

Στοιχεία Θεωρίας

Τι είναι μετάλλαξη;

Μετάλλαξη είναι οποιαδήποτε αλλαγή (στη διάταξη των βάσεων ή στον αριθμό τους) στην αλληλουχία του DNA. Ειδικά για τους ιούς που έχουν ως γενετικό υλικό RNA, μετάλλαξη μπορεί να θεωρηθεί οποιαδήποτε αλλαγή σε αυτό.

Κληρονομούνται οι μεταλλάξεις και με ποιο τρόπο;

A. Σε πολυκύτταρους οργανισμούς

- ✓ Αν η μετάλλαξη συμβεί σε σωματικό κύτταρο ενός πολυκύτταρου οργανισμού, θα μεταβιβασθεί σε όλα τα θυγατρικά κύτταρα που θα προκύψουν από τη διαίρεσή του, δεν κληροδοτείται όμως στους απογόνους.
- ✓ Αν η μετάλλαξη συμβεί σε γεννητικό κύτταρο και αυτό χρησιμοποιηθεί σε κάποια γονιμοποίηση, τότε θα περάσει από τη μία γενιά στην επόμενη.

B. Σε μονοκύτταρους οργανισμούς

- ✓ Μία μετάλλαξη στο μοναδικό κύτταρο του οργανισμού αυτού θα περάσει απαραίτητα στους θυγατρικούς οργανισμούς.

Σε ποιες μεγάλες κατηγορίες διακρίνονται οι μεταλλάξεις σε σχέση με την έκταση της αλλαγής;

Οι μεταλλάξεις διακρίνονται σε:

- A. Γενετικές μεταλλάξεις όταν η αλλαγή αφορά μικρό αριθμό βάσεων (αντικατάσταση, έλλειψη, προσθήκη βάσεων).
- B. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες όταν η αλλαγή αφορά μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος ή ακόμη αν αλλάζει ο αριθμός των χρωμοσωμάτων (αριθμητικές).

Οι μεταλλάξεις έχουν θετικές ή αρνητικές συνέπειες για τους οργανισμούς;

Αν οι μεταλλάξεις γίνονται σε περιοχές που δε μεταγράφονται και δε ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων:

- ✓ δεν επηρεάζουν κάποιο γονιδιακό προϊόν

Αν οι μεταλλάξεις γίνονται σε περιοχές που μεταγράφονται (γονίδια) ή σε περιοχές που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων, τότε μπορούν να:

- ✓ συμβάλλουν στη δημιουργία **γενετικής ποικιλοότητας** στον πληθυσμό και στην εξέλιξη της ζωής όπως την ξέρουμε σήμερα (εμφάνιση νέων φαινοτύπων καλύτερα προσαρμοσμένων σε συγκεκριμένα περιβάλλοντα).
- ✓ ευθύνονται για **κληρονομικές ασθένειες** όταν συμβαίνουν σε γεννητικά κύτταρα (επιβλαβείς) τα οποία συμμετέχουν στη δημιουργία του ζυγωτού.
- ✓ ευθύνονται για **καρκίνους** όταν συμβαίνουν σε σωματικά κύτταρα πολυκύτταρων οργανισμών (επιβλαβείς).
- ✓ **μην επηρεάζουν τον φαινότυπο** και συχνά δεν διακρίνεται ένα άτομο που φέρει τη μετάλλαξη από κάποιο που δεν τη φέρει (ουδέτερη μετάλλαξη).

Ποιοι τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων υπάρχουν;

Αντικατάσταση βάσεων, έλλειψη βάσεων, προσθήκη βάσεων.

Ποια είναι τα πιθανά αποτελέσματα από την αντικατάσταση βάσης σε κάποιο γονίδιο;

1. Αν η αντικατάσταση βάσης γίνει σε εξώνιο γονιδίου ευκαρυωτικού κυττάρου ή στην κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου προκαρυωτικού που κωδικοποιεί πολυπεπτιδική αλυσίδα:

Αν το κωδικόνιο στο οποίο έγινε η αντικατάσταση βάσης

α) κωδικοποιεί αμινοξύ, τότε μπορεί να:

- ✓ Προκύπτει συνώνυμο κωδικόνιο → Κωδικοποιείται το ίδιο αμινοξύ → Σιωπηλή μετάλλαξη.
- ✓ Προκύπτει κωδικόνιο για άλλο αμινοξύ → Αντικατάσταση αμινοξέος στην πεπτιδική αλυσίδα
 - αν το αμινοξύ βρίσκεται σε περιοχή καθοριστική για τη (τριτοταγή) δομή και συνεπώς τη λειτουργία της πρωτεΐνης → επηρεάζεται η λειτουργικότητα της πρωτεΐνης → επιβλαβής μετάλλαξη.
 - αν το αμινοξύ βρίσκεται σε περιοχή που δεν επηρεάζει τη (τριτοταγή) δομή και συνεπώς τη λειτουργία της πρωτεΐνης → δεν επηρεάζεται η λειτουργικότητα της πρωτεΐνης → ουδέτερη μετάλλαξη.

β) είναι κωδικόνιο έναρξης και δεν υπάρχει κωδικόνιο έναρξης στο ίδιο ή σε άλλο βήμα τριάδας, τότε δεν μπορεί να αρχίσει η μετάφραση και η μετάλλαξη είναι σίγουρα επιβλαβής αφού δεν υπάρχει συνώνυμο κωδικόνιο για το κωδικόνιο έναρξης. Αν υπάρχει κωδικόνιο έναρξης σε άλλο βήμα τριάδας τότε μπορεί να ξεκινήσει η μετάφραση, αλλά θα προκύψει ένα εντελώς διαφορετικό πεπτίδιο. Αν υπάρχει κωδικόνιο ATG στο ίδιο βήμα τριάδας, μετά το αρχικό κωδικόνιο έναρξης, τότε πιθανότατα η μετάφραση θα ξεκινήσει, και το πεπτίδιο που θα παραχθεί θα έχει λιγότερα αμινοξέα από το κανονικό, με αποτέλεσμα να έχει ίσως διαφορές από το αναμενόμενο.

γ) είναι κωδικόνιο αμινοξέος και προκύπτει κωδικόνιο λήξης → πρόωρος τερματισμός της πεπτιδικής αλυσίδας → επιβλαβής μετάλλαξη.

δ) είναι κωδικόνιο λήξης, υπάρχουν 2 περιπτώσεις:

- ✓ Κωδικόνιο λήξης → μετατρέπεται σε κωδικόνιο για κάποιο αμινοξύ → μη τερματισμός της πεπτιδικής αλυσίδας και επιμήκυνσή της → επιβλαβής μετάλλαξη.
- ✓ Κωδικόνιο λήξης → μετατρέπεται σε άλλο κωδικόνιο λήξης.

2. Αντικατάσταση βάσης σε μη κωδικοποιούσα περιοχή ενός γονιδίου:

α) Αν η αντικατάσταση βάσης γίνει σε εσώνιο του γονιδίου, μπορεί:

- ✓ Να επηρεάζεται η δυνατότητα αφαίρεσης του εσωνίου κατά την ωρίμανση του πρόδρομου mRNA → «επιμήκυνση» εσωνίου → επιβλαβής μετάλλαξη.
- ✓ Το εσώνιο να αφαιρείται κανονικά → θα μπορούσε να θεωρηθεί ουδέτερη μετάλλαξη (δεν αλλάζει η αλληλουχία των αμινοξέων).

β) Αν η αντικατάσταση βάσης γίνει στην 5' ή 3' αμετάφραστη περιοχή:

- ✓ Στην 5' αμετάφραστη περιοχή ίσως να μη μπορεί να προσδεθεί η μικρή υπομονάδα του ριβοσώματος για να ξεκινήσει η μετάφραση → επιβλαβής μετάλλαξη. Αν όμως το ριβόσωμα προσδένεται κανονικά η μετάλλαξη είναι ουδέτερη.
- ✓ Στην 3' αμετάφραστη περιοχή μάλλον δεν επηρεάζεται η σύνθεση της πρωτεΐνης αφού έχει ολοκληρωθεί.

Πιθανά αποτελέσματα από την αντικατάσταση βάσεων στον υποκινητή ενός γονιδίου:

Αν η αντικατάσταση γίνει στον υποκινητή και επηρεάσει την ικανότητα αναγνώρισής του από την RNA πολυμεράση ή την πρόσδεση σε αυτόν των μεταγραφικών παραγόντων δε θα γίνεται η μεταγραφή. Μπορεί όμως να επηρεάσει το ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου οπότε και την ποσότητα των mRNA που δημιουργούνται και κατ' επέκταση την ποσότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης.

Σε ποιες περιπτώσεις κατά κανόνα η αντικατάσταση βάσεων δεν έχει σημαντικές επιπτώσεις στον οργανισμό (δεν επηρεάζεται η παραγόμενη πρωτεΐνη ούτε ποσοτικά ούτε στην αλληλουχία των αμινοξέων της);

- ✓ Αν η αντικατάσταση γίνει σε περιοχή του μορίου του DNA που δεν κωδικοποιεί αμινοξέα (εκτός κωδικοποιούσας περιοχής) π.χ.:
 - α) Περιοχές εκτός γονιδίων (μη κωδικοποιούσες περιοχές – 70-75% στο ανθρώπινο γονιδίωμα),
 - β) Εσώνια (εξαιρείται η περίπτωση που σχολιάζεται παραπάνω -2α)
 - γ) Αλληλουχία λήξης μεταγραφής (εξαιρείται η περίπτωση όπου επηρεάζεται η ελευθέρωση του RNA)
 - δ) Περιοχές γονιδίου από όπου προκύπτουν οι 5', 3' αμετάφραστες περιοχές του mRNA (μπορεί να προκληθεί σημαντικό πρόβλημα, όπως σχολιάζεται παραπάνω -2β)
- ✓ Αν η αντικατάσταση βάσης σε ένα κωδικόνιο οδηγήσει σε συνώνυμο κωδικόνιο, λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα (σιωπηλή μετάλλαξη).
- ✓ Αν γίνεται σε μη ενεργό γονίδιο σε ένα κύτταρο (διαφοροποίηση κυττάρων).
- ✓ Αν το αμινοξύ που αντικαθίσταται, βρίσκεται κοντά στο αρχικό αμινικό άκρο, οπότε συνήθως αποκόπτεται (στα ευκαρυωτικά) κατά τις μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις.
- ✓ Αν το αμινοξύ που αντικαθίσταται δεν επηρεάζει σημαντικά (λόγω θέσης που κατέχει στην πολυπεπτιδική αλυσίδα) τη χωροδιάταξη και λειτουργικότητα της πρωτεΐνης, π.χ. αν βρίσκεται μακριά από το ενεργό κέντρο ενός ενζύμου ή αν βρίσκεται μακριά από τη θέση σύνδεσης της αίμης στην αιμοσφαιρίνη.

Ποια είναι τα πιθανά αποτελέσματα από την έλλειψη ή προσθήκη βάσεων;

- ✓ Αν η έλλειψη ή η προσθήκη βάσεων γίνει σε εσώνιο ασυνεχούς γονιδίου τότε μπορεί να μην επηρεαστεί η δυνατότητα αφαίρεσης του εσωνίου και να μην υπάρξει επίπτωση στην πεπτιδική αλυσίδα.
- ✓ Αν η έλλειψη ή η προσθήκη βάσεων γίνει στην κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου, τότε:
 - Προσθήκη ή έλλειψη διαδοχικών βάσεων σε οποιοδήποτε αριθμό πολλαπλάσιο του 3 που συγκροτούν κωδικόνιο (ένα ή περισσότερα), δημιουργεί αντίστοιχα προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα που μπορεί να αλλάζει τη λειτουργικότητά της.
 - Προσθήκη ή έλλειψη αριθμού βάσεων διαφορετικού του 3 ή πολλαπλασίων του, οπότε αλλάζει το «βήμα» ανάγνωσης της πληροφορίας και αλλάζουν όλα τα αμινοξέα απ' το σημείο που συνέβη η μετάλλαξη και πέρα. Ίσως ακόμα το κωδικόνιο λήξης να μετατραπεί σε κωδικόνιο για άλλο αμινοξύ και να υπάρξει επιμήκυνση της πεπτιδικής αλυσίδας ή το κωδικόνιο για κάποιο αμινοξύ να μετατραπεί σε κωδικόνιο λήξης και να υπάρξει πρόωρος τερματισμός της σύνθεσής της.
 - Προσθήκη ή έλλειψη διαδοχικών βάσεων σε οποιοδήποτε αριθμό πολλαπλάσιο του 3 που δε συγκροτούν κωδικόνιο, (αποτελούν τμήματα διαδοχικών κωδικονίων) δημιουργεί αντίστοιχα προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα και ταυτόχρονα μπορεί να τροποποιηθούν ένα ή περισσότερα αμινοξέα, ανάλογα με τις αλλαγές που θα προκληθούν στα γειτονικά κωδικόνια. Η λειτουργικότητα της πολυπεπτιδικής αλυσίδας που παράγεται, είναι αρκετά πιθανόν να αλλάζει.
 - Προσθήκη ή έλλειψη 3 μη διαδοχικών βάσεων, αλλάζει όλη την πληροφορία από το σημείο του γονιδίου που γίνεται η προσθήκη ή η έλλειψη της 1^{ης} βάσης μέχρι το σημείο που γίνεται η προσθήκη ή έλλειψη της 3^{ης} βάσης. Μετά από το σημείο αυτό, η αλληλουχία κωδικονίων και αμινοξέων που κωδικοποιούνται, παραμένει όπως η αρχική. Η πολυπεπτιδική αλυσίδα που κωδικοποιείται, θα είναι σημαντικά

διαφορετική, ανάλογα με την απόσταση του τμήματος ανάμεσα στην 1^η μέχρι την 3^η αλλαγή.

