DVOLIČNI GENI

Autor: Adrian Borna Bašić

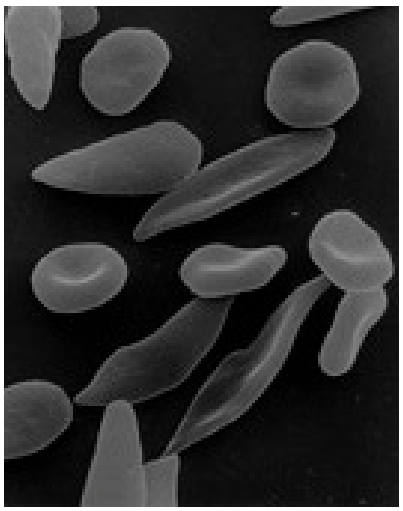
Brojne su bolesti posljedica genetskih mutacija koje se nasljeđuju. Ako ih gledamo iz pomalo dehumanizirajuće perspektive evolucijske biologije, prirodnom bi se selekcijom, kroz duže vrijeme, njihova incidencija trebala smanjivati. Nameće se pitanje; kako to da usprkos svemu one opstaju u populaciji?

Meni moji geni lažu

Potencijalni odgovor pruža hipoteza antagonističke pleiotropije, čiji ćemo nezgrapni naziv sada raspetljati, ako već niste odustali od čitanja. Pleiotropija je fenomen gdje jedan gen utječe na više naizgled neovisnih fenotipskih svojstava. Kako neka od tih svojstava mogu biti dobra za organizam, tj. davati mu prednost u preživljavanju, a druga mogu biti loša, odnos se opisuje kao antagonistički. Ako su ti sukobljeni učinci podjednako jaki, oni će se međusobno poništiti i neće biti neto selekcijskog pritiska. Međutim, ako ovaj dobar učinak nadvlada te pruži prednost u preživljavanju, gen će se vjerojatnije prenijeti dalje, usprkos tome što i dalje nosi ono loše svojstvo. Ključ je cijele priče da taj dobar učinak nadvlada loš upravo u reproduktivnoj fazi života. Vrijedi, dakle, i obrnuti odnos, tj. oni geni koji imaju dobre učinke u starosti, a loše u mladosti, bit će pod negativnim selekcijom pritiskom.

Eritrociti i komarci

Svakako najpoznatiji primjer antagonističke pleiotropije onaj je iz poznate priče o srpastoj anemiji i malariji, samo što ste, nekim čudom, sve do sada preživjeli bez da znate točan pojam za taj fenomen. Radi se o tome da ljudi koji su heterozigoti za mutirani alel za hemoglobin S (HbS) trpe minimalne simptome hemoglobinopatije, a istovremeno imaju povećanu otpornost na malariju u ranom razdoblju života. Priča je s homozigotima, naravno, potpuno drukčija, iako je danas prognoza mnogo bolja. Ovo također objašnjava i veću incidenciju srpaste anemije u podnebljima s većom incidencijom malarije (Afrika). Osim srpaste, smatra se da ovaj odnos vrijedi i za druge nasljedne anemije kao što su: beta-talasemija (dakako, minor) i hemolitičku anemiju zbog manjka glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.



Srpasti i normalni eritociti, preuzeto sa stranice National Institutes of Health (NIH), SAD

U lovu na Huntingtona

Huntingtonova bolest rijetka je autosomno dominantno nasljedna bolest neurodegenerativne prezentacije koja nastupa nakon reproduktivnog razdoblja. Razvija se kao posljedica nakupljanja ponavljajućih CAG sljedova u genu za protein huntingtin. U istraživanjima na bolesnicima i njihovim zdravim srodnicima, uočeno je da bolesnici imaju gotovo 40% više vlastitih potomaka spram njihovih zdravih braća i sestara, a gotovo 20% više spram kontrolne skupine nesrodnika. Uočena je i niža incidencija raka u skupini bolesnika. Istraživači smatraju da se objašnjenje nalazi u pozitivnoj korelaciji između broja CAG ponavljanja i aktivnosti p53 tumorsupresora. Ovaj je protein odgovoran za kontrolu apoptoze stanica, dakle, i za onu u neurodegeneraciji, ali i onu u zloćudno promijenjenim stanicama.



Autorica fotografije: Vanessa Lukas

Rak i reprodukcija

Sljedeći primjer, ujedno i zadnji, ali šprancu ste sada već pohvatali, tiče se gena za receptor za androgene (AR). Ekspresija ovog gena određuje gustoću tih receptora, a najveći utjecaj imaju na tkiva reproduktivnog sustava. U žena je, s jedne strane, uočena pozitivna korelacija između povećane ekspresije gena za receptor i rizika za rak jajnika, a s druge je strane uočena i pozitivna korelacija s plodnošću i smanjenim rizikom za rak dojke u nositeljica BRCA1 mutacije. Povećana plodnost objašnjava se time da povećana aktivnost androgenih receptora, pomalo kontraintuitivno, potiče proliferaciju i sazrijevanje folikula u jajniku. U muškaraca povećana ekspresija gena za AR u pozitivnoj je korelaciji s dvostruko većim rizikom za rak prostate s jedne strane, a s druge strane, kao i kod žena, u pozitivnoj je korelaciji s plodnošću. Dakle, u mladosti povećava reprodukcijski fitnes, a tek u starijoj dobi do izražaja dolazi negativan učinak s povećanim rizikom za rak prostate.

Budi sretan jer si mlad

Hipoteza antagonističke pleiotropije nudi nam dobro objašnjenje zašto brojne genetski nasljedne bolesti, usprkos selekcijskom pritisku, još uvijek opstaju u populaciji. Bit je cijele priče da neki naši geni nam svoje „dobro“ lice pokažu dok smo mladi, a onda kada ostarimo okrenu svoju glavu i gledamo ravno u njihovo „loše“ lice.

Izvori

1. flip.hr. pleiotropija | Struna | Hrvatsko strukovno nazivlje [Internet]. [citirano 2024 Nov 8]. Dostupno na: http://struna.ihjj.hr/naziv/pleiotropija/23949/
2. Cohen AA, Holmes DJ. Evolution and the Biology of Aging. In: Reference Module in Biomedical Sciences Elsevier; 2014
3. Carter AJ, Nguyen AQ. Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles. BMC Med Genet. 2011



Canva