

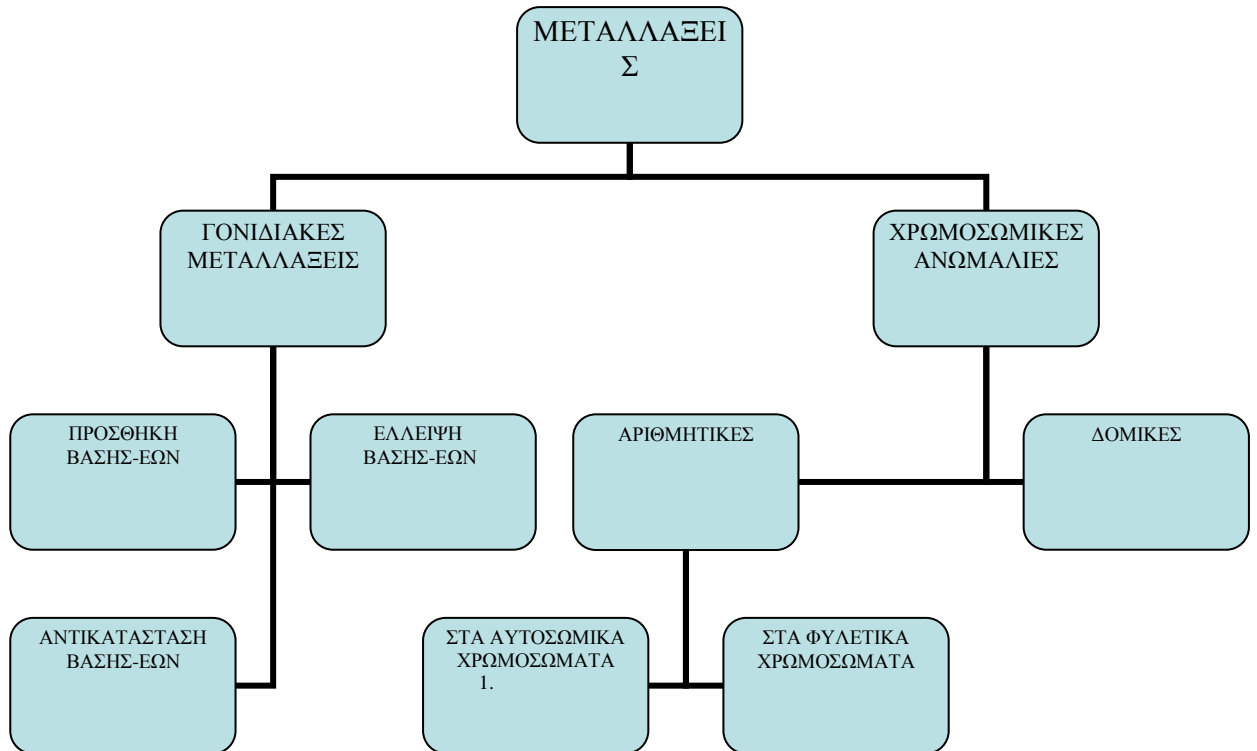
ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ
ΚΕΦ. 6^ο
ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Μεταλλάξεις → είναι οι αλλαγές στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων που συμβαίνουν στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού τόσο σε γονιδιακό επίπεδο (γονιδιακές μεταλλάξεις) όσο και σε χρωμοσωμικό επίπεδο (χρωμοσωμικές ανωμαλίες). Οι πρώτες αναφέρονται στην αλλαγή μικρού αριθμού νουκλεοτιδίων ενώ οι δεύτερες σε μεγάλο τμήμα ενός χρωμοσώματος.

Οι μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες για τη **γενετική ποικιλοότητα** στους πληθυσμούς, πολλές **κληρονομικές ασθένειες**, και για πολλές μορφές **καρκίνου**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Είδη μεταλλάξεων

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ							
ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ				ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ			
ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ		ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ		ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ		ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ	
ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ		ΔΟΜΙΚΕΣ		ΕΠΙΒΛΑΒΕΙΣ			
(ΑΝΕΥΠΛΟΕΙΔΙΕΣ)				ΟΥΔΕΤΕΡΕΣ			
				ΣΙΩΠΗΛΕΣ			
ΜΟΝΟΣΩΜΙΑ		ΤΡΙΣΩΜΙΑ		ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ			
		ΕΛΛΕΙΨΗ		ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΓΟΝΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ			
ΣΥΝΔΡΟΜΟ TURNER		DOWN ΤΡΙΣΩΜΙΑ 13 ή 18					
		ΣΥΝΔΡΟΜΟ Klinefelter		ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΝ ΕΝΖΥΜΑ			
				ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ		ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΒΑΣΗΣ ή ΒΑΣΕΩΝ	
				ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΑΣΗΣ ή ΒΑΣΕΩΝ			



