

ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

ΤΟ DNA ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

- Το **DNA (δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ)** είναι το μακρομόριο που είναι υπεύθυνο για τη διαφύλαξη, αλλά και τη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας στις επόμενες γενιές. Αυτό δεν ήταν προφανές από την αρχή. Οι ερευνητές στις αρχές του αιώνα πίστευαν ότι ένα άλλο μακρομόριο, οι πρωτεΐνες, ήταν το πιο πιθανό μόριο που έφερε τη γενετική πληροφορία λόγω της υψηλής πολυπλοκότητάς του. Μην ξεχνάμε ότι οι πρωτεΐνες αποτελούνται από 20 διαφορετικούς δομικούς λίθους (L – αμινοξέα), ενώ τα δεοξυριβονουκλεϊκά οξέα από 4 (τα νουκλεοτίδια που φέρουν μία από τις 4 διαφορετικές αζωτούχες βάσεις **αδενίνη Α, γουανίνη G, κυτοσίνη C, θυμίνη T**).

ΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΠΟΥ ΟΔΗΓΗΣΑΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΟΥ DNA

1. *1928 Griffith* – Πειράματα μετασχηματισμού στελέχους του βακτηρίου *Diplococcus pneumoniae* in vivo. **Αποικία.**
2. *1944 Avery, Mac-Cleod, McCarthy* – Επανάληψη του πειράματος του Griffith in vitro
3. *1952 Hershey, Chase* – Μελέτη του κύκλου ζωής του βακτηριοφάγου T₂. Πειράματα ιχνηθέτησης με ³⁵S (πρωτεΐνες) και ³²P (νουκλεϊκά οξέα)
 - **in vivo**: σε ζωντανό οργανισμό
 - **in vitro**: στο δοκιμαστικό σωλήνα
 - **in situ**: επί τόπου
 - **ιχνηθέτηση**: Σήμανση χημικών μορίων με ραδιενεργά ισότοπα, φθορίζουσες ουσίες κ.τ.λ.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΟΥ ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΟΤΙ ΤΟ DNA ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

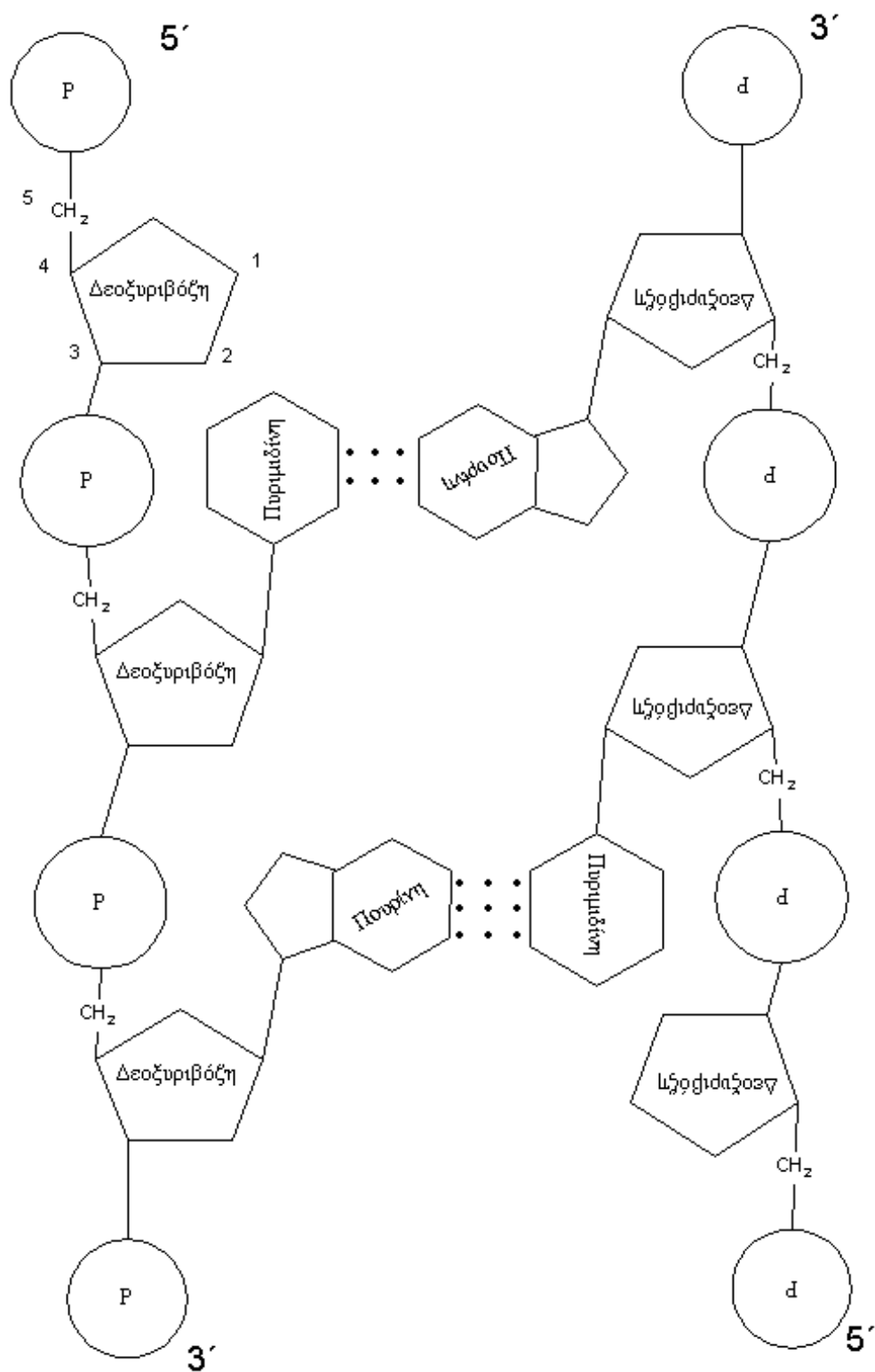
1. Σταθερή ποσότητα του DNA σε κάθε οργανισμό και ίδια για όλα τα είδη κυττάρων αυτού του οργανισμού. Δεν υπάρχουν αλλαγές σε σχέση με το περιβάλλον.
2. Οι **γαμέτες** των ανώτερων οργανισμών, που είναι **απλοειδείς**, περιέχουν τη μισή ποσότητα DNA από τα **σωματικά κύτταρα**, που είναι **διπλοειδή**.

3. Η ποσότητα του DNA είναι, κατά κανόνα, ανάλογη με την πολυπλοκότητα του οργανισμού. Συνήθως όσο εξελικτικά ανώτερος είναι ένας οργανισμός τόσο περισσότερο DNA περιέχει σε κάθε κύτταρό του.

ΤΟ DNA ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ, ΠΟΥ ΕΝΩΝΟΝΤΑΙ ΜΕ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΙΚΟ ΔΕΣΜΟ

- ❑ **Νουκλεοτίδιο:** Πεντόζη ενωμένη στον άνθρακα 1 με μια **αζωτούχο βάση** (**αδενίνη, γουανίνη, κυτοσίνη, θυμίνη, ουρακίλη, ινोσίνη**) και στον άνθρακα 5 με 1 ως 3 μόρια φωσφορικού οξέως
- ❑ **3' - 5' Φωσφοδιεστερικός δεσμός:** Ο δεσμός που δημιουργείται μεταξύ του υδροξυλίου του 3' άνθρακα της πεντόζης του πρώτου νουκλεοτιδίου και της φωσφορικής ομάδας που είναι συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του επόμενου νουκλεοτιδίου (**πρωτοταγής δομή**)
- ❑ **Πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα:** ένωση πολλών νουκλεοτιδίων με ομοιοπολικό δεσμό (φωσφοδιεστερικός)
- ❑ **2 – Δεόξυριβονουκλεοτίδιο:** Δομικό μόριο του DNA. Έχει για πεντόζη τη 2 – δεοξυριβόζη. Έτσι, σε σχέση με τη ριβόζη, στη θέση 2 αντί για μία ομάδα υδροξυλίου και ένα άτομο H, υπάρχουν 2 άτομα H
- ❑ **Ριβονουκλεοτίδιο:** Δομικό μόριο του RNA. Έχει για πεντόζη τη ριβόζη.
- ❑ **Πουρίνες:** Οι αζωτούχες βάσεις αδενίνη και γουανίνη.
- ❑ **Πυριμιδίνες:** Οι αζωτούχες βάσεις κυτοσίνη, θυμίνη (DNA) και ουρακίλη (RNA)
- ❑ **Συμπληρωματικότητα:** Το ζευγάρισμα πουρίνης – πυριμιδίνης με δεσμούς υδρογόνου (**δευτεροταγής δομή**). **A=T και A=U 2 δεσμοί H. G≡C 3 δεσμοί H.**
- ❑ Από τον παραπάνω κανόνα προκύπτει ότι στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού έχουμε πάντα A=T και G=C. Αυτό που διαφέρει στους διάφορους οργανισμούς είναι ο λόγος (A+T)/(G+C).
- ❑ Επίσης λόγω του κανόνα της συμπληρωματικότητας οι δύο αλυσίδες του DNA είναι συμπληρωματικές. Δηλαδή η αλληλουχία της μιας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης. Κατά τον αυτοδιπλασιασμό του γενετικού υλικού, η μία αλυσίδα χρησιμοποιείται ως καλούπι για τη σύνθεση της άλλης. Έτσι προκύπτουν 2 νέα μόρια DNA όμοια με το μητρικό. Το καθένα έχει 1 αλυσίδα του μητρικού μορίου και 1 καινούργια (**ημισυντηρητικός τρόπος αυτοδιπλασιασμού**). Η ιδιότητα αυτή καθιστά το DNA το καταλληλότερο μόριο για τη διατήρηση και τη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας.
- ❑ Το DNA είναι συνήθως διπλή δεξιόστροφη έλικα. Το RNA είναι συνήθως μονόκλωνο (δηλ. 1 πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα). Ο σκελετός των φωσφοδιεστερικών δεσμών είναι υδρόφιλος λόγω των υδρόφιλων ομάδων που τον σχηματίζουν. Οι αζωτούχες βάσεις αντιθέτως είναι υδρόφοβες και βρίσκονται στο εσωτερικό του μορίου.
- ❑ Στο δίκλωνο μόριο του DNA οι δύο αλυσίδες του είναι **αντιπαράλληλες** δηλ. το 3' άκρο της μίας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης.

Σχήμα 1.



ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ ΕΛΕΓΧΕΙ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

1. **Αποθήκευση** της γενετικής πληροφορίας
 2. **Διατήρηση και μεταβίβαση** της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό
 3. **Έκφραση** της γενετικής πληροφορίας (έλεγχος της σύνθεσης των πρωτεϊνών)
- ❑ **Γονιδίωμα**
 - ❑ **Απλοειδή (n):** 1 X Γονιδίωμα
 - ❑ **Διπλοειδή (2n):** 2 X Γονιδίωμα
 - ❑ Στο δίκλωνο DNA αριθμούμε ζεύγη βάσεων για να βρούμε το μήκος του, ενώ στο RNA βάσεις επειδή είναι μονόκλωνο

ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ ΤΩΝ ΠΡΟΚΑΡΥΩΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ(n) ΚΥΚΛΙΚΟ ΜΟΡΙΟ DNA

- ❑ Πλασμίδιο
- ❑ Διασκελισμός
- ❑ Βακτηριακή σύζευξη
- ❑ Γενετική Μηχανική

ΙΟΙ(n)

Οι ιοί μπορούν να έχουν για γενετικό υλικό: μονόκλωνο RNA, δίκλωνο RNA (σπανιότερα) γραμμικό ή κυκλικό, καθώς και μονόκλωνο ή δίκλωνο DNA γραμμικό ή κυκλικό.

ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ ΤΩΝ ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΕΧΕΙ ΠΟΛΥΠΛΟΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ

1. **Νουκλεόσωμα – Ιστόνες.** Στην περαιτέρω αναδίπλωση συμμετέχουν και οι **μη ιστόνες**
 2. **Ινίδια χρωματίνης**
 3. **Θηλειές**
 4. **Χρωμοσώματα**
- ❑ **Κυτταρικός κύκλος**
 - ❑ **Κεντρομερίδιο**
 - ❑ **Αδελφές χρωματίδες**
 - ❑ **Τελομέρη**

Ο διπλασιασμός του DNA γίνεται στο στάδιο S της **Μεσόφασης**.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ – ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ

Η μελέτη των χρωμοσωμάτων γίνεται μόνο σε κύτταρα τα οποία διαιρούνται και συγκεκριμένα στη μετάφαση της μίτωσης κατά την οποία τα χρωμοσώματα εμφανίζουν το μεγαλύτερο βαθμό συσπείρωσης. Χρησιμοποιούνται ουσίες οι οποίες επάγουν τη μίτωση και στη συνέχεια ουσίες οι οποίες σταματούν τη μίτωση στο στάδιο της μετάφασης, έτσι ώστε όλα τα κύτταρα που μελετάμε να βρεθούν σ' αυτό το στάδιο. Στη συνέχεια οι μεμβράνες των κυττάρων σπάζουν σε υποτονικό διάλυμα και τα χρωμοσώματά τους απλώνονται σε αντικειμενοφόρο πλάκα. Τέλος χρωματίζονται με ειδικές χρωστικές και παρατηρούνται στο μικροσκόπιο (ανάλογα με τη χρωστική δημιουργείται και διαφορετικός τύπος **ζωνώσεων**).

- ❑ **Καρύοτυπος**
- ❑ **Ομόλογα χρωμοσώματα:** Χρωμοσώματα με τις ίδιες γενετικές θέσεις και την ίδια μορφολογία (μέγεθος και θέση κεντρομεριδίου). Τα ομόλογα χρωμοσώματα ζευγαρώνουν στο ισημερινό επίπεδο του κυττάρου κατά τη μετάφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης και έτσι παρατηρούνται φαινόμενα διασκελισμού μεταξύ των μη αδελφών χρωματίδων. Επίσης το πόσα χρωμοσώματα μητρικής ή πατρικής προέλευσης περιέχονται σε κάθε σειρά ομολόγων που θα διανεμηθεί στα θυγατρικά κύτταρα της 1ης μειωτικής διαίρεσης είναι τυχαίο (γενετικός ανασυνδυασμός).
- ❑ **Αυτοσωμικά χρωμοσώματα**
- ❑ **Φυλετικά χρωμοσώματα (X,Y)**

Το **κεντρομερίδιο** που ενώνει τις **αδελφές χρωματίδες** του χρωμοσώματος, τις χωρίζει σε 2 βραχίονες. Ανάλογα με τη θέση του κεντρομεριδίου τα χρωμοσώματα δια κρίνονται μορφολογικά στις εξής κατηγορίες:

1. **Μετακεντρικά** (μέση)
2. **Ακροκεντρικά** (άκρη) Ουσιαστικά μικρός βραχίονας δεν υπάρχει. Παρατηρείται όμως το **δορυφορικό DNA**.
3. **Υπομετακεντρικά** (ενδιάμεσα των δύο ανωτέρω)

ΤΑ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΧΛΩΡΟΠΛΑΣΤΕΣ ΕΧΟΥΝ ΤΟ ΔΙΚΟ ΤΟΥΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Τα **μιτοχόνδρια** και οι **χλωροπλάστες** έχουν DNA. Το γενετικό τους υλικό δεν περιέχει όλη την πληροφορία που χρειάζονται. Το υπόλοιπο αυτής της γενετικής πληροφορίας βρίσκεται αποθηκευμένο στο DNA του πυρήνα του κυττάρου, γι' αυτό και χαρακτηρίζονται ως **ημιαυτόνομα οργανίδια**.

Το **DNA των μιτοχονδρίων** είναι **κυκλικό** και υπάρχει **2 έως 10 φορές σε κάθε μιτοχόνδριο**. Σε ορισμένα όμως **κατώτερα πρωτόζωα** είναι **γραμμικό**.

Τα μιτοχόνδρια είναι μόνο **μητρικής προέλευσης** μια και το **ζυγωτό των ανώτερων οργανισμών** περιέχει μόνο τα μιτοχόνδρια του **ωαρίου**.

Το **DNA των χλωροπλαστών** είναι **κυκλικό μόριο** και μεγαλύτερο από το αντίστοιχο των μιτοχονδρίων.

Το γενετικό υλικό των **ημιαυτόνομων οργανιδίων** έχει παρόμοια οργάνωση με αυτή των προκαρυωτικών. Το γεγονός αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τελικά το ευκαρυωτικό κύτταρο είναι προϊόν συμβίωσης προκαρυωτικών κυττάρων.

2. ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ, ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ DNA

ΤΟ DNA ΑΥΤΟΔΙΠΛΑΣΙΑΖΕΤΑΙ

- ❑ Η **συμπληρωματικότητα** των βάσεων είναι η κατευθυντήριος δύναμη της αντιγραφής.
- ❑ Γενικά η διπλή έλικα ξετυλίγεται και ανοίγει στα σημεία που γίνεται η αντιγραφή. Ο κάθε κλώνος χρησιμοποιείται για την αντιγραφή του συμπληρωματικού του. Αυτός ο τρόπος αντιγραφής ονομάζεται **ημισυντηρητικός** γιατί το κάθε θυγατρικό μόριο DNA περιέχει μία αλυσίδα από το μητρικό μόριο και μία καινούργια αλυσίδα.

ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ DNA ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΝΤΑΙ ΠΟΛΛΑ ENZYMA

- ❑ **Θέσεις έναρξης της αντιγραφής:** Καθορισμένα σημεία από τα οποία αρχίζει η αντιγραφή. Το βακτηριακό DNA το οποίο είναι κυκλικό έχει μόνο μία θέση έναρξης, σε αντίθεση με τα χρωμοσώματα των ευκαρυωτικών που είναι γραμμικά και έχουν πολλαπλές θέσεις έναρξης.
- 1. **DNA ελικάσες:** ξετύλιγμα της διπλής έλικας που ξεκινά από τις θέσεις έναρξης. Η αρχική «θηλειά» που δημιουργείται μεγαλώνει όσο προχωρά η αντιγραφή.
- 2. **DNA πολυμεράσες:** Αναλαμβάνει τη σύνθεση του νέου κλώνου κατά τον $5' \rightarrow 3'$ προσανατολισμό (δηλαδή προσθέτει νουκλεοτίδια στο $3'$ άκρο του νεοσυντιθέμενου κλώνου). Επιδιορθώνει και τυχόν λάθη που γίνονται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής (παράβαση του **κανόνα της συμπληρωματικότητας**).
- 3. **Πριμόσωμα:** Σύμπλοκο που αποτελείται από πολλά ένζυμα. Συνθέτει στις θέσεις έναρξης της αντιγραφής μικρά τμήματα RNA, συμπληρωματικά προς τις μητρικές αλυσίδες, τα οποία ονομάζονται **πρωταρχικά τμήματα (RNA primer)**. Ένα είδος

ΚΕΦ.2: Αντιγραφή, έκφραση και ρύθμιση της γενετικής πληροφορίας

DNA πολυμεράσης επιμηκύνει τα πρωταρχικά τμήματα, τοποθετώντας συμπληρωματικά δεοξυριβονουκλεοτίδια απέναντι από τις μητρικές αλυσίδες του DNA. Χωρίς τα πρωταρχικά τμήματα η DNA πολυμεράση δεν μπορεί να ξεκινήσει την αντιγραφή. Ένα άλλο είδος DNA πολυμεράσης απομακρύνει τα πρωταρχικά τμήματα RNA και τα αντικαθιστά με τμήματα DNA.

4. **DNA δεσμάση:** Συνδέει με φωσφοδιεστερικό δεσμό τα ασυνεχή κομμάτια της νεοσυντιθέμενης αλυσίδας, είτε στην ασυνεχή σύνθεση, είτε στις θέσεις έναρξης της αντιγραφής.

5. **Επιδιορθωτικά ένζυμα:** Διορθώνουν τα λάθη που άφησε η DNA πολυμεράση.

□ **Συνεχής σύνθεση**

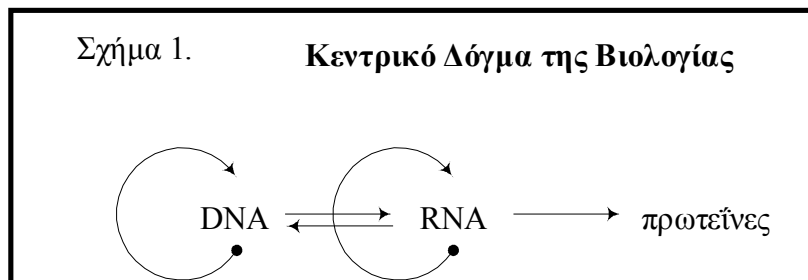
□ **Ασυνεχής σύνθεση**

Οι DNA πολυμεράσες λειτουργούν μόνο προς καθορισμένη κατεύθυνση και τοποθετούν τα νουκλεοτίδια στο ελεύθερο 3΄ άκρο της δεοξυριβόζης του τελευταίου νουκλεοτιδίου κάθε αναπτυσσόμενης αλυσίδας. Έτσι, λέμε ότι αντιγραφή γίνεται με προσανατολισμό 5΄ → 3΄. Έτσι σε κάθε διπλή έλικα που παράγεται οι δύο αλυσίδες θα είναι **αντιπαράλληλες**. Για να ακολουθηθεί αυτός ο κανόνας σε κάθε τμήμα DNA που γίνεται η αντιγραφή, η σύνθεση του DNA είναι **συνεχής** στη μία αλυσίδα και **ασυνεχής** στην άλλη.

ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

Η ΡΟΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

- **Αντιγραφή:** Διαιώνιση της γενετικής πληροφορίας.
- **Μεταγραφή:** Μεταφορά της πληροφορίας από το DNA στο mRNA.
- **Μετάφραση:** Μεταφορά της πληροφορίας από το mRNA στις πρωτεΐνες.
- **Γονιδιακή έκφραση:** Οι πορείες της μεταγραφής και μετάφρασης των γονιδίων αποτελούν τη γονιδιακή έκφραση.
- **Γονίδιο:** Τμήμα του DNA του οποίου η αλληλουχία των βάσεων περιέχει την πληροφορία για τη σύνθεση μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας ή κάποιου ειδικού τύπου μορίου RNA (π.χ. snRNA, tRNA, rRNA).
- **Αντίστροφη μεταγραφάση:** Ένζυμο που υπάρχει σε ιούς με RNA ως γενετικό υλικό. Χρησιμοποιεί ως καλούπι το RNA για να συνθέσει DNA.



Υπάρχουν 5 είδη μορίων RNA:

1. **Αγγελιαφόρο RNA (mRNA):** Προϊόν της μεταγραφής που μεταφέρει τη γενετική πληροφορία από το DNA στα ριβοσώματα για να γίνει η βιοσύνθεση των πρωτεϊνών.
2. **Ριβοσωμικό RNA (rRNA):** Δομικό συστατικό των ριβοσωμάτων.
3. **Μεταφορικό RNA (tRNA):** Μεταφέρει στο ριβόσωμα τα απαραίτητα αμινοξέα για τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών.
4. **Μικρό πυρηνικό RNA (snRNA):** «ωρίμανση» του mRNA
5. **RNA primer**

ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ ΤΟΥ DNA

Ο μηχανισμός της μεταγραφής είναι ίδιος στους προκαρυωτικούς και στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς.

- ❑ **RNA πολυμεράση:** καταλύει τη μεταγραφή (πρόσδεση στον **υποκινητή**, τοπικό άνοιγμα της διπλής έλικας του DNA, ένζυμο για τον πολυμερισμό του mRNA χρησιμοποιώντας ως καλούπι την **μη κωδική** αλυσίδα της διπλής έλικας του DNA σύμφωνα με τον **κανόνα της συμπληρωματικότητας**). Η RNA πολυμεράση συνδέει τα ριβονουκλεοτίδια με 3' - 5' φωσφοδιεστερικό δεσμό. Η μεταγραφή έχει προσανατολισμό 5' - 3' όπως και η αντιγραφή.
- ❑ **Υποκινητές:** ειδικές περιοχές του DNA στις οποίες προσδένεται η RNA πολυμεράση για να ξεκινήσει η μεταγραφή. Βρίσκονται πάντοτε πριν από την αρχή κάθε γονιδίου.
- ❑ **Μεταγραφικοί παράγοντες:** πρωτεΐνες με τη βοήθεια των οποίων γίνεται η δέσμευση της RNA πολυμεράσης στον υποκινητή.
- ❑ **Αλληλονυχίες λήξης:** σταματούν τη μεταγραφή και απελευθερώνουν το mRNA. Βρίσκονται στο τέλος του γονιδίου.
- ❑ **Μη κωδική:** Η μεταγραφόμενη αλυσίδα του DNA. Το mRNA είναι το κινητό αντίγραφο της πληροφορίας ενός γονιδίου.
- ❑ **Κωδική:** Η συμπληρωματική αλυσίδα της μη κωδικής.
- ❑ **Ωρίμανση:** Στους προκαρυωτικούς οργανισμούς το mRNA αρχίζει να μεταφράζεται σε πρωτεΐνη πριν ακόμη ολοκληρωθεί η μεταγραφή του. Αυτό είναι δυνατό, επειδή δεν υπάρχει πυρηνική μεμβράνη. Αντίθετα στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς το mRNA που παράγεται κατά τη μεταγραφή ενός γονιδίου συνήθως δεν είναι έτοιμο να μεταφραστεί, αλλά υφίσταται μια πολύπλοκη διαδικασία **ωρίμανσης**. Η διαδικασία αυτή αποτελεί ένα από τα πιο ενδιαφέροντα ευρήματα της Μοριακής Βιολογίας, γιατί οδήγησε στο συμπέρασμα ότι **τα περισσότερα γονίδια των ευκαρυωτικών οργανισμών (και των ιών που τους προσβάλλουν), είναι ασυνεχή ή διακεκομένα.** Δηλαδή, η αλληλουχία που μεταφράζεται σε αμινοξέα διακόπτεται από ενδιάμεσες αλληλουχίες οι οποίες δε μεταφράζονται σε αμινοξέα.
- ❑ **Εξώνια:** Οι αλληλουχίες ενός γονιδίου που μεταφράζονται σε αμινοξέα
- ❑ **Εσώνια:** Οι αλληλουχίες ενός γονιδίου οι οποίες παρεμβάλλονται μεταξύ των εξωνίων και δεν μεταφράζονται σε αμινοξέα (δηλ. δεν περιέχουν χρήσιμη πληροφορία).

ΚΕΦ.2: Αντιγραφή, έκφραση και ρύθμιση της γενετικής πληροφορίας

- **Πρόδρομο mRNA – Ωριμο mRNA:** Είναι ένα μόριο RNA που προέρχεται από τη μεταγραφή ενός γονιδίου με εξώνια και εσώνια. Έτσι το πρόδρομο mRNA περιέχει και τα εσώνια και τα εξώνια ενός γονιδίου. Το πρόδρομο mRNA μετατρέπεται σε mRNA με τη διαδικασία της **ωρίμανσης**, κατά την οποία τα εσώνια κόβονται από **μικρά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά «σωματίδια»** και απομακρύνονται. Τα ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια αποτελούνται από **snRNA** και από πρωτεΐνες και λειτουργούν ως ένζυμα: κόβουν τα εσώνια και συρράπτουν τα εξώνια μεταξύ τους. Έτσι σχηματίζεται το **ώριμο mRNA**. Αυτό παρ' ότι αποτελείται αποκλειστικά από εξώνια έχει δύο περιοχές που δε μεταφράζονται σε αμινοξέα. Η μία βρίσκεται στο 5' άκρο και η άλλη στο 3' άκρο. Οι αλληλουχίες αυτές ονομάζονται **5' και 3' αμετάφραστες περιοχές**, αντίστοιχα. Το ώριμο mRNA μεταφέρεται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα και ειδικότερα στα ριβοσώματα όπου είναι η θέση της πρωτεϊνοσύνθεσης (μετάφραση).

Ο ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ ΕΙΝΑΙ Η ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΣΗ ΤΡΙΠΛΕΤΩΝ ΒΑΣΕΩΝ ΣΕ ΑΜΙΝΟΞΕΑ

- **Γενετικός κώδικας:** Με τη μεταγραφή οι πληροφορίες που βρίσκονται στα γονίδια μεταφέρονται στο mRNA με βάση τη συμπληρωματικότητα των νουκλεοτιδικών βάσεων. Η αλληλουχία των βάσεων του mRNA καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στις πρωτεΐνες με βάση έναν κώδικα αντιστοίχισης νουκλεοτιδίων RNA με αμινοξέα πρωτεϊνών ο οποίος ονομάζεται **γενετικός κώδικας**.

ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΚΩΔΙΚΑ

1. **Κώδικας τριπλέτας:** Μια τριάδα νουκλεοτιδίων κωδικοποιεί ένα αμινοξύ. Αυτή η τριπλέτα ονομάζεται **κωδικόνιο** (ο όρος αυτός χρησιμοποιείται και για το DNA και για το mRNA).
 2. **Συνεχής:** Το mRNA διαβάζεται συνεχώς ανά τρία νουκλεοτίδια χωρίς να παραλείπεται κάποιο νουκλεοτίδιο.
 3. **Μη επικαλυπτόμενος:** Κάθε νουκλεοτίδιο ανήκει σε ένα μόνο κωδικόνιο.
 4. **Σχεδόν καθολικός:** Όλοι οι οργανισμοί έχουν τον ίδιο γενετικό κώδικα. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το mRNA από οποιονδήποτε οργανισμό μπορεί να μεταφραστεί σε εκχυλίσματα φυτικών, ζωικών ή βακτηριακών κυττάρων *in vitro* και να παράγει την ίδια πρωτεΐνη.
 5. **Εκφυλισμένος:** Με εξαίρεση δύο αμινοξέα (μεθειονίνη και τρυπτοφάνη) τα υπόλοιπα 18 κωδικοποιούνται από δύο μέχρι και έξι διαφορετικά κωδικόνια. Τα κωδικόνια που κωδικοποιούν το ίδιο αμινοξύ ονομάζονται **συνώνυμα**.
 6. **Έχει κωδικόνιο έναρξης (AUG = μεθειονίνη) και κωδικόνια λήξης (UAG, UGA, UAA).**
- **Κωδικόνιο**
 - **Συνώνυμα κωδικόνια**
 - **Πλαίσιο ανάγνωσης:** Η αλληλουχία βάσεων ενός γονιδίου και του mRNA του, που κωδικοποιεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, αρχίζει με το κωδικόνιο έναρξης και

ΚΕΦ.2: Αντιγραφή, έκφραση και ρύθμιση της γενετικής πληροφορίας
τελειώνει με το κωδικόνιο λήξης. Η διαδρομή με βήμα τριπλέτας από το κωδικόνιο έναρξης μέχρι το κωδικόνιο λήξης ορίζεται ως **πλαίσιο ανάγνωσης**.

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

- ❑ **Ριβοσώματα:** Τα οργανίδια αυτά ουσιαστικά είναι σύμπλοκα rRNA και πρωτεϊνών. Σ' αυτά επιτελείται η μετάφραση της πληροφορίας του mRNA σε πολυπεπτίδια. Δηλαδή εδώ επιτελείται η βιοσύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των πρωτεϊνών. Τα ριβοσώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θέση μετάφρασης για οποιοδήποτε mRNA. Αυτό εξηγεί γιατί τα βακτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργοστάσια παραγωγής ανθρώπινων και όχι μόνο πρωτεϊνών. Κάθε ριβόσωμα αποτελείται από μια **μικρή** και μια **μεγάλη υπομονάδα**.
- ❑ **tRNA:** Ειδικά μόρια RNA τα οποία μεταφέρουν τα απαραίτητα α-αμινοξέα για τη βιοσύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων στο ριβόσωμα. Κάθε μόριο tRNA έχει μια ειδική τριπλέτα νουκλεοτιδίων, το **αντικωδικόνιο**, με τη βοήθεια του οποίου προσδένεται, λόγω συμπληρωματικότητας, με το αντίστοιχο κωδικόνιο του mRNA. Επιπλέον κάθε μόριο tRNA διαθέτει μια ειδική θέση σύνδεσης με ένα συγκεκριμένο αμινοξύ.

Η πρωτεϊνοσύνθεση (μετάφραση) διακρίνεται σε 3 στάδια:

1. Έναρξη

- ❑ **Σύμπλοκο έναρξης:** Το σύμπλοκο που δημιουργείται μετά την πρόσδεση του mRNA στη μικρή υπομονάδα του ριβοσώματος και του tRNA που μεταφέρει τη μεθειονίνη (έναρξη).

2. Επιμήκυνση

3. Λήξη + Παράγοντας απελευθέρωσης στο σχήμα

- ❑ **Πολύσωμα:** Το σύμπλεγμα των ριβοσωμάτων με το mRNA. Μία αλυσίδα mRNA μπορεί να μεταφράζεται από πολλά ριβοσώματα ταυτόχρονα. Δηλαδή η μετάφραση είναι μια «οικονομική διαδικασία» αφού αρκούν 1 ή 2 αντίγραφα του γονιδίου για να παραχθούν μεγάλα ποσά πρωτεΐνης.

Να προσεχθεί το ότι η 5΄ αμετάφραστη περιοχή του mRNA στην οποία είχαμε αναφερθεί και προηγουμένως χρησιμεύει στη δέσμευση του mRNA με το rRNA της μικρής υπομονάδας του ριβοσώματος, ώστε να σχηματισθεί το σύμπλοκο έναρξης. Επίσης οι 2 υπομονάδες (μικρή και μεγάλη) του ριβοσώματος δεν είναι αρχικά ενωμένες, αλλά πρώτα σχηματίζεται το σύμπλοκο έναρξης και μετά δεσμεύεται σ' αυτό και η μεγάλη υπομονάδα. Τέλος να προσεχθεί ότι το mRNA, σε συνεργασία όμως με τα tRNA, είναι αυτό που καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στην πρωτοταγή δομή της νεοσυντιθέμενης πρωτεΐνης, ενώ το ριβόσωμα καταλύει το σχηματισμό των πεπτιδικών δεσμών και καθορίζει η ανάγνωση να γίνεται σύμφωνα με το **πλαίσιο ανάγνωσης**.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ: Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ

Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΕΚΦΡΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ

- ❑ **Κυτταρική διαφοροποίηση:** Στους πολυκύτταρους οργανισμούς παρατηρούμε ότι όλα τα σωματικά τους κύτταρα, αν και έχουν **το ίδιο γονιδίωμα**, εντούτοις είναι πλήρως διαφοροποιημένα. Αυτό οφείλεται στην **εκλεκτική έκφραση του γονιδιώματος** των κυττάρων αυτών. Δηλαδή το κύτταρο, ανάλογα με το ρόλο που θα διαδραματίσει, είναι ικανό να ρυθμίσει ποια γονίδιά του θα εκφραστούν και ποια όχι. Η ρύθμιση αυτή ειδικά στα ευκαρυωτικά κύτταρα επιτυγχάνεται σε πολλά επίπεδα. Τα προκαρυωτικά μπορούν επίσης να ρυθμίσουν την έκφραση των γονιδίων τους προσαρμόζόμενα στις συνθήκες του περιβάλλοντος (π.χ. προσφερόμενη τροφή, θερμοκρασία), αλλά εδώ δεν υπάρχει εξειδίκευση σε συγκεκριμένη λειτουργία, ούτε γενικότερα η πολυπλοκότητα μιας ευκαρυωτικής δομής.
- ❑ **Συνεχώς μεταγραφόμενα βακτηριακά γονίδια:** Ένα βακτηριακό κύτταρο *E. coli* έχει περισσότερα από 4000 γονίδια. Μερικά γονίδια μεταγράφονται συνεχώς και κωδικοποιούν πρωτεΐνες, που χρειάζονται για τις βασικές λειτουργίες του κυττάρου.
- ❑ **Επιλεκτικά μεταγραφόμενα βακτηριακά γονίδια:** Άλλα γονίδια μεταγράφονται μόνο όταν το κύτταρο αναπτύσσεται σε ειδικές περιβαλλοντικές συνθήκες, επειδή τα προϊόντα των γονιδίων αυτών είναι απαραίτητα για την επιβίωση του κυττάρου στις συνθήκες αυτές.

