym rozwijającej się zygoty. Zespół XXY jako jedyna aberracja chromosomowa w dużej części (około 50%) jest spowodowany nondysjunkcją w pierwszym podziale mejotycznym gamety męskiej. Prawdopodobieństwo zespołu Klinefeltera u dziecka wzrasta z wiekiem matki, podobnie jak w zespole Downa, Edwardsa i Patau'a przypadki spowodowane nondysjunkcją w komórce macierzystej gamety męskiej wiążą się z kolei z zaawansowanym wiekiem ojca

http://pl.wikipedia.org/wiki/Zesp%C3%B3%C5%82_Klinefeltera



Karyotyp $47,XXX$, $44+XXX$, tzw. zespół XXX, nadkobieta, metakobieta, nadsamica - nondysjunkcja chromosomów płciowych. Kobieta dotknięta tym zespołem posiada dodatkowy chromosom X (XXX), tym samym posiada 47 chromosomów w genomie.

W znaczeniu **nadsamicy** - osobnik o cechach fenotypowych żeńskich, często z wyjątkowo dobrze zaznaczonymi trzeciorzędowymi cechami płciowymi. Wada ta jest silnie związana z wiekiem matki, im większy wiek matki, tym większe prawdopodobieństwo trisomii XXX u córki. Występuje z częstością 1/1000 urodzeń (szacuje się, że 0,1% populacji kobiet ma ten zespół) i zazwyczaj przebiega bez istotnych cech fenotypowych lub klinicznych choroby. Trisomii X może towarzyszyć wysoki wzrost. Większość pacjentek rozwija się normalnie i nie ma problemów z płodnością, choć

zdarzają się przypadki zaburzeń miesiączkowania i obniżenia płodności. Trisomii X towarzyszy też zwiększone ryzyko wystąpienia trudności w uczeniu się, a w niektórych przypadkach lekkie upośledzenie. U kobiet z zespołem XXX **występują dwa ciałka Barra**.

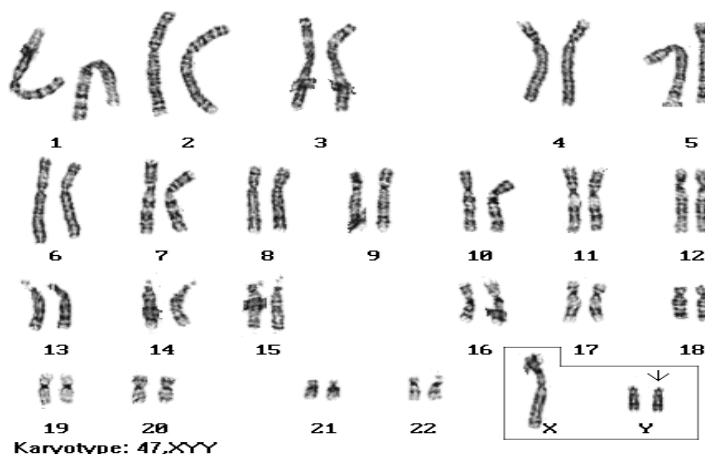
Kariotyp 47,XXX tzw. nadzamek, Zespół XYY (zespół Jacobsa) określane niekiedy jako **zespół nadmężczyzny**

(supersamca) to zespół wad wrodzonych spowodowany trisomią chromosomów płci z dodatkowym chromosomem Y.

Objawy i przebieg

- wysoki wzrost
- często wyraźna agresywność, która nie powoduje jednak częstszego popełniania przestępstw; mężczyźni z zespołem XYY charakteryzują się większą agresją niż mężczyźni bez dodatkowego chromosomu Y w naturalnych sytuacjach, ale nie są bardziej agresywni w sytuacjach konfliktu, stresu, wzmożonego napięcia
- często obniżony iloraz inteligencji
- **plodni, potomstwo normalne**

Częstość występowania tego zespołu jest dość duża



(0,1% populacji mężczyzn).

Genetyczna determinacja rozwoju

O prawidłowym zróżnicowaniu poszczególnych segmentów ciała u wyższych organizmów eukariotycznych decydują geny homeotyczne kodujące białka typu regulatorowego (czynniki transkrypcyjne). Białka te wiążąc się ze specyficznymi sekwencjami DNA wpływają na aktywność genów. Cechą charakterystyczną genów homeotycznych jest występowanie sekwencji długości około 180 nukleotydów zwanej homeoboksem. Geny z odcinkami homeoboks występują zarówno u roślin jak i u zwierząt.