- ♦ Οι μεταλλάξεις **δεν είναι πάντα βλαβερές**, αφού προσδίδουν σε έναν πληθυσμό **γενετική ποικιλότητα**, πράγμα απαραίτητο για την εξέλιξη. Εξάλλου υπάρχουν και οι σιωπηρές μεταλλάξεις οι οποίες και δεν εκφράζονται. Τέλος οι περισσότερες μεταλλάξεις γίνονται στο τμήμα του DNA που δεν κωδικοποιεί πρωτείνες το οποίο αποτελεί και το μεγαλύτερο μέρος του γενετικού υλικού του ανθρώπου (95%).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Σύγκριση γονιδιακών μεταλλάξεων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
1. Σημειακές μεταβολές στην αλληλουχία του DNA	1. Μεταβολή σε μεγάλη έκταση πάνω στην αλληλουχία του DNA
2. Δε διακρίνονται με μικροσκόπιο	2. Ορατές με κατάλληλο μικροσκόπιο
3. Δεν εκφράζονται συνήθως στους απογόνους	3. Εκφράζονται στους πρώτους απογόνους
4. Προκύπτουν από λάθη της αντιγραφής	4. Προκύπτουν από ανωμαλίες της μείωσης
5. Δίνουν κατά κανόνα υπολειπόμενο αλληλόμορφο γονίδιο και	5. Συμπεριφέρονται ως επικρατείς μεταλλάξεις αφού εκδηλώνουν τη

εκφράζονται μόνο σε ομόζυγη κατάσταση.	δράση τους όταν υπάρχουν
--	--------------------------

1^η κατηγορία - γονιδιακές μεταλλάξεις

- ❖ Η **δρεπανοκυτταρική αναιμία** είναι αποτέλεσμα γονιδιακής μετάλλαξης όπου στην 6^η θέση της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης έχει αντικατασταθεί το γλουταμινικό οξύ από βαλίνη. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης είναι να μη συντίθεται η HbA αιμοσφαιρίνη αλλά η HbS που δίνει στα αιμοσφαίρια δρεπανοειδές σχήμα. Το μεταλλαγμένο γονίδιο συμβολίζεται με ως β^S. Στα ετερόζυγα άτομα μόνο σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου παρατηρείται δρεπάνωση, ενώ σε κανονικές συνθήκες είναι φυσιολογικά.
- ❖ Στην περίπτωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας έγινε **αντικατάσταση** μιας βάσης στο γονίδιο που κωδικοποιεί την β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης δηλ. CTC → CAC, έτσι το κωδικόνιο GAG (γλουταμινικό οξύ) έγινε GUG, που κωδικοποιεί τη βαλίνη. Οι μεταλλάξεις αυτού του τύπου ονομάζονται **σημειακές** και τα αποτελέσματά τους είναι διάφορα. Μόνο αν με την αντικατάσταση προκύψει συνώνυμη τριπλέτα δεν έχουμε μεταβολή στη λειτουργία του γονιδίου και τότε η μετάλλαξη ονομάζεται **σιωπηρή**.
- ❖ Άλλος τύπος γονιδιακών μεταλλάξεων είναι αυτός που προκύπτει από **προσθήκη ή έλλειψη** (αφαίρεση), που έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταλλαγμένων φαινοτύπων. Αν η προσθήκη ή έλλειψη διαδοχικών βάσεων είναι πολλαπλάσιο του τρία, έχουμε σαν αποτέλεσμα την προσθήκη ή έλλειψη αμινοξέων στην πρωτεΐνη με συνέπεια να υπάρχει ή να μην υπάρχει σοβαρή αλλαγή στη **λειτουργικότητα της πρωτεΐνης** ανάλογα με το αν το συγκεκριμένο αμινοξύ βρίσκεται π.χ. στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου ή σε κάποιο άλλο σημείο όχι και τόσο καίριο για τη λειτουργία της πρωτεΐνης. Αν ο αριθμός των νουκλεοτιδίων που προστέθηκαν ή αφαιρέθηκαν δεν είναι πολλαπλάσιος του τρία, τότε έχουμε **διαταραχή στο πλαίσιο ανάγνωσης** με συνέπεια συνήθως την απώλεια της ενεργότητας της πρωτεΐνης.