Η ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΤΟΥΣ ΠΡΟΚΑΡΥΩΤΙΚΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

- ❑ **Οπερόνιο:** Αποτελείται από μία ομάδα γονιδίων που βρίσκονται το ένα δίπλα στο άλλο και είναι όλα μαζί υπεύθυνα για την εκτέλεση κάποιου βιοχημικού κύκλου. Τα γονίδια αυτά ονομάζονται **δομικά**. Στο οπερόνιο, υπάρχουν και ρυθμιστικές αλληλουχίες μπροστά από τα δομικά γονίδια, τα οποία είναι κατά σειρά: **το ρυθμιστικό γονίδιο, ο υποκινητής και ο χειριστής (μόνο για το οπερόνιο της λακτόζης)**. Οι αλληλουχίες αυτές επιτυγχάνουν την κοινή ρύθμιση των γονιδίων του οπερονίου.
- ❑ **Οπερόνιο της λακτόζης:** Παράγει τα ένζυμα που διασπούν τη λακτόζη σε γλυκόζη και γαλακτόζη έτσι ώστε το κύτταρο να μπορέσει να χρησιμοποιήσει τη γλυκόζη ως πηγή άνθρακα και ενέργειας.
- ❑ **Δομικά γονίδια:** Τα γονίδια που περιέχουν την πληροφορία για την έκφραση των ενζύμων που απαρτίζουν το βιοχημικό κύκλο που ρυθμίζεται και εκφράζεται από το οπερόνιο.
- ❑ **Ρυθμιστικό γονίδιο:** Ουσιαστικά κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα (βλ. μεταγραφή) που μπορεί να λειτουργεί ως καταστολέας ή ως επαγωγέας της

ΚΕΦ.2: Αντιγραφή, έκφραση και ρύθμιση της γενετικής πληροφορίας μεταγραφής. Δηλαδή το προϊόν αυτού του γονιδίου μπορεί να εμποδίζει ή να προάγει τη σύνδεση της RNA πολυμεράσης στις αλληλουχίες του υποκινητή και του χειριστή. Το προϊόν αυτού του γονιδίου προσδένεται στην αλληλουχία του χειριστή.

- **Υποκινητής – Χειριστής:** Ρυθμιστικές αλληλουχίες του οπερονίου που προηγούνται των δομικών γονιδίων. Σ' αυτές δεσμεύονται οι διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες, καθώς και η RNA πολυμεράση ώστε η τελευταία να αρχίσει τη μεταγραφή των δομικών γονιδίων του οπερονίου. (βλ. μεταγραφή)

Στην περίπτωση του οπερονίου της λακτόζης το ρυθμιστικό γονίδιο παράγει μία **πρωτεΐνη καταστολέα** της μεταγραφής. Το γονίδιο αυτό μεταγράφεται συνεχώς και παράγει λίγα μόρια του καταστολέα. Αυτός ο καταστολέας, όταν δεν υπάρχει λακτόζη, δεσμεύεται ισχυρά στη θέση του χειριστή και εμποδίζει την RNA πολυμεράση να συνεχίσει τη μεταγραφή. Όταν όμως στο θρεπτικό υλικό υπάρχει λακτόζη ο ίδιος ο δισακχαρίτης προσδένεται στον καταστολέα και δεν του επιτρέπει να προσδεθεί στο χειριστή. Τότε η RNA πολυμεράση είναι ελεύθερη να αρχίσει τη μεταγραφή. Δηλαδή η λακτόζη λειτουργεί ως **επαγωγέας** της μεταγραφής των γονιδίων του οπερονίου.

Η ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

- **Καρκινικά κύτταρα:** Κύτταρα που έχουν χάσει τον έλεγχο της ρύθμισης του κύκλου τους και τη λειτουργικότητά τους. Αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις που συνέβησαν σε γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη γονιδιακή ρύθμιση.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΣΤΑ ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

1. **Μεταγραφικό επίπεδο.**
2. **Μεταμεταγραφικό επίπεδο.**
3. **Μεταφραστικό επίπεδο.**
4. **Μεταμεταφραστικό επίπεδο.**

3. ΙΟΙ

- ❑ **1883 Mayer – Μωσαϊκή του καπνού:** Ο πρώτος ιός που ανακαλύφθηκε.
- ❑ **Ivanowski:** Οι ιοί είναι πολύ μικρότεροι των βακτηρίων.
- ❑ Ο πολλαπλασιασμός των ιών γίνεται μόνο μέσα στα κύτταρα **ξενιστές**. Συνεπώς οι ιοί είναι **υποχρεωτικά κυτταρικά παράσιτα**.
- ❑ **1935 Stanley:** Απομόνωση του ιού της μωσαϊκής του καπνού. Ο ιός αυτός αποτελείται από RNA και πρωτεΐνες και είναι πολύ απλούστερος από τα βακτήρια.
- ❑ Το κύτταρο είναι η θεμελιώδης μονάδα της ζωής. Ο **ιός** δεν είναι τίποτα περισσότερο από νουκλεϊκό οξύ και πρωτεΐνες. Μόνο παρασιτώντας εις βάρος του ξενιστή του μπορεί να αναπαραχθεί (χαρακτηριστικότερη ιδιότητα του φαινομένου της ζωής).

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΙΩΝ

- Είναι υποχρεωτικά ενδοκυτταρικά παράσιτα. Χρησιμοποιούν τον ξενιστή τους για να πραγματοποιήσουν όλες τις βιολογικές λειτουργίες τους.
- Είναι μικρότεροι και από τα πιο μικρά βακτήρια και είναι ορατοί μόνο από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.
- Έχουν ένα τύπο μόνο νουκλεϊκών οξέων, είτε DNA είτε RNA, αλλά ποτέ και τα δύο. Το νουκλεϊκό οξύ του ιού υποχρεώνει το κύτταρο ξενιστή να το αναπαράγει με ακρίβεια, όπως ακριβώς κάνει και με το δικό του γονιδίωμα.
- Δεν ανιχνεύονται αμέσως μετά την είσοδό τους στο κύτταρο ξενιστή, επειδή μεσολαβεί κάποιο χρονικό διάστημα κατά το οποίο αντιγράφεται το γενετικό τους υλικό και αναπαράγονται οι πρωτεΐνες τους. Η φάση αυτή τελειώνει όταν συγκροτηθούν οι νέοι ιοί.

ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΙΩΝ

- ❑ **Καψίδιο:** Είναι ένα πρωτεϊνικό περίβλημα, ποικίλου σχήματος, που περιέχει το νουκλεϊκό οξύ του ιού. Αποτελείται από πολλές υπομονάδες οι οποίες είναι μόρια της ίδιας πρωτεΐνης.
- ❑ **Νουκλεϊκό οξύ:** Στους ιούς μπορεί να είναι είτε DNA είτε RNA, μονόκλωνο ή δίκλωνο ανάλογα με το είδος του ιού.
- ❑ **Μεμβρανώδης φάκελος:** Περιβάλλει το καψίδιο μερικών ζωικών ιών. Αποτελείται από υλικό τόσο του κυττάρου ξενιστή όσο και του ιού.

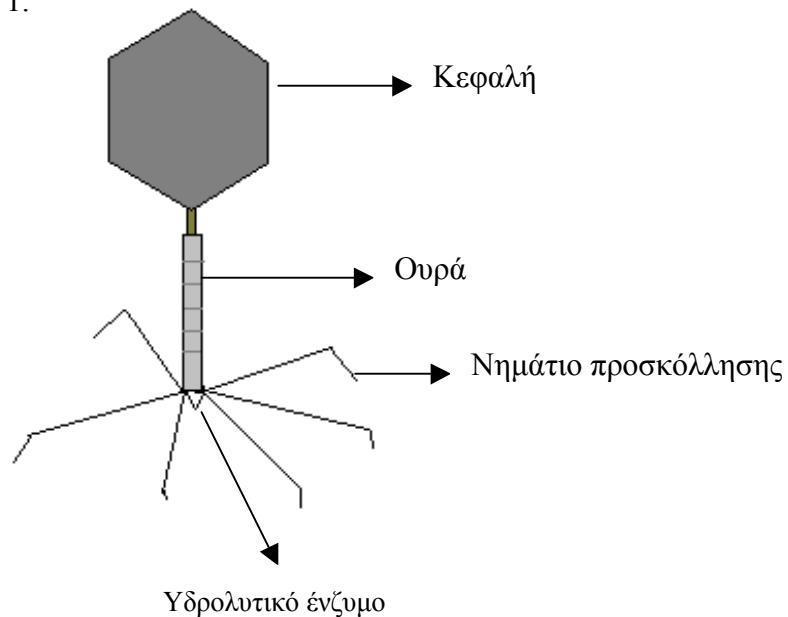
ΕΙΔΗ ΙΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΕΙΔΟΣ ΤΩΝ ΞΕΝΙΣΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΣΒΑΛΛΟΥΝ

1. **Βακτηριοφάγοι ή φάγοι:** ιοί βακτηρίων
2. **Ιοί των φυτών**
3. **Ιοί των ζώων**

ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΟΦΑΓΩΝ

Το καψίδιο ενός βακτηριοφάγου εξωτερικά διακρίνεται σε **κεφαλή** και **ουρά** η οποία καταλήγει σε **νημάτια προσκόλλησης**. Το γενετικό του υλικό περιέχεται στην κεφαλή, ενώ στην ουρά υπάρχει ένα ένζυμο που υδρολύει το κυτταρικό τοίχωμα του βακτηρίου που προσβάλλει.

Σχήμα 1.



- ❑ **Λύση:** Η διάσπαση του βακτηριακού κυττάρου από τους φάγους. (Σημ.: η λύση σαν όρος χρησιμοποιείται γενικότερα στην καταστροφή των κυττάρων.)
- ❑ **Λυτικός κύκλος:** Ο ιός χρησιμοποιεί το βακτήριο για τον πολλαπλασιασμό του και στη συνέχεια προκαλεί τη λύση του για να ελευθερωθούν τα νέα **ιοσώματα**.
- ❑ **Λυσιγονικός κύκλος:** Το γενετικό υλικό του ιού (DNA) ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό του βακτηρίου, συνεπώς διπλασιάζεται μαζί με το βακτήριο. Σ' αυτήν την κατάσταση ο βακτηριακός ιός λέγεται **προφάγος**. Μια πρώτη συνέπεια της λυσιγονίας είναι η δημιουργία ενός ολόκληρου πληθυσμού (κλώνου) μολυσμένων βακτηρίων τα οποία περιέχουν στο γενετικό τους υλικό το γενετικό υλικό του ιού. Κάτω από ορισμένες συνθήκες (π.χ. υπερϊώδη ακτινοβολία) το γενετικό υλικό του ιού μπορεί να αποκοπεί από το βακτηριακό DNA και να αναγκάσει τον ξενιστή του να εκφράσει τα γονίδια του λυτικού κύκλου. Κατά την αποκοπή αυτή το γενετικό

υλικό του ιού μπορεί να παραμείνει ενωμένο με ένα μικρό κομμάτι από το DNA του ξενιστή του, με αποτέλεσμα τα νέα ιοσώματα να μεταφέρουν και βακτηριακό DNA. Έτσι μια δεύτερη συνέπεια του φαινομένου αυτού είναι η **μεταβίβαση μέσω ιών**. Δηλαδή όταν θα γίνει η νέα λυσιγονία ο ιός θα μεταφέρει μαζί του και το τμήμα του βακτηριακού DNA στο νέο βακτήριο που προσβάλλει. Έτσι με αυτόν τον έμμεσο τρόπο έχουμε ένα παραφυλετικό φαινόμενο μεταξύ των λυσιγονικών βακτηρίων.

ΙΟΙ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

- ❑ **DNA και RNA ιοί**
- ❑ **Μεμβρανώδης φάκελος:** Αποτελείται από την κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή και στην επιφάνειά του έχει ικές γλυκοπρωτεΐνες. Είναι σημαντικός για την αναγνώριση και την αρχική προσκόλληση στο κύτταρο ξενιστή.
- ❑ **Ρετροϊοί:** RNA ιοί οι οποίοι προκαλούν **καρκίνο** στα ζώα και στον άνθρωπο. Οι ιοί αυτοί έχουν ένα ένζυμο, την **αντίστροφη μεταγραφάση**, που μπορεί να συνθέσει DNA χρησιμοποιώντας το RNA του ιού. Η είσοδος του ιού στο κύτταρο γίνεται με ενδοκύττωση, δηλαδή ο μεμβρανώδης φάκελος συγχωνεύεται με την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή με αποτέλεσμα το καψίδιο του ιού να εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα. Εκεί το καψίδιο του ιού υδρολύεται από ένζυμα του κυττάρου και έτσι ελευθερώνεται το γενετικό υλικό του ιού (RNA). Στη συνέχεια η αντίστροφη μεταγραφάση χρησιμοποιεί το RNA του ιού ως καλούπι για τη σύνθεση ενός συμπληρωματικού κλώνου DNA με συνέπεια τη δημιουργία ενός υβριδίου DNA – RNA. Το RNA διασπάται με ειδικό ένζυμο και με καλούπι το DNA παράγεται η δεύτερη αλυσίδα του DNA. Το δίκλωνο αυτό DNA ενσωματώνεται σε κάποιο σημείο του γονιδιώματος του κυττάρου ξενιστή και μεταγράφεται σε mRNA, το οποίο λειτουργεί αφ' ενός μεν ως ικό mRNA και συνθέτει τις ικές πρωτεΐνες και αφ' ετέρου αποτελεί το γενετικό υλικό ενός νέου ιού. Στους ρετροϊούς ανήκει και ο **ιός του AIDS**. Ο ιός αυτός καταστρέφει τα T – λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα ο οργανισμός να γίνεται ιδιαίτερα ευαίσθητος σε διάφορες μολύνσεις.
- ❑ **Ιοί με δίκλωνο DNA: ιός έρπητα** – οι ιοί αυτοί εμφανίζουν και λυτικό και λυσιγονικό κύκλο.
- ❑ Η λύση των κυττάρων από τους ιούς των ζώων μπορεί να προκληθεί από απελευθέρωση των υδρολυτικών ενζύμων των λυσοσωμάτων.

ΙΟΙ ΦΥΤΩΝ ΙΟΕΙΔΗ

- ❑ **Κυρίως RNA ιοί.**
- ❑ **Ιοειδή:** Είναι μικρά κυκλικά μόρια γυμνού μονόκλωνου RNA, μήκους μερικών εκατοντάδων μόνο βάσεων. Προκαλούν καταστροφικές ασθένειες στα φυτά. Δεν έχουν γονίδια, αλλά απορυθμίζουν τη λειτουργία του φυτικού κυττάρου. Αντιγράφονται από την RNA πολυμεράση του κυττάρου.

Τέλος στον αντίποδα των ιοειδών βρίσκονται τα **prions**, γιατί είναι μολυσματικά σωματίδια που αποτελούνται μόνο από πρωτεΐνες και προσβάλλουν τα ζώα. Προκαλούν τις σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες.

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ DNA

- ❑ **1953 Watson και Crick (Wilkins και Fraklin):** Θεωρία διπλής έλικας του DNA (βλ. κεφ.1).
- ❑ Χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα ένζυμα μπορούμε να αναπαράγουμε όλες τις διαδικασίες του **κεντρικού δόγματος της βιολογίας** in vitro.
- ❑ **Τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA:** Στηρίζεται στην απομόνωση και τη χρήση **περιοριστικών ενδονουκλεασών**, δηλαδή ενζύμων που κόβουν το DNA σε κομμάτια με συγκεκριμένη αλληλουχία βάσεων, καθώς και ειδικών **φορέων** που μεταφέρουν το DNA από κύτταρο σε κύτταρο (DNA φάγων, πλασμίδιο βλ. κεφ. 1, 3). Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA βοηθά στην έρευνα, αλλά και στην τροποποίηση του γενετικού υλικού των οργανισμών. Η εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας συνίσταται στην παραγωγή σειράς προϊόντων και στη δημιουργία φυτών και ζώων με «βελτιωμένες» ιδιότητες.
- ❑ **Ανασυνδυασμένο μόριο DNA:** Τεχνητό in vitro μόριο DNA το οποίο περιέχει γονίδια από δύο ή και περισσότερους οργανισμούς. Το DNA αυτό μπορεί να ενσωματωθεί στο γενετικό υλικό ενός βακτηρίου ή ενός ευκαρυωτικού κυττάρου. Τα **γενετικά τροποποιημένα** βακτήρια ή ευκαρυωτικά κύτταρα μπορούν να ζουν και να αναπαράγονται κληρονομώντας στους απογόνους τους τις καινούργιες ιδιότητες.
- ❑ **Γενετική μηχανική:** Είναι οι τεχνικές με τις οποίες ο άνθρωπος επεμβαίνει στο γενετικό υλικό. Η γενετική μηχανική βοήθησε **στην κατανόηση της ζωής και της εξέλιξης πάνω στη γη, καθώς και στη βελτίωση της υγείας και του τρόπου διαβίωσης του ανθρώπου (Ιατρική, γεωργία, κτηνοτροφία).**

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΥ DNA

Περιλαμβάνει όλες τις τεχνικές που οδηγούν σε μεταφορά του γενετικού υλικού από τον έναν οργανισμό στον άλλο. Τα στάδια αυτής της διαδικασίας είναι τα εξής:

1. Κατασκευή του ανασυνδυασμένου DNA.

- **Φορέας κλωνοποίησης:** Ανεξάρτητος διπλασιασμός μέσα στο κύτταρο ξενιστή.
- **Ανασυνδυασμένο DNA**

2. Μεταφορά του ανασυνδυασμένου μορίου DNA σε ένα κύτταρο ξενιστή.

- **Μετασχηματισμός** (βλ. κεφ. 1)

3. Επιλογή και απομόνωση των κυττάρων ξενιστών. (βλ. γονιδιωματική βιβλιοθήκη)

4. Επιλογή ενός βακτηριακού κλώνου που περιέχει το επιθυμητό τμήμα DNA.

□ **Κλώνος** (Μόρια, κύτταρα, οργανισμοί).