HOMEOBOKS, sekwencja długości ok. 180 nukleotydów występująca u zwierząt bezkręgowych i kręgowych w genach odpowiedzialnych za segmentację ciała oraz kierujących rozwojem; koduje domenę białkową (homeodomenę) o charakterze czynnika transkrypcyjnego; sekwencje h. są wysoce homologiczne i tworzą konserwatywną ewolucyjnie rodzinę.

HOMEOTYCZNE GENY, geny decydujące o prawidłowym zróżnicowaniu poszczególnych segmentów ciała u wyższych organizmów eukariotycznych; kodują białka typu regulatorowego (czynniki transkrypcyjne), które wiążąc się ze specyficznymi sekwencjami w DNA wpływają na aktywność genów.

PORADNICTWO GENETYCZNE

Poradnictwo genetyczne stanowi obecnie jedną z ogólnie uznanych form pomocy rodzinom ryzyka genetycznego. Pacjenci uzyskują informacje o istocie problemu genetycznego, wielkości ryzyka i możliwościach pomocy. Decyzję dotyczącą planowania lub rezygnacji z kolejnej ciąży muszą podjąć sami w zgodzie z ich własną oceną sytuacji i uznawanym systemem wartości. Z doświadczeń poradni genetycznych wynika, że jeśli rodzice zostaną poinformowani o wielkości ryzyka i formie, to na ogół przy planowaniu kolejnych ciąż podejmą racjonalne decyzje.

Możliwość diagnostyki niektórych chorób genetycznych we wczesnym okresie rozwoju płodu stała się w ostatnich latach integralną częścią poradnictwa genetycznego. Najczęściej stosowanymi metodami badań prenatalnych są **USG** (ultrasonografia) **KTG** (kardiotokografia) oraz **amniopunkcja (amniocenteza)**. Amniopunkcja to inwazyjna metoda diagnostyki prenatalnej polegająca na pobraniu płynu owodniowego do badania kariotypu. Wskazania do amniocentezy:

1. Podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z aberracją chromosomową:

- wiek ciężarnej powyżej 35 lat
- poprzednie dziecko z trisomią lub inną wadą genetyczną
- nosicielstwo translokacji lub innej aberracji chromosomowej u któregoś z partnerów
- stwierdzenie patologii płodu sugerującej występowanie aberracji chromosomowej
- wcześniejsze poronienia

2. Podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z bezmózgowiem lub rozszczepem kręgosłupa.

Amniocenteza standardowa wykonywana jest między 15. a 17. tygodniem ciąży (ryzyko utraty ciąży 1%), a wynik badania znany jest po 9-21 dniach od jego wykonania. Możliwa jest amniocenteza wczesna (10-14 tydzień ciąży), ale ryzyko utraty ciąży wzrasta wtedy do 2%.

Od niedawna wystarczy pobrać matce próbkę krwi, by wykryć poważne wady płodu (dają 80% gwarancji wykrycia rozszczepu kręgosłupa i 60-65% prawdopodobieństwa zdiagnozowania mongolizmu). W czasie ciąży możliwe jest nawet wykonanie genetycznych testów na pochodzenie ojcostwa.

ZAKOŃCZENIE

Choroby genetyczne są chorobami przekazywanymi z pokolenia na pokolenie. Są to też choroby powstające de novo na skutek zmian i zaburzeń w mechanizmach przekazywania cech dziedzicznych. Te dopiero powstałe nieprawidłowości mogą być przekazywane potomstwu jako choroby dziedziczne. Jednym słowem, choroba genetyczna może mieć swój początek - na skutek sprzężenia się różnych czynników - w każdej chwili u każdego z nas.

ŹRÓDŁA:

1. „Vademecum pediatrii” – Bolesław Górnicki, Barbara Dębiec; PZWL Warszawa 1993
2. „Genetyka” – Waldemar Lewiński; Rumia 2001
3. „Biologia - Podręcznik dla dla klasy III liceum ogólnokształcącego” – Waldemar Lewiński; Wydawnictwo Operon 1998
4. „Encyklopedia Biologiczna” – wydawnictwo OPRES; Kraków 1999
5. „Biologia 3 – podręcznik dla liceum ogólnokształcącego, liceum profilowanego i technikum” – wydawnictwo Nowa Era, Warszawa 2003
6. „Biologia 4 – podręcznik dla klasy czwartej liceum ogólnokształcącego o profilu biologiczno – chemicznym” wydawnictwo WSiP, Warszawa 1999
7. „Biologia” – John. W. Kimball, wydawnictwo PWN, Warszawa 1979
8. Internet:
 - www.biologia.pl
 - www.resmedica.pl
 - www.wikipedia.pl