2^η κατηγορία - χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε αριθμητικές και δομικές. οι πρώτες αναφέρονται στον αριθμό των χρωμοσωμάτων, ενώ οι δεύτερες στην κατασκευή. Οι **αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες** είναι δυνατό να συμβούν τόσο στα αυτοσωμικά όσο και στα φυλετικά χρωμοσώματα και είναι αποτέλεσμα **λαθών κατά τη μείωση**, όπου δεν αποχωρίζονται τα ομόλογα χρωμοσώματα (**μη αποχωρισμός**) κι έτσι δημιουργείται ζυγωτό με περισσότερα (τρισωμία) ή λιγότερα χρωμοσώματα (μονοσωμία). Όταν έχουμε ένα περισσότερο ή ένα λιγότερο χρωμόσωμα από τον κανονικό αριθμό τότε λέμε ότι πρόκειται για **ανευπλοειδία**.
- Οι **δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες** είναι δυνατό να συμβούν ως εξής: ένα κομμάτι ενός χρωμοσώματος μπορεί **α)** να χαθεί (**έλλειψη**), **β)** να διπλασιαστεί στο αρχικό χρωμόσωμα (**διπλασιασμός**), **γ)** να "σπάσει" και στη συνέχεια να ενωθεί σε ένα άλλο μη ομόλογο χρωμόσωμα (**μετατόπιση**) **δ)** να "σπάσει" σε δύο σημεία και να επανενωθεί στα ίδια

σημεία μετά από αναστροφή (**αναστροφή**) → αλλαγή διάταξης γονιδίων πάνω στο χρωμόσωμα.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Αυτόματες

Εμφανίζονται αιφνίδια μέσα στον πληθυσμό και θεωρείται ότι προέρχονται από λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά τη διαίρεση των χρωμοσωμάτων.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΣΗΣ_ΕΦΟΝ

Προκαλούνται από παράγοντες του περιβάλλοντος που ονομάζονται μεταλλαξιγόνοι. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται διάφορες χημικές ουσίες (φορμαλδεύδη, διάφορες χρωστικές, αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες κ.α.), αλλά και διάφοροι τύποι ιονιζουσών ακτινοβολιών, όπως η Χ και η γ ακτινοβολία, καθώς και η κοσμική και η υπεριώδης ακτινοβολία .

ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

♦ Διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου περιέχουν μια πρωτεΐνη την αιμοσφαιρίνη η οποία έχει σφαιρικό σχήμα και αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, ανά δύο όμοιες, κάθε μια από τις οποίες περιέχει ένα μόριο αίμης. Οι αιμοσφαιρίνες του ενήλικου ατόμου διαφέρουν από αυτές του εμβρύου (βλ. πίνακα 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Τύποι αιμοσφαιρινών

Αιμοσφαιρίνη	Σύσταση	Ενήλικες	Έμβρυα
HbA	$\alpha_2\beta_2$	92%	5-10%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<1%	>90%
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	2.5%	0.2%

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες των αιμοσφαιρινών εμφανίζουν πολλές μεταλλάξεις, που δημιουργούν τις αιμοσφαιρινοπάθειες:

β-θαλασσαιμία

> από 300 μεταλλάξεις (σημειακές, ελλείψεις, προσθήκες) / τα συμπτώματα ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης / τα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία → βαριά αναιμία, αύξηση της HbF / τα ετερόζυγα → ήπια αναιμία, αύξηση της HbA₂ (διαγνωστικός δείκτης)

δρεπανοκυτταρική αναιμία

στο 6^ο αμινοξύ της β-πολυπεπτιδικής

αλυσίδας αντί για γλουταμινικό υπάρχει βαλίνη, λόγω αντικατάστασης μιας βάσης (GAG → GTG) → η αιμοσφαιρίνη έχει σχήμα δρεπανοειδές / το παθολογικό γονίδιο συμβολίζεται με β^s

α-θαλασσαιμία

τα που κωδικοποιούν την α - αλυσίδα είναι διπλά δηλ υπάρχουν 2 γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα/ η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου

♦ **Διαταραχές του μεταβολισμού**

φαινυλκαιτονουρία

Έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη / στα ομόζυγα άτομα για το υπολειπόμενο μεταλλαγμένο γονίδιο παρεμποδίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου → πνευματική καθυστέρηση / αποφυγή των συμπτωμάτων με κατάλληλο διαιτολόγιο

αλφισμός

Έλλειψη ενός ενζύμου που είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης → έλλειψη χρωστικής στο δέρμα στα μαλλιά στην ίριδα των ματιών