ΜΙΑ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΟΛΟ ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ ΕΝΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ

- **Περιοριστικές ενδονουκλεάσες:** Παράγονται από τα βακτήρια και ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι να τα προστατεύουν από την εισβολή ξένου DNA. Αναγνωρίζουν ειδικές αλληλουχίες δίκλωνου DNA μήκους 4 – 8 νουκλεοτιδίων και κόβουν τη δίκλωνη αλυσίδα μέσα σε αυτές ώστε να δημιουργηθούν **κολλώδη άκρα**. Π.χ. **EcoRI** (βλ. και γενικά). Η αλληλουχία που αναγνωρίζει μια ενδονουκλεάση όπως η EcoRI υπάρχει πολλές φορές μέσα στο γονιδίωμα των διαφόρων οργανισμών. Έτσι το γονιδίωμα ενός ανώτερου ευκαρυωτικού οργανισμού μπορεί να κοπεί σε χιλιάδες κομμάτια με την περιοριστική αυτή ενδονουκλεάση. Να σημειωθεί ότι κομμάτια DNA που έχουν κοπεί με την ίδια ενδονουκλεάση έχουν τα ίδια κολλώδη άκρα με αποτέλεσμα να μπορούν να ενωθούν σε ένα ενιαίο ανασυνδυασμένο μόριο λόγω του **κανόνα της συμπληρωματικότητας** (βλ. κεφ. 1, 2).
- **Φορέας κλωνοποίησης: Πλασμίδιο ή βακτηριοφάγος:** Η αλληλουχία που αναγνωρίζεται και κόβεται από το περιοριστικό ένζυμο υπάρχει μία φορά στο φορέα. Μετά το κόψιμο τα κολλώδη άκρα του φορέα θα ενωθούν με τα κολλώδη άκρα του τμήματος DNA που μας ενδιαφέρει. Η **δεσμάση** μεσολαβεί για το σχηματισμό των φωσφοδιεστερικών δεσμών των τμημάτων που ενώθηκαν (βλ. κεφ. 2). Η παραπάνω διαδικασία δεν συμβαίνει πάντα. Είναι δυνατό λόγω του κανόνα της συμπληρωματικότητας να ξανακλείσει ο κυκλικός φορέας, ή να ενωθούν μεταξύ τους τα γονίδια που κανονικά θέλαμε να εισάγουμε στο φορέα.
- **Μετασχηματισμός:** Εισαγωγή του ανασυνδυασμένου φορέα στα βακτήρια. Χρησιμοποιούμε συνήθως βακτήρια που δεν έχουν δικό τους πλασμίδιο, οπότε είναι ευαίσθητα στα αντιβιοτικά (βλ. κεφ. 1). Όσα από αυτά προσλάβουν τελικά το ανασυνδυασμένο πλασμίδιο, θα μπορούν να αναπτυχθούν παρουσία του αντιβιοτικού για το οποίο έχουν ανθεκτικότητα, οπότε θα μπορέσουμε να τα απομονώσουμε από τα υπόλοιπα του πληθυσμού.
- **Κλωνοποίηση** των μετασχηματισμένων βακτηρίων.

ΚΕΦ.4: Τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA

- ❑ **Γονιδιωματική βιβλιοθήκη:** Το σύνολο των βακτηριακών κλώνων που περιέχει το συνολικό DNA του οργανισμού δότη.
- ❑ Για να γίνει επιλογή, από τη γονιδιωματική βιβλιοθήκη, ενός κλώνου που έχει ένα επιθυμητό γονίδιο χρησιμοποιούνται ειδικοί **ανιχνευτές**.

Τα πλασμίδια είναι οι συνηθέστεροι φορείς επειδή η κλωνοποίηση με αυτά είναι σχετικά απλή **ειδικά αν τα κομμάτια του γονιδιώματος που θα ενσωματωθούν σε αυτά είναι μικρά**. Ένας άλλος φορέας που χρησιμοποιείται ευρύτατα γιατί μπορεί να ενσωματώσει μεγαλύτερα κομμάτια ξένου DNA, είναι ο **βακτηριοφάγος λ**.

ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ mRNA: ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ cDNA ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ

- ❑ **Αντίστροφη μεταγραφάση**
- ❑ **cDNA βιβλιοθήκη:** Εάν θέλουμε να κλωνοποιήσουμε τα γονίδια που εκφράζονται σε κάποιο διαφοροποιημένο κύτταρο ενός πολυκύτταρου οργανισμού, τότε δεν χρειαζόμαστε όλο το γονιδίωμα του κυττάρου, γιατί είναι γνωστό ότι τα διαφοροποιημένα κύτταρα ενός οργανισμού εκφράζουν εκλεκτικά τα γονίδια τους. Τα γονίδια που εκφράζονται προφανώς πρέπει πρώτα να μεταγραφούν. Αρκεί λοιπόν να απομονώσουμε όλα τα mRNA ενός τέτοιου κυττάρου, να τα μετατρέψουμε σε δίκλωνο DNA και στη συνέχεια να τα κλωνοποιήσουμε. Επιπρόσθετα με αυτό τον τρόπο μπορούμε να κλωνοποιήσουμε μόνο τα **εξώνια** αυτών των γονιδίων, αφού τα ώριμα mRNA δεν έχουν **εσώνια** (βλ. κεφ 2).
- ❑ **Διαδικασία δημιουργίας cDNA βιβλιοθήκης**

Η ΥΒΡΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΝΟΥΚΛΕΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΛΩΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗΣ Η cDNA ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ

- ❑ **Αποδιάταξη** δίκλωνου DNA σε μονόκλωνο: Γίνεται με αύξηση της θερμοκρασίας ή τη χρησιμοποίηση κατάλληλων χημικών.
- ❑ **Υβριδοποίηση:** Επαναδιάταξη (σύνδεση) συμπληρωματικών μονόκλωνων αλυσίδων DNA ή DNA – RNA.

Η ιδιότητα αυτή των νουκλεϊκών οξέων είναι πολύ σημαντική γιατί χρησιμοποιείται για την απομόνωση (ψάρεμα) μιας επιθυμητής αλληλουχίας DNA από μία γονιδιωματική βιβλιοθήκη. Συγκεκριμένα αν έχουμε ένα γνωστό μόριο DNA μπορούμε να το χρησιμοποιήσουμε για να «ψαρέψουμε» το **συμπληρωματικό** (προσοχή στις εφαρμογές του κανόνα της συμπληρωματικότητας) του όταν το τελευταίο βρίσκεται μέσα σε χιλιάδες άλλα κομμάτια. Ο ανιχνευτής πρέπει να είναι πάντα ιχνηθετημένος ώστε μετά να μπορέσουμε να τον ξεχωρίσουμε και να τον απομονώσουμε.

Η ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (PCR) ΕΠΙΤΡΕΠΕΙ ΤΟΝ ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟ ΤΟΥ DNA

- **Μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης ή PCR (Polymerase Chain Reaction):** Η μέθοδος αυτή μας επιτρέπει να αντιγράψουμε επιλεκτικά *in vitro*, εκατομύρια φορές, ειδικές αλληλουχίες από σύνθετο μίγμα μορίων DNA, χωρίς τη μεσολάβηση ζωντανού κυττάρου, δηλαδή χωρίς την επίπονη διαδικασία της κλωνοποίησης. Η δημιουργία πολλών αντιγράφων είναι απαραίτητη προϋπόθεση τόσο για τη μελέτη ου συγκεκριμένου γονιδίου όσο και για την παραγωγή της πρωτεΐνης που αυτό κωδικοποιεί.

5. ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Οι παρακάτω έννοιες προέκυψαν από τα πειράματα του Mendel. Για την σωστή όμως κατανόηση του κεφαλαίου αναφέρονται πριν από τα πειράματα.

- ❑ **Διπλοειδείς οργανισμοί:** Οι οργανισμοί που έχουν όλα τους τα χρωμοσώματα σε ζεύγη ομολόγων. Δηλαδή κάθε **γενετική θέση** που εκφράζει ένα συγκεκριμένο χαρακτήρα υπάρχει δύο φορές.
- ❑ **Ομόλογα χρωμοσώματα:** Ίδια μορφολογία και ίδιες γενετικές θέσεις στις ίδιες ακριβώς θέσεις πάνω τους.
- ❑ **Γενετική θέση:** Ένα τμήμα ενός χρωμοσώματος που περιέχει ένα μόνο γονίδιο, άρα και εκφράζει ένα συγκεκριμένο χαρακτήρα.
- ❑ **Αλληλόμορφα γονίδια:** Είναι γονίδια που βρίσκονται στην ίδια γενετική θέση, αλλά εκφράζουν με διαφορετικό τρόπο ένα συγκεκριμένο χαρακτήρα.

Μέχρι τώρα μπορεί να συμπεράνει κανείς, ότι αφού στους διπλοειδείς οργανισμούς κάθε γενετική θέση υπάρχει εις διπλούν, τότε το τελικό γνώρισμα ενός χαρακτήρα θα είναι αποτέλεσμα της συνεργασίας δύο αλληλομόρφων. Αυτά είναι οι δύο παράγοντες που καθορίζουν κάθε κληρονομικό χαρακτήρα σύμφωνα με τα συμπεράσματα του Mendel.

- ❑ **Ομόζυγο άτομο ή αμιγές:** Ένα άτομο το οποίο έχει ίδια αλληλόμορφα για μια συγκεκριμένη ιδιότητα.
- ❑ **Ετερόζυγο άτομο:** Ένα άτομο το οποίο έχει διαφορετικά αλληλόμορφα για μια συγκεκριμένη ιδιότητα.

Πρέπει επίσης να διευκρινιστεί ότι όταν λέμε **χαρακτήρα** εννοούμε μια γενική ιδιότητα όπως π.χ. χρώμα μαλλιών. Αν όμως μιλάμε για το **χαρακτηριστικό ενός χαρακτήρα**, τότε περιγράφουμε το συγκεκριμένο γνώρισμα π.χ. καστανό χρώμα μαλλιών.

- ❑ **Gregor Mendel 19ος αιώνας Brno Τσεχίας:** Αυστριακός μοναχός που πρώτος μελέτησε με επιστημονικό τρόπο την κληρονομικότητα και δικαίως θεωρείται ο πατέρας της γενετικής. Διεξήγαγε τα πειράματά του στο μοσχομπίζελο (*Pisum sativum*). Η επιτυχία των πειραμάτων του Mendel στηρίχτηκε στα παρακάτω:
 - Μελέτησε **μία ή δύο ξεχωριστές ιδιότητες κάθε φορά** και όχι το σύνολο των ιδιοτήτων του φυτού. Π.χ. χρώμα ανθέων ύψος φυτού.
 - Χρησιμοποίησε **αμιγή (καθαρά) στελέχη** για τη συγκεκριμένη ιδιότητα που μελετούσε, δηλαδή στελέχη τα οποία μετά την αυτογονιμοποίηση θα παρουσίαζαν για πολλές γενιές την ίδια ιδιότητα (π.χ. ψηλό φυτό, ιώδες άνθος).

ΚΕΦ.5: Μενδελική Κληρονομικότητα

- Ανέλυσε τα αποτελέσματά του **στατιστικά**, δηλαδή μετρούσε τους απογόνους των ατόμων τα οποία είχαν μια συγκεκριμένη ιδιότητα και στη συνέχεια υπολόγιζε τις συχνότητες εμφάνισής τους.

Το μοσχομπίζελο επιλέχτηκε πολύ προσεχτικά από τον Μέντελ διότι έχει τα εξής πλεονεκτήματα: Αναπτύσσεται πολύ εύκολα και εμφανίζει μεγάλη ποικιλότητα σε πολλούς χαρακτήρες. Επίσης το μοσχομπίζελο παρέχει τη δυνατότητα τεχνητής γονιμοποίησης, πέρα από την αυτογονιμοποίηση, η οποία συμβαίνει φυσιολογικά. Επιπλέον το μοσχομπίζελο δίνει μεγάλο αριθμό απογόνων και παρέχει τη δυνατότητα στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων. *Το γεγονός ότι τα άτομα του μοσχομπίζελου μπορούν και αυτογονιμοποιούνται είναι πολύ σημαντικό διότι έτσι μπορεί να δημιουργήσει κανείς αμιγή στελέχη για ένα συγκεκριμένο χαρακτήρα. Ουσιαστικά για να διαπιστώσουμε ότι ένα στέλεχος είναι αμιγές για ένα γνώρισμα πρέπει αυτό να μας δώσει μετά από πολλές γενιές που προέρχονται από αυτογονιμοποίηση το ίδιο ακριβώς γνώρισμα.*

Είναι πολύ σημαντικό να μπορέσουμε να απομονώσουμε αμιγή στελέχη ως προς ένα γνώρισμα το οποίο ρυθμίζεται από μία γενετική θέση. Σκεφτείτε ότι για να μελετήσουμε τον τρόπο κληρονομικότητας αυτών των γνωρισμάτων, αρκεί να διασταυρώσουμε διαφορετικά αμιγή στελέχη ως προς τον ίδιο χαρακτήρα, ώστε να δούμε τι θα μας δώσει η μίξη διαφορετικών γνωρισμάτων που αφορούν όμως το ίδιο χαρακτηριστικό.

Ο ΠΡΩΤΟΣ ΝΟΜΟΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΕΝΟΣ ΓΟΝΙΔΙΟΥ – ΝΟΜΟΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

- **Αλληλόμορφα γονίδια**
- **Ομόζυγα – ετερόζυγα άτομα**
- **Επικρατές – υπολειπόμενο αλληλόμορφο:** Σε ετερόζυγα άτομα όταν η έκφραση του ενός αλληλομόρφου καλύπτει το άλλο αλληλόμορφο, τότε αυτό που εκφράζεται λέγεται **επικρατές**, ενώ αυτό που καλύπτεται λέγεται υπολειπόμενο. **Συνήθως το επικρατές συμβολίζεται με κεφαλαίο γράμμα, ενώ το υπολειπόμενο με μικρό. Κατά κανόνα για το συμβολισμό χρησιμοποιείται το πρώτο γράμμα του επικρατούς χαρακτήρα. Πάντως καλό είναι να χρησιμοποιείτε γράμματα που το κεφαλαίο γράμμα είναι σαφώς διαφορετικό από το αντίστοιχο μικρό του, έτσι ώστε να είναι ευδιάκριτα. Π.χ. Α και α. Τα ομόζυγα άτομα θα συμβολίζονται με ΑΑ και αα, ενώ τα ετερόζυγα Αα.**

Άλλοι συμβολισμοί: **P: πατρική γενιά, F₁: πρώτη θυγατρική γενιά, F₂: δεύτερη θυγατρική γενιά.**

- **Γονότυπος:** Αναφέρεται στο σύνολο των αλληλομόρφων γονιδίων ενός οργανισμού.
- **Φαινότυπος:** Αφορά το σύνολο των χαρακτήρων οι οποίοι αποτελούν την έκφραση του γονότυπου ενός οργανισμού, όπως είναι η εξωτερική εμφάνιση και η βιοχημική σύσταση.

Πρώτος νόμος του Mendel: Οι απόγονοι προκύπτουν από τον τυχαίο συνδυασμό των γαμετών. Η κατανομή των αλληλομόρφων στους γαμέτες και ο τυχαίος ανασυνδυασμός τους αποτελεί τον πρώτο νόμο του Mendel.

Στην πραγματικότητα ο πρώτος νόμος του Mendel απορτίζεται από δύο νόμους:

- **Νόμος της ομοιομορφίας:** Τα άτομα της F_1 γενιάς, που προκύπτουν από τη διασταύρωση δύο ατόμων αμιγών φυλών που διαφέρουν κατά μία ιδιότητα, είναι ομοιομορφα μεταξύ τους.
- **Νόμος του διαχωρισμού:** Όταν τα άτομα της F_1 διασταυρωθούν μεταξύ τους, τότε διαχωρίζουν στους απογόνους τους τις ιδιότητες των γονέων τους σύμφωνα με ορισμένες αριθμητικές αναλογίες.

ΝΟΜΟΙ ΤΟΥ MENDEL ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ

- ❑ **Διασταυρώσεις μονοϋβριδισμού:** Οι διασταυρώσεις στις οποίες μελετάται ο τρόπος κληρονόμησης ενός χαρακτήρα.
- ❑ **Διασταύρωση ελέγχου:** Η διασταύρωση ενός ατόμου άγνωστου γονότυπου με ένα άτομο ομόζυγο για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο γονίδιο. Δηλαδή το ομόζυγο για το υπολειπόμενο γονίδιο άτομο, έχει έναν πιθανό γονότυπο που καθορίζει και το φαινότυπό του. Από τις φαινοτυπικές αναλογίες των απογόνων θα προκύψει ποιος είναι ο σωστός γονότυπος για το άτομο που μελετάμε.
- ❑ **Τετράγωνο του Punnett**

Ο ΔΕΥΤΕΡΟΣ ΝΟΜΟΣ ΤΟΥ MENDEL ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΔΥΟ ΓΟΝΙΔΙΩΝ - ΝΟΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

- ❑ **Δεύτερος νόμος του Mendel - Νόμος της ανεξάρτητης μεταβίβασης των γονιδίων:** Το γονίδιο που ελέγχει ένα χαρακτήρα δεν επηρεάζει τη μεταβίβαση του γονιδίου που ελέγχει έναν άλλο χαρακτήρα. Ο παραπάνω νόμος ισχύει εφόσον τα γονίδια αυτά είναι ανεξάρτητα, δηλαδή ανήκουν σε διαφορετικά ζεύγη ομολόγων χρωμοσωμάτων, ή πιο απλά μπορούμε να πούμε ότι ανήκουν σε διαφορετικό χρωμόσωμα.

Σήμερα πάντως είναι γνωστό ότι τα οχήματα μεταφοράς των γονιδίων και στους δύο τύπους κυτταρικών διαιρέσεων είναι τα χρωμοσώματα. Κάθε χρωμόσωμα έχει πολλά γονίδια. Αυτό σημαίνει ότι τα γονίδια που βρίσκονται πάνω στο ίδιο χρωμόσωμα μεταφέρονται όλα μαζί, σαν «πακέτο» γονιδίων στο «όχημα μεταφοράς» που λέγεται χρωμόσωμα. Έτσι τα γονίδια που βρίσκονται σε γενετικές θέσεις που βρίσκονται πάνω στο ίδιο χρωμόσωμα δεν είναι ανεξάρτητα το ένα από το άλλο, άλλα μεταβιβάζονται μαζί, αφού ανήκουν στο ίδιο χρωμόσωμα. Τέτοια γονίδια ονομάζονται **συνδεδεμένα**.

- ❑ **Διασταυρώσεις διυβριδισμού:** Διασταυρώσεις στις οποίες μελετάται ο τρόπος κληρονόμησης δύο χαρακτήρων.

ΟΤΑΝ Η ΓΟΝΙΑΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΕΙ ΤΙΣ ΑΝΑΛΟΓΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΟΜΟΥΣ ΤΟΥ MENDEL

- ❑ **Ατελώς επικρατή γονίδια:** Ο φαινότυπος των ετερόζυγων ατόμων είναι ενδιάμεσος μεταξύ των ομόζυγων. Π.χ. χρώμα ανθέων στο *Antirrhinum* (σκυλάκι). *Πρέπει να προσεχθεί η περίπτωση ενδιάμεσου γνωρισματος να οφείλεται σε τρίτο αλληλόμορφο και όχι σε ισοεπικράτεια των δύο υπαρχόντων αλληλομόρφων.*
- ❑ **Συνεπικρατή γονίδια:** Είναι τα γονίδια που εμφανίζονται αμφότερα στο φαινότυπο των ετερόζυγων ατόμων. Π.χ. τύπος ομάδων αίματος ABO στον άνθρωπο. Συγκεκριμένα τα γονίδια I^A , I^B είναι συνεπικρατή, αφού το κάθε ένα από αυτά κωδικοποιεί τον αντίστοιχο τύπο αντιγόνου, δηλαδή τον A και τον B αντίστοιχα. Το γονίδιο i ή I^0 είναι υπολειπόμενο έναντι των άλλων δύο γονιδίων, αφού δεν εκφράζει κανέναν τύπο αντιγόνου.
- ❑ **Θνησιγόνα αλληλόμορφα:** Αλληλόμορφα που προκαλούν πρόωρο θάνατο. *Τα θνησιγόνα αλληλόμορφα για να προκαλέσουν το θάνατο πρέπει να βρίσκονται σε ομοζυγωτία. Ένα ετερόζυγο άτομο επιζεί, με αποτέλεσμα να θεωρούμε τα θνησιγόνα υπολειπόμενα αλληλόμορφα. Στην πραγματικότητα όμως άτομο ετερόζυγο για το θνησιγόνο αλληλόμορφο, παρουσιάζει κάποια τροποποιημένα χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα το γονίδιο της βραχυφαλαγγίας σε ομόζυγη κατάσταση είναι θνησιγόνο, ενώ στα ετερόζυγα άτομα προκαλεί κοντά δάκτυλα χεριών και ποδιών.*
- ❑ **Πολλαπλά αλληλόμορφα:** Όταν στον πληθυσμό ενός είδους υπάρχουν τρία ή περισσότερα αλληλόμορφα για μία γενετική θέση, τότε αυτά ονομάζονται πολλαπλά αλληλόμορφα. Π.χ. β-θαλασσαιμίες, ομάδες αίματος του συστήματος ABO.

ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ Η ΜΕΝΔΕΛΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

- ❑ **Τύπος κληρονομικότητας:** Τρόπος μεταβίβασης των κληρονομικών χαρακτήρων από γενιά σε γενιά.
- ❑ **Μονογονιδιακοί χαρακτήρες – ασθένειες:** Χαρακτήρες που καθορίζονται από αλληλόμορφα ενός μόνο γονιδίου. Τέτοιοι χαρακτήρες στον άνθρωπο υπακούουν στο Μενδελικό τύπο κληρονομικότητας.

Η μελέτη του τρόπου κληρονόμησης των διαφόρων χαρακτήρων γίνεται στα άτομα μεγάλων οικογενειών. Όσο περισσότερα άτομα μπορούν να μελετηθούν σε μια οικογένεια τόσο ευκολότερο είναι να καθοριστεί ο τύπος κληρονομικότητας.

ΤΑ ΓΕΝΕΑΛΟΓΙΚΑ ΔΕΝΔΡΑ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

- ❑ **Γενεαλογικό δένδρο:** Είναι η διαγραμματική απεικόνιση των μελών μιας οικογένειας για πολλές γενιές, στην οποία αναπαριστώνται οι γάμοι, η σειρά

ΚΕΦ.5: Μενδελική Κληρονομικότητα

των γεννήσεων, το φύλο των ατόμων και ο φαινότυπός τους σε σχέση με κάποιο συγκεκριμένο χαρακτήρα.

- ❑ **Σύμβολα γενεαλογικού δέντρου.**

ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

- ❑ **Οικογενής υπερχοληστερολαιμία**
- ❑ **Μετάλλαξη** (βλ. μεταλλάξεις 6^ο κεφ.)

Αυτοσωμικός τύπος κληρονομικότητας σημαίνει ότι τα γονίδια που εκφράζουν το συγκεκριμένο χαρακτήρα βρίσκονται πάνω σε **αυτοσωμικά χρωμοσώματα ή αυτοσώματα** (βλ. 1^ο κεφ.). Ο συγκεκριμένος τύπος κληρονομικότητας δεν επηρεάζεται συνήθως από το φύλο των απογόνων (με εξαίρεση τα φυλοεπηρεαζόμενα γονίδια). Εφόσον μιλάμε για ασθένειες, μία ασθένεια που οφείλεται σε αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο, εμφανίζεται στα ομόζυγα για το γονίδιο αυτό, αλλά και στα ετερόζυγα άτομα. Δηλαδή αρκεί το παθολογικό γονίδιο να περάσει έστω και μία φορά για να παρατηρήσουμε κληρονόμηση της ασθένειας στις επόμενες γενιές. Αφού λοιπόν μία τέτοια νόσος περνά εύκολα από γενιά σε γενιά τότε λέμε ότι η νόσος αυτή παρουσιάζει κατακόρυφη εξάπλωση στο γενεαλογικό δέντρο. Έτσι μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι αυτού του είδους οι ασθένειες εμφανίζονται αρκετά συχνά στον πληθυσμό μια και αρκεί ένα παθολογικό γονίδιο για να εκφραστούν. Τέλος είναι αδύνατο άτομο που νοσεί να έχει και τους δύο γονείς του υγιείς, αφού πρέπει να υπάρχει οπωσδήποτε ένα παθολογικό γονίδιο σε έναν από τους δύο γονείς. Όποιος γονέας έχει έστω και σε ετερόζυγη κατάσταση το παθολογικό γονίδιο θα είναι αυτός που θα νοσεί, ενώ υγιής είναι ο γονέας που έχει το υπολειπόμενο φυσιολογικό γονίδιο σε ομοζυγωτία.

ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

- ❑ **Δρεπανοκυτταρική αναιμία, β-θαλασσαιμία, κυστική ίνωση**

Μία ασθένεια που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, εμφανίζεται μόνο σε ομόζυγα για το παθολογικό γονίδιο άτομα. Έτσι οι περιπτώσεις ατόμων που νοσούν είναι λιγότερες. Παρόλο που στα γενεαλογικά δέντρα δεν παρατηρείται η κατακόρυφη εξάπλωση που εμφανίζεται στην προηγούμενη περίπτωση μπορεί η συχνότητα των παθολογικών φαινοτύπων να αυξηθεί παράλληλα εφόσον συμβούν αιμομικτικές διασταυρώσεις. Αυτό συμβαίνει επειδή τα άτομα που διασταυρώνονται έχουν κοινούς προγόνους, άρα με πολύ μεγάλη πιθανότητα είναι φορείς του υπολειπόμενου παθολογικού γονιδίου με αποτέλεσμα ο συνδυασμός των γαμετών για το παθολογικό γονίδιο να δώσει άρρωστους απογόνους. Ένα άρρωστο άτομο μπορεί να προέρχεται από υγιείς γονείς οι οποίοι όμως είναι φορείς του παθολογικού υπολειπομένου γονιδίου.

ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

- **Φυλετικό χρωμόσωμα:** Ένα χρωμόσωμα που δρα στο μηχανισμό καθορισμού του φύλου των διαφόρων ειδών. Στα περισσότερα ζώα υπάρχουν 2 είδη φυλετικών χρωμοσωμάτων: το X χρωμόσωμα που έχει παρόμοιο μέγεθος με τ' άλλα χρωμοσώματα και το μικρότερο Y χρωμόσωμα. Στον άνθρωπο και σε πολλά ζώα από το συνδυασμό 2 X χρωμοσωμάτων προκύπτει θηλυκό άτομο και από το συνδυασμό X και Y προκύπτει αρσενικό. Τα φυλετικά χρωμοσώματα μεταφέρουν γονίδια που καθορίζουν την ανάπτυξη των οργάνων του φύλου και των δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών. Επίσης μεταφέρουν και άλλα γονίδια άσχετα με το φύλο.

Σημειώστε τα εξής σε σχέση με τα παραπάνω:

- Το X είναι πολύ μεγαλύτερο του Y και καλό είναι να ξέρετε ότι το μέγεθος των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων ποικίλει από πολύ μεγάλα ως και πολύ μικρά μεγέθη, οπότε καλό είναι να μη γίνεται σύγκριση. Η περιοχή του X που δεν υπάρχει στο Y λέγεται **φυλοσύνδετη**.
 - Τα φυλετικά χρωμοσώματα αποτελούν εξαίρεση στον κανόνα που θέλει τα ομόλογα χρωμοσώματα να έχουν την ίδια μορφή (μέγεθος και σχήμα), καθώς και τις ίδιες γενετικές θέσεις.
 - Καθορίζουν το φύλλο, αλλά όχι σε όλους τους οργανισμούς.
 - Ερώτηση: Πως θα ξεχωρίζατε ποια είναι τα φυλετικά χρωμοσώματα σε ένα είδος οργανισμών;
- **Φυλοσύνδετα γονίδια:** Τα γονίδια που βρίσκονται στο X φυλετικό χρωμόσωμα και δεν έχουν αλληλόμορφα στο Y. Είναι δηλαδή γονίδια που βρίσκονται στη φυλοσύνδετη περιοχή. Ο τρόπος κληρονόμησής τους αναφέρεται ως **φυλοσύνδετη κληρονομικότητα**.

X	
Φυλοσύνδετη	
Ατελώς Φυλοσύνδετη	

Y	
	Ολλανδρική
	Ατελώς Φυλοσύνδετη

*Όπως φαίνεται από το παραπάνω σχήμα η κοινή περιοχή των δύο φυλετικών χρωμοσωμάτων είναι η **ατελώς φυλοσύνδετη**. Η **ολλανδική** υπάρχει μόνο στο *Y* (κληρονομείται μόνο από πατέρα σε υιό) ενώ η **φυλοσύνδετη** υπάρχει μόνο στο *X* (**ημιζυγωτία** στα αρσενικά).*

- **Αιμορροφιλία Α:** Έλλειψη παράγοντα VIII μιας αντιαιμορροφιλικής πρωτεΐνης. Γονίδιο: X^a . Φυσιολογικό αλληλόμορφο: X^A .
- **Μερική αχρωματοψία στο πράσινο και το κόκκινο χρώμα.** Τα γονίδια για το κυανό χρώμα είναι αυτοσωμικά.

Η κληρονομικότητα των φυλοσύνδετων υπολειπόμενων γονιδίων ακολουθεί ένα εύκολα αναγνωρίσιμο πρότυπο. Ένα υπολειπόμενο φυλοσύνδετο γονίδιο εκφράζεται φαινοτυπικά σε όλα τα αρσενικά άτομα που φέρουν το γονίδιο (**ημιζυγωτία**), αλλά μόνο σε εκείνα τα θηλυκά που είναι **ομόζυγα** για το υπολειπόμενο γονίδιο. Συνεπώς, οι ασθένειες που ελέγχονται από υπολειπόμενα φυλοσύνδετα γονίδια εμφανίζονται συχνότερα στα αρσενικά άτομα και πάρα πολύ σπάνια στα θηλυκά.

6 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

- ❑ **Μεταλλάξεις:** Είναι οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA που οφείλονται σε τυχαίους παράγοντες. Δημιουργούν συνήθως ένα διαφορετικό φαινότυπο, χωρίς όμως αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Αυτό εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο η αλλαγή επιδρά στο γονιδιακό προϊόν, δηλαδή στην πρωτεΐνη.

Ερώτηση: Γονιδιακά προϊόντα είναι μόνον οι πρωτεΐνες;

Ερώτηση: Σε πόσες περιπτώσεις γνωρίζετε ότι συμβαίνει αλλαγή στην αλληλουχία του DNA;

- ❑ **Γονιδιακές μεταλλάξεις:** Αλλαγές του DNA που αφορούν μικρό αριθμό βάσεων, στις οποίες συμβαίνει **αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη**.
- ❑ **Χρωμοσωμικές ανωμαλίες:** Αφορούν αλλαγές, πολύ πιο εκτεταμένες από τις γονιδιακές μεταλλάξεις, σε χρωμοσωμικά τμήματα ή και σε ολόκληρα χρωμοσώματα (δηλαδή αλλαγή του αριθμού των χρωμοσωμάτων).

Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΣΤΑΘΜΟ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΤΗΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

- ❑ **Δρεπανοκυτταρική αναιμία:** Οφείλεται στο ότι το 6ο αμινοξύ της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας της **A αιμοσφαιρίνης (HbA)**, που είναι το γλουταμινικό οξύ, έχει αντικατασταθεί από τη βαλίνη. Η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται ως HbS. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα μιας γονιδιακής μετάλλαξης στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, τα οποία σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα. Τα δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία δημιουργώντας προβλήματα σε διάφορα όργανα όπως στο σπλήνα και τους πνεύμονες. Τα δρεπανοκύτταρα καταστρέφονται γρηγορότερα από τα φυσιολογικά με συνέπεια την εμφάνιση συμπτωμάτων αναιμίας. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζεται σε ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το υπολειπόμενο γονίδιο **β^s**. Τα ετερόζυγα άτομα είναι φορείς της νόσου και δεν εκδηλώνουν συμπτώματα. Δρεπάνωση εμφανίζουν μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο μεγαλύτερο από 3000 m. (βλ. σελ. 26 σημειώσεων τρόπος κληρονομής)

ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΠΟΛΛΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

- ❑ **Αντικατάσταση βάσης:** Συνέπειες: Σιωπηλή μετάλλαξη (εκφυλισμός γενετικού κώδικα), ή ουδέτερη μετάλλαξη, ή λήξη πρωτεϊνοσύνθεσης.
- ❑ **Προσθήκη ή έλλειψη βάσεων:** Συνέπειες: Διαταραχή πλαισίου ανάγνωσης (όχι πολλαπλάσιο του 3), ή προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων (προσθήκη ή έλλειψη βάσεων σε αριθμό πολλαπλάσιο του 3). Εμφάνιση μεταλλαγμένων φαινοτύπων.

ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΑΝΤΟΤΕ ΒΛΑΒΕΡΕΣ

Μολονότι οι περισσότερες μεταλλάξεις οδηγούν σε αποτέλεσμα που δεν είναι ευνοϊκό για τον οργανισμό, μερικές απ' αυτές εμφανίζουν πλεονεκτήματα. Χωρίς τις μεταλλάξεις η γενετική ποικιλότητα θα περιοριζόταν σημαντικά και η εξέλιξη, όπως τη γνωρίζουμε σήμερα δε θα είχε συμβεί.

- ❑ **Ουδέτερες μεταλλάξεις:** Είναι οι μεταλλάξεις που δεν είναι επιβλαβείς. Για παράδειγμα μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή ενός μόνο αμινοξέος μπορεί να έχουν ελάχιστη επίδραση στη στερεοδιάταξη και στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.
- ❑ **Σιωπηλές μεταλλάξεις:** Είναι οι αλλαγές που συμβαίνουν σε ένα γονίδιο και δεν οδηγούν σε αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων της δημιουργούμενης πρωτεΐνης, λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα (βλ. κεφ.2 βασικά χαρακτηριστικά του γενετικού κώδικα).
- ❑ Αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων παρατηρούνται όχι μόνο σε εξώνια, αλλά και στις υπόλοιπες περιοχές του DNA οι οποίες αποτελούν και το 95% του γενετικού υλικού. Η συχνότητα των αλλαγών (που παρατηρούνται) σε τέτοιες περιοχές είναι δεκαπλάσια σε σχέση με εκείνη που παρουσιάζεται μέσα στα εξώνια. Η διαφορά αυτή δεν πρέπει να προκαλεί έκπληξη γιατί οι κωδικοποιούσες περιοχές βρίσκονται υπό αυστηρή εξελικτική πίεση (δηλαδή όποιος υφίσταται αλλοιώσεις σε περιοχές κωδικοποιούσας γενετικής πληροφορίας συνήθως πεθαίνει).

ΠΟΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

- ❑ **Αυτόματες μεταλλάξεις:** Είναι μεταλλάξεις που εμφανίζονται αιφνίδια μέσα στον πληθυσμό και θεωρείται ότι προέρχονται από λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά τη διαίρεση των χρωμοσωμάτων.
- ❑ **Μεταλλαξογόνοι παράγοντες:** Παράγοντες που προκαλούν μεταλλάξεις. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται διάφορες **χημικές ουσίες** (π.χ. φορμαλδεΰδη, ορισμένες χρωστικές, αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες, ακόμα και η καφεΐνη), καθώς και διάφοροι τύποι **ακτινοβολιών**, όπως η **X** και η **γ – ακτινοβολία**, καθώς και η **κοσμική** και η **υπεριώδης ακτινοβολία**.

- ❑ **Ένζυμα επιδιόρθωσης:** Αναγνωρίζουν τις βλάβες του DNA και τις επιδιορθώνουν. Οι βλάβες μπορεί να προέρχονται από λάθη κατά την αντιγραφή (βλ. κεφ. 2) είτε από μεταλλαξογόνους παράγοντες.
- ❑ **Επιδιόρθωση αποκοπής:** βλ. εικ. 6.3 του βιβλίου. Ένα **διμερές πυριμιδίνης** (στο συγκεκριμένο παράδειγμα έχουμε ένα **διμερές θυμίνης** που προέκυψε μετά την επίδραση υπερϊώδους ακτινοβολίας) επιδιορθώνεται με αποκοπή αυτού και μερικών γειτονικών βάσεων και στη συνέχεια το κενό αναπληρώνεται με τη σωστή συμπληρωματική αλληλουχία.

ΜΕΓΑΛΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

Οι περισσότερες από αυτές τις ασθένειες είναι αποτέλεσμα διαφορετικών τύπων μεταλλάξεων. Έτσι άτομα που πάσχουν από την ίδια ασθένεια μπορεί να έχουν μεγάλη ετερογένεια στη συμπτωματολογία τους.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΙΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

- ❑ **Ερυθρά αιμοσφαίρια.**
- ❑ **Αιμοσφαιρίνη: 4 X Αίμη + 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά 2 όμοιες.** Κάθε μία από τις πολυπεπτιδικές αυτές αλυσίδες έχει από μία ομάδα αίμης.

Παρατηρήστε εδώ ότι μία πρωτεΐνη, όπως είναι η αιμοσφαιρίνη, χρειάζεται 2 διαφορετικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες, άρα και 2 διαφορετικά γονίδια για να συντεθεί. Συνεπώς δεν είναι σωστό να λέμε 1 γονίδιο = 1 πρωτεΐνη, αλλά 1 γονίδιο = 1 πολυπεπτιδική αλυσίδα, και αυτό δεν ισχύει πάντα. Επίσης προσέξτε ότι για να είναι λειτουργική η αιμοσφαιρίνη (μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα) χρειάζεται και ένα μη πρωτεϊνικό μόριο, την αίμη, αλλά πρέπει ακόμα και πολυπεπτιδικές αλυσίδες που προέρχονται από το ίδιο γονίδιο να συνδυαστούν περισσότερες από μία φορές.

- ❑ **Αιμοσφαιρίνη F (HbF): $\alpha_2\gamma_2$.** Είναι η κύρια ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη κατά την εμβρυϊκή ηλικία. Οι α και γ είναι οι τύποι των πολυπεπτιδικών αλυσίδων που συμμετέχουν στη σύνθεσή της και φυσικά προέρχονται από διαφορετικά γονίδια. Τα ενήλικα άτομα συνθέτουν την αιμοσφαιρίνη F σε πολύ μικρή ποσότητα (λιγότερο από 1%).
- ❑ **Αιμοσφαιρίνη A (HbA): $\alpha_2\beta_2$.** Είναι η κύρια ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη κατά την ενήλικη ζωή.
- ❑ **Αιμοσφαιρίνη A₂ (HbA₂): $\alpha_2\delta_2$.** Ανιχνεύεται στον άνθρωπο κατά την ενήλικη ζωή σε μικρές ποσότητες.
- ❑ **Αιμοσφαιρινοπάθειες:** Οι ασθένειες που προέρχονται από μεταλλάξεις των γονιδίων που συνθέτουν τις αλυσίδες των αιμοσφαιρινών. Σημαντική αμινοξική περιοχή είναι αυτή που ευθύνεται για την πρόσδεση της αίμης στην πολυπεπτιδική αλυσίδα. Έτσι μεταλλάξεις σ' αυτήν την περιοχή προκαλούν προβλήματα στη

λειτουργία των αιμοσφαιρινών οποσδήποτε. (Ερ.: Πότε δεν θα συνέβαινε κάτι τέτοιο;)

- ❑ **Θαλασσαιμία:** Αιμοσφαιρινοπάθεια που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση είτε των **α (α-θαλασσαιμία)** είτε των **β (β-θαλασσαιμία) αλυσίδων**.
- ❑ **β-θαλασσαιμία:** χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, δηλαδή προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις ελλείψεις και προσθήκες βάσεων. Φυσικά ανάλογη με τις γενετικές αλλαγές είναι και η συμπτωματολογία κάθε τύπου θαλασσαιμίας. Ο τρόπος κληρονομής της νόσου είναι **υπολειπόμενος αυτοσωμικός**. Συνεπώς, όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της ασθένειας, ο κίνδυνος εμφάνισης της β-θαλασσαιμίας στους απογόνους τους είναι 25%. Τα ομόζυγα άτομα εκδηλώνουν πλήρως τη νόσο εμφανίζοντας σοβαρή αναιμία λόγω παντελούς έλλειψης β-αλυσίδας, συνεπώς και HbA. Στα πάσχοντα άτομα η έλλειψη της **αιμοσφαιρίνης Α** αναγκάζει τον οργανισμό να παράγει την εμβρυϊκή **αιμοσφαιρίνη F** στην προσπάθεια να καλυφθεί το κενό της **HbA**. Στα ετερόζυγα άτομα η ποσότητα αλυσίδας β που παράγεται είναι μειωμένη λόγω του ότι φυσιολογικό είναι μόνο το ένα γονίδιο. Συνεπώς μειωμένα είναι και τα επίπεδα της **HbA** στο αίμα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Εδώ παρατηρείται μεγαλύτερη παραγωγή της **HbA₂**, ώστε να συμπληρωθεί το έλλειμμα της **HbA**. Η αυξημένη σύνθεση της **HbA₂** αποτελεί διαγνωστικό δείκτη. **Οι φορείς της β-θαλασσαιμίας εμφανίζουν ανθεκτικότητα στο πλασμώδιο που προκαλεί την ελονοσία.** Δηλαδή, αν και τα αλληλόμορφα για τη β-θαλασσαιμία προκαλούν πρόβλημα στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης Α, προσφέρουν ανθεκτικότητα για την ελονοσία, με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας των φορέων της β-θαλασσαιμίας.
- ❑ **α-θαλασσαιμία:** Είναι αποτέλεσμα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, ελλείψεων ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την πολυπεπτιδική αλυσίδα α. **Υπάρχουν 2 γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα.** (ΠΡΟΣΟΧΗ: ΣΥΝΗΘΩΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΙΑΣ ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΚΗΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ ΑΡΚΕΙ 1 ΖΕΥΓΟΣ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΩΝ. ΑΡΑ ΕΔΩ ΕΧΟΥΜΕ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΚΑΝΟΝΑ). Άρα, ελλείψεις μπορούν να δημιουργηθούν σε 1, 2, 3, ή και στα 4 γονίδια α. Όσο περισσότερες οι ελλείψεις αυτές, τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας. Η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, επειδή η πολυπεπτιδική αλυσίδα α αποτελεί συστατικό όλων των αιμοσφαιρινών.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΝ ΕΝΖΥΜΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΟΥΝ ΤΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

- ❑ **Φαινυλκετονουρία (PKU = Phenyl Keton Urea):** Είναι ασθένεια η οποία προκαλείται από την έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το **αμινοξύ φαινυλαλανίνη** σε **τυροσίνη**, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση της φαινυλαλανίνης. **Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομής (βλ. κεφ. 5).** Έτσι στα άτομα που είναι ομόζυγα για το μεταλλαγμένο υπολειπόμενο γονίδιο παρεμποδίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου, με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση. Εάν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς, κατά τη

ΚΕΦ.6: Μεταλλάξεις

νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτήν μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση εφ' όρου ζωής, κατάλληλου διαιτολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.

Παρατηρούμε δηλαδή, ότι για την εκδήλωση των χαρακτηριστικών κάποιων γονιδίων χρειάζεται και η συνεργασία του περιβάλλοντος. Ο γονότυπος προσφέρει κάποιες δυνατότητες για την εκδήλωση κάποιων χαρακτηριστικών, τα οποία θα εμφανιστούν, εφόσον κάτι τέτοιο ευνοείται από την αλληλεπίδραση γενετικού υλικού και περιβάλλοντος. Μην ξεχνάμε επίσης, μια και μιλούμε για μεταλλάξεις, ότι το περιβάλλον μπορεί να αλλάξει ακόμα και το γονιδίωμα κάποιων κυττάρων μας. Αν τα κύτταρα αυτά είναι αναπαραγωγικά, τότε μία τέτοια αλλαγή θα είναι και κληρονομήσιμη.

- ❑ **Αλφισμός:** Οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης. Στα άτομα που πάσχουν από αλφισμό υπάρχει έλλειψη της χρωστικής στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα του οφθαλμού. Ο αλφισμός εμφανίζει ετερογένεια, δηλαδή άλλα άτομα εμφανίζουν παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου, ενώ άλλα εμφανίζουν μειωμένη ενεργότητα.

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

- ❑ **Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες:** Αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων.
- ❑ **Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες:** Αλλαγές στη δομή των χρωμοσωμάτων.

Οι παραπάνω αλλαγές έχουν συνήθως ως αποτέλεσμα την τροποποίηση του φαινοτύπου του ατόμου.

ΟΙ ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΛΑΘΩΝ ΣΤΗ ΜΕΙΩΤΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ

- ❑ **Μη διαχωρισμός:** Είναι ένα φαινόμενο, που συμβαίνει όταν κατά τη μειωτική διαίρεση δεν πραγματοποιείται φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων. Αποτέλεσμα του μη διαχωρισμού είναι η δημιουργία γαμετών με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογικών γαμετών έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με «λανθασμένη» ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά.
- ❑ **Ανευπλοειδία:** Αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που αφορά μικρό αριθμό χρωμοσωμάτων.
- ❑ **Πολυπλοειδία:** Αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που αφορά μεγάλο αριθμό χρωμοσωμάτων, συνήθως ακέραιο πολλαπλάσιο του αρχικού αριθμού χρωμοσωμάτων του φυσιολογικού ατόμου.

- ❑ **Ανευπλοειδή άτομα:** Τα άτομα που έχουν περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων.
- ❑ **Μονοσωμία:** Η ανευπλοειδία που προκαλείται από την έλλειψη ενός μόνο χρωμοσώματος. Είναι συνήθως θανατηφόρος για τον οργανισμό, διότι τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν, με εξαίρεση τα φυλετικά, πρέπει να υπάρχουν σε δύο «δόσεις», για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού.
- ❑ **Τρισωμία:** Η ανευπλοειδία που προκαλείται από την ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος.

Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες δημιουργούνται στα αυτοσωμικά ή στα φυλετικά χρωμοσώματα.

ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΕ ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΑ (ΑΝΘΡΩΠΟΣ)

- ❑ **Σύνδρομο Down (Τρισωμία 21):** Υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα στο 21^ο ζεύγος αυτοσωμάτων. Είναι αποτέλεσμα του μη διαχωρισμού του 21^{ου} ζεύγους ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά τη δημιουργία των γαμετών στη μείωση, κυρίως μάλιστα όσον αφορά το σχηματισμό του ωαρίου και λιγότερο του σπερματοζωαρίου. (Βλ. μη διαχωρισμός). Συνεπώς μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου έχουμε σε παιδιά που η μητέρα τους βρίσκεται σε μεγάλη ηλικία (συνήθως 40 και άνω). Συμπτώματα: καθυστέρηση στην ανάπτυξη, δυσμορφίες στο πρόσωπο και διανοητική καθυστέρηση. Είναι η πιο κοινή αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία στον άνθρωπο.
- ❑ **Τρισωμία 13 – Τρισωμία 18:** Συμπτώματα: Βαρύτερα από αυτά του Down, πιθανόν επειδή τα χρωμοσώματα 13 και 18 είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και περιέχουν περισσότερα γονίδια.

ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΕ ΦΥΛΕΤΙΚΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ (ΑΝΘΡΩΠΟΣ)

- ❑ **Σύνδρομο Klinefelter (XXY):** Αρσενικά, αλλά στείρα. Εκδήλωση συμπτωμάτων μετά την εφηβεία.
- ❑ **Σύνδρομο Turner (XO):** Είναι η μοναδική μονοσωμία που έχει βρεθεί στον άνθρωπο. Δεν εμφανίζουν δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου παρ' όλο που έχουν φαινότυπο θηλυκού ατόμου και είναι στείρα.

Και στις 2 παραπάνω περιπτώσεις ο αριθμός των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων είναι φυσιολογικός.

ΟΙ ΔΟΜΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΑΛΛΑΖΟΥΝ ΤΗ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ

- ❑ **Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες:** Αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων. Οι δομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα μπορεί να αφορούν μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος.

ΚΕΦ.6: Μεταλλάξεις

- Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Δηλαδή θραύση σε ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα και στη συνέχεια λανθασμένη επανένωσή του. Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα της δράσης μεταλλαξιγόνων παραγόντων (βλ. και γονιδιακές μεταλλάξεις).

ΕΙΔΗ ΔΟΜΙΚΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

- **Έλλειψη:** Η απώλεια γενετικού υλικού. Το **σύνδρομο φωνή της γάτας (cri-du-chat)** οφείλεται στην έλλειψη ενός μεγάλου τμήματος του μικρού βραχίονα από το **χρωμόσωμα 5**. Συμπτώματα: κλάμα γάτας, διανοητική καθυστέρηση.
- **Διπλασιασμός:** Η επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα.
- **Αναστροφή:** Δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή. Η αναστροφή έχει ως συνέπεια την αλλαγή της διάταξης των γονιδίων στο χρωμόσωμα.
- **Μετατόπιση:** Είναι αποτέλεσμα θραύσης ενός τμήματος του χρωμοσώματος και στη συνέχεια ένωσής του σε ένα άλλο μη ομόλογο χρωμόσωμα.
- **Αμοιβαία μετατόπιση:** Ανταλλαγή χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις δε χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο (ΠΡΟΣΟΧΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ). Ταυτόχρονα όμως εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης παιδιών με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επειδή κατά το ζευγάρωμα των χρωμοσωμάτων κατά τη μειωτική διαίρεση προκύπτουν και μη φυσιολογικοί γαμέτες.
- **Ζώνες Giemsa:** Ζώνες που προκύπτουν μετά από τη χρώση των χρωμοσωμάτων με κατάλληλη τεχνική. Υπάρχουν κι άλλα είδη χρωστικών και τεχνικών με τις οποίες βάφουμε τα χρωμοσώματα με σκοπό να τα χαρτογραφήσουμε και να διαπιστώσουμε χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Ερώτηση: Σε ποιες περιπτώσεις ένας ασθενής μπορεί να πάσχει από το σύνδρομο Down;

ΤΑ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΕΙΣΦΕΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

- **Φαινυλκετονουρία** (βλ. σελ. 32). Ο έλεγχος πραγματοποιείται με τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της φαινυλαλανίνης στο αίμα.
- **Δρεπανοκυτταρική αναιμία** (βλ. σελ. 26, 29). Προσδιορισμός της αιμοσφαιρίνης HbS, εντοπισμός του μεταλλαγμένου γονιδίου β^s, δρεπανοειδές σχήμα ερυθροκυττάρων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου.
- **Θαλασσαιμία** (βλ. σελ. 26, 32).

Η διάγνωση των γενετικών ασθενειών μας βοηθά:

- Στον όσο το δυνατόν πιο έγκαιρο εντοπισμό γενετικών ανωμαλιών στα άτομα που εξετάζονται.
- Στον εντοπισμό των φορέων γενετικών ασθενειών.
- Στον προσδιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης μιας γενετικής ασθένειας στους απογόνους μιας οικογένειας στην οποία έχει παρουσιαστεί η ασθένεια.

Η διάγνωση των γενετικών ασθενειών μπορεί να πραγματοποιηθεί:

- Με τη μελέτη του καρυότυπου, όπως για παράδειγμα κατά τον προγεννητικό έλεγχο.
- Με διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες.
- Με την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση).

Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΙΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΑΠΟΚΤΗΣΗΣ ΑΠΟΓΟΝΩΝ ΜΕ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

- **Γενετική καθοδήγηση.** Στη γενετική καθοδήγηση βοηθούν τα δεδομένα από ένα γενεαλογικό δέντρο.

Ομάδες ατόμων που έχουν ανάγκη γενετικής καθοδήγησης:

- Άτομα φορείς γενετικών ασθενειών.
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών.
- Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω.
- Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές.

ΜΕ ΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΕΝΤΟΠΙΣΤΟΥΝ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΑ ΕΜΒΡΥΑ

- **Προγεννητικός έλεγχος.**
- **Αμνιοπαρακέντηση:** Παρακέντηση **αμνιακού υγρού** από τον **αμνιακό σάκο**. Μέσα στο αμνιακό υγρό υπάρχουν εμβρυϊκά κύτταρα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ανάλυση DNA και την βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων, όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας (βλ. σελ. 32, 35). Επίσης, ύστερα από καλλιέργεια τα εμβρυϊκά αυτά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, με μελέτη καρυότυπου. 12-16^η εβδομάδα κύησης.
- **Λήψη χοριακών λαχνών:** 9-12^η εβδομάδα κύησης. Λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από τις προεκβολές (**λάχνες**) του **χορίου** (εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα). Έλεγχος χρωμοσωμάτων (καρυότυπος), βιοχημικές αναλύσεις, ανάλυση DNA. Δρεπανοκυτταρική αναιμία (βλ. σελ. 26, 29, 35, 38). (Βλ. σελ. 5 καρυότυπος).

Η αμνιοπαρακέντηση, σε σχέση με τη λήψη χοριακών λαχνών μας δίνει τη δυνατότητα παρασκευής χρωμοσωμάτων καλύτερης ποιότητας. Αντίθετα, η λήψη χοριακών λαχνών μας δίνει τη δυνατότητα πιο έγκαιρης διάγνωσης.

Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥΝ ΤΟΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟ

- ❑ **Καρκίνος:** Είναι η κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων ενός ιστού. Αυτά σχηματίζουν μάζες κυττάρων, τους **καρκινικούς όγκους**, ή μεταναστεύουν στο αίμα όπως στις διάφορες μορφές **λευχαιμιών**. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από μεταλλάξεις καρκίνων σωματικών κυττάρων, όπως έδειξαν σχετικές έρευνες.

Σε γενετικό επίπεδο ο καρκίνος είναι το αποτέλεσμα:

- Μετατροπής πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια.
 - Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
 - Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.
- ❑ **Πρωτο-ογκογονίδια:** Τα πρωτο-ογκογονίδια έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, ενεργοποιώντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, σε περιπτώσεις που αυτός είναι απαραίτητος όπως στην επούλωση τραυμάτων.
 - ❑ **Ογκογονίδια:** Διάφορα είδη μεταλλάξεων, που μπορεί να προκληθούν από **μεταλλαξογόνους παράγοντες** (βλ. σελ. 30, 31, 35), μετατρέπουν τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια, τα οποία υπερλειτουργούν (*δηλαδή επάγουν συνεχώς τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό*) και οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και δημιουργία καρκίνου. Η μετατροπή ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας γονιδιακής μετάλλαξης ή μιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας συνηθέστερα μιας **μετατόπισης** (βλ. σελ. 35).
 - ❑ **Ογκοκατασταλτικά γονίδια:** Είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντάς την, όποτε είναι απαραίτητο. Η αναστολή της δράσης τους που είναι συνήθως αποτέλεσμα μετάλλαξης, κυρίως έλλειψης γονιδίου, αφαιρεί από το κύτταρο τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού και οδηγεί σε καρκινογένεση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του αμφιβληστροειδούς (**ρετινοβλάστωμα**) που είναι αποτέλεσμα έλλειψης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

Βλάβες στους **μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA** έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Τα άτομα για παράδειγμα που πάσχουν από **μελαγχρωματική ξηροδερμία** εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων του δέρματος, κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται στην ακτινοβολία του ήλιου, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Η ασθένεια οφείλεται σε ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την **υπεριώδη ακτινοβολία** λόγω μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα **επιδιορθωτικά ένζυμα**. (Βλ. διμερή θυμίνης και μεταλλαξογόνους παράγοντες).

Ο καρκίνος σχετίζεται με αλλαγές στο γενετικό υλικό. Δεν κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας, αλλά είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (βλ. δρεπανοκυτταρική αναιμία, φαινυλκετονουρία + μορφές καρκίνου όπως το ρετινοβλάστωμα και η λευχαιμία+ σελ.: 1, 12). Η πολυπλοκότητα αυτής ασθένειας αυτής σχετίζεται με τα παραπάνω αίτια:

- Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη αλλά από τη «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως η ακτινοβολία ή οι χημικές ουσίες.
- Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Για παράδειγμα στον καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ότι συμμετέχουν αρκετά γονίδια και των δύο τύπων τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις. *Επίσης στην εκόνα 6.13 παρατηρείστε ότι μετά από δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ελλείψεις) χάνονται γονίδια που προφανώς ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.*

ΤΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Η ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ ΤΗ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΝΤΑΝΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΧΡΗΣΙΜΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

- ❑ **Βιοτεχνολογία:** Αποτελεί συνδυασμό Επιστήμης και τεχνολογίας με στόχο την εφαρμογή των γνώσεων που έχουν αποκτηθεί από τη μελέτη των ζωντανών οργανισμών για την παραγωγή σε ευρεία κλίμακα χρήσιμων προϊόντων. Π.χ. αλκοόλη (ζύμωση), ανθρώπινη ινσουλίνη (γενετικά τροποποιημένα βακτήρια. Η Βιοτεχνολογία συνεισφέρει σε διάφορους τομείς όπως είναι η Ιατρική, η Γεωργία, η Κτηνοτροφία, η Βιομηχανία και η προστασία του περιβάλλοντος. **Η Βιοτεχνολογία με την ευρεία έννοια είναι η χρήση ζωντανών οργανισμών προς όφελος του ανθρώπου.**

Η Βιοτεχνολογία στηρίζεται κυρίως σε τεχνικές **καλλιέργειας** (βλ. σελ. 36 εμβρυϊκά κύτταρα) και **ανάπτυξης των μικροοργανισμών και σε τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA** (ΚΕΦ.4). Οι τελευταίες βρίσκουν άμεση εφαρμογή στη Βιοτεχνολογία, επειδή παρέχουν τη δυνατότητα εισαγωγής νέων επιθυμητών ιδιοτήτων στους ζωντανούς οργανισμούς σε μικρότερο χρόνο και με μεγαλύτερη ακρίβεια απ' ότι στο παρελθόν.

ΟΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΕΝΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

- ❑ **Χρόνος διπλασιασμού:** *Ο χρόνος που απαιτείται για την κυτταρική διαίρεση του κυττάρου ενός μικροοργανισμού.* Είναι προφανές ότι ο χρόνος διπλασιασμού θα καθορίζει το ρυθμό ανάπτυξης ενός πληθυσμού του συγκεκριμένου μικροοργανισμού. Κάθε είδος μικροοργανισμού έχει χαρακτηριστικό χρόνο διπλασιασμού, ανάλογα βέβαια με τις περιβαλλοντικές συνθήκες (**διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών, pH,**

ΚΕΦ.7: Αρχές και μεθοδολογία της Βιοτεχνολογίας

O₂, θερμοκρασία). Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με την ακτινοβολία, τη διαθεσιμότητα του νερού, καθώς και της ιοντικής του ισχύος.

- ❑ **Θρεπτικά συστατικά:** H₂O, C (CO₂ αυτότροφοι, οργανικές ενώσεις ετερότροφοι), N (αμμωνιακά ή νιτρικά ιόντα), μεταλλικά ιόντα (πραγματοποίηση διαφόρων χημικών αντιδράσεων, συστατικά διαφόρων μορίων).
- ❑ **pH:** Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται σε pH = 6 – 9. Εξαιρέση: **Lactobacillus** pH = 4 – 5.
- ❑ **Παρουσία ή απουσία O₂:** Μπορεί να βοηθήσει ή να αναστείλει την ανάπτυξη των μικροοργανισμών.
 - **Υποχρεωτικά αερόβιοι:** Μικροοργανισμοί που για την ανάπτυξή τους απαιτούν υψηλή συγκέντρωση O₂ όπως τα βακτήρια του γένους **Mycobacterium**.
 - **Προαιρετικά αερόβιοι:** Οι μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται γρηγορότερα παρουσία O₂, απ' ό,τι απουσία O₂. Π.χ. οι μύκητες που χρησιμοποιούνται στην αρτοβιομηχανία.
 - **Υποχρεωτικά αναερόβιοι:** Οι μικροοργανισμοί για τους οποίους το O₂ είναι τοξικό. Π.χ. τα βακτήρια του γένους **Clostridium**.
- ❑ **Θερμοκρασία:** 20 – 45 °C π.χ. 37 °C **Escherichia coli** (πειράματα Μοριακής Βιολογίας). Εξαιρέση: θ < 20 °C, θερμοπηγές θ > 45 °C.

Ερώτηση: Σε ποιους μικροοργανισμούς πιστεύετε ότι μπορεί να υπάρχει το ένζυμο *taq* πολυμεράση;

ΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΑΝΑΠΤΥΧΘΟΥΝ ΣΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΑΙ ΣΕ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ

Για την καλλιέργεια των μικροοργανισμών είναι απαραίτητη η **απομόνωση αρχικά των διαφόρων ειδών βακτηρίων ή μυκήτων, η παρασκευή κατάλληλων θρεπτικών υλικών και η διαμόρφωση κατάλληλων συνθηκών ανάπτυξης.**

- ❑ **Louis Pasteur**
- ❑ **Θρεπτικά υλικά:** **υγρά** (θρεπτικές ουσίες διαλυμένες στο νερό) ή **στερεά** (ανάμιξη υγρού θρεπτικού υλικού με το **άγαρ** δηλαδή έναν πολυσακχαρίτη που προέρχεται από φύκη).
- ❑ **Άγαρ:** Είναι ρευστό σε θερμοκρασίες πάνω από 45 °C αλλά στερεοποιείται σε μικρότερες θερμοκρασίες.
- ❑ **Αποστείρωση** πριν από την έναρξη της καλλιέργειας σε θρεπτικά υλικά και συσκευές και γενικότερη **τήρηση ασηπτικών συνθηκών** ώστε να μην έχουμε ανάπτυξη και άλλων μικροοργανισμών, εκτός βέβαια από εκείνων που πρόκειται να καλλιεργήσουμε.
- ❑ **Εμβολιασμός:** Προσθήκη μικρής ποσότητας κυττάρων στο θρεπτικό υλικό, ώστε να ξεκινήσει μία νέα καλλιέργεια.
- ❑ **Επώαση σε κλίβανο** (σταθερή θερμοκρασία): 12 – 76 ώρες.
- ❑ **Συντήρηση των καλλιεργειών** σε κατάψυξη (-80 °C) για μεγάλο χρονικό διάστημα.

ΚΕΦ.7: Αρχές και μεθοδολογία της Βιοτεχνολογίας

- ❑ **Ζυμωτήρες ή βιοαντιδραστήρες:** Συσκευές που χρησιμοποιούνται για την καλλιέργεια μικροοργανισμών σε βιομηχανική κλίμακα. Επιτρέπουν τον έλεγχο και τη ρύθμιση των συνθηκών (**θερμοκρασία, pH, συγκέντρωση O₂**) που αφορούν την καλλιέργεια. Θρεπτικό υλικό: φθηνές πηγές άνθρακα όπως η **μελάσα**. Η καλλιέργεια σε βιοαντιδραστήρα ακολουθεί τις ίδιες αρχές.
- ❑ **Μελάσα:** Παραπροϊόν της επεξεργασίας ζαχαροκάλαμου και σακχαρότευτλων.
- ❑ **Ζύμωση:** Διαδικασία ανάπτυξης μικροοργανισμών σε υγρό θρεπτικό υλικό κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες. Ο όρος αυτός παλαιότερα χρησιμοποιείτο μόνον για αναερόβιες διεργασίες, αλλά σήμερα χρησιμοποιείται με την ευρεία έννοια και περιλαμβάνει όλες τις διεργασίες αερόβιες και αναερόβιες. Τα προϊόντα της ζύμωσης είναι είτε τα ίδια τα κύτταρα που ονομάζονται **βιομάζα** είτε προϊόντα των κυττάρων όπως **πρωτεΐνες και αντιβιοτικά**.

ΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΚΑΛΛΙΕΡΓΗΘΟΥΝ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΤΡΟΠΟΥΣ (Ανάλογα με το επιθυμητό προϊόν)

- ❑ **Κλειστή καλλιέργεια:** Οι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται σε ορισμένη ποσότητα θρεπτικού μέσου το οποίο χορηγείται εφάπαξ. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι μικροοργανισμοί να περουν από διάφορες φάσεις ανάπτυξης: **λανθάνουσα, εκθετική, στατική, φάση θανάτου**.
- 1. **Λανθάνουσα φάση:** Είναι το στάδιο προσαρμογής των μικροοργανισμών στις καινούργιες συνθήκες. Ο πληθυσμός τους, που εισήχθη με εμβολιασμό παραμένει σχεδόν σταθερός. (βλ. Ρύθμιση του κύκλου της λακτόζης)
- 2. **Εκθετική φάση:** Είναι η φάση της ταχείας διαίρεσης (**εκθετική αύξηση**) των μικροοργανισμών που ακολουθεί. Η φάση αυτή οφείλεται στις ευνοϊκές συνθήκες ανάπτυξης που προσφέρει αρχικά η καλλιέργεια (**σταθερό pH και θερμοκρασία, άφθονα θρεπτικά συστατικά**).
- 3. **Στατική φάση:** Ο πληθυσμός των βακτηρίων σταματά να αυξάνεται εξαιτίας της εξάντλησης κάποιου θρεπτικού συστατικού ή λόγω συσσώρευσης τοξικών προϊόντων από το μεταβολισμό των μικροοργανισμών.
- 4. **Φάση θανάτου:** Ο αριθμός των μικροοργανισμών μειώνεται για τους παραπάνω λόγους.

Παρ' ότι η διαδοχή των φάσεων ανάπτυξης σε κάθε κλειστή καλλιέργεια είναι συγκεκριμένη η διάρκεια της κάθε φάσης διαφέρει ανάλογα με το είδος των μικροοργανισμών. Οι μικροοργανισμοί παράγουν χρήσιμα προϊόντα συνήθως κατά τη διάρκεια της εκθετικής και της στατικής φάσης ανάπτυξής τους.

- ❑ **Συνεχής καλλιέργεια:** *Συνεχής ανανέωση θρεπτικού μέσου.* Συνέπεια: Οι μικροοργανισμοί βρίσκονται συνεχώς σε ανάπτυξη.

Η ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΖΥΜΩΣΗΣ ΑΠΑΙΤΕΙ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕΙΡΑΣ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ

- ❑ Διήθηση
- ❑ Φυγοκέντρωση

Τα προϊόντα της ζύμωσης πρέπει να είναι απόλυτα καθαρά για να αξιοποιηθούν.

Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΣΤΑΘΜΟ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

- ❑ **Fleming 1928:** Ανακάλυψη της **πενικιλίνης** δηλ. του πρώτου φυσικού αντιβιοτικού. Παράγεται από μύκητες του γένους **Penicillium**. Η παραγωγή της πενικιλίνης αποτελεί την πρώτη εφαρμογή μεθόδων Βιοτεχνολογίας για την παραγωγή και άλλων προϊόντων εκτός από τρόφιμα και ποτά.
- ❑ **Τρόπος παρασκευής της πενικιλίνης με τη χρήση βιοαντιδραστήρα:** 30 – 40 ώρες λανθάνουσα και εκθετική φάση, διάρκεια καλλιέργειας 15 ημέρες.

***Ερώτηση 1:** Σε πόσες περιπτώσεις έχετε δει καλλιέργεια μικροοργανισμών; (Κεφ. 1, 4, 7)*

***Ερώτηση 2:** Τι σημαίνει προσαρμογή των μικροοργανισμών στις νέες συνθήκες; Αναφέρατε ένα γνωστό σας παράδειγμα (Κεφ. 2 ρύθμιση οπερονίου).*

8. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η βιοτεχνολογία έχει συμβάλλει αποτελεσματικά σε τρεις βασικούς στόχους της ιατρικής που είναι:

1. Έγκαιρη διάγνωση
 2. Πρόληψη (Εμβόλια)
 3. Αποτελεσματική Θεραπεία μιας ασθένειας (βιοχημικοί μηχανισμοί, γενετικό υπόβαθρο)
- ❑ **Τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, PCR, ανιχνευτές DNA:** Οι τεχνικές αυτές εφαρμόζονται για την παραγωγή **μονοκλωνικών αντισωμάτων, εμβολίων και φαρμακευτικών προϊόντων.**
 - ❑ **Γονιδιακή θεραπεία:** Στηρίζεται στην τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA (Κυστική ίνωση, AIDS, καρκίνος).

ΠΛΗΘΟΣ «ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ» ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΥΝΤΙΘΕΝΤΑΙ ΑΠΟ ΒΑΚΤΗΡΙΑ ΜΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ

- ❑ **Φαρμακευτικές πρωτεΐνες:** Πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών.
- ❑ **Ινσουλίνη, ιντερφερόνες, αυξητική ορμόνη**
- 1. **Ινσουλίνη:** Είναι μια ορμόνη που αποτελείται από 51 αμινοξέα και παράγεται από ειδικά κύτταρα του παγκρέατος. Η ορμόνη αυτή ρυθμίζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και ειδικότερα το ποσοστό της γλυκόζης στο αίμα. Αποτελείται από **δύο πεπτίδια, Α και Β**, που συγκρατούνται μεταξύ τους με **δισουλφιδικούς δεσμούς** (ερ.: *που αλλού έχετε συναντήσει τους δεσμούς αυτούς;*). Το γονίδιο της ινσουλίνης παράγει ένα πρόδρομο μόριο την προϊνσουλίνη, το οποίο μετατρέπεται ενζυμικά αργότερα σε ινσουλίνη (βλ. κεφ. 2 μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, ερ.: *τι θα συμβεί αν μεταλλαχθεί το κομμάτι εκείνο του γονιδίου που εκφράζει το ενδιάμεσο πεπτίδιο που κόβεται;*).
- **Διαβήτης:** Είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μείωση ή έλλειψη ινσουλίνης και υπολογίζεται ότι πάνω από 60.000.000 άτομα στον κόσμο πάσχουν από τη νόσο αυτή.

ΚΕΦ.8: Εφαρμογές της Βιοτεχνολογίας στην Ιατρική

- **Μέθοδος παραγωγής ανθρώπινης ινσουλίνης με τη βοήθεια cDNA βιβλιοθήκης και ενζυμικής κατεργασίας της προϊνσουλίνης:** Διαδικασία όπως είναι στο βιβλίο (βλ. κεφ. 4 + αντίστροφη μεταγραφάση).
- 2. **Ιντερφερόνες:** Είναι αντικές πρωτεΐνες που παράγονται από κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς. Οι πρωτεΐνες αυτές επάγουν την παραγωγή άλλων πρωτεϊνών από τα γειτονικά υγιή κύτταρα οι οποίες εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των ιών σ' αυτά. Οι ιντερφερόνες είναι οικογένεια συγγενών πρωτεϊνών, που ταξινομούνται ανάλογα με τη χημική και βιολογική ενεργότητά τους σε τρεις ομάδες: τις **ιντερφερόνες α, β και γ**. Έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως αντιικοί και πιθανόν ως αντικαρκινικοί παράγοντες.

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- **Ehrlich «το ιδανικό φάρμακο»**
- **Αντισώματα:** Είναι πρωτεϊνικά μόρια, που παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος, όταν ένα αντιγόνο (παθογόνος μικροοργανισμός, ιός ή ξένο υλικό) προσβάλλει τον οργανισμό. Τα αντισώματα αντιδρούν με το αντιγόνο και το εξουδετερώνουν.
- **Αντιγονικός καθοριστής:** Μια περιοχή του αντιγόνου που αναγνωρίζεται από το αντίσωμα. Ένα μεγάλο αντιγόνο, π.χ. ένας μικροοργανισμός έχει πολλούς αντιγονικούς καθοριστές γι' αυτό παράγονται πολλά είδη αντισωμάτων εναντίον του. Η δέσμευση του αντισώματος στον αντιγονικό καθοριστή είναι εξειδικευμένη αντίδραση, δηλαδή κάθε καθοριστής δεσμεύεται από το κατάλληλο κάθε φορά αντίσωμα.
- **Μονοκλωνικό αντίσωμα:** Αναγνωρίζει έναν αντιγονικό καθοριστή και παράγεται από έναν κλώνο Β-λεμφοκυττάρων.
- **Κυτταρικός Κλώνος:** *Μια ομάδα όμοιων κυττάρων, τα οποία προέρχονται από την διαίρεση ενός μητρικού κυττάρου (βλ. σελ. 7, 15, 16, 19, 20 σημειώσεων).*
- **Υβριδώματα:** Υβριδικά κύτταρα που προκύπτουν από τη σύντηξη Β-λεμφοκυττάρων με καρκινικά κύτταρα και μπορούν να επιβιώνουν για πολύ έξω από το σώμα, να διατηρηθούν σε κυτταροκαλλιέργειες, και να παράγουν μεγάλες ποσότητες ενός μονοκλωνικού αντισώματος. *Ερ.1: Πόσα είδη κυτταροκαλλιεργειών έχετε συναντήσει; Ερ.2: Θα μπορούσατε να παράγετε αντισώματα χρησιμοποιώντας βακτήρια;*
- **Τεχνηκή παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων** (βλ. εικ. 8,2 βιβλίου)

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

- **Ανοσοδιαγνωστικά:** Η ειδική δέσμευση με το αντιγόνο βοηθά στην αναγνώριση διαφόρων ουσιών στα υγρά του σώματος.
- **Θεραπευτικά:** Μεταφορείς ισχυρών αντικαρκινικών φαρμάκων και δέσμευση στα καρκινικά αντιγόνα.
- **Επιλογή οργάνων συμβατών για μεταμόσχευση:** Δέσμευση με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (αντιγόνα επιφανείας) των μοσχευμάτων.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ❑ **Τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA** (βλ. σελ. σημ.: 18, 19, 39, 43), **γενεαλογικά δέντρα** (βλ. σελ. σημ.: 25, 26, 36), **χαρτογράφηση γονιδίων πάνω στα χρωμοσώματα**. Σύγκριση κλωνοποιημένων μεταλλαγμένων γονιδίων, με τα φυσιολογικά αλληλόμορφα τους, για να εξακριβωθεί το είδος των μεταλλάξεων (*Ερ.1: Πως ανακαλύπτουμε τον τύπο της μετάλλαξης που υπάρχει στο γονιδίωμα ενός ασθενή κληρονομικής γενετικής ασθένειας; Ερ.2: Περιγράψτε όλες τις μεθόδους κλωνοποίησης που γνωρίζετε και βρείτε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες χρειάζεται η κλωνοποίηση γονιδιώματος*).
- ❑ **Κυστική ίνωση, ασθένεια του Huntington, μυϊκή δυστροφία Duchenne:** Οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Τα γονίδια των παραπάνω ασθενειών έχουν χαρτογραφηθεί (αριθμός χρωμοσώματος και θέση πάνω σ' αυτό) και κλωνοποιηθεί.
- ❑ **Γονιδιακή θεραπεία:** Θεραπεία που βασίζεται στην τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Έχει ως στόχο να «διορθώσει» τη γενετική βλάβη εισάγοντας στους ασθενείς φυσιολογικά αλληλόμορφα του μεταλλαγμένου γονιδίου. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας είναι, εκτός από την κλωνοποίηση του υπεύθυνου γονιδίου, και ο προσδιορισμός των κυττάρων που εμφανίζουν βλάβη από την ασθένεια.
- ❑ **ADA – Απαμινάση της Αδενοσίνης:** Ένζυμο του οποίου η έλλειψη προκαλεί ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ADA συμμετέχει στο μεταβολισμό των πουρινών στα κύτταρα του μυελού των οστών. Η έλλειψη οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που παράγει το ένζυμο αυτό. Η ασθένεια εμφανίζει υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Συμπτώματα: Χρόνιες μολύνσεις, προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου σε πολύ μικρή ηλικία και σε πολλές περιπτώσεις θάνατος ύστερα από λίγους μήνες ζωής.

Η διαδικασία που ακολουθείται στη γονιδιακή θεραπεία της παραπάνω ασθένειας είναι η εξής:

- Λεμφοκύτταρα του κοριτσιού παραλαμβάνονται και πολλαπλασιάζονται σε κυτταροκαλλιέργειες (βλ. σελ.: 36, 39, 40, 41, 42, 44, 45, και πείραμα Griffith).
- Το φυσιολογικό γονίδιο της απαμινάσης της αδενοσίνης ενσωματώνεται σε έναν ιό φορέα (ο οποίος έχει καταστεί αβλαβής) με τις τεχνικές του ανασυνδυασμένου DNA. *Ερ.: Γιατί σε ιό και όχι σε πλασμίδιο;*
- Ο γενετικά τροποποιημένος ιός εισάγεται στα λεμφοκύτταρα με μια διαδικασία που ονομάζεται **διαμόλυνση**.
- Τα γενετικά τροποποιημένα λεμφοκύτταρα εισάγονται με ενδοφλέβια ένεση στο παιδί και παράγουν το ένζυμο ADA. Βέβαια τα τροποποιημένα λεμφοκύτταρα δε ζουν για πάντα μέσα στον οργανισμό, δηλαδή η θεραπεία δεν είναι μόνιμη, και χρειάζεται συνεχής έγχυση τέτοιων κυττάρων.
- ❑ **Ex vivo:** Ο τύπος αυτός της γονιδιακής θεραπείας ονομάζεται ex vivo, γιατί τα κύτταρα τροποποιούνται έξω από τον οργανισμό και εισάγονται πάλι σ' αυτόν.

ΚΕΦ.8: Εφαρμογές της Βιοτεχνολογίας στην Ιατρική

- ❑ **In vivo:** Είδος γονιδιακής θεραπείας το οποίο εφαρμόζεται σε κύτταρα που δεν μπορούν να καλλιεργηθούν σε κυτταροκαλλιέργειες, όπως π.χ. τα κύτταρα του πνεύμονα. Χρησιμοποιεί «**έξυπνους φορείς**», οι οποίοι προσβάλλουν τα κύτταρα του ιστού που πάσχει. Συγκεκριμένα τα φυσιολογικά γονίδια ενσωματώνονται σε μόρια – φορείς, που εισάγονται κατευθείαν στον οργανισμό. Το είδος αυτό της γονιδιακής θεραπείας εφαρμόστηκε για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης το 1993.
- ❑ **Κυστική ίνωση:** Ασθένεια που οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, που είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα. Η ασθένεια παρουσιάζει υπολειπόμενη αυτοσωμική κληρονομικότητα και επηρεάζει πρωτίστως τη λειτουργία των πνευμόνων.
- ❑ **Αδενοϊός:** Ο έξυπνος φορέας του φυσιολογικού γονιδίου που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης. Ο αδενοϊός προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ως φορείς χρησιμοποιούνται οι ιοί οι οποίοι αν και καθίστανται αβλαβείς, έχουν μικρή πιθανότητα να προκαλέσουν παρενέργειες και σε μερικές περιπτώσεις καρκίνο. Έτσι λοιπόν η ανάπτυξη πιο κατάλληλων φορέων είναι ο επόμενος στόχος για τη βελτίωση των μεθόδων της γονιδιακής θεραπείας. ***Ερ.: Γιατί ακόμα και οι αβλαβείς ιοί μπορεί να γίνουν επικίνδυνοι;***

Με τις μεθόδους της γονιδιακής θεραπείας δε γίνεται υποκατάσταση της λειτουργίας του μεταλλαγμένου γονιδίου σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, αλλά μόνο σε ορισμένα κύτταρα – στόχος (σωματικά κύτταρα). Συνεπώς δεν μεταβιβάζεται στους απογόνους.

ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

- ❑ **Ανθρώπινο γονιδίωμα:** 3×10^9 ζεύγη βάσεων DNA, το οποίο κατανέμεται σε χρωμοσώματα.
- ❑ Το πρόγραμμα αφορά τη **χαρτογράφηση**, δηλαδή τον εντοπισμό της θέσης των γονιδίων στα χρωμοσώματα και τον προσδιορισμό της αλληλουχίας των βάσεων του DNA στο ανθρώπινο γονιδίωμα.

Η ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος θα συμβάλλει:

- Στη μελέτη της οργάνωσης και λειτουργίας του ανθρώπινου γονιδιώματος.
- Στην ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη διάγνωση και τη θεραπεία γενετικών ασθενειών.
- Στη μελέτη της εξέλιξης του ανθρώπινου γονιδιώματος.
- Στη μαζική παραγωγή προϊόντων με τις μεθόδους που χρησιμοποιεί η βιοτεχνολογία.

9. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗ ΓΕΩΡΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΙΑ

ΟΙ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΕΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΕΙΣ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ

- ❑ **Ελεγχόμενες διασταυρώσεις:** Επιλογή φυτών και ζώων που έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και η **διασταύρωσή τους** με σκοπό τη δημιουργία απογόνων με τα επιθυμητά χαρακτηριστικά. Αυτός ο τρόπος βελτίωσης της παραγωγής είναι χρονοβόρος και επίπονος, επειδή απαιτούνται συνεχείς διασταυρώσεις. Επιπλέον οι απόγονοι που προκύπτουν φέρουν συνήθως ορισμένους μόνο από τους επιθυμητούς χαρακτήρες μαζί με άλλες μη επιθυμητές ιδιότητες.

Η ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΙΑΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΑΝΟΙΓΕΙ ΝΕΟΥΣ ΔΡΟΜΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΦΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΖΩΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

- ❑ **Διαγονιδιακά ή γενετικά τροποποιημένα φυτά και ζώα:** Τα φυτά και τα ζώα που έχουν υποστεί γενετική αλλαγή με τη χρήση τεχνικών της γενετικής μηχανικής.
- ❑ **Γενετική μηχανική:** Μας δίνει τη δυνατότητα προσθήκης νέων γονιδίων απ' ευθείας στον οργανισμό που μας ενδιαφέρει. (βλ. σελ.: 4, 18, 43 σημ).
- ❑ **Βιοθική**

ΤΟ AGROBACTERIUM ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΜΕΤΑΦΕΡΕΙ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΑ ΦΥΤΑ

- ❑ **Agrobacterium tumefaciens:** Βακτήριο το οποίο ζει στο έδαφος και έχει την φυσική ικανότητα να μολύνει φυτικά κύτταρα μεταφέροντας σ' αυτά ένα πλασμίδιο που ονομάζεται **Ti (Tumor inducing factor)**.

ΚΕΦ.9 :Εφαρμογές της Βιοτεχνολογίας στη Γεωργία και την Κτηνοτροφία

- ❑ **Πλασμίδιο Ti:** Το πλασμίδιο αυτό ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό των φυτικών κυττάρων και δημιουργεί εξογκώματα (όγκους) στο σώμα των φυτών. Οι ερευνητές, αφού απομόνωσαν το πλασμίδιο από το βακτήριο κατόρθωσαν να απενεργοποιήσουν τα γονίδια που δημιουργούν τους όγκους τοποθετώντας στο πλασμίδιο το γονίδιο που θα προσδώσει στο φυτό μία επιθυμητή ιδιότητα. Το ανασυνδυασμένο πλασμίδιο εισάγεται σε φυτικά κύτταρα που αναπτύσσονται σε ειδικές καλλιέργειες στο εργαστήριο. Τα τροποποιημένα αυτά φυτικά κύτταρα τελικά δίνουν ένα νέο φυτικό οργανισμό, που περιέχει και εκφράζει το νέο γονίδιο.
- ❑ **Διαγονιδιακά φυτά:** Έχουν την ικανότητα να μεταβιβάζουν τις νέες ιδιότητες στους απογόνους τους. Παράγονται με τον παραπάνω τρόπο.

*Προσέξτε ότι το βακτήριο *Agrobacterium tumefaciens* λειτουργεί σαν ιός, αφού μπορεί και μετασχηματίζει κύτταρα άλλου οργανισμού (εξαίρεση μεταβίβασης πλασμιδίου από βακτήριο σε φυτικό κύτταρο και όχι σε άλλο βακτήριο).*

Η ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΒΟΗΘΑΕΙ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗΣ ΠΑΡΑΣΙΤΩΝ ΚΑΙ ΕΝΤΟΜΩΝ

Οι προσπάθειες των ερευνητών επικεντρώνονται στη δημιουργία γενετικά τροποποιημένων φυτών τα οποία θα δίνουν τη δυνατότητα στους αγρότες:

- Να προφυλάσσουν αποτελεσματικά τις καλλιέργειές από τα έντομα και τα ζιζάνια.
- Να παράγουν προϊόντα τα οποία έχουν μεγαλύτερη «διάρκεια ζωής» από το χωράφι έως τον καταναλωτή.

Κυριότερα φυτά που έχουν τροποποιηθεί: σόγια, καλαμπόκι (για τροφή ζώων), βαμβάκι, καπνός και ελαιοκράμβη.

❑ Έντομα – Εντομοκτόνα

- ❑ **Bacillus thuringiensis:** Βακτήριο που ζει στο έδαφος. Παράγει μια ισχυρή **τοξίνη**, η οποία μπορεί να καταστρέψει πολλά είδη εντόμων και σκωλήκων και είναι 80.000 φορές πιο ισχυρή από πολλά εντομοκτόνα. Το είδος αυτό του βακτηρίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καταπολέμηση των εντόμων. Αρχικά καλλιεργείται (βλ. σελ. 45) στο εργαστήριο και στη συνέχεια ψεκάζεται στον αγρό. Επειδή όμως τα βακτήρια αυτά δεν επιβιώνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, πρέπει οι ψεκασμοί αυτοί να επαναλαμβάνονται συχνά. Έτσι όμως η τεχνική αυτή γίνεται αρκετά δαπανηρή. Έτσι απομονώθηκε από το βακτήριο το γονίδιο που παράγει τη συγκεκριμένη τοξίνη. Στη συνέχεια έγινε δυνατή η μεταφορά του γονιδίου αυτού στα φυτά μέσω του πλασμιδίου Ti του *Agrobacterium tumefaciens*. Τα διαγονιδιακά φυτά που θα προκύψουν θα είναι ανθεκτικά στα έντομα (**καλαμπόκι – ποικιλία Bt**).

Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΤΩΝ ΖΩΩΝ ΕΙΝΑΙ ΔΥΝΑΤΗ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

- ❑ **Διαγονιδιακά ζώα:** Ονομάζονται τα ζώα εκείνα στα οποία έχει τροποποιηθεί το γενετικό υλικό τους με την προσθήκη γονιδίων, συνήθως από κάποιο άλλο είδος.
- ❑ **Μικροέγχυση:** Η σημαντικότερη μέθοδος, που χρησιμοποιείται ανάμεσα σε άλλες, για την είσοδο «ξένου» DNA στα κύτταρα ενός ζώου. Χρησιμοποιούνται ωάρια του ζώου που έχουν γονιμοποιηθεί στο εργαστήριο. Σ' αυτά γίνεται εισαγωγή του ξένου DNA με ειδική **μικροβελόνα**. Το ξένο γενετικό υλικό ενσωματώνεται συνήθως σε κάποιο από τα χρωμοσώματα του πυρήνα του ζυγωτού. Το ζυγωτό τοποθετείται στη συνέχεια στη μήτρα της «**θετής**» **μητέρας**, ενός ζώου το οποίο θα αναπτυχθεί το έμβρυο. Η μικροέγχυση αποτελεί τη μοναδική μέθοδο δημιουργίας διαγονιδιακών αγελάδων, προβάτων, χοίρων και αιγών. (μέθοδος μετασχηματισμού).

ΣΤΟ ΓΑΛΑ ΤΩΝ ΔΙΑΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΖΩΩΝ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΕΚΚΡΙΝΟΝΤΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

- ❑ **Διαγονιδιακά ζώα – Παραγωγή φαρμακευτικών πρωτεϊνών από διαγονιδιακά ζώα (gene pharming):** Έχει ήδη αναφερθεί ότι μπορούμε να παράγουμε φαρμακευτικές πρωτεΐνες από καλλιέργειες κατάλληλα μετασχηματισμένων βακτηρίων. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις οι πρωτεΐνες αυτές δεν είναι ακριβώς ίδιες με τις πρωτεΐνες του ανθρώπου, επειδή τα βακτήρια δε διαθέτουν τους μηχανισμούς τροποποίησης των πρωτεϊνών που διαθέτουν οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί (δες παράδειγμα ωρίμανσης της ινσουλίνης). Η παραπάνω μέθοδος αναφέρεται στην παραγωγή πρωτεϊνών από κύτταρα των μαστικών αδένων των ζώων, π.χ. προβάτων και αγελάδων. Έτσι θα είναι δυνατή η συλλογή της πρωτεΐνης από το γάλα των ζώων.
- ❑ **Παραγωγή της ανθρώπινης α₁ – αντιθρυψίνης (ATT = alpha anti-trypsin) από πρόβατα:** Η πιο επιτυχημένη εφαρμογή του gene pharming. Η πρωτεΐνη αυτή παράγεται στο ήπαρ του ανθρώπου και η απουσία της, που είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης του γονιδίου, έχει ως αποτέλεσμα γενετική ασθένεια που οδηγεί στο εμφύσημα.
- ❑ Τρόπος παραγωγής της ATT με τη μέθοδο της **μικροέγχυσης** στα πρόβατα (Tracy).
- ❑ **Παράγοντας IX:** Είναι μία πρωτεΐνη που συμμετέχει στο μηχανισμό πήξης του αίματος. Μπορεί να παραχθεί με την παραπάνω μέθοδο και χορηγείται σε άτομα που πάσχουν από **αιμορροφιλία Β** (κληρονομική ασθένεια).

GENE PHARMING ΣΕ ΒΗΜΑΤΑ

- Απομόνωση του ανθρώπινου γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη που μας ενδιαφέρει.
- Μικροέγχυση του γονιδίου στον πυρήνα ενός γονιμοποιημένου ωαρίου του ζώου.
- Τοποθέτηση του γενετικά τροποποιημένου ωαρίου στη μήτρα ενήλικου ζώου για κυοφορία.
- Γέννηση του διαγονιδιακού ζώου.
- Διασταυρώσεις (βλ. σελ. 47 σημ.) με σκοπό να περάσει η τροποποιημένη πληροφορία στους απογόνους.
- Παραγωγή, απομόνωση και καθαρισμός (βλ. σελ. 42 σημ.) της φαρμακευτικής πρωτεΐνης.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΔΙΑΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΦΥΤΩΝ ΚΑΙ ΖΩΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΤΩΝ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΣΕΩΝ

- Επιλογή και προσθήκη μόνο επιθυμητών ιδιοτήτων με ταυτόχρονη διατήρηση των παλαιών επιθυμητών χαρακτηριστικών.
- Ταχύτατη παραγωγή βελτιωμένων φυτών και ζώων σε σχέση με παραδοσιακές τεχνικές.

ΚΑΙ ΞΑΦΝΙΚΑ ΟΛΟΙ ΜΙΛΑΝΕ ΓΙΑ ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗ

- Ο πυρήνας ενός κυττάρου του μαστικού αδένος ενός εξάχρονου προβάτου τοποθετήθηκε στο ωάριο ενός άλλου προβάτου.
- Προηγουμένως είχε αφαιρεθεί ο πυρήνας του ωαρίου με μικροπιπέτα (διαδικασία παρόμοια, αλλά και αντίστροφη της μικροέγχυσης).
- **Σύντηξη** του «άδειου» ωοκυττάρου με το σωματικό κύτταρο από τον μαστικό αδένος.
- Το **υβριδικό κύτταρο** που δημιουργείται αρχίζει να διαιρείται μετά από ηλεκτρική διέγερση, το **έμβρυο** αναπτύσσεται και μεταφέρεται σε θετή μητέρα.

ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΛΩΝΟΠΟΙΗΣΗΣ

1. **Πολλαπλασιασμός διαγονιδιακών ζώων.**
2. **Προστασία από την εξαφάνιση διαφόρων ζώων του πλανήτη μας.** Η κύηση μπορεί να γίνει και στη μήτρα συγγενικού είδους ζώου.