- ✓ Αν η έλλειψη ή η προσθήκη βάσεων γίνει στην περιοχή του γονιδίου από όπου προκύπτει η 5' ή η 3' αμετάφραστη περιοχή, προκαλούνται αντίστοιχα αποτελέσματα με αυτά που αναφέρονται στο 2β.

Σε ποιες περιπτώσεις μεταλλάξεων προκύπτει πολυπεπτιδική αλυσίδα με διαφορετικό αριθμό αμινοξέων από την προβλεπόμενη, λόγω μετάλλαξης;

1. Οποιαδήποτε έλλειψη ή προσθήκη οποιουδήποτε αριθμού βάσεων στην κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου.
2. Μετατροπή κωδικονίου που κωδικοποιεί αμινοξύ σε κωδικόνιο λήξης (πρόωρος τερματισμός πεπτιδικής αλυσίδας) ή το αντίστροφο (επιμήκυνση πεπτιδικής αλυσίδας).
3. Λάθος στην διαδικασία ωρίμανσης με αποτέλεσμα να μεταφράζονται εσώνια ή να μη μεταφράζονται εξώνια.

Με ποιους τρόπους εμφανίζονται μεταλλάξεις σε έναν πληθυσμό;

- ✓ Οι αυτόματες μεταλλάξεις εμφανίζονται αιφνίδια στον πληθυσμό από λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων (στην πρώτη μειωτική διαίρεση) ή των χρωματίδων (στη δεύτερη μειωτική διαίρεση και τη μίτωση).
- ✓ Μεταλλάξεις που προκαλούνται από μεταλλαξογόνους παράγοντες του περιβάλλοντος όπως διάφορους τύπους ακτινοβολιών - τη Χ και τη γ-ακτινοβολία, καθώς και την κοσμική και την υπεριώδη ακτινοβολία -ή χημικές ουσίες όπως τη φορμαλδεΰδη, ορισμένες χρωστικές, αρωματικούς κυκλικούς υδρογονάνθρακες και την καφεΐνη.

Ποια είναι η χημική δομή, σε ποια κύτταρα παράγονται και ποιος είναι ο βιολογικός ρόλος των αιμοσφαιρινών;

Η αιμοσφαιρίνη είναι μία πρωτεΐνη που έχει σφαιρικό σχήμα στο χώρο και αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά δύο όμοιες (οι 4 αλυσίδες μαζί αποτελούν τη σφαιρίνη). Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα συνδέεται με μία ομάδα μη πρωτεϊνική, την αίμη. Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης συνεπώς περιέχει 4 μόρια αίμης (ομάδες μη πρωτεϊνικές).

Η αιμοσφαιρίνη παράγεται στα πρόδρομα ερυθροκύτταρα και όχι στα ώριμα ερυθροκύτταρα. Τα ώριμα ερυθροκύτταρα έχουν αιμοσφαιρίνη, δε γίνεται όμως σε αυτά σύνθεση πρωτεϊνών αφού δεν έχουν πυρήνα, άρα και γενετικό υλικό για την κωδικοποίηση πρωτεϊνών.

Ο βιολογικός ρόλος των αιμοσφαιρινών είναι να δεσμεύουν οξυγόνο (και CO₂). Μέσω των κυττάρων αυτών πραγματοποιείται η ανταλλαγή των αερίων της αναπνοής.

Ποιοι τύποι φυσιολογικών αιμοσφαιρινών υπάρχουν;

HbF: Είναι η κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την εμβρυϊκή ηλικία και αποτελείται από δύο α και δύο γ αλυσίδες (α₂γ₂). Τα ενήλικα άτομα συνθέτουν HbF σε ποσοστό μικρότερο από 1%.

HbA: Είναι η κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την ενήλικη ζωή και αποτελείται από δύο α και δύο β αλυσίδες, οι οποίες έχουν 141 και 146 αμινοξέα αντίστοιχα (α₂β₂).

HbA₂: Βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια των ενηλίκων (σε ποσοστό 1.5–3%) και αποτελείται από δυο α και δυο δ αλυσίδες (α₂δ₂).

Οι γενετικές θέσεις που ελέγχουν τη σύνθεση των β πολυπεπτιδικών αλυσίδων

- ✓ Για τη σύνθεση των β πολυπεπτιδικών αλυσίδων υπάρχει μία γενετική θέση
- ✓ Έχουν βρεθεί περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις για το γονίδιο των β πολυπεπτιδικών αλυσίδων εξετάζοντας το γονιδίωμα των πληθυσμών (πολλαπλά αλληλόμορφα γονίδια)
- ✓ Κάθε άτομο έχει δύο αλληλόμορφα γονίδια για τη σύνθεση των β πολυπεπτιδικών αλυσίδων, το ένα προερχόμενο από την μητέρα του και το άλλο από τον πατέρα του

Οι γενετικές θέσεις που ελέγχουν τη σύνθεση των α πολυπεπτιδικών αλυσίδων

- ✓ Τα γονίδια που κωδικοποιούν την α πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι διπλά (υπάρχουν δύο γενετικές θέσεις η μία δίπλα στην άλλη που έχουν προκύψει από διπλασιασμό). Σε κάθε χρωμόσωμα του ζεύγους των ομολόγων υπάρχουν δύο γονίδια για τις α πολυπεπτιδικές αλυσίδες (πριν το διπλασιασμό του γενετικού υλικού). Ένα άτομο διαθέτει 4 συνολικά γονίδια για τις α πολυπεπτιδικές αλυσίδες τα δύο προερχόμενα από τη μητέρα και τα άλλα δύο από τον πατέρα (πολυγονιδιακός χαρακτήρας).
- ✓ *Εκτός: Η γενετική θέση για τις β πολυπεπτιδικές αλυσίδες βρίσκεται σε διαφορετικό χρωμόσωμα από τη γενετική θέση για τις α πολυπεπτιδικές αλυσίδες (τα γονίδια για τις α και τις β πολυπεπτιδικές αλυσίδες δεν είναι συνδεδεμένα).*

Γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου

Αιμοσφαιρινοπάθειες που οφείλονται σε μεταλλάξεις στο β γονίδιο:

A. Δρεπανοκυτταρική αναιμία

- ✓ Στο 6^ο αμινοξύ της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας αντί για γλουταμινικό οξύ υπάρχει βαλίνη.
- ✓ Η αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη είναι αποτέλεσμα γονιδιακής μετάλλαξης στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ. Το φυσιολογικό κωδικόνιο GAG της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου (β) που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, αντικαθίσταται από το GTG που κωδικοποιεί τη βαλίνη στο μεταλλαγμένο γονίδιο (β^s). Η γονιδιακή μετάλλαξη είναι αποτέλεσμα αντικατάστασης βάσης.
- ✓ Η αιμοσφαιρίνη που διαθέτει β^s πολυπεπτιδικές αλυσίδες, λέγεται HbS με σύσταση α₂β^s₂. Η HbS έχει άλλη στερεοδιάταξη από την HbA και σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου τα ερυθροκύτταρα αλλάζουν μορφή και αποκτούν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα (δρεπανοκύτταρα).
- ✓ Τα δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία, δημιουργώντας προβλήματα σε διάφορα όργανα όπως στο σπλήνα και τους πνεύμονες.
- ✓ Η αιμοσφαιρινοπάθεια αυτή χαρακτηρίζεται ως αναιμία, γιατί τα δρεπανοκύτταρα καταστρέφονται ταχύτερα από τα φυσιολογικά με συνέπεια την εμφάνιση των συμπτωμάτων της αναιμίας.
- ✓ Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο β^s, παράγουν μόνο HbS και καθόλου HbA.
- ✓ Οι φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι ετερόζυγα άτομα έχουν δηλαδή ένα φυσιολογικό γονίδιο και ένα μεταλλαγμένο. Παράγουν HbA λιγότερη από το φυσιολογικό και μικρά ποσοστά HbS, δεν εμφανίζουν τα συμπτώματα της ασθένειας και δρεπάνωση μπορεί να προκληθεί μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο μεγαλύτερο από 3.000 m.
- ✓ Το μεταλλαγμένο γονίδιο είναι υπολειπόμενο του φυσιολογικού και τελικά η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας.

B. β - θαλασσαιμία

- ✓ Ελάττωση σύνθεσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας β συνεπώς σύνθεση HbA σε πολύ μικρή ποσότητα έως και παντελής έλλειψη πολυπεπτιδικής αλυσίδας β συνεπώς και HbA.
- ✓ Πολλά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων ευθύνονται για τη μειωμένη σύνθεση έως και την παντελή έλλειψη πολυπεπτιδικών αλυσίδων β και HbA.

- ✓ Τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα γονίδια είναι υπολειπόμενα του φυσιολογικού. Τα ομόζυγα άτομα μπορούν να φέρουν δύο πανομοιότυπα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα ή δύο διαφορετικά. Γι' αυτό τα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία εμφανίζουν γενικά σοβαρή αναιμία. Τα συμπτώματα όμως διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα μεταξύ διαφόρων ατόμων και κυμαίνονται από σοβαρή αναιμία λόγω παντελούς έλλειψης αλυσίδας β και HbA έως λιγότερο σοβαρή αναιμία με ελαττωμένη σύνθεση πολυπεπτιδικής αλυσίδας β και σύνθεση HbA σε πολύ μικρή ποσότητα. Η ετερογένεια συμπτωμάτων που εμφανίζεται μεταξύ ατόμων που πάσχουν από την ίδια ασθένεια σχετίζεται με το είδος των μεταλλαγμένων γονιδίων που φέρουν.
- ✓ Στα ερυθροκύτταρα των ατόμων που πάσχουν από β-θαλασσαιμία παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις αύξηση της HbF η οποία υποκαθιστά μερικώς τη λειτουργία της HbA.
- ✓ Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών από β-θαλασσαιμία γίνεται με συχνές μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες σταδιακά δημιουργούν πρόβλημα λόγω της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο, πρόβλημα το οποίο αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή (αποσιδήρωση).
- ✓ Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) εμφανίζουν ήπια αναιμία και αυξημένη σύνθεση HbA₂ η οποία αποτελεί διαγνωστικό δείκτη (*extra - ποσοστό HbA₂ > 5%*).
- ✓ Η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και έτσι από δύο γονείς ετερόζυγους η πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας στους απογόνους είναι 25%.

Αιμοσφαιρινοπάθειες που οφείλονται σε μεταλλάξεις στο α γονίδιο.

A. α - θαλασσαιμία

- ✓ Η α - θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ελλείψεων ολόκληρων γονιδίων. Μπορεί να λείπουν ένα, δύο, τρία ή και τέσσερα γονίδια που κωδικοποιούν την α πολυπεπτιδική αλυσίδα.
- ✓ Η έλλειψη πεπτιδικών αλυσίδων α επηρεάζει όλους τους τύπους αιμοσφαιρινών (αφού όλες περιέχουν α αλυσίδες). Όσο περισσότερα γονίδια α λείπουν τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας (ετερογένεια συμπτωμάτων μεταξύ ατόμων που πάσχουν).

Διαταραχές του μεταβολισμού από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα

A. Φαινυλκετονουρία

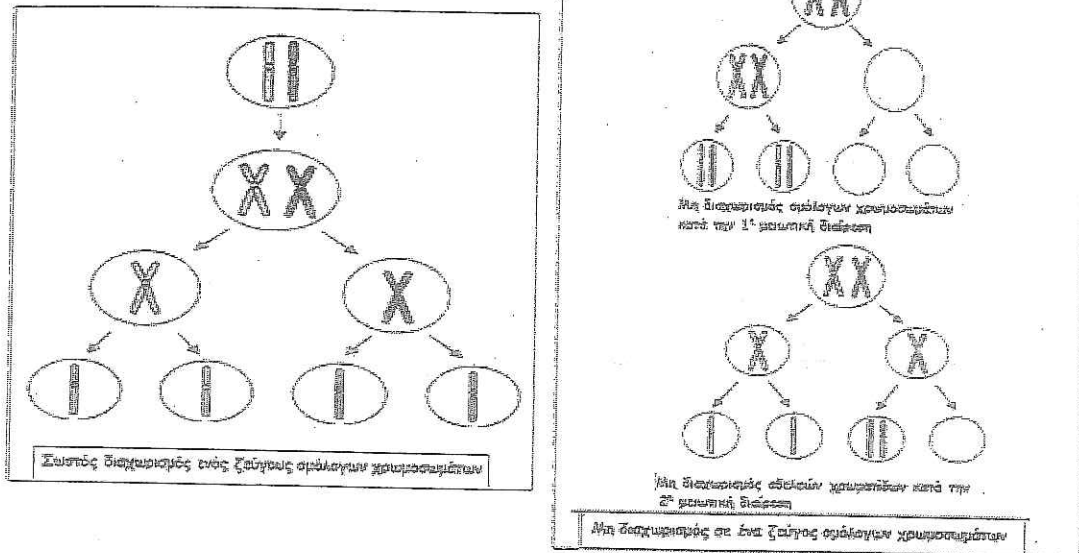
- ✓ Οφείλεται σε έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη με αποτέλεσμα τη συσσώρευση φαινυλαλανίνης. Στην περίπτωση αυτή παρεμποδίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση.
- ✓ Η μετάλλαξη είναι γονιδιακή. Το μεταλλαγμένο αυτοσωμικό γονίδιο είναι υπολειπόμενο του φυσιολογικού. Τα άτομα που είναι ομόζυγα για το μεταλλαγμένο γονίδιο δε μπορούν να συνθέσουν το ένζυμο που αναφέρθηκε προηγουμένως.
- ✓ **Πρόληψη:** Χρησιμοποίηση κατάλληλου διαιτολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης από τη νεογνική ηλικία, οπότε αποφεύγεται η εμφάνιση των συμπτωμάτων.

B. Αλφισμός

- ✓ Οφείλεται στην παντελή έλλειψη ή στη μειωμένη ενεργότητα ενός ενζύμου απαραίτητου για τον σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα. Υπάρχει ετερογένεια συμπτωμάτων μεταξύ ατόμων που πάσχουν.
- ✓ Η μετάλλαξη είναι γονιδιακή. Το μεταλλαγμένο γονίδιο είναι αυτοσωμικό και υπολειπόμενο του φυσιολογικού. Τα άτομα που πάσχουν είναι ομόζυγα για το μεταλλαγμένο γονίδιο και δε μπορούν να συνθέσουν το ένζυμο που αναφέρθηκε.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Α. Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αλλαγές στον αριθμό χρωμοσωμάτων. Αν υπάρχει περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων τότε οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες χαρακτηρίζονται ως **ανευπλοειδίες**.

Μηχανισμοί δημιουργίας αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Εικόνα 1: Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα λαθών στη μειωτική διαίρεση. Κάποιες φορές κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν πραγματοποιείται φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων και δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Το φαινόμενο αυτό λέγεται μη διαχωρισμός.

Από τις ανευπλοειδίες εξετάζουμε τις: **Μονοσωμίες** και **Τρισωμίες**.

Μονοσωμίες

Απουσιάζει ένα μόνο χρωμόσωμα. Στον καρυότυπο των ατόμων αυτών υπάρχουν 45 χρωμοσώματα.

- ✓ **Μονοσωμία αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων:** είναι θανατηφόρος για τον οργανισμό γιατί τα αυτοσωμικά γονίδια είναι απαραίτητα σε δύο «δόσεις» για τη σωστή ανάπτυξη του εμβρύου. Γι' αυτό βιώσιμα άτομα από μονοσωμίες αυτοσωμικών δεν έχουν βρεθεί.
- ✓ **Μονοσωμία φυλετικών χρωμοσωμάτων:** Τα βιώσιμα άτομα, τα οποία εμφανίζουν μονοσωμία κατά την οποία λείπει το ένα X χρωμόσωμα, είναι θηλυκά με καρυότυπο XO. Δεν εμφανίζουν δευτερογενή χαρακτηριστικά θηλυκού ατόμου και είναι στείρα.

Τρισωμίες

Υπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος φυλετικού ή αυτοσωμικού. Ο καρυότυπος των ατόμων αυτών έχει 47 χρωμοσώματα.

Τρισωμίες αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων:

- ✓ **Σύνδρομο Down (Τρισωμία 21):** Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις εμφανίζεται ένα επιπλέον χρωμόσωμα 21. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικές δυσμορφίες στο πρόσωπο και διανοητική καθυστέρηση και μπορεί να είναι είτε αρσενικά είτε θηλυκά.

- ✓ **Τρισωμίες 13 και 18:** Τα άτομα που πάσχουν εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από τα άτομα με σύνδρομο Down, πιθανά επειδή τα χρωμοσώματα είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και έχουν περισσότερα γονίδια.

Τρισωμίες φυλετικών χρωμοσωμάτων

- ✓ **Σύνδρομο Klinefelter:** Τα άτομα αυτά διαθέτουν τρία φυλετικά χρωμοσώματα XXΥ αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY. Διαθέτουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου και είναι στείρα. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται μετά την εφηβεία.

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

- ✓ Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα **αλλαγή στην ποσότητα της γενετικής πληροφορίας**:

Έλλειψη: Είναι απώλεια γενετικού υλικού. Το σύνδρομο φωνή της γάτας οφείλεται στην έλλειψη ενός τμήματος του χρωμοσώματος 5. Το κλάμα των νεογέννητων που πάσχουν μοιάζει με το κλάμα της γάτας και επιπλέον τα άτομα αυτά εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.

Διπλασιασμός: Είναι επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα.

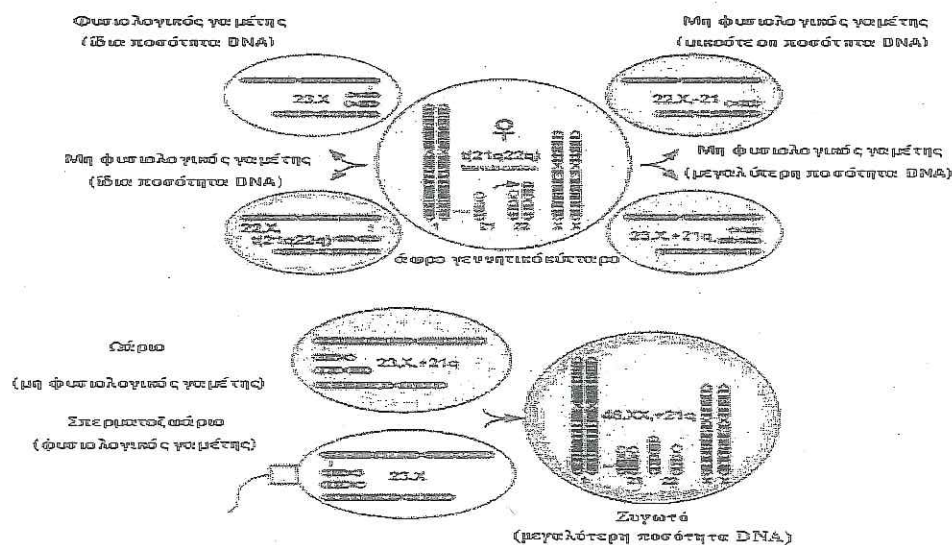
- ✓ Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα **αλλαγή στη διάταξη της γενετικής πληροφορίας στα χρωμοσώματα**.

Ανάστροφη: Δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή. Αλλάζει με τον τρόπο αυτό η διάταξη των γονιδίων στο χρωμόσωμα.

Μετατόπιση: Δημιουργείται από θραύση ενός τμήματος του χρωμοσώματος και στη συνέχεια ένωσή του σε ένα άλλο μη ομόλογο χρωμόσωμα.

Αμοιβαία μετατόπιση: Δημιουργείται από «ανταλλαγή» χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα.

Σημείωση: Στις μετατοπίσεις δεν χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο. Υπάρχει όμως κίνδυνος απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες επειδή κατά την μείωση δεν δημιουργούνται φυσιολογικοί γαμέτες.



Εικόνα 2: Ένας μη φυσιολογικός γαμέτης από άτομο στο οποίο υπάρχει μετατόπιση (αμοιβαία ή όχι) μετά την ένωσή του με φυσιολογικό γαμέτη μπορεί να οδηγήσει σε άτομο με περίσσεια ή έλλειψη γενετικού υλικού.

- ✓ Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες προκαλούνται από:
- α) μεταλλαξογόνους παράγοντες
 - β) διάφορους μηχανισμούς κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου

Διάκριση μεταλλάξεων ανάλογα με το αν αλλάζει ή όχι η ποσότητα του γενετικού υλικού:

α. Αλλάζει η ποσότητα του γενετικού υλικού	β. Δεν αλλάζει η ποσότητα του γενετικού υλικού
Προσθήκη βάσεων Έλλειψη βάσεων Έλλειψη γονιδίου Έλλειψη χρωμοσωμικού τμήματος Διπλασιασμός χρωμοσωμικού τμήματος Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες	Αντικατάσταση βάσεων Αναστροφή Μετατόπιση- απλή και αμοιβαία

Περιπτώσεις μεταλλάξεων που προκαλούνται από έλλειψη ποσότητας γενετικού υλικού:

1. Έλλειψη βάσεων π.χ. β-θαλασσαιμία.
2. Έλλειψη ολόκληρου γονιδίου π.χ. α-θαλασσαιμία, ρετινοβλάστωμα (έλλειψη ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου).
3. Έλλειψη τμήματος χρωμοσώματος π.χ. σύνδρομο «φωνή της γάτας» (δομική χρωμοσωμική ανωμαλία).
4. Έλλειψη χρωμοσώματος: σύνδρομο Turner (μονοσωμία XO).

Διάγνωση δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στο χρωμόσωμα, όπως ζώνες Giemsa.

Διάγνωση γενετικών ασθενειών

Τι προσφέρει η ανάπτυξη μεθόδων ανίχνευσης γενετικών ανωμαλιών στα μέλη μίας οικογένειας ή στα άτομα ενός πληθυσμού;

- ✓ Έγκαιρος εντοπισμός γενετικών ανωμαλιών στα άτομα που εξετάζονται. Η έγκαιρη διάγνωση προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές της ασθένειας, όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας, της οποίας τα συμπτώματα μπορούν να μην εμφανιστούν αν το άτομο ακολουθήσει κατάλληλο διααιτολόγιο εφ' όρου ζωής με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.
- ✓ Εντοπισμός φορέων γενετικών ασθενειών με σκοπό τον υπολογισμό της πιθανότητας δημιουργίας απογόνων που πάσχουν από τις συγκεκριμένες κληρονομικές ασθένειες, όπως στην περίπτωση των φορέων δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και θαλασσαιμιών.
- ✓ Προσδιορισμός πιθανότητας εμφάνισης μίας γενετικής ασθένειας στους απογόνους μίας οικογένειας στην οποία έχει παρουσιαστεί η ασθένεια. Αν γίνει διάγνωση γενετικών ανωμαλιών κατά τη διάρκεια του προγεννητικού ελέγχου δίνεται η δυνατότητα διακοπής της κύησης.

Με ποιους τρόπους μπορεί να γίνει διάγνωση γενετικών ασθενειών;

α) Με τη μελέτη του καρυότυπου (π.χ. κατά τον προγεννητικό έλεγχο).

Εφαρμόζεται για την διάγνωση αριθμητικών και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Ειδικά για τις δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι απαραίτητη η χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες, όπως ζώνες Giemsa.

Με μελέτη καρυότυπου μπορεί να γίνει διάγνωση στις παρακάτω ασθένειες:

Σύνδρομο Down, σύνδρομο Klinefelter, σύνδρομο Turner, τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau) και τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards), σύνδρομο φωνή της γάτας.

β) Με διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες.

Με βιοχημικές δοκιμασίες μπορεί να γίνει η διάγνωση στις παρακάτω ασθένειες:

Φαινυλκετονουρία (υπολογισμός της συγκέντρωσης φαινυλαλανίνης στο αίμα των νεογέννητων), δρεπανοκυτταρική αναιμία (με προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης HbS στα ερυθροκύτταρα), β-θαλασσαιμία (μέτρηση της συγκέντρωσης της HbA και της HbF οπότε στα άτομα που πάσχουν εμφανίζεται σε μικρότερη ποσότητα ή λείπει εντελώς η HbA και είναι αυξημένη η HbF, η οποία υποκαθιστά μερικώς την HbA, και της HbA₂ η οποία στους φορείς εμφανίζεται σε αυξημένη συγκέντρωση), α-θαλασσαιμία (μέτρηση της συγκέντρωσης όλων των τύπων αιμοσφαιρινών, οι οποίες συντίθενται σε μειωμένη ποσότητα λόγω έλλειψης των α πεπτιδικών αλυσίδων), αλφισμός (μέτρηση της συγκέντρωσης ή της ενεργότητας του ενζύμου που μετατρέπει προϊόντα του μεταβολισμού της τυροσίνης σε μελανίνη).

γ) Με την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA.

Με ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA μπορεί να γίνει διάγνωση στις παρακάτω ασθένειες:

Δρεπανοκυτταρική αναιμία, β-θαλασσαιμία, α-θαλασσαιμία, αιμορροφιλία Α και Β (9^ο κεφάλαιο), έλλειψη α₁-αντιθρυπίνης (9^ο κεφάλαιο), κυστική ίνωση, αλφισμός, φαινυλκετονουρία και γενικά όλες όσες οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις.

δ) Με παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου (τεστ δρεπάνωσης).

Σε ποιες περιπτώσεις η γενετική καθοδήγηση σε υποψήφιους γονείς θεωρείται απαραίτητη;

- α) Σε άτομα-φορείς γενετικών ασθενειών.
- β) Σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών.
- γ) Σε γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω.
- δ) Σε γυναίκες με πολλαπλές αποβολές.

Ποιες μεθόδους και τεχνικές περιλαμβάνει ο προγεννητικός έλεγχος για τον εντοπισμό γενετικών ανωμαλιών σε έμβρυα;

- α) Λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από το αμνιακό υγρό με αμνιοπαρακέντηση ή από τις χοριακές λάχνες.
- β) Μελέτη του καρυοτύπου των εμβρυϊκών κυττάρων.
- γ) Βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων των κυττάρων αυτών.
- δ) Ανάλυση DNA.

Οι τεχνικές β, γ, δ χρησιμοποιούνται ανάλογα με την περίπτωση.

Εμβρυϊκά κύτταρα μπορούν να ληφθούν με αμνιοπαρακέντηση ή με λήψη χοριακών λαχνών. Σε τι διαφέρουν οι δύο μέθοδοι και ποια κοινά σημεία παρουσιάζουν;

Διαφορές

1. Με την αμνιοπαρακέντηση λαμβάνεται μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού, το οποίο περιέχει εμβρυϊκά κύτταρα, από τον αμνιακό σάκο με την βοήθεια βελόνας. Αντίθετα με την λήψη χοριακών λαχνών, λαμβάνονται εμβρυϊκά κύτταρα από τις προεκβολές (λάχνες) του χορίου (μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα).
2. Η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιείται από την 12^η-16^η εβδομάδα της κύησης. Αντίθετα η λήψη χοριακών λαχνών γίνεται την 9^η-12^η εβδομάδα της κύησης οπότε δίνει τη δυνατότητα πιο έγκαιρης διάγνωσης.
3. Τα χρωμοσώματα που παίρνουμε με την αμνιοπαρακέντηση είναι καλύτερης ποιότητας από αυτά που παίρνουμε με τη λήψη χοριακών λαχνών.
4. Στην παρακέντηση η βελόνα τρυπάει την κοιλιά, ενώ στη λήψη χοριακών λαχνών η βελόνα εισέρχεται από τον κόλπο της γυναίκας.

Ομοιότητες

1. Και οι δύο είναι μέθοδοι λήψης εμβρυϊκών κυττάρων για την πραγματοποίηση προγεννητικού ελέγχου.
2. Τα κύτταρα που λαμβάνονται και με τις δύο μεθόδους χρησιμοποιούνται για τη μελέτη του καρυότυπου (αριθμητικές – δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες), τη βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών (φαινολκετονουρία), την ανάλυση του DNA (δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Τι είναι καρκίνος και ποιες μεταλλάξεις σχετίζονται με την εμφάνισή του;

Καρκίνος είναι ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός κυττάρων ενός ιστού. Οι μάζες που προκύπτουν σχηματίζουν καρκινικούς όγκους ή μεταναστεύουν στο αίμα όπως στις διάφορες μορφές λευχαιμιών.

Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από μεταλλάξεις γονιδίων σωματικών κυττάρων. Ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι αποτέλεσμα:

- ✓ Μετατροπής πρωτοογκογονιδίων σε ογκογονίδια.
- ✓ Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
- ✓ Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.

Ποιος είναι ο φυσιολογικός ρόλος των πρωτοογκογονιδίων και ποια είδη μεταλλάξεων μπορούν να τα μετατρέψουν σε ογκογονίδια;

Τα πρωτοογκογονίδια υπάρχουν φυσιολογικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα και ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε περιπτώσεις που είναι απαραίτητο όπως στην επούλωση τραυμάτων.

Η μετατροπή ενός πρωτοογκογονιδίου σε ογκογονίδιο μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μίας γονιδιακής μετάλλαξης ή μίας χρωμοσωμικής ανωμαλίας, συνηθέστερα μετατόπισης.

Ποιος είναι ο φυσιολογικός ρόλος των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ποιες μεταλλάξεις σχετικές με αυτά τα γονίδια μπορούν να οδηγήσουν σε καρκινογένεση;

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντάς την όποτε είναι απαραίτητο.

Αναστολή της δράσης κάποιου ογκοκατασταλτικού γονιδίου μπορεί να προκύψει από έλλειψη του γονιδίου. Το κύτταρο χάνει τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού του και οδηγεί σε καρκινογένεση. Παράδειγμα τέτοιου είδους καρκίνου είναι το ρετινοβλάστωμα που είναι καρκίνος του αμφιβληστροειδή και είναι αποτέλεσμα έλλειψης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

Ποιοι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA υπάρχουν και ποιες μεταλλάξεις μπορούν να τους αδρανοποιήσουν και να εμφανιστεί καρκίνος;

α) Κατά την αντιγραφή του DNA συμβαίνουν λάθη από τις DNA πολυμεράσες οι οποίες μπορεί να τοποθετούν νουκλεοτίδια στην πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα που επιμηκύνεται κατά παράβαση του κανόνα της συμπληρωματικότητας και να τα επιδιορθώσουν οι ίδιες αφήνοντας 1 λανθασμένο νουκλεοτίδιο για κάθε 100.000 νουκλεοτίδια που τοποθετούν.

β) Τα επιδιορθωτικά ένζυμα της αντιγραφής διορθώνουν τα λάθη που αφήνουν οι DNA πολυμεράσες. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα μόνο το 1 στα 10^{10} νουκλεοτίδια μπορούν να είναι τοποθετημένα κατά παράβαση του κανόνα της συμπληρωματικότητας.

γ) Ένζυμα που επιδιορθώνουν βλάβες που προκαλούνται στο DNA από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν επιδιορθωτικά ένζυμα έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης λάθους στην αλληλουχία του DNA και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου.

Παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του δέρματος που εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα που πάσχουν από μελαγχρωματική ξηροδερμία όταν αυτά εκτίθενται σε υπεριώδη ακτινοβολία (συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων στη εκδήλωση του καρκίνου) - μια ασθένεια που οφείλεται σε ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Γιατί ο καρκίνος δεν κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας;

- ✓ Δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη αλλά από τη συσσώρευση αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα (πολυγονιακός χαρακτήρας).
 - ✓ Οι μεταλλάξεις που μπορούν να οδηγήσουν σε καρκίνο είναι αποτέλεσμα διαφορετικών μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως ακτινοβολίες ή χημικές ουσίες (επίδραση περιβάλλοντος).
 - ✓ Συμμετοχή στην εμφάνιση του καρκίνου τόσο των πρωτοογκογονιδίων όσο και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων.(π.χ. καρκίνος του παχέος εντέρου προέρχεται από διαδοχική απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ενεργοποίηση ογκογονιδίων).
-

Παρατηρήσεις πάνω στη θεωρία του 6^{ου} κεφαλαίου

■ 1. Οι περισσότερες μεταλλάξεις συμβαίνουν σε σωματικά κύτταρα, γιατί ένας ενήλικος οργανισμός αποτελείται από 10^{13} σωματικά κύτταρα (η πιθανότητα να συμβεί αλλαγή σε κάποιο από αυτά είναι πιο μεγάλη από την πιθανότητα να συμβεί σε κάποιο γεννητικό κύτταρο).

■ 2. Ποιες ιδιαιτερότητες έχει το γονίδιο που ελέγχει την α αλυσίδα, σε σχέση με το αλληλόμορφο για τη β ή τις άλλες αλυσίδες των αιμοσφαιρινών;

- Ελέγχει τη σύνθεση της αλυσίδας α, η οποία είναι η πιο σημαντική για τις αιμοσφαιρίνες, γιατί απαντάται σε όλες (HbA, HbA₂, HbF).
- Υπάρχουν 2 γονίδια στο κάθε ομόλογο χρωμόσωμα, αντί για ένα, όπως στην περίπτωση της β- αλυσίδας, όπως επίσης στις περισσότερες περιπτώσεις πρωτεϊνών. Άρα υπάρχουν 4 γονίδια συνολικά στο ζεύγος ομολόγων χρωμοσωμάτων, αντί για 2 που ισχύει στις άλλες ιδιότητες (χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι φάσεις των κυττάρων μετά την αντιγραφή του DNA όπου δημιουργούνται οι αδελφές χρωματίδες – μαζί με αυτές είναι 8).
- Η μετάλλαξη που έχει βρεθεί και που προκαλεί την α-θαλασσαιμία, είναι μετάλλαξη έλλειψης 1 ή 2 ή 3 ή και των 4 γονιδίων. Λείπει ολόκληρο το γονίδιο, ενώ στη μεν β-θαλασσαιμία η μετάλλαξη παρεμποδίζει τη μεταγραφή ή τη μετάφραση, στη δε δρεπανοκυτταρική είναι μετάλλαξη αντικατάστασης βάσης στο κωδικόνιο της κωδικής αλυσίδας του αντίστοιχου γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί το 6^ο αμινοξύ. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από το πόσα γονίδια απουσιάζουν.
- Δε μπορούμε να θεωρήσουμε ότι κληρονομείται με υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Είναι πολυγονδιακός χαρακτήρας.

■ 3. Πίνακας συγκέντρωσης αιμοσφαιρινών σε ανθρώπους φυσιολογικούς, ετερόζυγους και ομόζυγους για μία αιμοσφαιρινοπάθεια.

	Φυσιολογικός		ετερόζυγος για β-θαλ.	ομόζυγος για β-θαλ.	ετερόζυγος για δρεπαν.	ομόζυγος για δρεπαν.
	έμβρυο	ενήλικας				
HbA	-	95%	90%	Λίγη ή -	60-80 %	-
HbA ₂	-	2-3%	6-7%	2-3%	2-3%	2-3%
HbF	Πολλή	<1%	<1%	πολλή	<1%	Extra-αυξημένη
HbS	-	-	-	-	20-40 %	95%

■ 4. Μεταβολική οδός είναι διαδοχικές χημικές αντιδράσεις που τα προϊόντα της μίας είναι αντιδρώντα της επόμενης. Σε κάθε χημική αντίδραση συμμετέχουν ένζυμα τα οποία κωδικοποιούνται από γονίδια. Αν κάποιο απ' αυτά τα γονίδια είναι μεταλλαγμένο δημιουργούνται διάφορες μεταβολικές ασθένειες.

■ 5. Το ένζυμο που λείπει στον αλφισμό μετατρέπει ένα προϊόν του μεταβολισμού της τυροσίνης σε μελανίνη. Επομένως το ένζυμο που λείπει στη φαινυλκετονουρία και το ένζυμο που λείπει στον αλφισμό συμμετέχουν στην ίδια μεταβολική οδό.

■ 6. Πώς μπορεί να ερμηνευτεί η αδυναμία σύνθεσης β- αλυσίδων στη β- θαλασσαιμία λόγω μετάλλαξης:

Επειδή δεν έχουμε σύνθεση κάποιας αλυσίδας με διαφορετική αλληλουχία αμινοξέων, όπως στην περίπτωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, αλλά την αδυναμία σύνθεσης β- αλυσίδων (ή τη σύνθεση μικρών ποσοτήτων), θα πρέπει να αναζητήσουμε την αιτία στη μη πραγματοποίηση της μεταγραφής ή της μετάφρασης.

α. Μετάλλαξη στον υποκινητή, οπότε δε γίνεται η μεταγραφή (βλ. παραπάνω) ή επηρεάζεται ο ρυθμός της μεταγραφής.

β. Μετάλλαξη στην 5' αμετάφραστη περιοχή, οπότε δε γίνεται η μετάφραση ή επηρεάζεται ο ρυθμός της μετάφρασης.

γ. Μετάλλαξη στο κωδικόνιο έναρξης (ATG) οπότε δε ξεκινά η μετάφραση.

Τα παραπάνω μπορεί να οδηγήσουν και σε ελαττωμένη σύνθεση, ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης (π.χ. α, β).

■ 7. Πώς ερμηνεύονται κάποιες περιπτώσεις πολλαπλών αποβολών;

i. Γονείς ετερόζυγοι για θνησιγόνο γονίδιο, έχουν πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί ομόζυγο (και μη βιώσιμο) 25%.

ii. Περιπτώσεις μονοσωμικών εμβρύων για αυτοσωμικό χρωμόσωμα, οπότε αποβάλλονται, (η μόνη βιώσιμη μονοσωμία είναι στο φυλετικό χρωμόσωμα X, Turner) ή κάποιες τρισωμίες που επίσης οδηγούν σε αποβολή του εμβρύου, γι' αυτό δεν παρατηρούνται ποτέ.