♦ **Χρωμοσωμικές ανωμαλίες**

A) Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

→ στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα

σύνδρομο Down

(47,+21) ή τρισωμία 21 / η πιο συχνή (1 στις 900 γεννήσεις)
υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα λόγω μη διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων του 21^{ου} ζεύγους κατά τη μείωση / πιθανότητα εμφάνισης μεγαλώνει με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας

τρिसωμία 13 -τρισωμία 18

(47,+13) - (47,+18) βαρύτερα συμπτώματα από το σύνδρομο Down επειδή τα χρωμοσώματα 13 και 18

είναι μεγαλύτερα του 21 και έχουν περισσότερα γονίδια

→ στα φυλετικά χρωμοσώματα

Σύνδρομο Klinefelter

(47, XXY) / 1 στις 1000 γεννήσεις / υπάρχει ένα επιπλέον X χρωμόσωμα → άτομα αρσενικά αλλά στείρα

Σύνδρομο Turner

(45,X) ή X0 / υπάρχει ένα λιγότερο X χρωμόσωμα → φαινότυπος θηλυκού χωρίς δευτερεύοντα χαρακτηριστικά φύλου και στείρο

B) Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Σύνδρομο cri-du-chat

έλλειψη του μικρού βραχίονα του από το χρωμόσωμα 5 / το κλάμα των νεογέννητων μοιάζει με το κλάμα της γάτας / επίσης τα άτομα που πάσχουν εμφανίζουν διανοητικά καθυστέρηση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

- ♦ Η διάγνωση συμβάλλει → στον έγκαιρο εντοπισμό των ατόμων που πάσχουν, των φορέων και τέλος στον προσδιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης μιας γενετικής ασθένειας στους απογόνους ενός ζευγαριού που είτε οι ίδιοι είτε τα άτομα του συγγενικού τους περιβάλλοντος πάσχουν από κάποια κληρονομική ανωμαλία
- ♦ Η διάγνωση πραγματοποιείται → με τη μελέτη του **καρυότυπου** / με βιοχημικές διαδικασίες / με ανάλυση αλληλουχίας βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση) (βλ. πίνακα 4).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Διάγνωση φαινυλκαιτουρίας και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στα βρέφη και έμβρυα.

	ΦΑΙΝΥΛΚΑΙΤΟΝΟΥΡΙΑ	ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ
ΒΡΕΦΟΣ	Υπολογισμός συγκέντρωσης φαινυλαλανίνης στο αίμα	Μορφή αιμοσφαιρίων μετά από έλλειψη O ₂ . Προσδιορισμός αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα. Ανάλυση DNA (PCR)
ΕΜΒΡΥΟ	Μέτρηση ενεργότητας ενζύμου μετά από αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών	Ανάλυση DNA (PCR) μετά από αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ

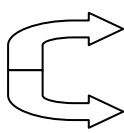
Δίνεται σε άτομα → φορείς γενετικών ασθενειών / με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών / γυναίκες ηλικίας 35 χρονών και πάνω / γυναίκες με πολλαπλές αποβολές, → από **ειδικούς επιστήμονες** που ενημερώνουν τους ενδιαφερόμενους για τη συχνότητα εμφάνισης της ασθένειας, τον τρόπο κληρονομιάς της, τα συμπτώματα και τους τρόπους αντιμετώπισής της → ώστε να βοηθηθούν στη λήψη αποφάσεων για την απόκτηση υγιών απογόνων

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

A) Με αμνιοπαρακέντηση → γίνεται **λήψη αμνιακού υγρού** από τον αμνιακό σάκο, κατά την 11^η με 20^η εβδομάδα της κύησης / χρωμοσώματα καλής ποιότητας

B) Με λήψη χοριακών λαχνών → γίνεται λήψη εμβρυακών κυττάρων από το χόριο, μια εμβρυική μεμβράνη, κατά την 9^η έως 12^η εβδομάδα / πιο έγκαιρη διάγνωση

Και στις δύο περιπτώσεις απομονώνονται εμβρυικά κύτταρα στα οποία γίνεται:



Ανάλυση DNA και βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων

Καλλιέργεια προκειμένου να πολλαπλασιαστούν και στη συνέχεια διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών με τη μελέτη του καρυότυπου

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Ο καρκίνος (ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός κυττάρων) σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα:

- ♦ **Μετατροπής πρωτοογκογονιδίων** (γονίδια που ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε περιπτώσεις που είναι απαραίτητος, όπως στην περίπτωση επούλωσης τραυμάτων) → **ογκογονίδια** → ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό.
- ♦ **Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων** (γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλοντάς την όποτε είναι απαραίτητο)
- ♦ **Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA**