

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Θάλεια Μπέη Ph.D in Biochemistry

Επιστημονικός Συνεργάτης ΤΕΙ-ΑΘΗΝΑΣ

Συνεργάτης: Section on Endocrinology & Genetics, National Institutes of Child Health and Human Development, NIH, Bethesda, USA.

### Σημειώσεις Γενετικής Ανθρώπου 2014

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Κληρονομικότητα: Μεταβίβαση χαρακτήρων από γενιά σε γενιά.

- Μελέτη της εξέλιξης των οργανισμών.
- Εντοπισμός και χαρτογράφηση γονιδίων.
- Ανάλυση των γονιδίων σε μοριακό επίπεδο -Ανάλυση της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης.

Η Γενετική είναι μια εμπειρική επιστήμη. Η πληροφορία πηγάζει από παρατηρήσεις του φυσικού κόσμου. Η επιστημονική μέθοδος είναι ένα εργαλείο για την κατανόηση αυτών των παρατηρήσεων.

#### Επιστημονικό ερώτημα

Παρατήρηση – Υπόθεση – Πρόβλεψη - Πρόβλεψη Πείραμα - Νέα Υπόθεση

Δύο ευρήματα της Γενετικής είχαν πολύ σημαντική επίδραση γενικότερα στην επιστήμη της βιολογίας.

1. Όλες οι διαφορετικές μορφές ζωής στη γη έχουν προέλθει από την εξέλιξη ενός κοινού προγόνου.

2. Όλες οι διαφορετικές μορφές ζωής βασίζονται σε ένα κοινό σύστημα για την αποθήκευση, το διπλασιασμό και τη μετάφραση της γενετικής πληροφορίας.

Το «κλειδί» της ζωής βρίσκεται στη χημική συμπεριφορά βιολογικών δομών που ονομάζονται γονίδια.

Τα γονίδια είναι οι βασικές μονάδες ελέγχου της κληρονομικότητας.

Η Γενετική είναι ο κλάδος της επιστήμης που ασχολείται με τη μελέτη των γονιδίων.

Τα γονίδια παίζουν κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της ζωής και η Γενετική υποστηρίζει και συνδέει πολλούς διαφορετικούς χώρους της βιολογίας.

Γιατί μας ενδιαφέρει η Γενετική; Είναι το Εργαλείο για την κατανόηση

- Της εξέλιξης των οργανισμών
- Των φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών
- Των διεργασιών που οδηγούν σε εμφάνιση ασθενειών

### **Τι είναι γονίδιο;**

Τα γονίδια είναι τμήματα DNA που έχουν λειτουργικό ρόλο στο κύτταρο και είναι υπεύθυνα για την κληρονομικότητα των χαρακτήρων.

### **Το DNA είναι πακεταρισμένο με πρωτεΐνες στα χρωμοσώματα**

- Τα χρωμοσώματα εμφανίζονται στον πυρήνα του κυττάρου.
- Τα διπλοειδή ζώα ( $2n$ ) έχουν δύο ομόλογα αντίγραφα κάθε χρωμοσώματος.
- Η μίτωση και η μείωση επιτρέπουν τη συστηματική μεταφορά των χρωμοσωμάτων από πατρικά (μητρικά) σε θυγατρικά κύτταρα.

## Μενδελιανή κληρονομικότητα

- Δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου σε κάθε κύτταρο και ένα γονίδιο ελέγχει ένα χαρακτηριστικό

- Τα γονίδια έχουν αλληλόμορφα που είναι επικρατή ή

υπολειπόμενα  
φαινότυπος →



γονότυπος →

AA × aa



επικρατές  
αλληλόμορφο →

Aa

← Υπολειπόμενο  
αλληλόμορφο

Τα αλληλόμορφα  
διαχωρίζονται  
ανεξάρτητα στους  
απογόνους



AA Aa Aa aa



Η πολυδακτυλία είναι  
επικρατής χαρακτήρας

## Φυλετικά χρωμοσώματα και κληρονομικότητα

- Πολλά γονίδια υπάρχουν μόνο στο X ή μόνο στο Y χρωμόσωμα.
- Υπολειπόμενα γονίδια στο X εμφανίζονται σαν επικρατή σε αρσενικά άτομα (δεν υπάρχει υγιές αλληλόμορφο).

**Παράδειγμα:** Η αχρωματοψία είναι φυλοσύνδετη.

## Απενεργοποίηση του X

- Το χρωμόσωμα X έχει πολλά περισσότερα γονίδια από το Y.
- Τα θηλυκά άτομα στον άνθρωπο έχουν δύο X.
- Ένα από τα δύο X πρέπει να απενεργοποιηθεί για να αντισταθμιστεί η δόση των γονιδίων.

Η απενεργοποίηση του ενός X είναι τυχαία. Τα θηλυκά άτομα είναι μωσαϊκά. Τα ανενεργά X συσπειρώνονται σε σωματίδια Barr.

## Μετάλλαξη

Η Μετάλλαξη είναι μία αλλαγή στην αλληλουχία του DNA. Μετάλλαξη μπορεί να συμβεί εξαιτίας:

- Βλάβης του DNA από περιβαλλοντικούς ή χημικούς παράγοντες (π.χ. UV ακτινοβολία).

- Γενετικών φαινομένων (π.χ. ανασυνδιασμός).

**Μετάλλαξη μίας βάσης:** Μεταλλαγές που αλλάζουν μία μόνο βάση.

- Η Ακτινοβολία UV μπορεί να προκαλέσει διμερή θυμίνης, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ελλείψεις μίας βάσης κατά την αντιγραφή.
- Οι μεθυλιωμένες κυτοσίνες μπορεί να απαμινωθούν σε θυμίνες.
- Οι επαναλλαμβανόμενες αλληλουχίες μπορεί να προκαλέσουν ελλείψεις ή ενθέσεις (deletions-insertion).

**Μετάλλαξη σε γονιδιακό επίπεδο:** Αλλαγές που επηρεάζουν ένα ολόκληρο γονίδιο. Π.χ. Διπλασιασμός γονιδίων μπορεί να προκύψει από άνισο επιχιασμό (άνιση ανταλλαγή DNA ανάμεσα στα χρωμοσώματα).

**Μετάλλαξη σε επίπεδο χρωμοσωμάτων:** Αλλαγές που επηρεάζουν ένα τμήμα ή ένα ολόκληρο χρωμόσωμα. (Ελλείψεις, αναστροφές, μεταθέσεις).

**Φαινότυπος-Γονότυπος;**

**Φαινότυπος** = Η εμφάνιση ενός οργανισμού (τα χαρακτηριστικά που εκφράζονται).

**Γονότυπος** = Η γενετική σύσταση ενός οργανισμού η οποία συμμετέχει στη δημιουργία ενός φαινότυπου.

**Παθογόνες μεταλλάξεις:** Οι μεταλλάξεις που μπορεί να προκαλέσουν νοσήματα. (π.χ. Η αλλαγή ενός αμινοξέος στην αιμοσφαιρίνη προκαλεί δρεπανοκυτταρική αναιμία. Το σύνδρομο Down προκαλείται από ένα επιπλέον αντίγραφο του χρωμοσώματος 21. Ο καρκίνος εμφανίζεται όταν λόγω μεταλλάξεων τα κύτταρα διαιρούνται ανεξέλεγκτα).

**Ωφέλιμες μεταλλάξεις:** Οι αλλαγές του DNA μπορεί να είναι ωφέλιμες. (π.χ. Αλλαγές στην αλληλουχία του DNA στα μόρια που αναγνωρίζουν βακτήρια μπορεί να προστατεύουν από ασθένειες. Ένα διπλασιασμένο γονίδιο μπορεί να εξελιχθεί σε ένα νέο γονίδιο).

**Μετάλλαξη και Εξέλιξη:** Η μετάλλαξη δεν είναι πάντα κακή. Χωρίς μετάλλαξη ένας πληθυσμός δεν μπορεί να αλλάξει και να προσαρμοστεί σε νέες συνθήκες. Οι τυχαίες αλλαγές του DNA

μπορούν να δώσουν πλεονεκτικές αλλαγές στον φαινότυπο – Φυσική επιλογή - Εξέλιξη ενός πληθυσμού.

**Πολυμορφισμός=ποικιλότητα:** Η παρουσία παραλλαγών του DNA (Variation) σε έναν πληθυσμό οργανισμών.

**Γενετική Πληθυσμών:** Ποιό επίπεδο ποικιλότητας παρατηρείται στους πληθυσμούς; Πώς εξελίσσονται οι οργανισμοί και οι πληθυσμοί; Πώς μεταβάλλονται οι συχνότητες των αλληλομόρφων με τον χρόνο; Πώς μπορεί να εξηγηθεί η μεταβολή στις συχνότητες των αλληλομόρφων;

**Οι Δυνάμεις της Εξέλιξης:** Η Μετάλλαξη που είναι οι κληρονομούμενες αλλαγές στο γενετικό υλικό. Ο Ανασυνδιασμός που είναι η ανταλλαγή γενετικού υλικού. Η Επιλογή που είναι η υπερίσχυση πλεονεκτικών συνδιασμών γονιδίων και Διάφορα τυχαία γεγονότα.

**Η Ιστορία της Γενετικής:** Η εφαρμογή της Γενετικής συμπίπτει σχεδόν με την εμφάνιση του ανθρώπου. Στην επιλογή φυτών για καλύτερη παραγωγή προϊόντων. Στην Κτηνοτροφία. Στην εξημέρωση ζώων (π.χ. Ράτσες σκυλιών).

**Αριστοτέλης 4<sup>ος</sup> αιώνας π.Χ.** Είναι ο πρώτος που περιέγραψε τη δημιουργία ενός νέου ατόμου από τη συνεύρεση άνδρα και γυναίκας. (Το έμβρυο σχηματίζεται όταν το αίμα του άνδρα θερμαίνει το αίμα της εμμηνόρρουσης της γυναίκας.) Πρότεινε την πιθανότητα της επιγένεσης έναντι του προσχηματισμού.

- **Επιγένεση:** Ο οργανισμός δεν είναι σχηματισμένος αρχικά στο γονιμοποιημένο αυγό αλλά σχηματίζεται μετά από πολύπλοκες αλλαγές μέσα από τις διαδικασίες της ανάπτυξης και της εμβρυογένεσης.
- **Προσχηματισμός:** Προυπάρχει ένα μικρό πλήρες όν το οποίο απλά αυξάνεται σε μέγεθος.

**Δαρβίνος (1809-1882):** Η Γενετική έγινε αρχικά γνωστή με τον Δαρβίνο. Ο Δαρβίνος δημοσίευσε «την προέλευση των ειδών» (**Origin of species 1859**) μία από τις πιο σημαντικές εργασίες που δημοσιεύτηκαν ποτέ, χωρίς να γνωρίζει πως κληρονομούνται οι αλλαγές από τους γονείς στους απογόνους τους.

**Mendel (1822-1884):** Μελέτησε την κληρονομικότητα στα μπιζέλια. Σχεδίασε τα πρώτα πειράματα γενετικής. Πρότεινε ότι οι γενετικοί παράγοντες κληρονομούνται με στατιστικά προβλέψιμο τρόπο. Παρόλα αυτά η δουλειά του δεν αναγνωρίστηκε μέχρι το 1900 όταν «ξανα-ανακαλύφθηκαν» οι νόμοι του Mendel. Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα ανακαλύπτονται τα χρωμοσώματα, ο T.H. Morgan παίρνει το Nobel για την χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας (1933) και γεννιέται η σύγχρονη επιστήμη της Γενετικής.

**Γονιδιωματική και Ανθρώπινο Γονιδίωμα:** Ενώ η Γενετική μελετά στο επίπεδο των μεμονομένων γονιδίων: Τι λειτουργία έχει ένα γονίδιο; Πότε εκφράζεται; Με τι αλληλοεπιδρά; Η Γονιδιωματική είναι η Γενετική στο επίπεδο του γονιδιώματος. Ποιά είναι η δομή του γονιδιώματος; Σε πόσα αντίγραφα εμφανίζεται το κάθε γονίδιο; Πότε εκφράζονται τα διάφορα γονίδια; Τι λειτουργία έχουν και πώς αλληλεπιδρούν μεταξύ τους; Τι ομοιότητες έχουν τα γονίδια ενός οργανισμού με ένα άλλο;

**Η Δομή του γονιδιώματος:** Είναι 3GB σε μέγεθος, έχει 50% επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες και μόνο το 3% κωδικοποιεί πρωτείνες.

**Γενετικές Βάσεις Δεδομένων:** [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

**ENTREZ:** γονίδιο-νουκλεοτιδία και πρωτεϊνική αλληλουχία.

**BLAST:** Συγκρίσεις αλληλουχιών.

**PUBMED:** Αναζήτηση βιβλιογραφίας.

**OMIM:** Αμθρώπινα γονίδια και γενετικές ανωμαλίες.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ**

**Χρωμοσωμική Θεωρία:** Οι εξελίξεις στην οπτική και την μικροσκοπία, επιτρέπουν την απεικόνιση των χρωμοσωμάτων (“colored bodies”).

Αναγνωρίζεται ότι τα χρωμοσώματα κληρονομούνται ως διακριτές μονάδες.

Τα χρωμοσώματα αποτελούνται από DNA και πρωτείνες και φέρουν την γενετική πληροφορία.

Μπαίνει το ερώτημα που βρίσκονται τα γονίδια; Στο DNA ή στις πρωτεΐνες;

Το ερώτημα αυτό το απάντησε ο Frederick Griffiths μελετώντας το βακτήριο που προκαλεί πνευμονία *Streptococcus Pneumoniae*. Μελέτησε δύο στελέχη : R= rough, αδρό μή παθογόνο και το S=smooth, λείο παθογόνο. Τα λεία (S) βακτήρια έχουν ένα έλυτρο (κάλυμα από πολυσακχαρίτες) που τα προστατεύει από το να αναγνωριστούν από το ανοσοποιητικό σύστημα, ενώ τα αδρά (R) δεν έχουν αυτή την προστασία.

**Τα πειράματα μετασχηματισμού του Griffiths:** Έκανε ένεση σε ζωντανά ποντίκια με τα δύο είδη βακτηρίων, είτε μόνα και σε συνδιασμό, είτε ζωντανά και εξουδετερωμένα από την θερμότητα.

#### **Πείραμα 1<sup>ο</sup>**

Ένεση σε ποντικούς ζωντανών R βακτηρίων → Τα ποντίκια ζωντανά

Ένεση σε ποντικούς ζωντανών S βακτηρίων → Τα ποντίκια πέθαναν

#### **Πείραμα 2<sup>ο</sup>**

Ένεση σε ποντικούς από πεθαμένα από θερμοκρασία S βακτηρίων → Τα ποντίκια ζωντανά.

Ένεση σε ποντικούς από πεθαμένα από θερμοκρασία S βακτηρίων + ζωντανών R βακτηρίων → Τα ποντίκια πέθαναν.

Ποιές είναι οι πιθανές εξηγήσεις:

- Τα βακτήρια R μεταλλάσσονται σε S;
- Συνέβαινε μόνο όταν αναμιγνύονταν ζωντανά βακτήρια R και εξουδετερωμένα S.
- Ένα συστατικό των νεκρών βακτηρίων S άλλαζε τα κύτταρα R.

#### **Τα πειράματα των Avery, MacLeod και McCarthy**

- Ένεση σε ποντικούς από πεθαμένα από θερμοκρασία S βακτηρίων + ζωντανών R βακτηρίων (**Με αφαίρεση του καλλύματος του πολυσακχαρίτη**) → Τα ποντίκια πέθαναν

- Ενέση σε ποντικούς από πεθαμένα από θερμοκρασία S βακτηρίων + ζωντανών R βακτηρίων (**Με αφαίρεση της πρωτεΐνης**) → Τα ποντίκια πέθαναν
- Ενέση σε ποντικούς από πεθαμένα από θερμοκρασία S βακτηρίων + ζωντανών R βακτηρίων (**Με αφαίρεση του RNA**) → Τα ποντίκια πέθαναν
- Ενέση σε ποντικούς από πεθαμένα από θερμοκρασία S βακτηρίων + ζωντανών R βακτηρίων (**Με αφαίρεση του DNA**) → Τα ποντίκια έζησαν

#### **Συμπέρασμα των Avery, MacLeod και McCarty**

- Το DNA είναι ο παράγοντας μετασχηματισμού
- Το DNA μπορούσε να μετατρέψει τα βακτήρια R σε παθογόνα S (Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα βακτήρια μπορούν να δεχθούν τμήματα εξωγενούς DNA με μία διαδικασία που ονομάζεται μετασχηματισμός= Transformation).

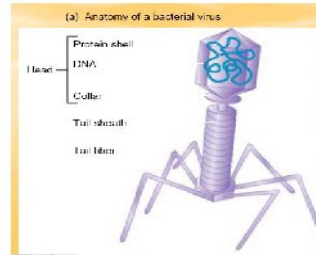
**Τα πειράματα των Hershey και Chase:** Μελέτησαν βακτηριοφάγους (Ιούς που προσβάλλουν βακτήρια)



## Hershey & Chase (1952)

Μελετούσαν βακτηριοφάγους (ιούς που προσβάλλουν βακτήρια)

Βακτηριοφάγος - Κάλυμμα (πρωτεΐνη)  
- Γονιδίωμα (DNA)



Ανατομία του βακτηριοφάγου

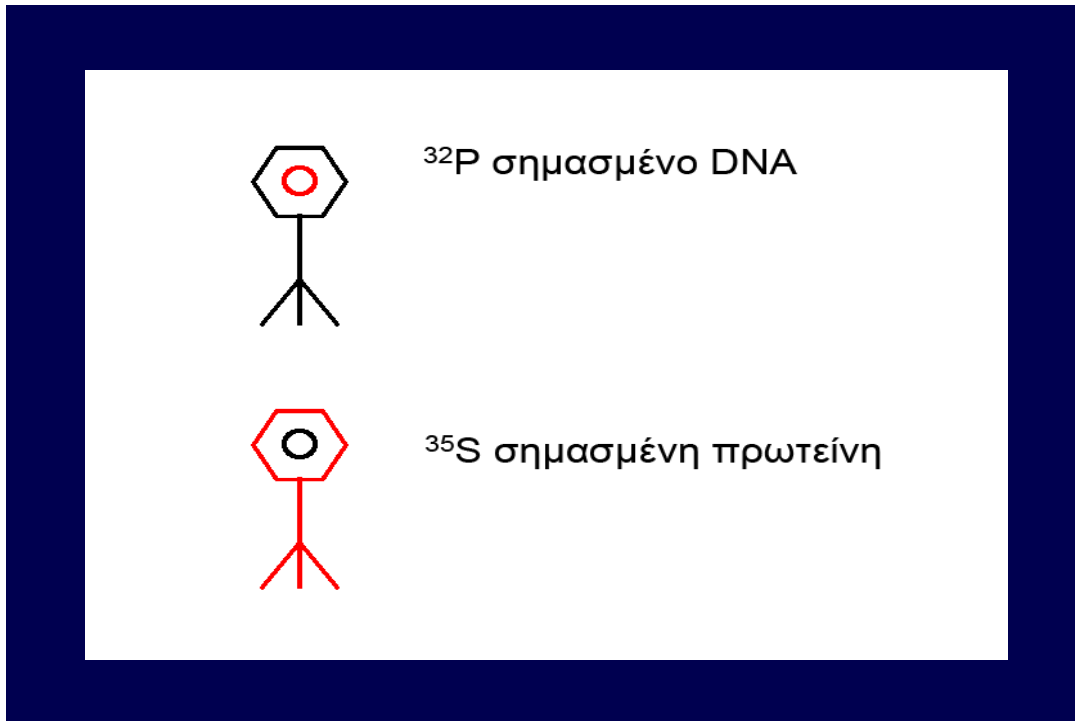
## Εισβολή των βακτηριοφάγων

- Ο βακτηριοφάγος προσβάλλει ένα βακτήριο και εισάγει το γενετικό του υλικό μέσα στο βακτήριο, ενώ το πρωτεϊνικό του υλικό μένει έξω από το βακτήριο.
- Το γενετικό υλικό του βακτηριοφάγου «καταλαμβάνει» το βακτήριο και χρησιμοποιεί τα ένζυμα του βακτηρίου για να φτιάξει τις δικές του πρωτεΐνες και να πολλαπλασιαστεί.
- Λύση του βακτηρίου και έξοδος νέων βακτηριοφάγων.

## Hershey και Chase

- Μελετήσαν τον βακτηριοφάγο -T2
  - Ιός που προσβάλλει την *E. coli*
- Σχεδίασαν δύο πειράματα
  - Σήμαναν το DNA του φάγου με  $^{32}\text{P}$
  - Σήμαναν την πρωτεΐνη του φάγου με  $^{35}\text{S}$
- Σε ποιο από τα δύο πειράματα η ραδιενέργεια θα ανιχνευτεί στην *E. coli*?

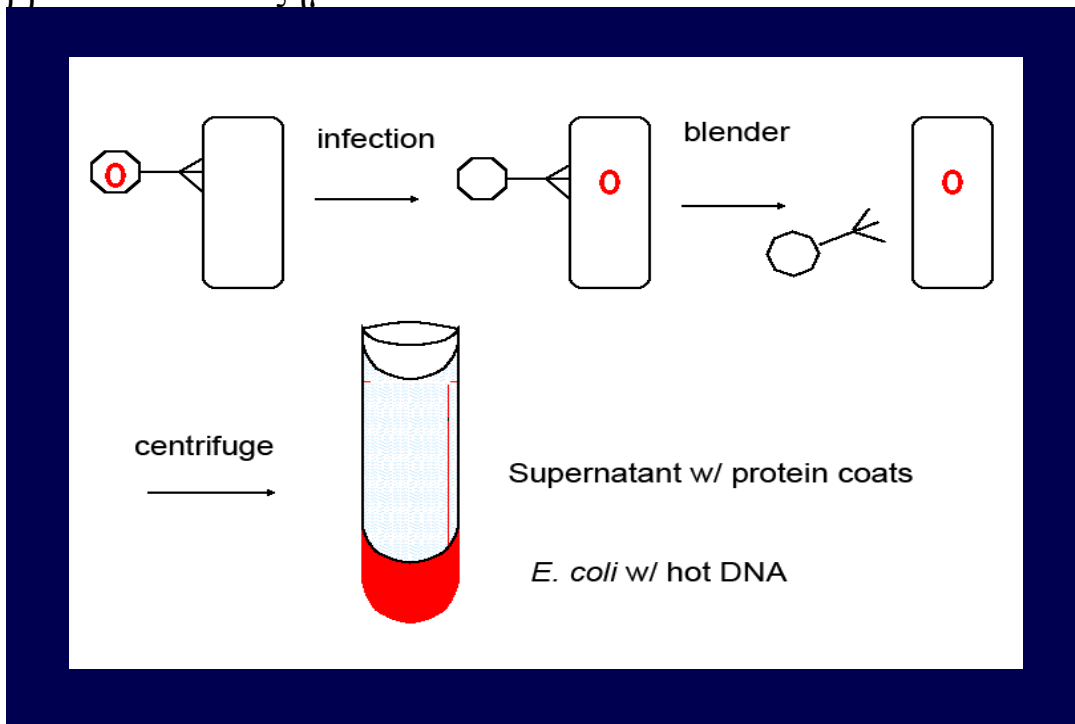
Το ραδιενεργό  $^{32}\text{P}$ , επισημαίνει το DNA στο εσωτερικό του βακτηριοφάγου, (Ο εσωτερικός κύκλος στην διαφάνεια).  
Το ραδιενεργό  $^{35}\text{S}$ , επισημαίνει τις πρωτεΐνες στο εξωτερικό του βακτηριοφάγου.



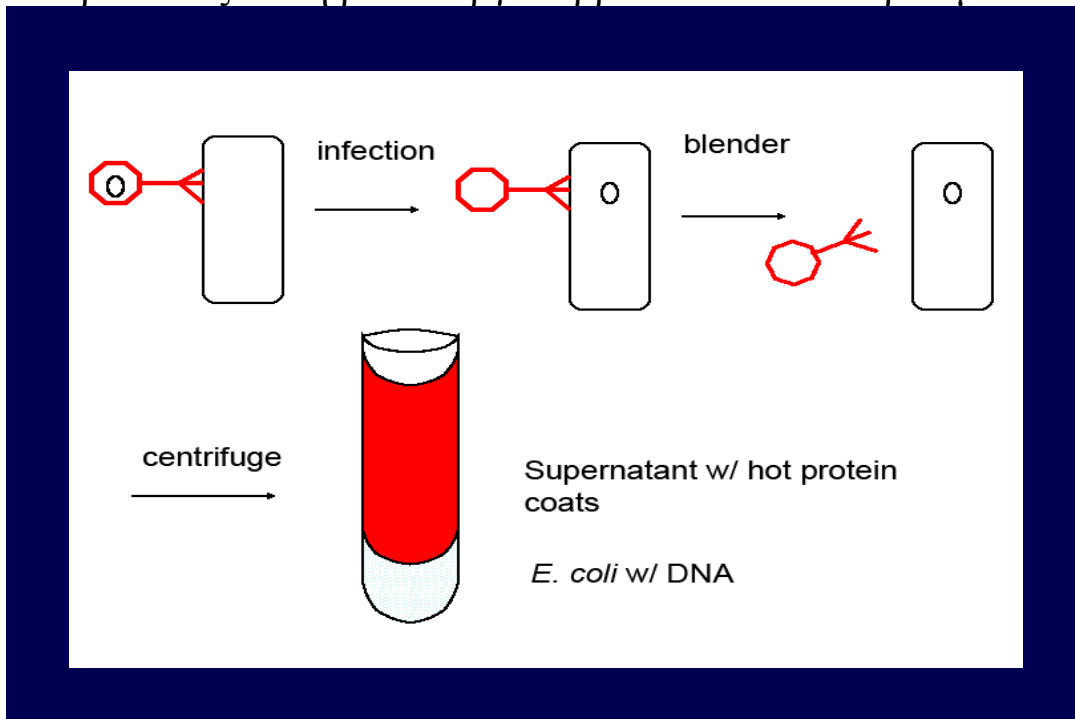
## Hershey και Chase

- Ανάμιξη φάγων και βακτηρίων
- Προσβολή των βακτηρίων
- Απομάκρυνση των στοιχείων που έχουν μείνει έξω από τα βακτήρια
- Φυγοκέντρωση
- Αναζήτηση ραδιενέργειας στο ίζημα (βακτήρια)

$^{32}\text{P}$  επισημαίνει το DNA στο εσωτερικό του βακτηριοφάγου (τον εσωτερικό κύκλο στην διαφάνεια). Το DNA και η ραδιενέργεια βρίσκεται στο ίζημα

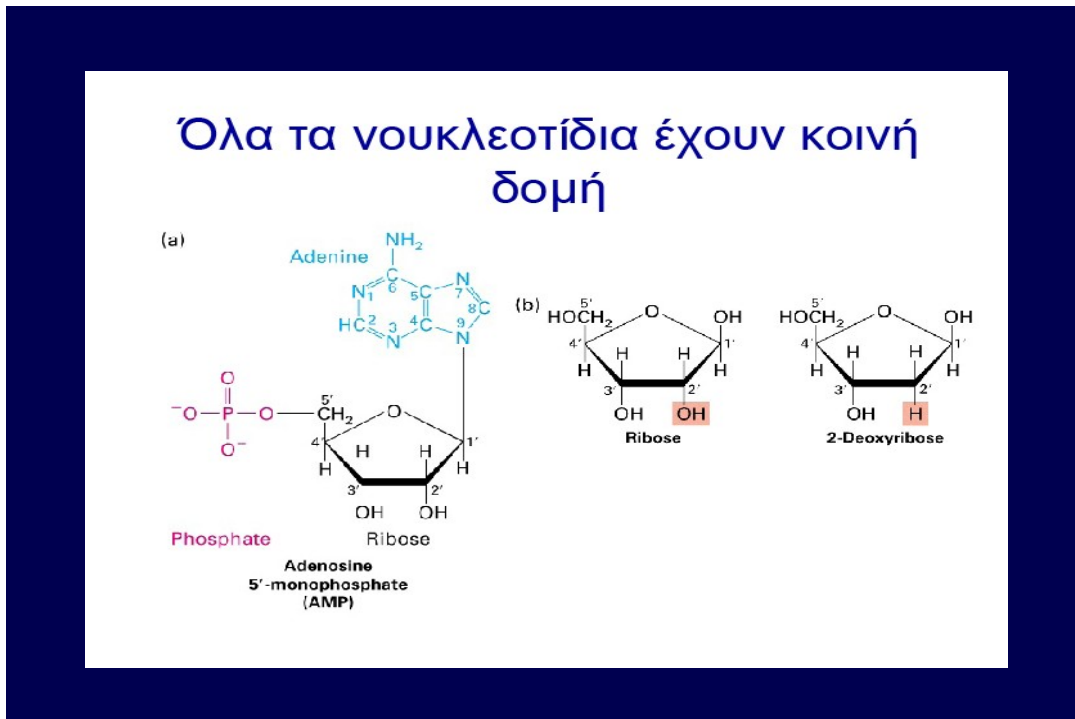


$^{35}\text{S}$  επισημαίνει τις πρωτεΐνες στο εξωτερικό του βακτηριοφάγου. Οι πρωτεΐνες και η ραδιενέργεια βρίσκεται στο υπερκείμενο.

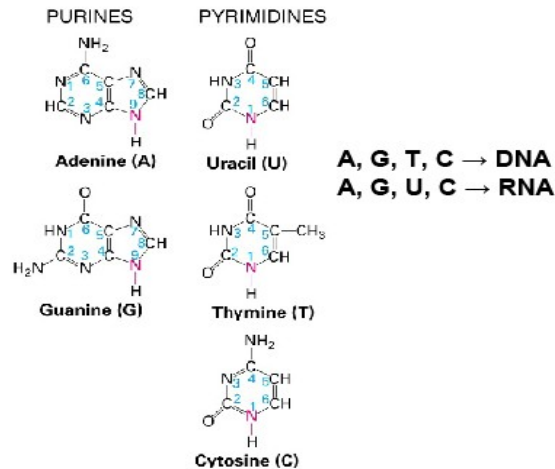


## Δομή του DNA

- **Linus Pauling:** μοντέλο της πρωτεϊνικής δομής. Εργάστηκε και στη δομή του DNA.
- **Maurice Wilkins και Rosalind Franklin:** το DNA είναι έλικα (x-ray diffraction pictures)
- **Erwin Chargaff:**  $[A]=[T]$  ,  $[G]=[C]$
- **James Watson και Francis Crick:** Αναγώρισαν το ζευγάρι των βάσεων του DNA. Κατασκεύασαν ένα μοντέλο του DNA που ισχύει ακόμη.



## Πέντε κυρίως βάσεις συμμετέχουν στη δομή των νουκλεϊκών οξέων



### Δομή του DNA:

- Δύο αλυσίδες στηριγμένες σε ένα σκελετό από ομάδες σακχάρων και φωσφορικές ομάδες.
- Δεσμοί υδρογόνου ανάμεσα στις βάσεις:
  - A-T: Δύο δεσμοί υδρογόνου
  - G-C: Τρεις δεσμοί υδρογόνου
- Οι υπομονάδες των νουκλεοτιδίων συνδέονται με φωσφοδιεστερικούς δεσμούς

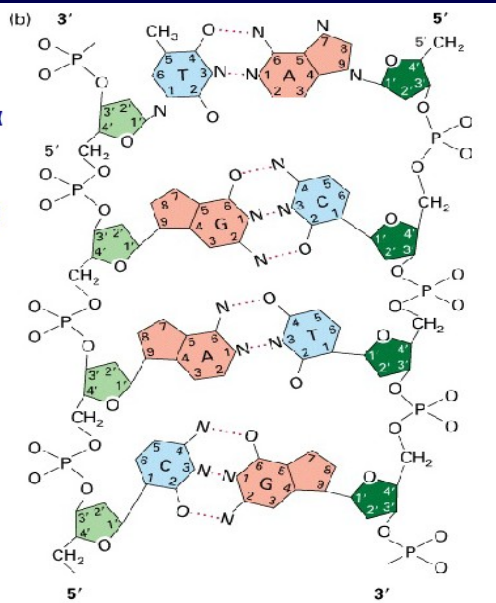
### Στοιχεία για την πρόβλεψη της δομής του DNA

- Η ακτινογραφία της Franklin έδειξε ότι το DNA είναι ελικοειδές.
- Αλυσίδες από σάκχαρο και φωσφορικές ομάδες
  - Δύο η Τρεις;
  - Εσωτερικές ή εξωτερικές;
- Chargaff: %A=%T και %G=%C
- Watson : Ζευγάρι των βάσεων
- Μοντέλλο του DNA

Η υπόθεση των Watson και Crick ήταν ότι το DNA είναι μια διπλή έλικα από συμπληρωματικές αντιπαράλληλες αλυσίδες που συγκρατούνται από:

Δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στις συμπληρωματικές βάσεις (A-T ή G-C)

Υδρόφοβους δεσμούς



## Οι δυνάμεις που διατηρούν την δομή του DNA

- Δεσμοί υδρογόνου
- Υδρόφοβες δυνάμεις

Μπορούν να κατασραφούν από φορμαμίδιο υψηλή συγκέντρωση NaOH, υψηλή θερμοκρασία.

- Οι αλυσίδες του DNA μπορεί να αποδιαταχθούν με αντιστρεπτό τρόπο

## Συνταγή για την σύνθεση DNA

### Υλικά

1. **Ενζυμα: DNA πολυμεράσες**
2. **Καλούπι DNA**
3. **3' OH εκκινητής (primer DNA η RNA)**
4. **Τριφωσφορικά Δεοξυνουκλεοτίδια: dATP , dGTP, dCTP, dTTP**
5. **Η σύνθεση γίνεται 5' προς 3'**

- Κόβεται ο φωσφοδιεστερικός δεσμός
  - νουκλεάση
- Ξετυλίγεται η έλικα
  - ελικάση
  - (τοποισομεράση)
    - Σπάνε οι δεσμοί υδρογόνου ανάμεσα στις αλυσίδες
      - Αποδιάταξη των 2 αλυσίδων
      - Πρωτεΐνες προσδένονται στη μία αλυσίδα



(a) DNA helicase catalyzes the unwinding of the parental double helix.

- **RNA primer (εκκινητής)**  
Χρειάζεται ελεύθερο 3' άκρο  
RNA primase  
Απομακρύνεται αργότερα
- **DNA πολυμεράση III**  
Κατάλυση της δημιουργίας φωσφοδιεστερικών δεσμών ανάμεσα στα νουκλεοτίδια  
Έλεγχος για λάθη
- **DNA πολυμεράση I**  
Απομακρύνει και αντικαθιστά τους εκκινητές RNA
- **DNA Λιγάση**  
Ενώνει τα τμήματα Okazaki

-Πρόβλημα  
 Αν το DNA συντίθεται μόνο 5' προς 3', και οι δύο αλυσίδες αντιγράφονται συγχρόνως, πως μπορεί να συμβεί αυτό?

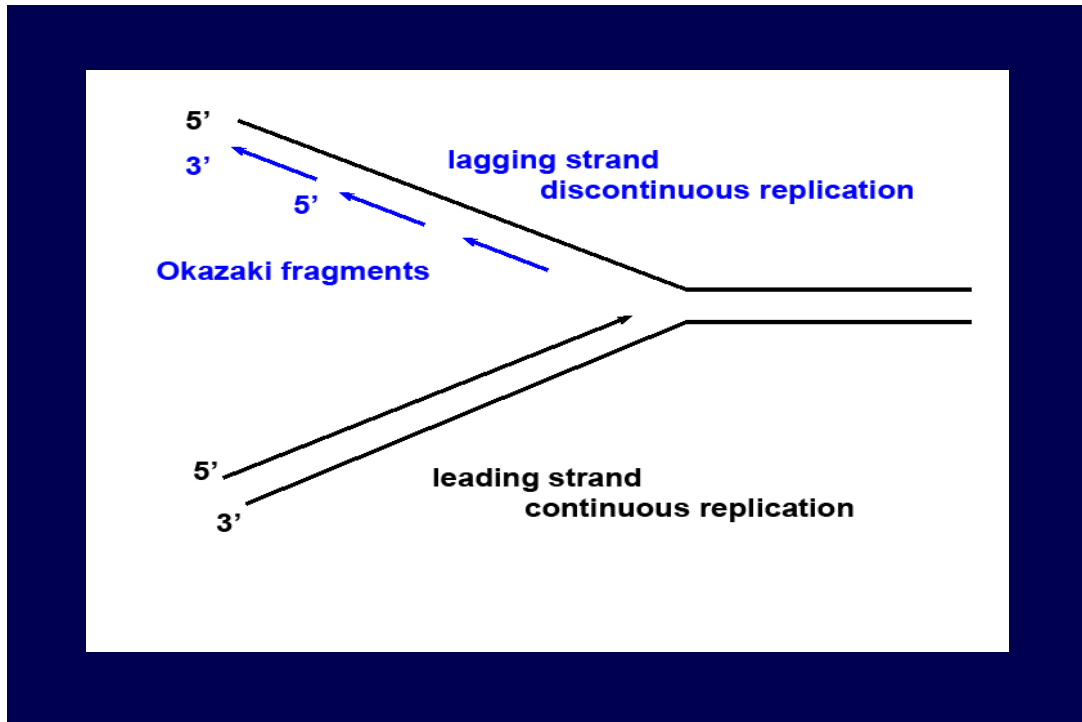
Απάντηση: ασυνεχής αντιγραφή του DNA

**Σύνθεση της καθυστερημένης αλυσίδας (Lagging strand) του DNA**

Synthesis of the lagging strand

**Συνεχής αντιγραφή της προπορευόμενης αλυσίδας και  
 Ασυνεχής αντιγραφή της καθυστερημένης αλυσίδας (Lagging strand) DNA με τα κομμάτια Okazaki**





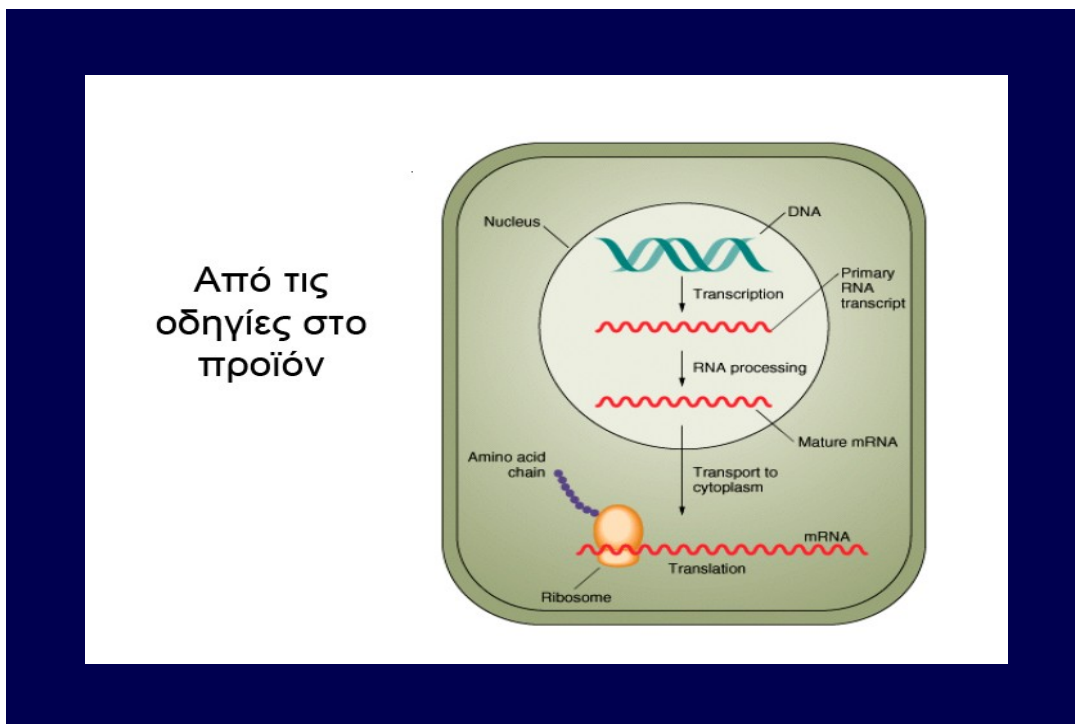
**ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ:** Ένα μόριο DNA δίνει δύο όμοια μόρια.  
 Ένα χρωμόσωμα δύο όμοιες χρωματίδες.



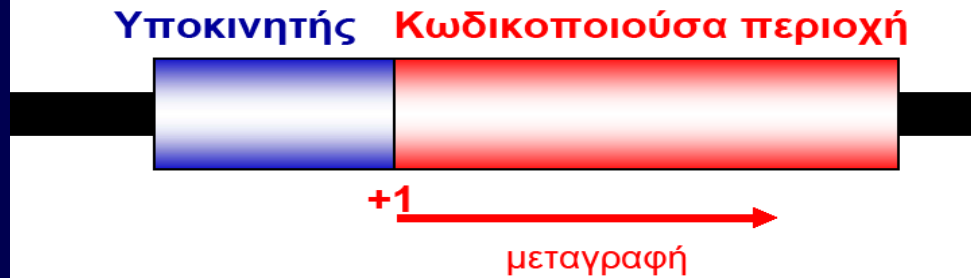
**Η ζωή είναι ένα εργοστάσιο**

- **DNA:** Οδηγίες για την παραγωγή και διατήρηση του προϊόντος

- Πρέπει να είναι ασφαλές και ακριβές.
- Πρέπει να είναι οργανωμένο.
- **RNA:** Κινητό αντίγραφο μέρους των πληροφοριών (σαν φωτοτυπία)
  - Αγγελιοφόρο ή “messenger” RNA (mRNA)
  - Φτιάχεται μόνο όταν χρειάζεται και μετά καταστρέφεται
- **Πρωτείνες:** Εργαλεία και συστατικά για να φτιαχτούν τα προϊόντα
  - “Ένζυμα” Πρωτείνες που λειτουργούν σαν μηχανήματα για να φτιάξει κάτι το κύτταρο
  - “ Δομικές πρωτείνες” πρωτείνες απαραίτητες για την δομή του κυττάρου



## Σχηματική δομή ενός γονιδίου

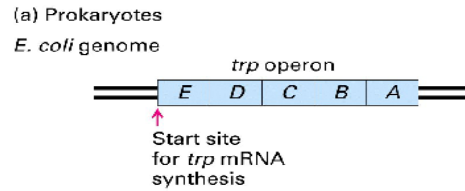


### Βακτηριακή Δομή των Γονιδίων

- Βακτηριακά (προκαρυωτικά) γονίδια
  - Ένα mRNA μπορεί να περιέχει περισσότερες περιοχές που κωδικοποιούνται (open reading frames-ORFs).
  - Το mRNA περιέχει περισσότερα γονίδια.
  - Ένας υπικινητής (promoter) ελέγχει περισσότερα γονίδια.
  - Κάθε περιοχή που κωδικοποιείται έχει στη μετάφραση τη δική της άρχη και τέλος.

## Προκαρυωτικά κύτταρα

**Συγχρονισμένη  
έκφραση γονιδίων:**  
γειτονικά γονίδια  
(operon) ελέγχονται από  
έναν υποκινητή και  
μεταγράφονται σε ένα  
mRNA ενώ  
κωδικοποιούν πολλαπλά  
γονιδιακά προϊόντα



## Γονιδιακή Δομή σε Φυτά και Ζώα

- Στα ευκαρυωτικά γονίδια
  - Ένα mRNA περιέχει μόνο μία κωδικοποιούσα περιοχή (ένα γονίδιο)
  - Κάθε γονίδιο έχει τον δικό του υποκινητή

## Ευκαρυωτικά κύτταρα

Διακεκομμένα γονίδια  
(εξόνια/ιντρόνια-  
exons/introns)

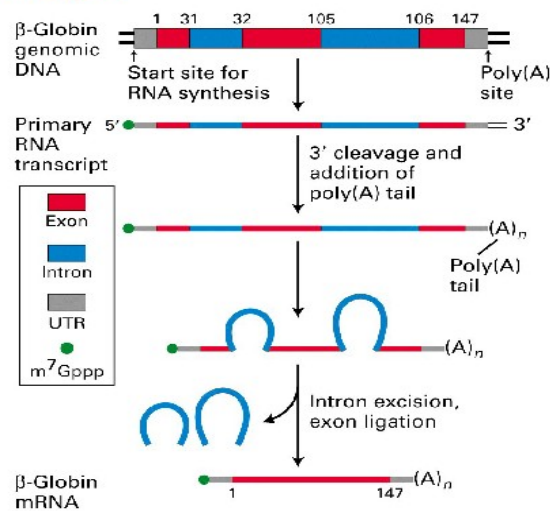
Κάθε mRNA – ένα γονίδιο

Μετα-μεταγραφικές  
τροποποιήσεις:

5' CAP

polyA tail

splicing



- Μόνο η μία αλυσίδα του DNA χρησιμεύει σαν καλούπι για την παραγωγή γονιδίων
- Διαφορετικά γονίδια διαβάζονται από τις συμπληρωματικές αλυσίδες

**Πού και πότε;** Τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες με διάφορες λειτουργίες στο κύτταρο

- Παραγωγή ενέργειας
- Δομές του κυττάρου (ανάπτυξη-επιδιόρθωση)
- Κίνηση
- Προστασία του κυττάρου από επίθεση

Αλλά ....

Πώς το κύτταρο «ανάβει», «σβήνει» και ρυθμίζει την «ένταση» στα γονιδιά του;

**Γενετικοί διακόπτες:** Οι υποκινητές (**Promoters**) είναι το μέρος του γονιδίου που ρυθμίζει την γονιδιακή έκφραση

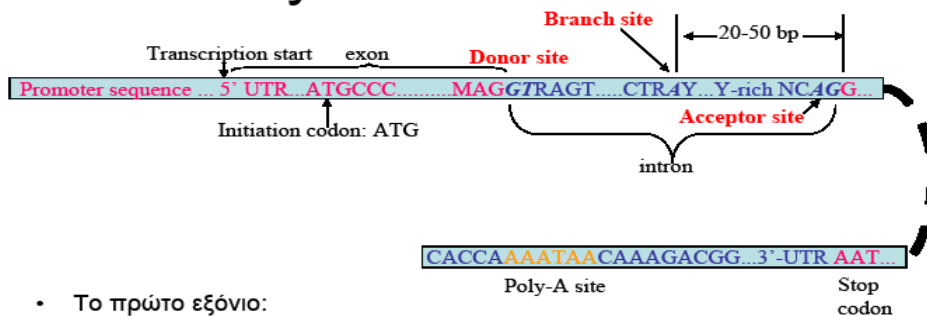
- Ο Υποκινητής (Promoter) καθορίζει:

1. Πότε θα αρχίσει η παραγωγή mRNA
  2. Πότε θα σταματήσει η παραγωγή mRNA (πόσο θα φτιαχτεί;)
  3. Το σημείο έναρξης της μεταγραφής (Που να αρχίσει η μεταγραφή του mRNA)
  4. Ποιά αλυσίδα του DNA θα είναι το καλούπι
- Η RNA πολυμεράση πρέπει να βρεί τον υποκινητή και να κολλήσει πάνω του για να αρχίσει η μεταγραφή (transcription).
  - Άλλες πρωτεΐνες πρέπει να προσδεθούν στον υποκινητή για να δώσουν εντολές στην RNA πολυμεράση σχετικά με το πότε και πόσο θα δουλέψει.

**Εσώνια:** Τα ευκαρυωτικά γονίδια συχνά περιέχουν “Extra” DNA.

- Στα περισσότερα ευκαρυωτικά γονίδια η περιοχή που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη διακόπτεται από μη κωδικοποιούσες περιοχές (non-coding regions) που πρέπει να απομακρυνθούν προτού φτιαχτεί η πρωτεΐνη.
- Οι κωδικοποιούσες περιοχές ονομάζονται Εξώνια (Exons).
- Οι μή κωδικοποιημένες περιοχές, το “επιπλέον” δηλαδή DNA ονομάζεται Εσώνια (Introns).
- Το πρώιμο μόριο mRNA περιέχει και την πληροφορία για την αρχή και το τέλος των εξωνίων (υπάρχει επιπλέον DNA που πρέπει να απομακρυνθεί).

## Eukaryotic Gene Structure



- Το πρώτο εξόνιο:
  - Η περιοχή 5'UTR, ξεκινάει με το σημείο έναρξης της μεταγραφής
  - Η κωδικοποιούσα περιοχή: ξεκινάει με το κωδικόνιο έναρξης
- Splice-sites (intron-exon junctions)
  - αρχή ιντρονίου → GT (δότης)
  - τέλος → AG (δέκτης)
- Το τελευταίο εξόνιο
  - Η κωδικοποιούσα περιοχή τελειώνει με ένα κωδικόνιο λήξης, e.g., TAA, TAG, TGA
  - Η περιοχή 3'UTR, τελειώνει με το σήμα για την προσθήκη poly-A

### Συνοπτικά

- Έναρξη μετάφρασης: κωδικόνιο **AUG (Methionine)**.
- Τέλος μετάφρασης: κωδικόνιο λήξης (**UAA, UGA, UAG**).
- Σημείο πολυαδενυλίωσης: 3' άκρο του mRNA.
- 5' untranslated region: έναρξη μεταγραφής (από τη βάση 1 μέχρι το AUG).
- 3' untranslated region: από το κωδικόνιο λήξης μέχρι το σημείο πολυαδενυλίωσης.
- 5' flanking region : από τη βάση -1 και προς τα πάνω προς την κατεύθυνση 5'.
- 3' flanking region: από το σημείο πολυαδενυλίωσης και 3' προς τα κάτω.
- Ρυθμιστική περιοχή: ενισχυτής και υποκινητής (enhancer και promoter).

### Ενισχυτής-Enhancer

- Ένα είδος ρυθμιστικής αλληλουχίας στο ευκαρυωτικό DNA (σπάνια στο προκαρυωτικό), που μπορεί να βρίσκεται σε

πολύ μεγάλη απόσταση πριν ή μετά από τον υποκινητή που επηρεάζει.

- Η πρόσδεση ειδικών πρωτεϊνών στον enhancer. Διεγείρει ή καταστέλλει (silencer) το ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου.

## **Υποκινητής-Promoter**

- Υποκινητής (Promoter): Είναι η αλληλουχία DNA που καθορίζει το σημείο έναρξης της μεταγραφής. Οι περισσότεροι υποκινητές αποτελούνται από συγκεκριμένα μοτίβα για παράδειγμα το **CCAAT box** και το **TATA box**.
- CCAAT box (-80 to -70) – προσδένει μια οικογένεια μεταγραφικών παραγόντων που έχουν συντηρηθεί κατά τη διάρκεια της εξέλιξης.
- TATA box (-30 to -20) – το κουτί TATA είναι μέρος πολλών υποκινητών που χρησιμοποιούνται από την RNA πολυμεράση II. Το πρώτο βήμα είναι η πρόσδεση μιας υπομονάδας του παράγοντα μεταγραφής TFIID που ονομάζεται TBP (TATA-binding protein) και προσδένεται στο TATA box. Μετά την πρόσδεση του TFIID προστίθενται και άλλοι γενικοί παράγοντες μεταγραφής μαζί με την RNA πολυμεράση II.

## **Πρόβλημα:**

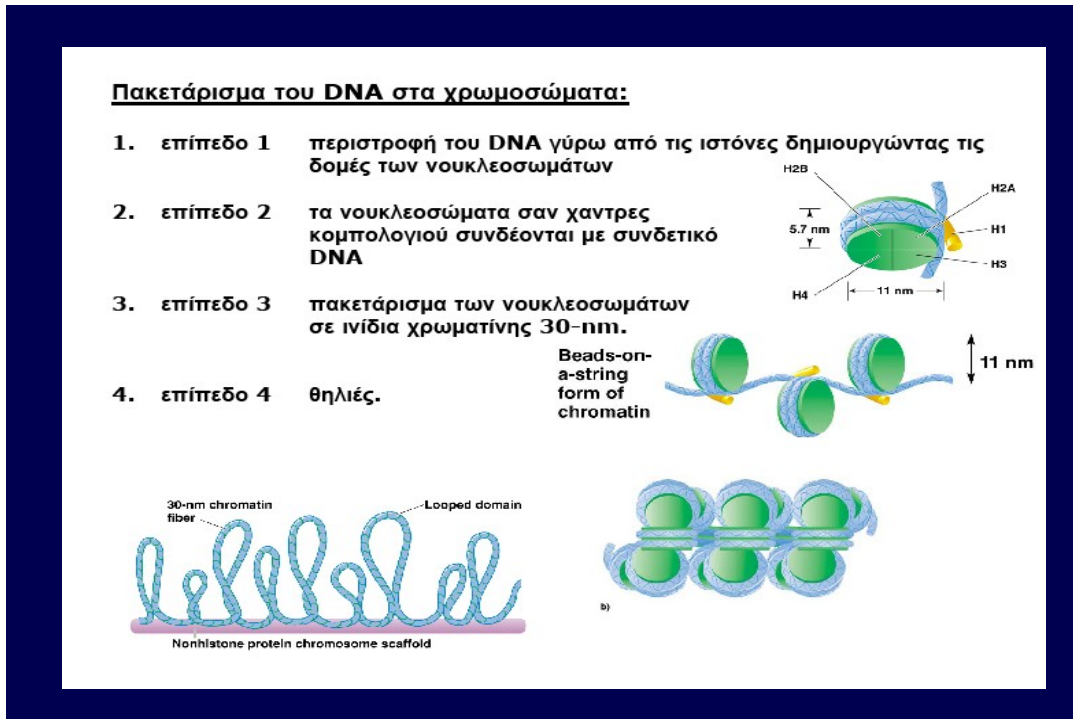
Το γονιδίωμα της *Escherichia coli* (4.6 Mb) αν μετρηθεί γραμμικά είναι 1,000 φορές μακρύτερο από το ίδιο το κύτταρο!

Το ανθρώπινο γονιδίωμα (3.4 Gb) θα είχε μήκος 2,3 m.

Λύσεις:

1. **Υπερελίξεις:** η διπλή έλικα του DNA περιστρέφεται γύρω από τον άξονά της, με μια διαδικασία που ελέγχεται από τις τοποϊσομεράσες.
2. **Θηλιές:** Δημιουργία θηλιών από την διπλή έλικα του DNA.





**Δομή των ευκαρυωτικών χρωμοσωμάτων:** Χρωματίνη σύμπλεγμα DNA και πρωτεϊνών ~ διπλάσια ποσότητα πρωτεϊνών από ότι DNA. Δύο κύριοι τύποι πρωτεϊνών:

**1. Ιστόνες:** Βασικές πρωτεΐνες με θετικό φορτίο που προσδένονται στο DNA 5 τύποι: H1, H2A, H2B, H3, H4~ίση μάζα με το DNA εξελικτικά συντηρημένες

**2. Μη-ιστόνες:** Όλες οι άλλες πρωτεΐνες που σχετίζονται με το DNA η ποσότητά τους διαφέρει από  $\gg 100\%$  μάζας DNA έως  $\ll 50\%$  μάζας DNA

### Ιστόνες

- Μικρές πρωτεΐνες, βασικές (lys, arg) προκειμένου να ουδετεροποιούν το πολύ φορτισμένο DNA.

- Πέντε τύποι ιστονών

H1 – στερεώνει το DNA στο νουκλεόσωμα

H2A

H2B

H3

H4

Φτιάχνουν ένα οκταμερές (δύο αντίγραφα από κάθε πρωτεΐνη). Το DNA τυλίγεται γύρω από αυτόν τον πυρήνα.

- H4: πολύ συντηρημένη (98% ίδια ανάμεσα σε αγελάδες και μπιζέλια! 1% αλλαγή σε 600 εκατομμύρια χρόνια.
- H3: επίσης πολύ συντηρημένη (όμοια κατά το 97%).

### **Τροποποιήσεις των ιστονών για τη ρύθμιση:**

1. Της χρωμοσωμικής δομής
2. Της δραστηριότητας των γονιδίων
  - Φωσφορυλίωση: Των Σερίνων της πρωτεΐνης των ιστονών.
  - Μεθυλίωση: Των Λυσίνων της πρωτεΐνης των ιστονών.
  - Ακετυλίωση: Των Λυσίνων της πρωτεΐνης των ιστονών.

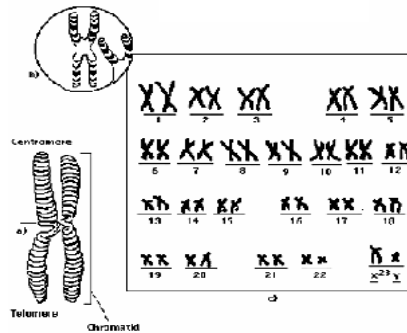
### **Διαφορετικοί τύποι DNA**

- **ΚΕΝΤΡΟΜΕΡΙΚΟ- Centromeric DNA (CEN)**  
Ειδικές αλληλουχίες που αλληλεπιδρούν με το σκελετό του κυττάρου.
- **ΤΕΛΟΜΕΡΙΚΟ-Telomeric DNA**  
Στα άκρα των χρωμοσωμάτων—ειδικές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες που παίζουν ρόλο στην αντιγραφή και σταθερότητα του DNA.
- **ΜΟΝΑΔΙΚΟ-Unique-sequence DNA** •Συνήθως κωδικοποιεί γονίδια.
- **ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟ—Repetitive—sequence DNA**  
Διασκορπισμένο ή σε συγκεκριμένες περιοχές.  
**SINEs:** Short Interspersed Repeated Sequences (100-500 bp)  
**LINEs:** Long Interspersed Repeated Sequences (>5,000 bp)  
**Μικροδορυφόροι:** Short tandem repeats (e.g., AGAGAGAGAGA ), και άλλα είδη επαναλήψεων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Μίτωση – Μείωση

Τα περισσότερα κύτταρα του ανθρώπου περιέχουν **46 χρωμοσώματα**:

- 2 φυλετικά χρωμοσώματα (X, Y)
  - XY στους άνδρες
  - XX στις γυναίκες
- 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων



### Διπλοειδής και απλοειδής αριθμός χρωμοσωμάτων

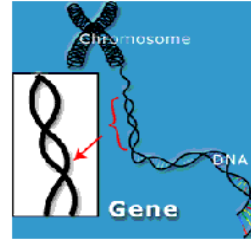
**Όμολογα χρωμοσώματα:** Στους διπλοειδείς οργανισμούς κάθε σωματικό κύτταρο περιέχει δύο αντίγραφα του κάθε χρωμοσώματος (ένα από κάθε γονέα).

Το γενετικό περιεχόμενο ενός τέτοιου οργανισμού αναφέρεται ως **2n (διπλοειδής αριθμός)** ενώ το μισό του είναι ο **απλοειδής αριθμός (n)**

**Π.χ. Στον άνθρωπο n=23 (ζεύγη χρωμοσωμάτων) και 2n=46 (χρωμοσώματα)**

## Χρήσιμη ορολογία:

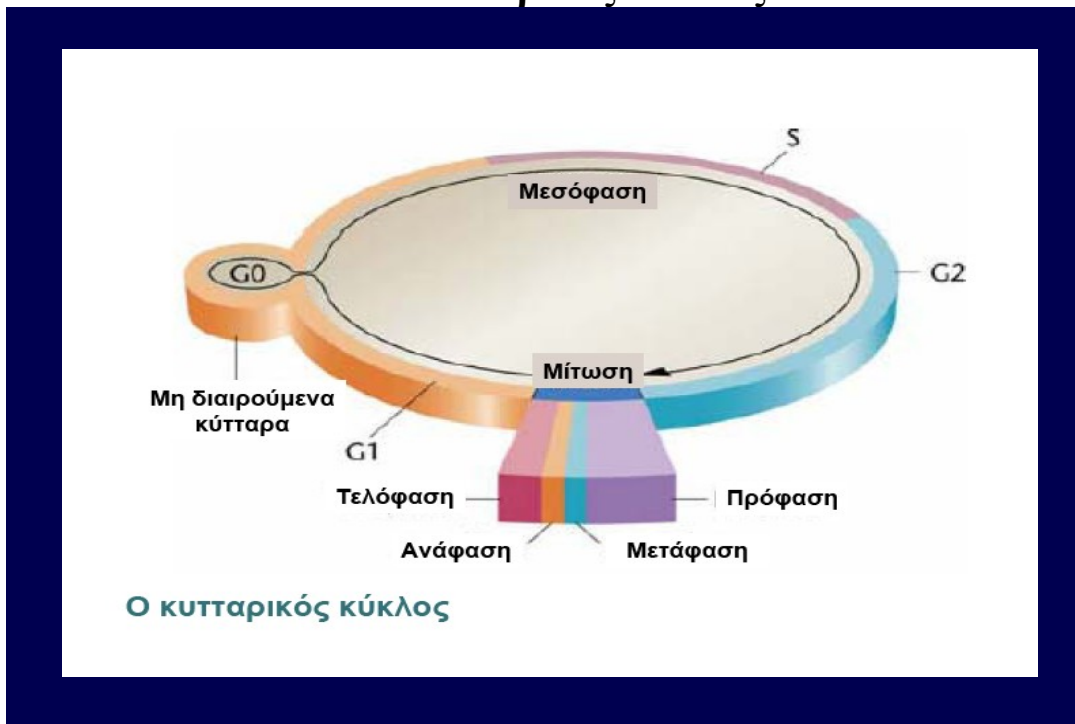
- **Γονίδιο** – μια μονάδα κληρονομικότητας ένα τμήμα ακολουθίας του DNA που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη
- **Γονιδίωμα** – όλα τα γονίδια ενός οργανισμού



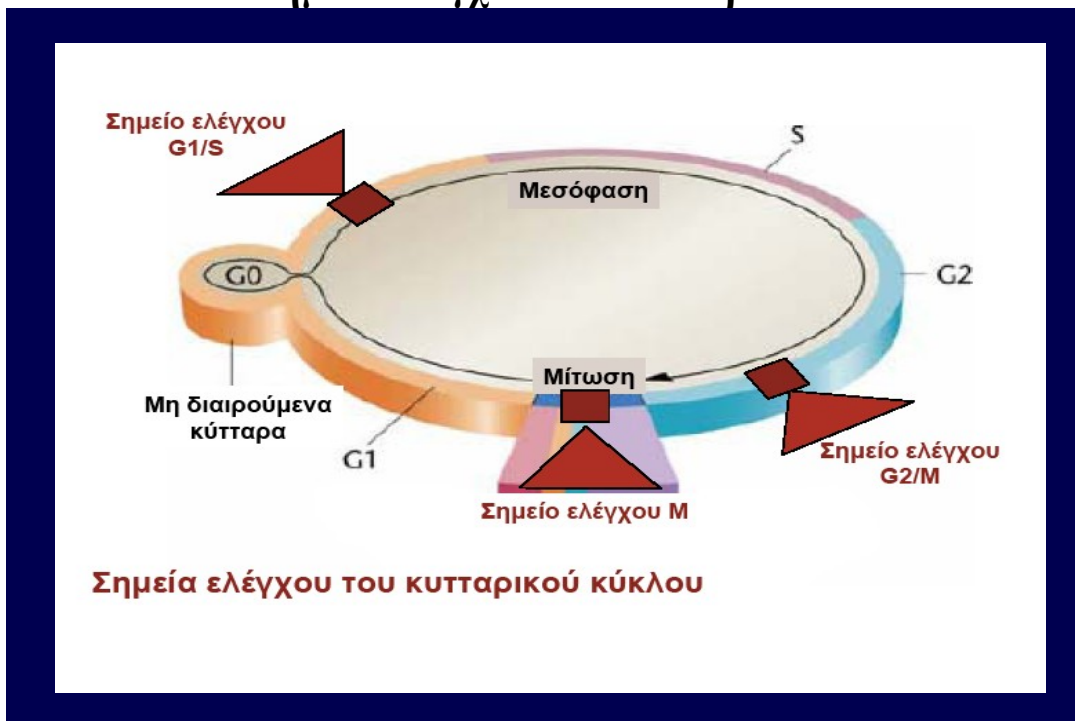
- **Αλληλόμορφα** – δύο γονίδια που βρίσκονται στην ίδια θέση σε δύο ομόλογα χρωμοσώματα και αφορούν το ίδιο χαρακτηριστικό (μπορεί να είναι ταυτόσημα ή διαφορετικά)
- **Γενετικός τόπος** – μια συγκεκριμένη φυσική θέση σε μια αλυσίδα του DNA, όπου εδρεύει ένα γονίδιο

- **Ομόζυγο άτομο** – έχει δύο όμοια γονίδια για ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό (ένα από κάθε γονέα)
- **Ετερόζυγο άτομο** – έχει δύο παραλλαγές ενός γονιδίου για ένα χαρακτηριστικό
- **Γονότυπος** – Η γενετική σύσταση ενός οργανισμού
- **Φαινότυπος** – Η φυσική εμφάνιση ενός οργανισμού (γονότυπος + περιβάλλον)

## Κυτταρικός Κύκλος



## Τα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου



**Κυκλίνες:** Είναι συντηρητικές πρωτεΐνες σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Είναι υπεύθυνες για την ρύθμιση της μεταγραφής, και κάθε κυκλίνη που εκφράζεται ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες, οι οποίοι με την σειρά τους παράγουν την έκφραση της επόμενης κυκλίνης. Κάθε κυκλίνη, το mRNA της και οι μεταγραφικοί της παράγοντες είναι πολύ ασταθείς και ανακυκλώνονται γρήγορα, προωθώντας τον κυτταρικό κύκλο.

Οι κυκλίνες ρυθμίζουν την δράση των **CDKs (Cyclin Dependant Kinases)** δηλ. τις κινάσες που εξαρτώνται από τις κυκλίνες. Τα σύμπλοκα κυκλίνης/CDK φωσφορυλιώνουν άλλες πρωτεΐνες στόχους (πχ. Μεταγραφικούς παράγοντες). Η φωσφορυλίωση αυτή ενεργοποιεί ή καταστέλλει τις πρωτεΐνες στόχους (έναρξη διαφόρων ακολουθιών γεγονότων), και η φωσφορυλίωση ελέγχεται με φωσφατάσες.

**Το μονοπάτι Rb/E2F:** Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος κωδικοποιεί μια φωσφοπρωτεΐνη με 928 αμινοξέα, Rb, η οποία κατακρατεί τα κύτταρα στην φάση G1 (Weinberg 1995). Η Rb πρωτεΐνη φωσφορυλιώνεται και αποφωσφορυλιώνεται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Η υπερφωσφορυλιωμένη (ανενεργή) μορφή κυριαρχεί στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, ενώ η υποφωσφορυλιωμένη (ενεργή) μορφή είναι γενικά πιο πλούσια σε ήρεμα ή στα μη διαφοροποιημένα κύτταρα (Chen et al. 1989).

- Η λειτουργία της **Rb** πρωτεΐνης εξαρτάται, τουλάχιστον εν μέρει, από τις αλληλεπιδράσεις με την οικογένεια **E2F** που είναι μεταγραφικοί παράγοντες-δεσμευτικοί με το DNA (E2F) (Chellappan et al. 1991; Dyson 1998; Nevins 1998). Οι **E2F** περιοχές βρίσκονται στους υποκινητές (**promoters**) πολλών γονιδίων που είναι σημαντικοί για την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, και η **Rb** πρωτεΐνη φαίνεται να καταστέλλει την μεταγραφή αυτών των γονιδίων, μέσω της αλληλεπίδρασής της με τους E2F μεταγραφικούς παράγοντες (Azizkhan 1989; Thalmeier et al. 1989; Dalton 1992; Ohtani et al. 1995). Οι πρόσφατες ανακαλύψεις στο **Rb/E2F** μονοπάτι έχουν διευκρινίσει πως το

μονοπάτι αυτό ρυθμίζει τη μετάβαση από την G1 φάση στην S φάση του κυτταρικού κύκλου σε μοριακό επίπεδο.



**Ο ρόλος του p53:** Ελέγχει στο σημείο G1/S για «λάθη» στην ακολουθία του DNA (mispairing).

Εάν βρει τέτοια λάθη, ενεργοποιεί την **p21**, η οποία με τη σειρά της παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης του CDK/κυκλίνη A, οπότε ο μεταγραφικός παράγοντας **E2F** παραμένει δεσμευμένος με το **pRb** (γονίδιο του **ρετινοβλαστώματος**) και είναι ανενεργός οπότε διακόπτεται ο κυτταρικός κύκλος.

1. Όταν λειτουργεί φυσιολογικά ρυθμίζει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (**απόπτωση**), είτε ως μέρος της κανονικής ανάπτυξης ενός κυττάρου είτε ως αποτέλεσμα μίας κυτταρικής βλάβης.

Εάν ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου δεν λειτουργήσει επαρκώς, το κύτταρο μπορεί να αρχίσει να διαιρείται ανεξέλεκτα και να μετατραπεί σε **ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ**.

**Ογκοκατασταλτικά γονίδια:** Τα **pRb** και **p53** γονίδια διασφαλίζουν την σωστή ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και

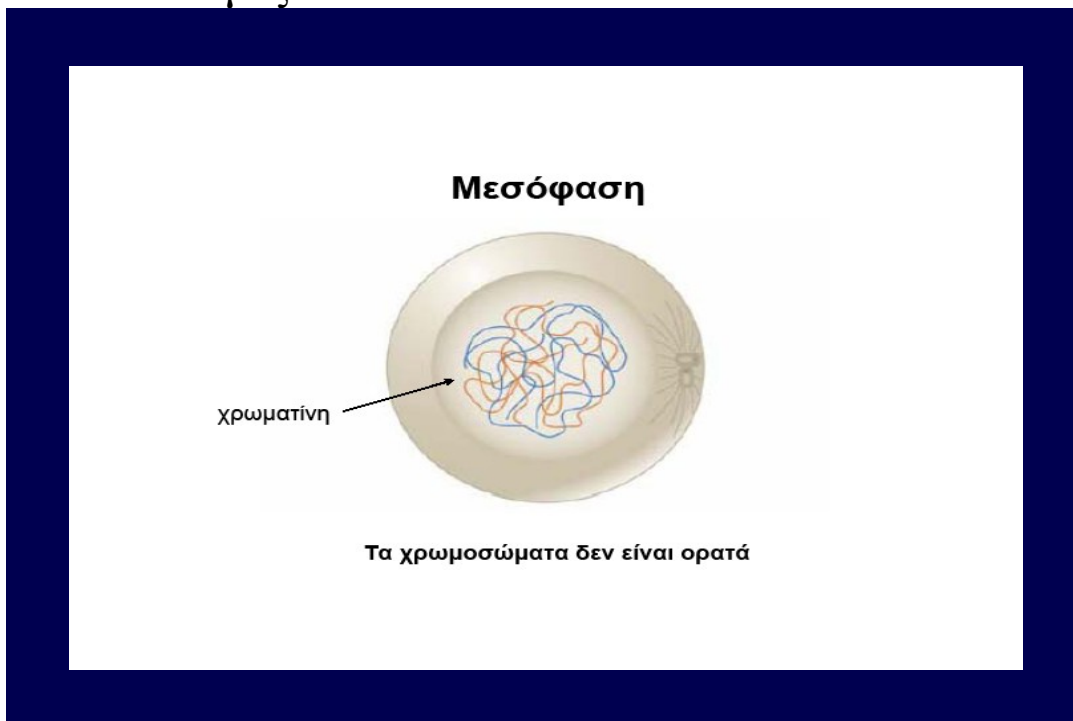
εμποδίζουν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο.

## ΜΙΤΩΣΗ

**Μίτωση:** Ο στόχος της Μίτωσης είναι η διαίρεση του κυττάρου με ταυτόχρονη διατήρηση του αριθμού των χρωμοσωμάτων.

- Η μίτωση είναι μια κυτταρική διαίρεση που παρέχει σε κάθε θυγατρικό κύτταρο ένα **πλήρες αριθμό (σετ) χρωμοσωμάτων**.
- Πριν από την μίτωση κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από **δύο αδελφές χρωματίδες** ενωμένες στο **κεντρομερίδιο**.
- Κατά την διάρκεια της μίτωσης κάθε χρωμόσωμα **διαίρεείται** σε δύο πανομοιότυπες μονές αδελφές χρωματίδες.
- Κάθε θυγατρικό κύτταρο δέχεται την μία από τις δύο χρωματίδες/χρωμοσώματα.

**Πριν από την μίτωση προηγείται στην φάση S της μεσόφασης ο διπλασιασμός του DNA.**





## Πρόφαση

- Τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται
- Τα κεντριόλια μεταναστεύουν προς τους πόλους των κυττάρων
- Αρχίζει η δημιουργία της μιτωτικής ατράκτου

## Προμετάφαση

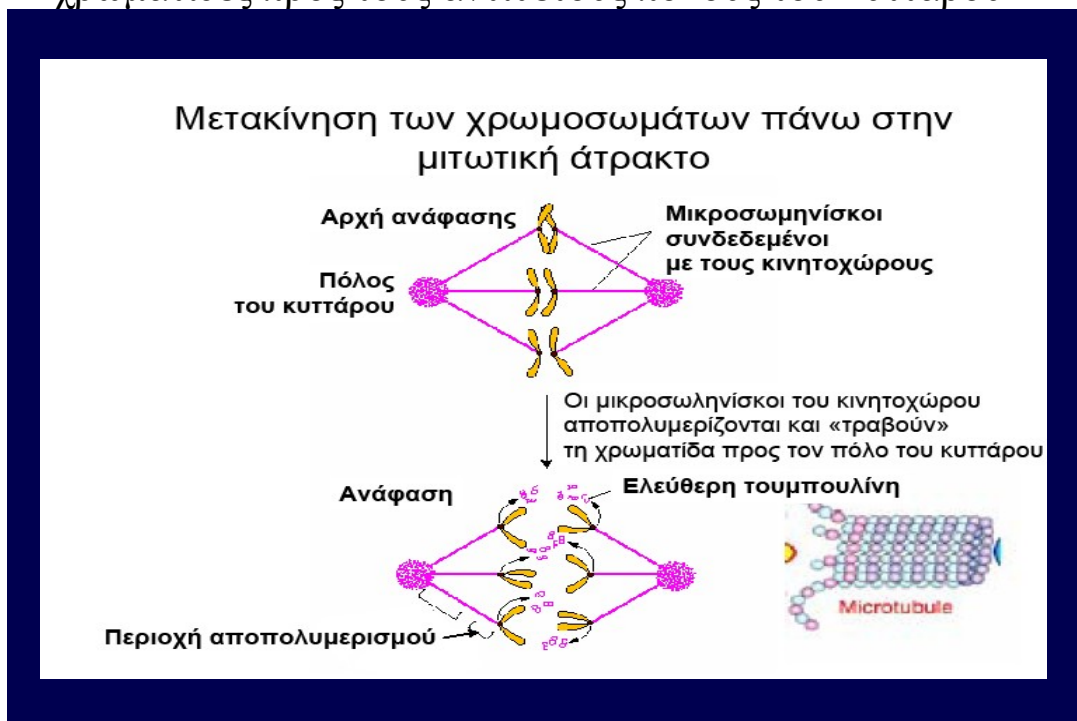
- Εξαφανίζεται ο πυρηνίσκος και η πυρηνική μεμβράνη
- Τα χρωμοσώματα προσδέονται στην πυρηνική άτρακτο
- Αρχίζει η μετακίνηση των χρωμοσωμάτων προς τον ισημερινό πεδίο.

## Μετάφαση

- Μέγιστη συσπείρωση των χρωμοσωμάτων
- Διάταξη των χρωμοσωμάτων στο ισημερινό πεδίο

## Ανάφαση

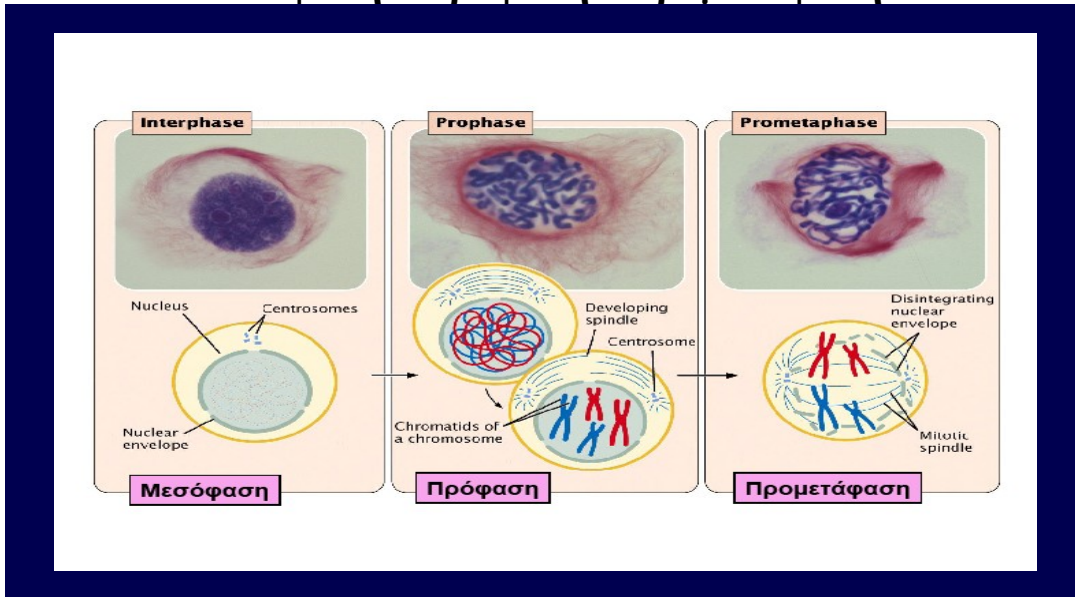
- Τα κεντρομερίδια διαιρούνται και οι αδελφές χρωματίδες αποχωρίζονται.
- Οι ίνες της μιτωτικής ατράκτου τραβούν τις αδελφές χρωματίδες προς τους αντίθετους πόλους του κυττάρου



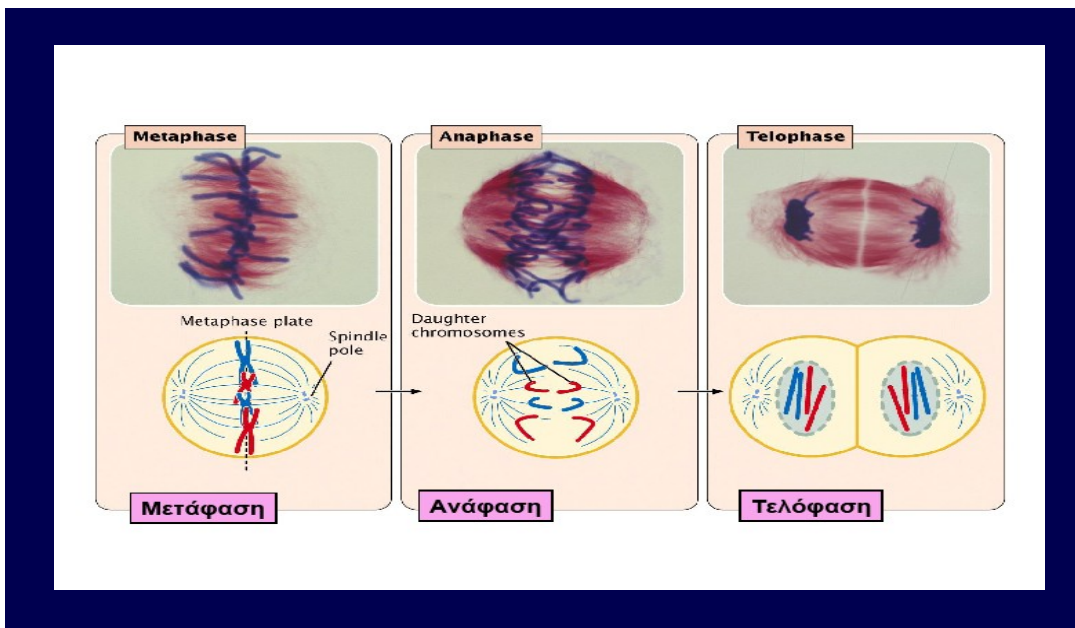
## Τελόφαση

- Κυτταροκίνηση (δημιουργία δύο θυγατρικών κυττάρων)
- Δημιουργία δύο πυρηνικών μεμβρανών
- Εξαφάνιση της μιτωτικής ατράκτου
- Αποσυσπείρωση των χρωμοσωμάτων

### Οι φάσεις της Μίτωσης σε πραγματικό επίπεδο Μεσόφαση –Πρόφαση –Προμετάφαση



### Μετάφαση-Ανάφαση-Τελόφαση



## ΜΕΙΩΣΗ

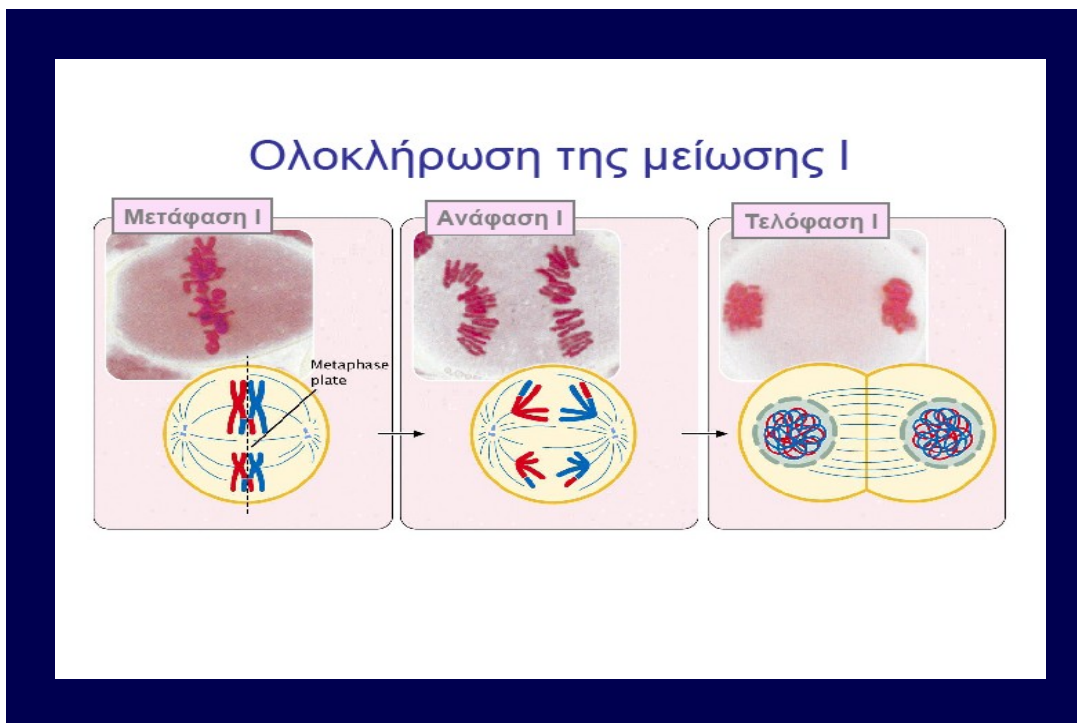
**Μείωση:** Ο στόχος της μείωσης είναι η μείωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων στο μισό (διπλοειδή κύτταρα → απλοειδή κύτταρα)

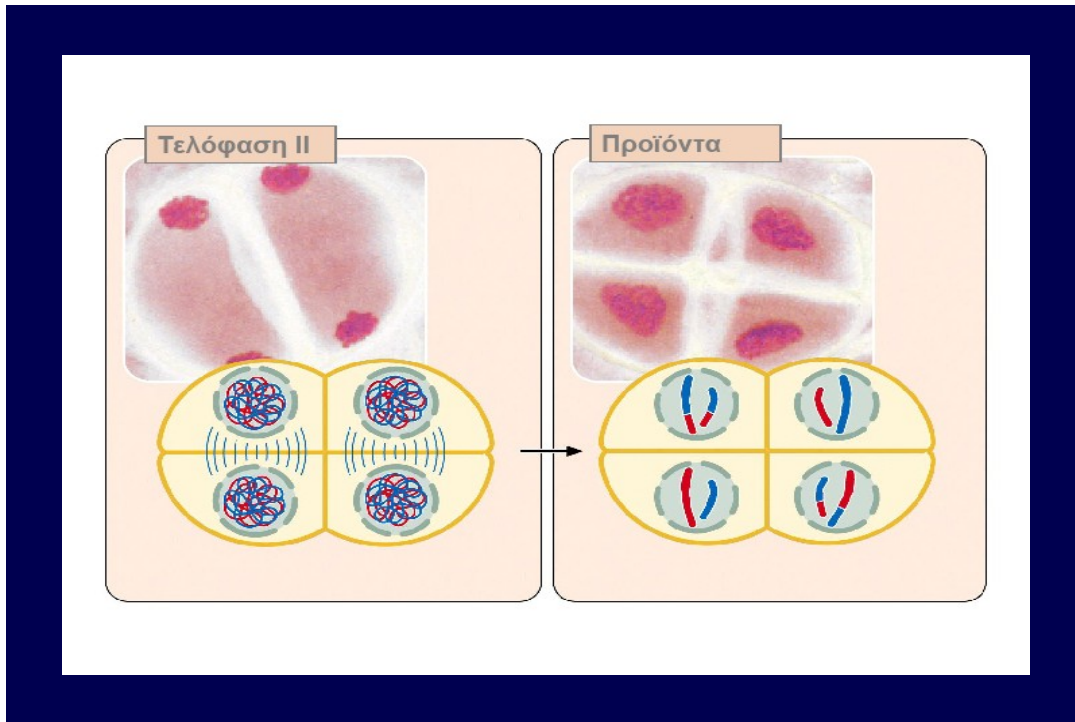
- Η μείωση αποτελείται από δύο διαιρέσεις: Στην πρώτη διαιρούνται ζεύγη ομολόγων χρωμοσωμάτων. Στην δεύτερη διαιρούνται οι αδελφές χρωματίδες (όπως στην μίτωση).
- Πριν την μείωση το κύτταρο έχει διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από δύο χρωματίδες.
- Μετά την μείωση κάθε θυγατρικό κύτταρο έχει απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από μία χρωματίδα.
- Προϊόν της μείωσης είναι συνήθως οι γαμέτες
- Κάθε θυγατρικός πυρήνας δέχεται μία χρωματίδα από κάθε ζεύγος ομολόγων χρωμοσωμάτων.

**Παραγωγή γαμετών:** Στην κυτταρική διαίρεση με στόχο την προετοιμασία για φυλετική αναπαραγωγή πρέπει να αντιμετωπισθεί το εξής πρόβλημα: Επειδή **δύο γαμέτες** ενώνονται για την δημιουργία **ενός ζυγωτού**, είναι απαραίτητο να **μειωθεί** πρώτα ο αριθμός των χρωμοσωμάτων στα γαμετικά κύτταρα στο **μισό**.



**Επιχιασμός (Crossing Over):** Τα ομόλογα χρωμοσώματα (μητρικά και πατρικά) ανταλλάσσουν τμήματα DNA. Ο επιχιασμός λαμβάνει χώρα κατά την πρόφαση της Μείωσης I.





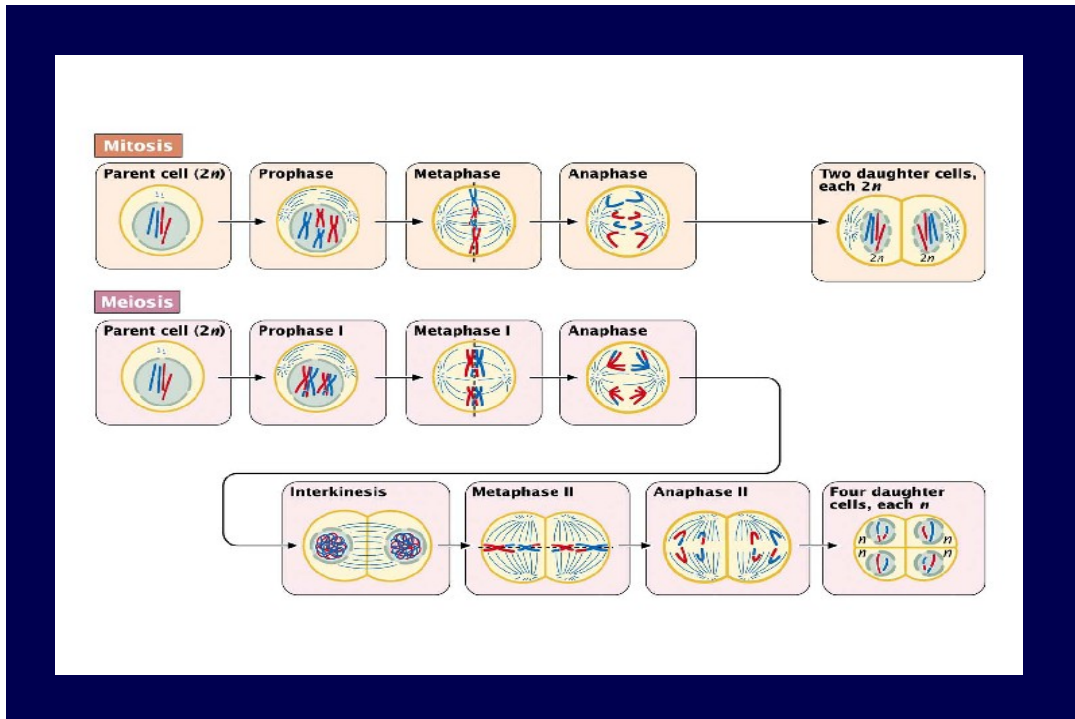
**Η Μείωση** παράγει κύτταρα με μειωμένο αριθμό χρωμοσωμάτων καθώς και ανασυνδισμένα χρωμοσώματα.

**Υπάρχει αύξηση της ποικιλομορφίας** χάρη στην μείωση. Αυτό γίνεται με τους πιθανούς συνδιασμούς των χρωματίδων σε κάθε γαμέτη στον άνθρωπο. (Ανεξάρτητος διαχωρισμός ομολόγων χρωμοσωμάτων)  $2^{23} = 8.388.608$ )

**Αν επιτρέψουμε** και έναν ανασυνδιασμό ανά ζεύγος ομολόγων χρωμοσωμάτων, τότε οι πιθανοί ανασυνδιασμοί γίνονται  $4^{23} = 7.000.000.000.000$  (7 τρις)

**Στην πραγματικότητα** ο αριθμός αυτός είναι ακόμα μεγαλύτερος.

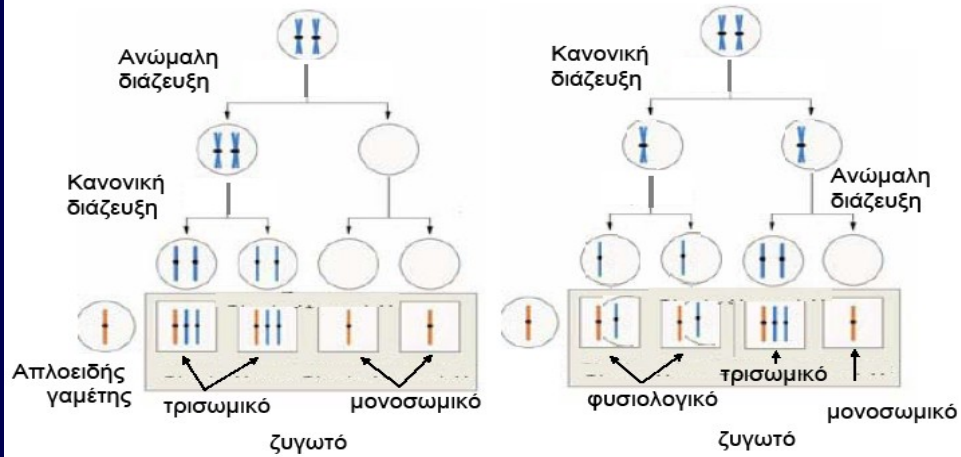
**Γιατί δεν είναι όμοια δύο αδέρφια;** Λόγω του ανεξάρτητου διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων και του επιχιασμού.



## Διαφορές μίτωσης - μείωσης

<i>Μίτωση</i>	<i>Μείωση</i>
Σωματικά κύτταρα	Γαμετοκύτταρα
Μία κυτταρική διαίρεση → δύο θυγατρικά κύτταρα	Δύο κυτταρικές διαιρέσεις → τέσσερα θυγατρικά κύτταρα
Μια φάση S για κάθε διαίρεση	Μια φάση S για δύο διαιρέσεις
Αριθμός χρωμοσωμάτων ανά πυρήνα σταθερός	Αριθμός χρωμοσωμάτων ανά πυρήνα μειώνεται στο μισό
Δεν παρατηρείται σύναψη	Σύναψη κατά την πρόφαση I
Όχι ανασυνδυασμός	Ανασυνδυασμός
Τα κεντρομερίδια διαιρούνται στην ανάφαση	Τα κεντρομερίδια διαιρούνται μόνο στη δεύτερη διαίρεση
Συμβαίνει τόσο σε διπλοειδή όσο και σε απλοειδή κύτταρα	Μόνο σε διπλοειδή κύτταρα
Συντηρητική διαδικασία	Αύξηση της γενετικής ποικιλότητας

## Ανώμαλος χρωμοσωματικός διαχωρισμός



## Τρισωμία 21 - Σύνδρομο Down

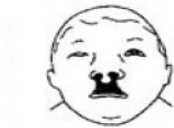
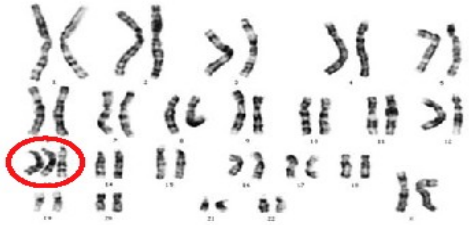
Trisomy 21 (Down's Syndrome) 47 XY +21



- συχνότερη αιτία διανοητικής αναπηρίας
- 1/900 νεογνά παγκοσμίως
- Σχετίζεται με πολλά ιατρικά προβλήματα  
 ανωμαλίες ακοής και όρασης  
 καρδιακές ανωμαλίες  
 αυξημένη προδιάθεση για λοιμώξεις  
 λευχαιμία  
 ανωμαλίες του θυροειδούς  
 Alzheimer
- Δυσκολίες ανάπτυξης  
 καθυστέρηση στην ανάπτυξη κινητικών  
 και διανοητικών ικανοτήτων

(<http://www.down-syndrome.info/topics/keyfacts/key-facts-EN-GB.htm>)

## Τρισωμία 13 Σύνδρομο Ραταυ



(<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=patausyndrome>)

- 1 στα 12,000 νεογνά
- Αυτόματη αποβολή
- Κινητική και διανοητική καθυστέρηση
- Μικροκεφαλία
- Μικροφθαλμία
- Λαγόχειλο/λυκόστομα
- Πολυδακτυλία
- Συγγενής καρδιακή νόσος

### Ανωμαλίες στη μείωση

Παραπάνω από 33% των συλλήψεων καταλήγουν σε αυτόματη αποβολή στο πρώτο τρίμηνο.

Από αυτό το ποσοστό περίπου 30% αφορούν τρισωμίες ενώ μέχρι και 10% προκαλούνται από το σύνδρομο Turner (μονοσωμία για το φυλετικό χρωμόσωμα X).

Οι μονοσωμίες για αυτοσωμικά χρωμοσώματα δεν είναι συμβατές με τη ζωή στον άνθρωπο.



## Επανάληψη

- Τα διαφορετικά αντίγραφα του ίδιου γονιδίου σε ένα ζευγάρι **ομόλογων** χρωμοσωμάτων ονομάζονται **αλληλόμορφα**.
- **Φαινότυπος**: Η φυσική εμφάνιση ενός ατόμου.
- **Γονότυπος**: Η γενετική του σύσταση.
- Η μίτωση καταλήγει σε διπλάσιο αριθμό θυγατρικών κυττάρων με τον **ίδιο** αριθμό χρωμοσωμάτων με το πατρικό κύτταρο.
- Η μείωση καταλήγει σε κύτταρα με το **μισό** αριθμό χρωμοσωμάτων από το πατρικό κύτταρο.
- Κατά τη μείωση συμβαίνει **επιχiasμός**.
- Κατά τη μείωση τα πατρικά ή μητρικά χρωμοσώματα διαχωρίζονται **ανεξάρτητα** στους γαμέτες.

## Κληρονομικότητα

- Ο Ιπποκράτης αναγνώριζε το σπέρμα ως φορέα κληρονομικότητας.
- Ο Αριστοτέλης πίστευε ότι η κληρονομικότητα προερχόταν αποκλειστικά από τον πατέρα και ότι η γέννηση ενός κοριτσιού ήταν το αποτέλεσμα παρεμβολών από το αίμα της μητέρας.
- Στα 1800 ήταν γενικά παραδεκτό και ιδιαίτερα από τους μαθητές της εξελικτικής θεωρίας ότι τα χαρακτηριστικά των παιδιών προέρχονταν από την ανάμειξη των χαρακτηριστικών της μητέρας και του πατέρα (blending inheritance).

## Ο πειραματικός σχεδιασμός του Mendel (1857-1866)

1. Καλή επιλογή πειραματικού οργανισμού (model organism)
2. Προσεκτική επιλογή παραμέτρων
3. Δημιουργία καθαρών σειρών για τον καθένα από τους χαρακτήρες που μελετήθηκαν
4. Στατιστική ανάλυση
5. Επαλήθευση της υπόθεσης

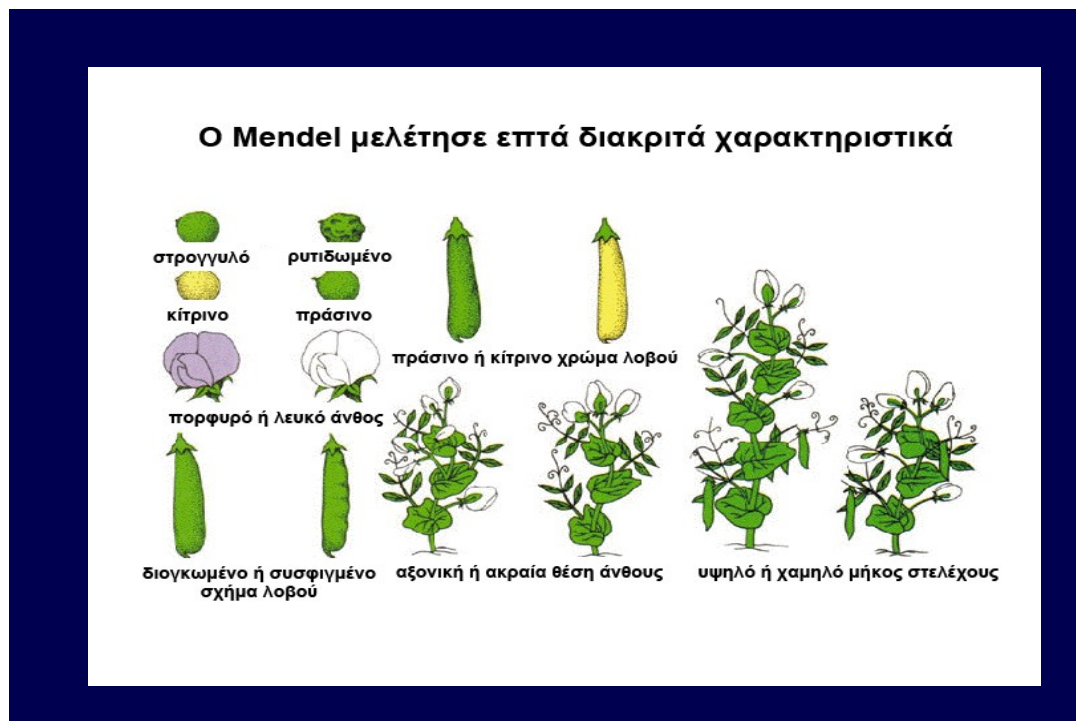
## 1. Καλή επιλογή πειραματικού οργανισμού

### Τα μπιζέλια σαν οργανισμός-μοντέλο

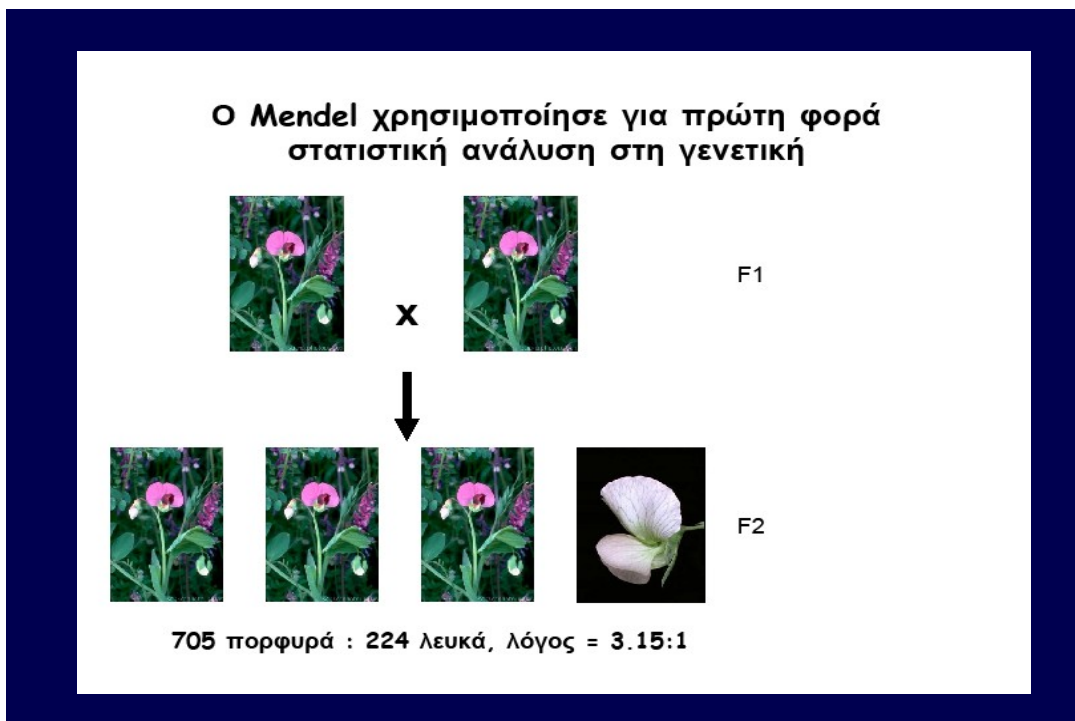
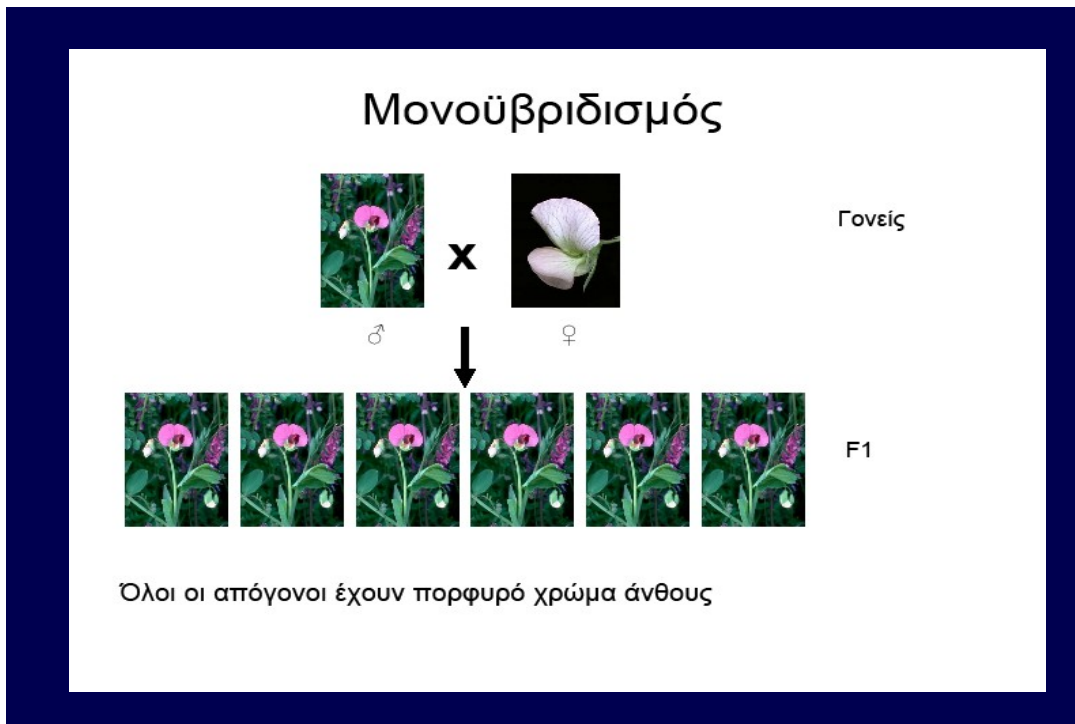
- Καλά μελετημένα υβρίδια
- Μεγάλος αριθμός καθαρών ποικιλιών
- Μικρά φυτά, εύκολη και φθηνή καλλιέργεια
- Μικρή διάρκεια γενιάς και πολλοί απόγονοι

## 2. Προσεκτική επιλογή Παραμέτρων

Ο Mendel μελέτησε επτά διακριτά χαρακτηριστικά: Στρογγυλό-ρυτιδωμένο, κίτρινο-πράσινο, πορφυρό ή λευκό άνθος, διογκωμένο ή συσφιγμένο σχήμα λοβού, αξονική ή ακραία θέση άνθους, υψηλό ή χαμηλό μήκος στελέχους, πράσινο ή κίτρινο χρώμα λοβού.



### 3. Δημιουργία καθαρών σειρών για τον καθένα από τους χαρακτήρες που μελετήθηκαν



### 1° Συμπέρασμα

- **Mendel** συμπέρανε ότι τα χαρακτηριστικά ελέγχονται από **διακριτούς παράγοντες κληρονομικότητας**
- Οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονται στους οργανισμούς ανά ζεύγη.

### 2° Συμπέρασμα

- Όταν σε ένα άτομο εμφανίζονται δύο ανόμοιοι παράγοντες κληρονομικότητας για το ίδιο χαρακτηριστικό, τότε ο ένας είναι **επικρατής** ως προς τον άλλο που είναι **υπολειπόμενος**.

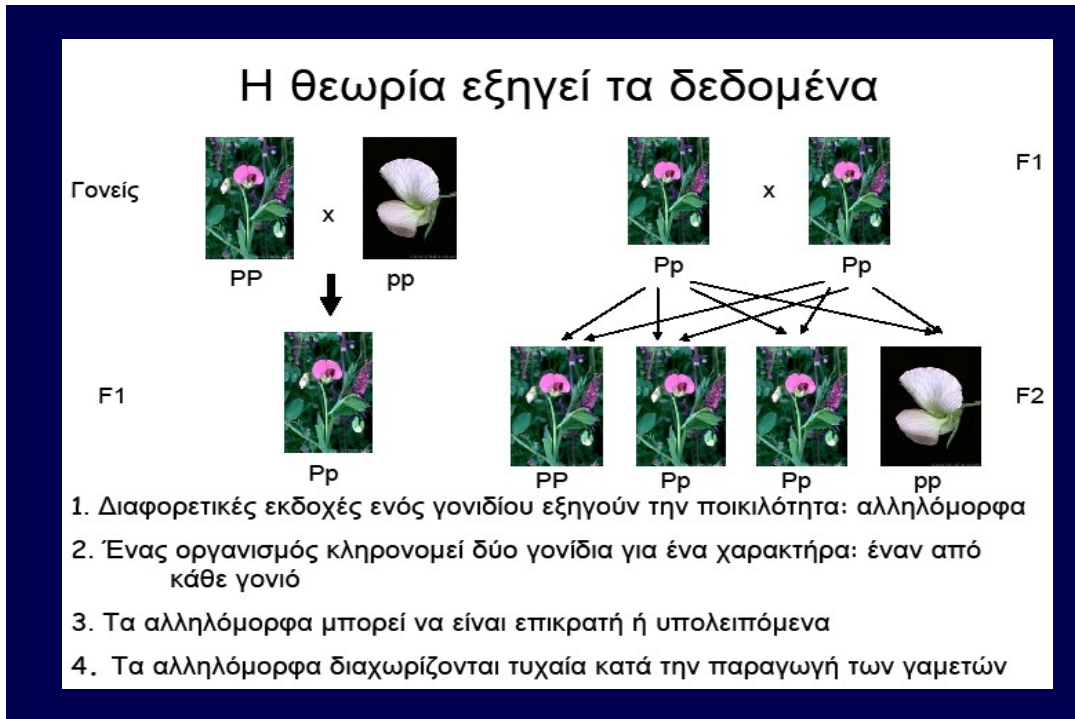
### 3° Συμπέρασμα

- **Πρώτος Νόμος του Mendel - Νόμος του διαχωρισμού**  
Κάθε φυτό δεχόταν ένα αντίγραφο γονιδίου π.χ. για το χρώμα του άνθους από κάθε γονέα. Δηλαδή όλοι έχουμε δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου. Οπότε κάθε αρσενικός ή θηλυκός γαμέτης φέρει μόνο ένα αντίγραφο κάθε γονιδίου.

Κατά τον σχηματισμό των γαμετών, οι χαρακτήρες κληρονομικότητας (γονίδια) από ένα ζευγάρι διαχωρίζονται τυχαία, έτσι ώστε κάθε γαμέτης μεταφέρει το ένα ή το άλλο μέλος του ζεύγους με ίση πιθανότητα.

### Τα συμπεράσματα του Mendel με σημερινούς όρους

- Αλληλόμορφο P για το πορφυρό χρώμα άνθους και p για το λευκό
- Τα **ετερόζυγα** άτομα φέρουν δύο διαφορετικά αλληλόμορφα για ένα χαρακτήρα
- Ο Mendel κατάλαβε ότι ένα άτομο μπορεί να φέρει πληροφορία για ένα αλληλόμορφο που δεν εκφράζει (εισήγαγε τους όρους **επικρατές** και **υπολειπόμενο**)
- Όλα τα πορφυρά άνθη πρέπει να έχουν τουλάχιστον ένα P (ομοζυγώτες **PP** ή ετεροζυγώτες **Pp**)
- Όλα τα λευκά άνθη πρέπει να έχουν δύο p (ομοζυγώτες **pp**)



#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Ανάλυση Μενδελιανής Κληρονομικότητας

- Τετράγωνο Punnett
- Πιθανότητες

**Μονουβριδισμός:** Οι γονείς διαφέρουν σε ένα χαρακτήρα.

Παράδειγμα: **T**= αλληλόμορφο για υψηλό στέλεχος

**t** = αλληλόμορφο για φυτό νάνος

**TT**=Ομόζυγο υψηλό φυτό

**tt** = Ομόζυγο φυτό νάνος

**P**= Ομόζυγοι γονείς

**TT** (ψηλό) X **tt** (νάνος)

**F<sub>1</sub>** Γενιά ετερόζυγη

**Tt** (όλα τα φυτά ψηλά)

## Χρησιμοποιώντας ένα τετράγωνο Punnett

βήματα:

1. Καθορίστε τους γονότυπους των γονιών
2. Γράψτε τη διασταύρωση
3. Σχεδιάστε ένα τετράγωνο

Γονότυποι των γονιών:

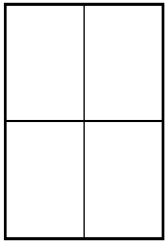
**TT** και **tt**

διασταύρωση

**TT** × **tt**

## Punnett square

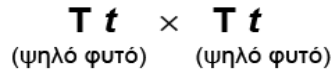
4. Χωρίστε τα αλληλόμορφα του γονότυπου για κάθε γονιό και τοποθετήστε τα έξω από το τετράγωνο.
5. Καθορίστε τους συνδυασμούς.
6. Καθορίστε γονότυπους και φαινότυπους.

<p>Χρησιμοποιώντας ένα τετράγωνο Punnett</p> <p><u>βήματα:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. καθορίστε τους γονότυπους των γονιών</li><li>2. γράψτε τη διασταύρωση</li><li>3. σχεδιάστε ένα τετράγωνο</li></ol> <p>Γονότυποι των γονιών:</p> <p><b>TT</b> και <b>tt</b></p> <p>διασταύρωση</p> <p><b>TT</b> × <b>tt</b></p> 	<p>Punnett square</p> <ol style="list-style-type: none"><li>4. Χωρίστε τα αλληλόμορφα του γονότυπου για κάθε γονιό και τοποθετήστε τα έξω από το τετράγωνο</li><li>5. Καθορίστε τους συνδυασμούς</li><li>6. Καθορίστε γονότυπους και φαινότυπους</li></ol> <p><b>TT</b> × <b>tt</b></p> <table border="1"><tr><td></td><td><b>T</b></td><td><b>T</b></td></tr><tr><td><b>t</b></td><td><b>Tt</b></td><td><b>Tt</b></td></tr><tr><td><b>t</b></td><td><b>Tt</b></td><td><b>Tt</b></td></tr></table> <p>γονότυποι: 100% Tt</p> <p>φαινότυποι: 100% ψηλά φυτά</p>		<b>T</b>	<b>T</b>	<b>t</b>	<b>Tt</b>	<b>Tt</b>	<b>t</b>	<b>Tt</b>	<b>Tt</b>
	<b>T</b>	<b>T</b>								
<b>t</b>	<b>Tt</b>	<b>Tt</b>								
<b>t</b>	<b>Tt</b>	<b>Tt</b>								

## Διασταύρωση ελέγχου: Αυτογονιμοποίηση της F1 γενιάς

### Μονοϋβριδισμός : F<sub>2</sub> γενιά

- Αυτογονιμοποίηση στην F1:



	T	t
T	TT	Tt
t	Tt	tt

#### γονότυποι:

1 TT= ψηλό φυτό  
2 Tt = ψηλά φυτά  
1 tt = νάνος  
λόγος= 1:2:1

#### φαινότυποι:

3 ψηλά φυτά  
1 νάνος  
λόγος= 3:1

## Διυβριδισμός: δύο χαρακτήρες μαζί...

	επικρατές	υπολειπόμενο
Seed shape	Round	Wrinkled
Seed color	Yellow	Green

#### Φαινότυποι για το χρώμα σπόρου

3/4  1/4 

#### Αναμενόμενη αναλογία F<sub>2</sub>

κίτρινο: πράσινο 3:1

στρογγυλό: ρυτιδωμένο 3:1

Φαινότυποι για το σχήμα σπόρου

3/4 		
	9/16	3/16
1/4 		
	3/16	1/16

#### Ο Mendel παρατήρησε:

				
	της Round, κίτρινο	της Round, πράσινο	της Wrinkled, κίτρινο	της Wrinkled, πράσινο

αριθμός	315	108	101	32
αναλογία	9.84	3.38	3.16	1

## Η αναλογία 3:1 διατηρείται

- Στρογγυλο προς ρυτιδωμένο:  
 $9/16 + 3/16 = (3/4)$  στρογγυλά  
 $3/16 + 1/16 = (1/4)$  ρυτιδωμένα

$F_2$	Phenotype	Count
	315 round, yellow	9
	108 round, green	3
	101 wrinkled, yellow	3
	32 wrinkled, green	1
<hr/>		
	556 seeds	16

- Η αναλογία 3:1 διατηρείται για κάθε χαρακτήρα

## Punnett στο διυβριδισμό

δισσταύρωση:

♂  $A/a;B/b$  x ♀  $A/a;B/b$

	AB	Ab	aB	ab
AB	1/16 $A/A;B/B$	1/16 $A/A;B/b$	1/16 $A/a;B/B$	1/16 $A/a;B/b$
Ab	1/16 $A/A;b/B$	1/16 $A/A;b/b$	1/16 $A/a;b/B$	1/16 $A/a;b/b$
aB	1/16 $a/A;B/B$	1/16 $a/A;B/b$	1/16 $a/a;B/B$	1/16 $a/a;B/b$
ab	1/16 $a/A;b/B$	1/16 $a/A;b/b$	1/16 $a/a;b/B$	1/16 $a/a;b/b$

αποτέλεσμα:

$1/16 A/A;B/B + 2/16 A/A;B/b + 2/16 A/a;B/B + 4/16 A/a;B/b$	9
+	
$1/16 A/A;b/b + 2/16 A/a;b/b$	3
+	
$1/16 a/a;B/B + 2/16 a/a;B/b$	3
+	
$1/16 a/a;b/b$	1

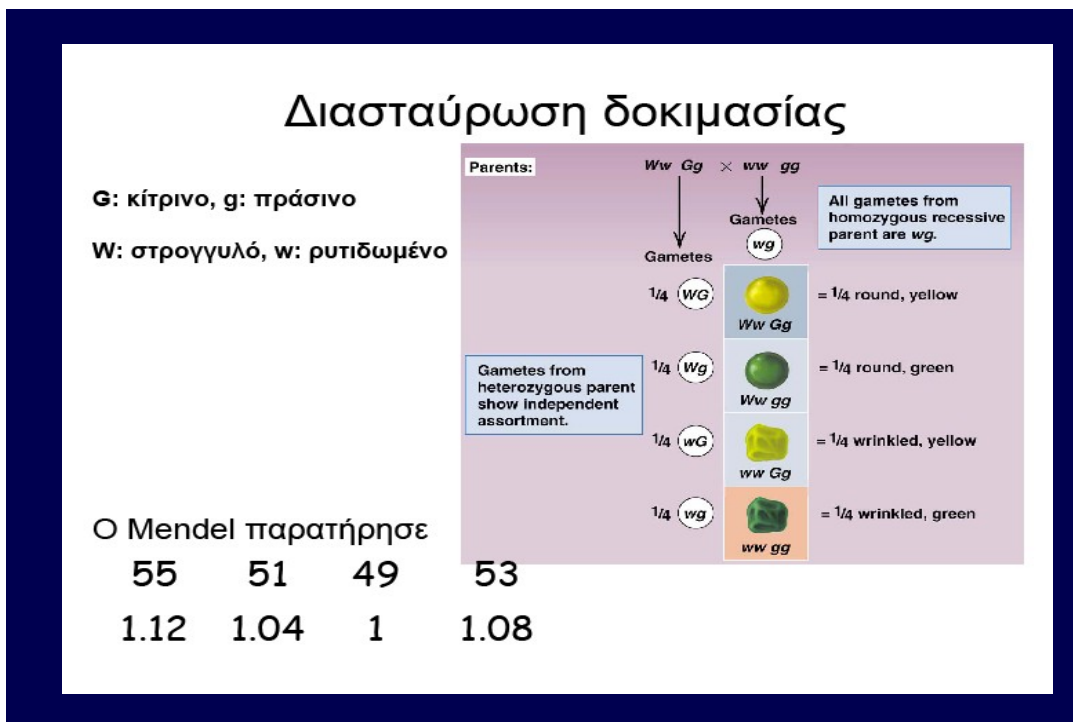


## Δεύτερος Νόμος του Mendel: Νόμος του ανεξάρτητου Συνδιασμού:

Κατά το σχηματισμό γαμετών, ο διαχωρισμός των αλληλομόρφων ενός γονιδίου είναι ανεξάρτητος από τον διαχωρισμό των αλληλομόρφων ενός άλλου γονιδίου.

Εξαιρέσεις: σε γονίδια που βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα σε κοντινή απόσταση (δεν γίνεται ανασυνδιασμός).

**Ο νόμος του ανεξάρτητου συνδιασμού:** Η κληρονομηση ενός αλληλομόρφου για ένα γονίδιο δεν καθορίζει ποίο αλληλόμορφο θα κληρονομηθεί σε ένα δεύτερο γονίδιο.





- Ο Mendel το 1866 δημοσίευσε τα αποτελέσματα του
- Προσπάθησε να επαναλάβει τα πειράματα του σε άλλο φυτό αλλά απέτυχε
- Πέθανε το 1882
- Η εργασία του παρέμεινε στην αφάνεια μέχρι το 1900, όταν τρεις ανεξάρτητοι ερευνητές «ξανα-ανακάλυψαν» τα αποτελέσματα του
- Ο Δαρβίνος έλαβε αλλά δεν διάβασε ποτέ την εργασία του Mendel
- Ο Mendel ήταν ο πρώτος βιολόγος που χρησιμοποίησε μαθηματικά για να εξηγήσει τα αποτελέσματα του ποσοτικά
- Προέβλεψε την έννοια των γονιδίων, την ύπαρξη διπλοειδών οργανισμών και τον σχηματισμό των γαμετών κατά την μείωση.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΥΣ ΝΟΜΟΥΣ ΤΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ

**Πιθανότητα για ένα γεγονός πόσες φορές θα συμβεί**

Η πιθανότητα να φέρουμε κορώνα αν ριξουμε ένα νόμισμα =  $\frac{1}{2}$

Η πιθανότητα ένα βρέφος να γεννηθεί αγόρι =  $\frac{1}{2}$

**Πιθανότητες τιμή μεγαλύτερη από 0 και μικρότερη από 1**

Πιθανότητα 0 = Ένα γεγονός δεν θα συμβεί ποτέ

Πιθανότητα 1 = Ένα γεγονός συμβαίνει πάντα

**Πολλαπλασιαστικός κανόνας:** Η πιθανότητα να συμβούν ταυτόχρονα δύο ανεξάρτητα γεγονότα, είναι ίση με το **γινόμενο** των πιθανοτήτων για το καθένα από τα επιμέρους γεγονότα.

**Παράδειγμα:** Ποιά η πιθανότητα ένα ζευγάρι να αποκτήσει δύο αγόρια με δύο ανεξάρτητες εγκυμοσύνες;

Πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι στην πρώτη εγκυμοσύνη =  $\frac{1}{2}$

Πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι στην δεύτερη εγκυμοσύνη =  $\frac{1}{2}$

Δύο αγόρια (στην πρώτη ΚΑΙ στη δεύτερη εγκυμοσύνη) =  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$   
=  $\frac{1}{4}$

**Άθροιστικός κανόνας:** Η πιθανότητα να συμβεί ένα από δύο συμπληρωματικά γεγονότα είναι ίση με το **άθροισμα** των πιθανοτήτων για το καθένα από τα επιμέρους γεγονότα.

**Παράδειγμα:** Ας θεωρήσουμε μια μονουβριδική διασταύρωση για το κίτρινο/πράσινο χρώμα σπόρου στα μπιζέλια ( $Y/y \times Y/y$ ). Ποιά είναι η πιθανότητα ότι δύο σπόροι από την διασταύρωση θα έχουν το ίδιο χρώμα (και οι δύο κίτρινοι ή και οι δύο πράσινοι);

$P$  (κίτρινο) =  $\frac{3}{4}$ .  $P$  (και οι δύο απογονοί κίτρινοι) =  $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$

$P$  (πράσινο) =  $\frac{1}{4}$ .  $P$  (και οι δύο απογονοί πράσινοι) =  $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$

$P$  (δύο σπόροι κίτρινοι ή δύο σπόροι πράσινοι) =  $\frac{9}{16} + \frac{1}{16} = \frac{10}{16}$

**Ποιά είναι η πιθανότητα ένα παιδί να είναι αγόρι ή κορίτσι;**

$P$ (αγόρι) =  $\frac{1}{2}$

$P$ (κορίτσι) =  $\frac{1}{2}$

$P$ (αγόρι ή κορίτσι) =  $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$

Το άθροισμα των πιθανοτήτων για όλα τα πιθανά ενδεχόμενα πρέπει να είναι ίσο με 1

**Πιο πολύπλοκα γεγονότα...**

Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα βήματα  
Προσπαθήστε να διασπάσετε ένα πολύπλοκο ενδεχόμενο σε όσα  
απλά χρειάζεται...

Πρόκειται να γεννηθούν δύο παιδιά με δύο διαδοχικές  
εγκυμοσύνες. Ποιά είναι η πιθανότητα το ένα να είναι αγόρι και το  
άλλο κορίτσι;

**1° Ενδεχόμενο:** Το πρώτο παιδί είναι αγόρι και το δεύτερο  
κορίτσι

**2° Ενδεχόμενο:** Το πρώτο παιδί είναι κορίτσι και το δεύτερο  
αγόρι

$$P(1ο\ ενδεχόμενο) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

$$P(2ο\ ενδεχόμενο) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

**P (ένα παιδί αγόρι και ένα κορίτσι) =**

$$P(1ο\ ενδεχόμενο \cup 2ο\ ενδεχόμενο) = \frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$$

Δύο άτομα είναι ετερόζυγα για το αλληλόμορφο R (Rr). Το  
αλληλόμορφο R είναι φυσιολογικό. Το r μπορεί να προκαλέσει  
αναιμία.

Ποιά είναι η πιθανότητα ότι το παιδί τους έχει τουλάχιστον ένα R;

**Από το Punnett square**

$$P(RR) = \frac{1}{4}$$

$$P(Rr) = \frac{1}{2}$$

$$P(rr) = \frac{1}{4}$$

$$P(\text{τουλάχιστον ένα R}) = \frac{1}{4} + \frac{1}{2} = \frac{3}{4} \text{ Εξαρτημένα γεγονότα}$$

Δύο γονείς είναι ετερόζυγοι (δεν έχουν αναιμία και δεν έχουν  
κολλημένους λοβούς αυτιών) RrYy RrYy

Ποιά είναι η πιθανότητα ότι θα αποκτήσουν ένα παιδί με αναιμία  
και κολλημένους λοβούς αυτιών; Τα γονίδια βρίσκονται σε  
διαφορετικά χρωμοσώματα

**Από το Punnett square**

$$P = \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16} \text{ Ανεξάρτητα γεγονότα}$$

## Διαβριδισμός με πιθανότητες

-Δύο διασταυρώσεις μονουβριδισμού

-Στην γενιά F2

$\frac{3}{4}$  κίτρινοι σπόροι  $\frac{1}{4}$  πράσινοι σπόροι

$\frac{3}{4}$  στρογγυλοί σπόροι  $\frac{1}{4}$  ρυτιδωμένοι

**Κίτρινο και στρογγυλό  $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$**

**Κίτρινο και ρυτιδωμένο  $\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{16}$**

**Πράσινο και στρογγυλό  $\frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{3}{16}$**

**Πράσινο και ρυτιδωμένο  $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$**

### Δοκιμασία $\chi^2$

Συμβαδίζουν τα πραγματικά δεδομένα με μια πόθεση; Εάν υπάρχει αριθμητική απόκλιση είναι αρκετή ώστε να απορρίψουμε την υπόθεση που έχουμε κάνει;

**Παράδειγμα:** Το χρώμα ενός μύκητα μπορεί να είναι λευκό ή μαύρο και ελέγχεται από δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου. Αν διασταυρώσουμε έναν ετεροζυγότη με ένα ομοζυγότη για το υπολειπόμενο αλληλόρφο, ο Mendel προβλέπει ότι θα πάρω λευκούς και μαύρους μύκητες σε αναλογία 1:1 .

**Το πείραμα δίνει 52 άτομα μαύρα και 35 λευκά.**

**Έχει κάνει λάθος ο Mendel?**

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

**O** = αριθμός που παρατηρήθηκε (observed)

**E** = αριθμός που αναμενόταν σύμφωνα με την υπόθεση (expected)

**Σ** = Άθροισμα

**O** = αριθμός που παρατηρήθηκε (observed)

**E** = αριθμός που αναμενόταν σύμφωνα με την υπόθεση (expected)

**Σ** = Άθροισμα

### Βαθμοί ελευθερίας

Ρίχνουμε ένα νόμισμα 10 φορές

Έρχεται κορώνα τρεις φορές

Τις υπόλοιπες επτά **πρέπει** να ήρθε γράμματα

Οπότε αν γνωρίζουμε το πόσες φορές ήρθε κορώνα, αναγκαστικά γνωρίζουμε και το πόσες φορές ήρθε γράμματα—

Η παράμετρος αυτή δεν είναι ελεύθερη

Για τη δοκιμασία  $\chi^2$  σε αυτό το πείραμα **1 βαθμός ελευθερίας**

### Γενικά

**Οι βαθμοί ελευθερίας είναι συνήθως ο αριθμός των**

**ενδεχομένων μείον ένα** Για μια διασταύρωση μονουβριδισμού:

δύο ενδεχόμενα (φαινότυποι) – **ένας βαθμός ελευθερίας** Για μια

διασταύρωση διυβριδισμού: τέσσερα ενδεχόμενα (φαινότυποι) – **τρεις βαθμοί ελευθερίας**

## Υπολογισμός $\chi^2$

- Φτιάξτε έναν πίνακα με μια σειρά για καθέ μια από τις μεταβλητές που μελετάτε (βάλτε τα ονόματα των μεταβλητών στην πρώτη στήλη)
- Σημειώστε τους αριθμούς που παρατηρήθηκαν στη δεύτερη στήλη και προσθέστε τους
- Σημειώστε τους αναμενόμενους αριθμούς (θεωρητική πιθανότητα επί το σύνολο των παρατηρήσεων) και προσθέστε τους
- Υπολογίστε το  $\chi^2 = (\text{Obs} - \text{Exp})^2 / \text{Exp}$  για κάθε γραμμή και προσθέστε τις γραμμές

### $\chi^2$ - υπολογισμός

Ομάδα	Observed	Expected	$(\text{Obs} - \text{Exp})^2 / \text{Exp}$
μαύρο	52	43.5	1.66
λευκό	35	43.5	1.66
σύνολο	87	87	3.32

- **Βαθμοί ελευθερίας  $\nu$  = αριθμός ανεξάρτητων παραμέτρων μείον 1 = 1.**
- **Αποφασίστε για το επίπεδο σημαντικότητας.**
  - Για 95% επίπεδο σημαντικότητας  $\chi^2_c = 3.841$  για  $\nu=1$
- **$\chi^2 < \chi^2_c$  δεν απορρίπτουμε την υπόθεση**
  - Η θεωρία του Mendel ισχύει

**Ερμηνεία της τιμής P που αντιστοιχεί στο  $\chi^2$  (τι σημαίνει το πείραμά μας)** Αν η υπόθεση είναι σωστή, η πιθανότητα να εμφανιστεί η παρατηρούμενη απόκλιση από τις θεωρητικές τιμές είναι ίση ή μεγαλύτερη από αυτή την πιθανότητα P

Αν η πιθανότητα είναι **μεγάλη ( $P > 0.05$ )**, τότε η διαφορά ανάμεσα στις παρατηρούμενες τιμές και τις θεωρητικές οφείλεται στην τύχη

Το πείραμα συμβαδίζει με την υπόθεση που κάναμε και δεν πρέπει να απορρίψουμε την υπόθεσή μας

Αν η πιθανότητα είναι **μικρή (P<0.05)**, τότε η παρατηρούμενη απόκλιση ανάμεσα στο πείραμα και τις θεωρητικές τιμές είναι μάλλον απίθανο (όχι όμως αδύνατο) ότι οφείλεται μόνο στην τύχη. Απορρίπτουμε την υπόθεση.

**Προσοχή:** Τα στατιστικά αποτελέσματα δεν είναι πάντα αληθή.

$$\chi^2 = \sum (O-E)^2/E$$

Critical values of the X2 distribution									
df	P								
	.995	.975	.9	.5	.1	.05	.025	.01	.005
1	.000	.000	0.016	0.455	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	0.010	0.051	0.211	1.386	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	0.072	0.216	0.584	2.366	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	0.207	0.484	1.064	3.357	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	0.412	0.831	1.610	4.351	9.236	11.070	12.832	15.086	16.750
6	0.676	1.237	2.204	5.348	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	0.989	1.630	2.833	6.346	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	2.180	3.490	7.344	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.700	4.168	8.343	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	3.247	4.865	9.342	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.816	5.578	10.341	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	4.404	6.304	11.340	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300
13	3.565	5.009	7.042	12.340	19.612	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	5.629	7.790	13.339	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	6.262	8.547	14.339	22.507	24.996	27.488	30.578	32.801

df = n-1, n = αριθμός φαινοτύπων

P, probability; df, degrees of freedom.

Η Απόκλιση αποδίδεται στην τύχη

Η Απόκλιση δεν αποδίδεται στην τύχη



## $\chi^2$ - ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ

Ομάδα	Observed	Expected	(Obs-Exp) <sup>2</sup> /Exp
μαύρο	52	43.5	1.66
λευκό	35	43.5	1.66
σύνολο	87	87	3.32

- Βαθμοί ελευθερίας  $\nu$  = αριθμός ανεξάρτητων παραμέτρων μείον 1 = 1.
- Αποφασίστε για το επίπεδο σημαντικότητας.
  - Για 95% επίπεδο σημαντικότητας  $\chi^2_c = 3.841$  για  $\nu=1$
- $\chi^2 < \chi^2_c$  δεν απορρίπτουμε την υπόθεση
  - Ο χαρακτήρας αυτός κληρονομείται σύμφωνα με τη θεωρία του Mendel

Η πιθανότητα να γεννηθεί κορίτσι είναι  $\frac{1}{2}$  και η πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι είναι επίσης  $\frac{1}{2}$ . Αν μια οικογένεια έχει δύο κορίτσια, ποια είναι η πιθανότητα ότι το επόμενο παιδί θα είναι αγόρι;

- A.  $\frac{1}{2}$
- B.  $\frac{1}{4}$
- Γ.  $\frac{1}{8}$
- Δ.  $\frac{3}{8}$
- E.  $\frac{3}{16}$

Ένα ζευγάρι μαθαίνει ότι είναι και οι δύο φορείς για την ίδια μετάλλαξη κυστικής ίνωσης. Ποια είναι η πιθανότητα ότι το πρώτο τους παιδί θα έχει τη νόσο; Ποια είναι η πιθανότητα ότι το δεύτερο παιδί τους θα νοσεί;

- A.  $\frac{3}{4}$  και  $\frac{3}{4}$
- B.  $\frac{1}{4}$  και  $\frac{3}{4}$
- Γ.  $\frac{1}{4}$  και  $\frac{1}{4}$
- Δ.  $\frac{1}{2}$  και  $\frac{1}{2}$
- E.  $\frac{1}{4}$  και  $\frac{1}{16}$

Ποιά είναι η πιθανότητα ότι το πρώτο παιδί του ίδιου ζευγαριού θα είναι ένα αγόρι που δεν θα νοσεί;

- A. 1/2
- B. 1/4
- Γ. 3/8**
- Δ. 1/8
- E. 1/16

### Μενδελιανή κληρονομικότητα στον άνθρωπο

- Το παράδειγμα της κυστικής ίνωσης : θανατηφόρα νόσος, ιδιαίτερα συχνή στους Ευρωπαίους
- Προκαλείται από ένα μεταλλαγμένο υπολειπόμενο γονίδιο—φορείς = 1/20 άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής
- 1/400 (1/20x 1/20) ζευγάρια θα είναι και οι δύο φορείς και από τα παιδιά τους 1/4 θα έχει τη νόσο
- Η κυστική ίνωση επηρεάζει την μεταφορά ιόντων Cl στους ιστούς (οι εκκρίσεις /βλέννες γίνονται αδιάλυτες)

### Κληρονομικότητα της κυστικής ίνωσης

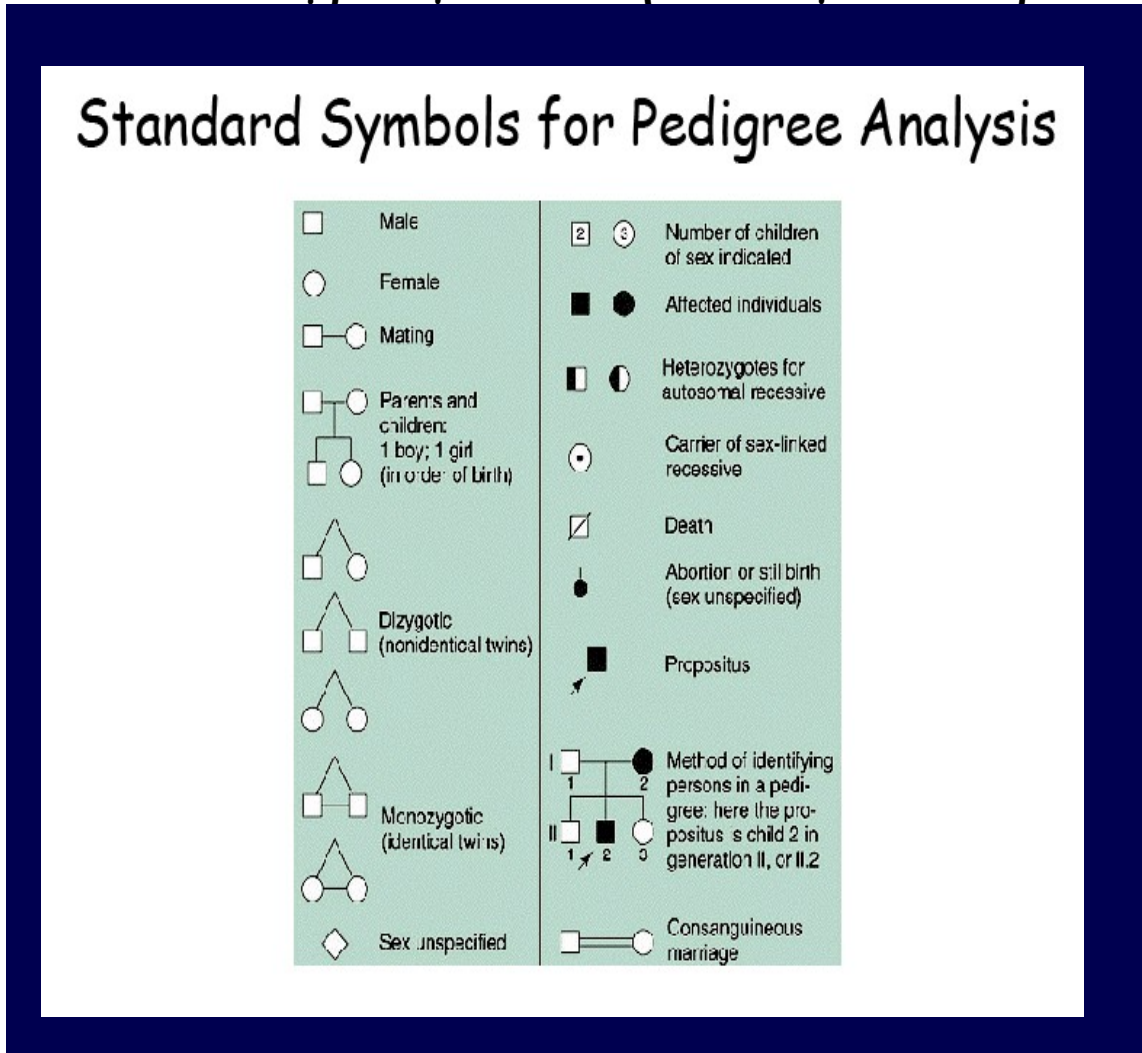
Αν και οι δύο γονείς είναι φορείς (ετερόζυγοι) 1/4 από τα παιδιά τους θα νοσεί

C C = φυσιολογικό άτομο  
C c = φορέας ασυμπτωματικός  
c c = κυστική ίνωση

	C	c
C	C C	C c
c	C c	c c

**Νόσος του Gaucher** •Σπάνια νόσος καταβολισμού λιπιδίων  
 •Η πιο συχνή γενετική νόσος στους Εβραίους Ασκενάζι με καταγωγή από την ανατολική Ευρώπη (1 στους 500 για τους Εβραίους; 1 in 100,000 για τον υπόλοιπο πληθυσμό)

### Standard Σύμβολα για ανάλυση Γενεαλογικών Δένδρων



### Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα

- Η ασθένεια εμφανίζεται σε παιδιά υγιών γονιών
- Τα προσβεβλημένα άτομα πρέπει να είναι ομόζυγα
- Συνήθως σπάνιες ασθένειες

- Ίση συχνότητα προσβεβλημένων ανδρών και γυναικών
- Μεγαλύτερη συχνότητα σε αιμομικτικούς γάμους
- Συχνά μοιάζει να μην προσβάλλει μια γενιά

### Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα

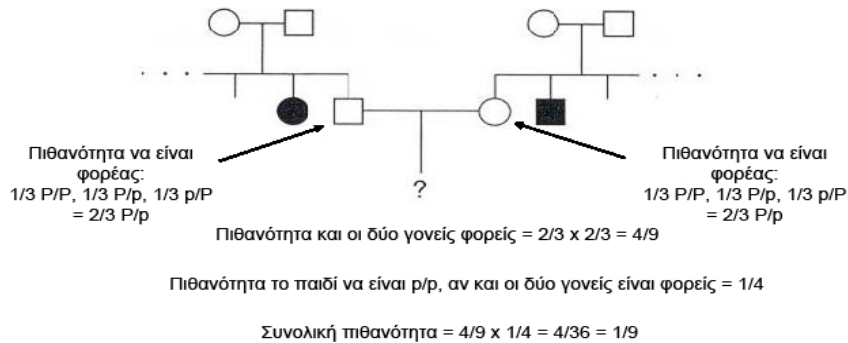
- Πολύ σπάνιες νόσοι
- Τα προσβεβλημένα άτομα είναι συνήθως ετερόζυγα
- Κάθε ασθενής έχει τουλάχιστον έναν προσβεβλημένο γονιό
- Ίσο ποσοστό ασθενών ανδρών και γυναικών
- Εμφανίζεται σε κάθε γενιά

Παραδείγματα : **Βραχυδακτυλία, Marfan's syndrome, Huntington's disease**

Hypercholesterlaemia	1 in 500 (1 in 122 F. Canadians)
Familia Breast Cancer	
<i>BRCA1</i>	1 in 800 (USA)
<i>BRCA2</i>	1 in 100 (Ashkenazi Jews)
Familial Alzheimers	10% risk at age 80
Huntington's Disease	1-2 in 10000
Myotonic dystrophy	1 in 8500
Neurofibromatosis I	1 in 4000

## Παράδειγμα γενετικής συμβουλευτικής

Το ζευγάρι που ήρθε να σας συμβουλευτεί έχει ιστορικό φαινυλκετονουρίας. Ποιός είναι ο κίνδυνος ότι το έμβρυο είναι προσβεβλημένο;



## Παράδειγμα γενετικής συμβουλευτικής

Το ζευγάρι που ήρθε να σας συμβουλευτεί έχει ιστορικό φαινυλκετονουρίας. Ποιός είναι ο κίνδυνος ότι το έμβρυο είναι προσβεβλημένο;

Πιθανότητα να είναι φορέας η μητέρα :  $1/3 P/P, 1/3 P/p, 1/3 p/P = 2/3 P/p$

Πιθανότητα να είναι φορέας ο πατέρας :  $1/3 P/P, 1/3 P/p, 1/3 p/P = 2/3 P/p$

Πιθανότητα και οι δύο γονείς φορείς =  $2/3 \times 2/3 = 4/9$

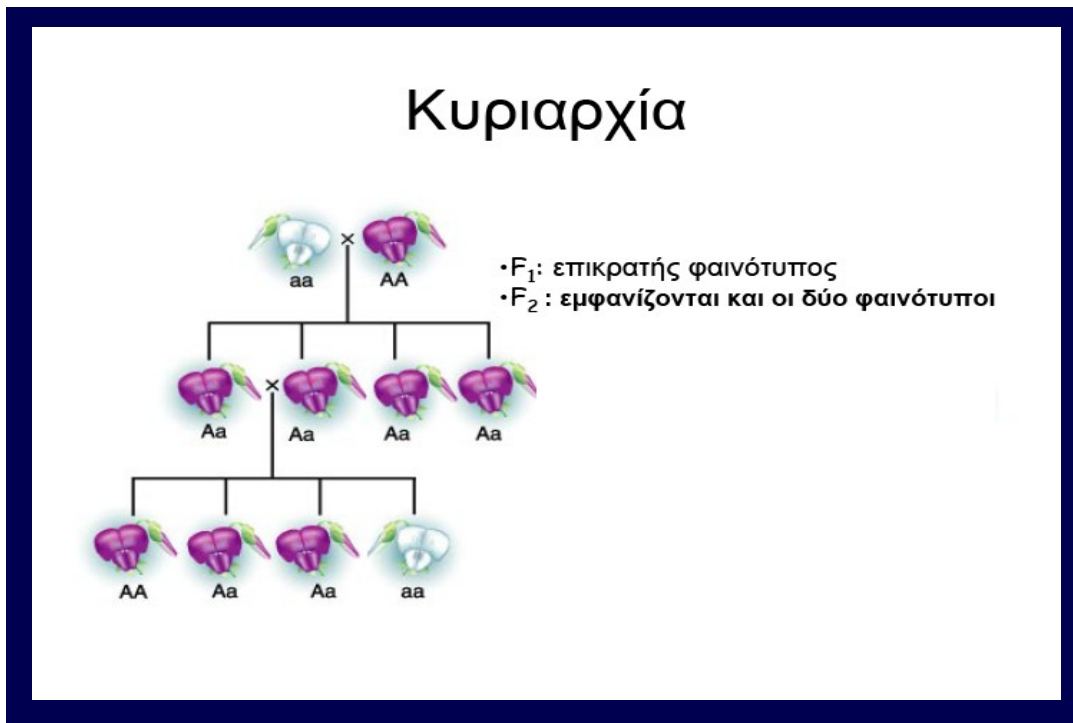
Πιθανότητα το παιδί να είναι  $p/p$ , αν και οι δύο γονείς είναι φορείς =  $1/4$

**Συνολική πιθανότητα =  $4/9 \times 1/4 = 4/36 = 1/9$**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Επεκτάσεις της Μενδελιανής Γενετικής

### Επανάληψη: Φαινόμενο κυριαρχίας

- Μονουβριδισμός: Σύμφωνα με τον Mendel τα υβρίδια της F1 γενιάς εμφανίζουν τον επικρατή φαινότυπο.
- Η παρουσία ενός μόνο αντιγράφου του γονιδίου (ετερόζυγη κατάσταση) είναι αρκετή για την εμφάνιση του χαρακτήρα.



## Διυβριδισμός: $A/a;B/b \times A/a;B/b$

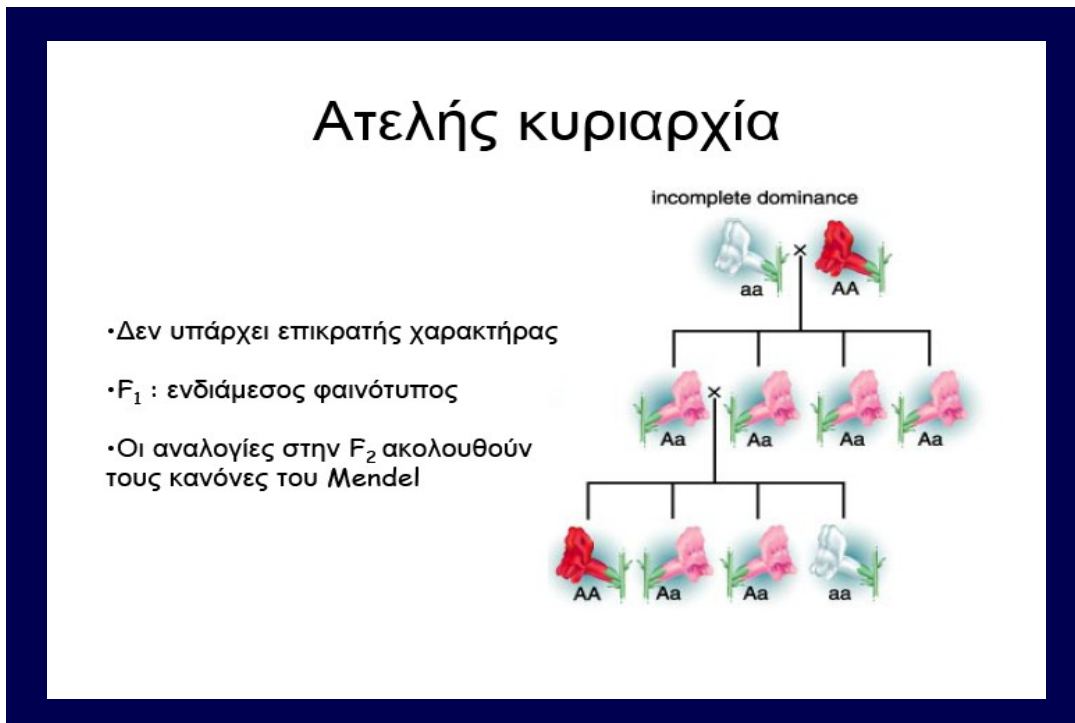
	AB	Ab	aB	ab	
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb	Αναλογία 9:3:3:1
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb	
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb	
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb	

### Επεκτάσεις των νόμων του Mendel

- Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα
- Σύνδεση ανάμεσα σε γονίδια που βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα
- Πολλαπλά αλληλόμορφα
- Αβιώσιμα γονίδια (θνησιγόνα)
- Πλειοτροπισμός: ένα γονίδιο επηρεάζει πολλούς χαρακτήρες
- Ατελής κυριαρχία και συγκυριαρχία
- Αλληλεπίδραση γονιδίων (π.χ. Επίσταση)
- Εξωπυρηνική κληρονομικότητα
- Περιβαλλοντικές επιδράσεις
- Πολυπαραγοντική κληρονομικότητα

## Ατελής κυριαρχία

- Δεν υπάρχει επικρατής χαρακτήρας
- F<sub>1</sub> : ενδιάμεσος φαινότυπος
- Οι αναλογίες στην F<sub>2</sub> γενιά ακολουθούν τους κανόνες του Mendel
- Κάθε γονότυπος έχει διαφορετικό φαινότυπο
- Η φαινοτυπική αναλογία συμπίπτει με την γονοτυπική



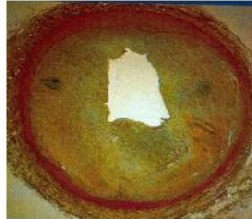
## Κυστική Ίνωση

- Οι ομοζυγώτες νοσούν (υπολειπόμενη κληρονομικότητα)
- Οι ετεροζυγώτες έχουν π.χ. αυξημένο επίπεδο χλωρίου στον ιδρώτα (ατελής κυριαρχία στο βιοχημικό επίπεδο)



## Ατελής κυριαρχία στον άνθρωπο

- Οικογενής υπερχοληστερολαιμία:
  - ανωμαλία των υποδοχέων LDL



αθηροσκλήρωση



ξανθώματα

FF = φυσιολογικά επίπεδα χοληστερίνης  
Ff = ενδιάμεσα επίπεδα  
ff = υψηλά επίπεδα

### Συγκυριαρχία

- Εκφράζονται και τα δύο αλληλόμορφα (όχι μόνο το επικρατές χαρακτηριστικό κάποιος ενδιάμεσος φαινότυπος)
- Κάθε αλληλόμορφο παράγει το δικό του φαινότυπο

### Παράδειγμα Συγκυριαρχίας: ομάδες αίματος MN

- Γλυκοπρωτεΐνη στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων – αντιγόνο
- Χρωμόσωμα 4: δύο αλληλόμορφα  $L^M$  και  $L^N$
- Πιθανοί γονότυποι:  $L^M L^M$ ,  $L^M L^N$ ,  $L^N L^N$
- Κάθε γονότυπος έχει διαφορετικό φαινότυπο
- Οι ετεροζυγώτες εκφράζουν το φαινότυπο και των δύο ομοζυγωτών

## Ομάδες αίματος MN

Γονότυπος	Φαινότυπος
$L^M L^M$	M
$L^M L^N$	MN
$L^N L^N$	N

### Διασταύρωση συγκυριαρχίας

$$L^M L^M \times L^N L^N$$

$$1/4 L^M L^M$$

$$1/4 L^M L^N$$

$$1/4 L^N L^N$$

- Οι γονοτυπικές αναλογίες συμπίπτουν με τις φαινοτυπικές

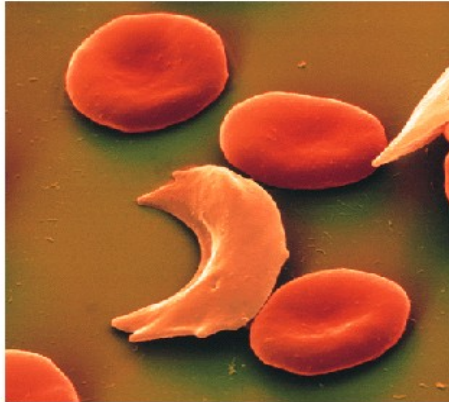
### Αλφισμός: Υπολειπόμενος φαινότυπος

Στο βιοχημικό επίπεδο όμως: συγκυριαρχία

### Τετραμερές της αιμοσφαιρίνης

- Φυσιολογικό αλληλόμορφο: HbA
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία: HbS
- Κυριαρχία για το φαινότυπο της αναιμίας
- Ατελής κυριαρχία για το φαινότυπο της δρεπανοκυττάρωσης
- Παράδειγμα συγκυριαρχίας : Εκφράζονται και οι δύο μορφές της πρωτεΐνης A και S – συγκυριαρχία στους φορείς Hb<sup>A</sup>Hb<sup>S</sup>

## Δρεπανοκυτταρική αναιμία



$Hb^A/Hb^A$  = όχι αναιμία  
 $Hb^S/Hb^S$  = αναιμία  
 $Hb^A/Hb^S$  = όχι αναιμία

Κυριαρχία για το φαινότυπο της αναιμίας

---

$Hb^A/Hb^A$  = φυσιολογικά RBC  
 $Hb^S/Hb^S$  = δρεπανοκύτταρα  
 $Hb^A/Hb^S$  = δρεπανοκύτταρα σε χαμηλό  $O_2$

Ατελής κυριαρχία για το φαινότυπο της δρεπανοκυττάρωσης

## Πολλαπλά αλληλόμορφα

- Περισσότερα από δύο αλληλόμορφα στον πληθυσμό
- Περισσότεροι γονότυποι και φαινότυποι είναι δυνατοί
- Εξακολουθούν να ισχύουν οι νόμοι των πιθανοτήτων
- Πολλαπλά αλληλόμορφα στην κυστική ίνωση
- “c” είναι το υπολειπόμενο αλληλόμορφο που προκαλεί τη νόσο. Υπάρχουν όμως 300 διαφορετικά “c” που προκαλούν όλα κυστική ίνωση με διαφορετική ένταση συμπτωμάτων
- Πολλαπλά αλληλόμορφα ελέγχουν το χρώμα στα κουνέλια  
Ιεραρχία της κυριαρχίας:  $C > c^{ch} > c^h > c$   
 $CC, C c^{ch}, C c^h, Cc$  = Σκούρο Γκρι  
 $c^{ch} c^{ch}$  = Τσιντσιλά  
 $c^{ch} c^h, c^h c^h$  = Ελαφρύ γκρι  
 $c^h c^h, c^h c$  = Ιμαλαίαν  
 $cc$  = Λευκό

## Ομάδες αίματος ABO

- Τα διαφορετικά αλληλόμορφα καθορίζουν τον τύπο αντιγόνου στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων
- Όταν ένα αντιγόνο είναι ξένο, ο οργανισμός παράγει αντισώματα
- Σημασία για τις μεταγγίσεις αίματος
- αλληλόμορφο A παράγει αντιγόνο A
- αλληλόμορφο B παράγει αντιγόνο B
- αλληλόμορφο O δεν παράγει αντιγόνο

Ομάδες αίματος

Genotypes	Phenotypes	
	Antigens on surface	ABO blood type
$I^A I^A$	A	Type A
$I^A i$	A	Type A
$I^B I^B$	B	Type B
$I^B i$	B	Type B
$I^A I^B$	AB	Type AB
$ii$	None	Type O

	Type A $I^A$ $I^A$			Type A $I^A$ $i$	
Type B	$I^B$	$I^A I^B$ AB	$I^A I^B$ AB	$I^B$	$I^A I^B$ AB
	$i$	$I^A i$ A	$I^A i$ A	$i$	$I^A i$ A

	Type A $I^A$ $I^A$			Type A $I^A$ $i$	
Type B	$I^B$	$I^A I^B$ AB	$I^A I^B$ AB	$I^B$	$I^A I^B$ AB
	$i$	$I^A i$ A	$I^A i$ A	$i$	$ii$ O

**Παράδειγμα:** Μια γυναίκα με ομάδα αίματος A και ένα παιδί με ομάδα αίματος O, κάνει μήνυση σε έναν άνδρα με ομάδα αίματος B για πατρότητα. Θα μπορούσε ο άνδρας αυτός να είναι πατέρας του παιδιού;

**Παράδειγμα:** Τέσσερα βρέφη, δύο από τα οποία είναι διζυγωτικά δίδυμα (τα δύο πρώτα) γεννήθηκαν σε ένα νοσοκομείο την ίδια ώρα. Έχουν ομάδες αίματος A, B, AB, και O αντίστοιχα. Οι γονείς

είναι ΑΒ και Ο, Α και Β, Β και Ο. Ποιό βρέφος αντιστοιχεί σε ποιό ζευγάρι;

## Ομάδες αίματος

Φαινότυπος	Γονότυπος	Αντισώματα	Μετάγγιση
A	$I^A I^A$ ή $I^A i$	anti-B	δέχεται Α,Ο
B	$I^B I^B$ ή $I^B i$	anti-A	δέχεται Β,Ο
AB	$I^A I^B$	κανένα	πανδέκτης
Ο	$ii$	anti-A και anti-B	πανδότης

## Τα αντιγόνα Rhesus

Γονότυπος	Φαινότυπος
CDE	Rh+
CDe	
cDE	
cDe	
CdE	Rh-
Cde	
cdE	
cde	

## Πατέρας Rh+ X Μητέρα Rh<sup>-</sup>

1<sup>η</sup> εγκυμοσύνη: Ευαισθητοποίηση μητέρας

Μητέρα Rh<sup>-</sup> , Έμβρυο Rh+

2<sup>η</sup> εγκυμοσύνη: Αιμολυτική νόσος του νεογνού

Μητέρα Rh<sup>-</sup> , Έμβρυο Rh+

Η μητέρα αναπτύσσει Αντισώματα αντι-Rh που προκαλεί αιμολυτική νόσο στο νεογνό.

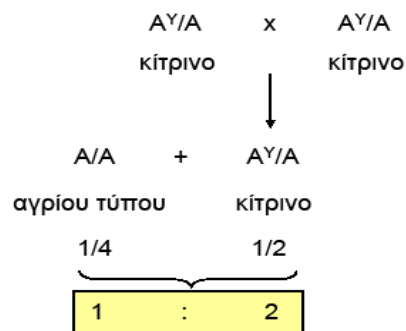
## Αβιώσιμα γονίδια

- Ένας ή περισσότεροι γονότυποι είναι θνησιγόνοι
- Υπολειπόμενα ή επικρατή αβιώσιμα γονίδια
- Θάνατος του εμβρύου πριν τη γέννηση
- Θανατηφόρα νόσος σε παιδιά ή ενήλικες

## Θνησιγόνα γονίδια

### Θνησιγόνα γονίδια: το κίτρινο στα ποντίκια

A/A = αγρίου τύπου (σκούρο)    A<sup>Y</sup>/A = κίτρινο    A<sup>Y</sup>/A<sup>Y</sup> = ?



Μετατροπή της αναλογίας από 3:1 σε 2:1

## Αβιώσιμα γονίδια

Απουσία ουράς στη γάτα  
Manx

–  $M^L$  –η απουσία ουράς είναι  
αβιώσιμη σε ομοζυγωτία

–  $M^L/M \times M^L/M$

25%  $M^L/M^L$  θνησιγόνο

50%  $M^L/M$  χωρίς ουρά

25%  $M/M$  ουρά



$M^L/M$

### Αλληλεπίδραση γονιδίων

Τροποποίηση της αναλογίας 9:3:3:1

#### Επίσταση

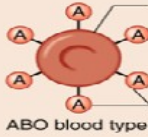

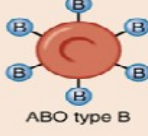
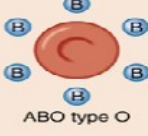
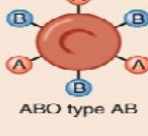



- Η έκφραση ενός γονιδίου καταστέλλει αλλάζει την έκφραση ενός άλλου γονιδίου
- Τα αλληλόμορφα του επιστατικού τόπου τροποποιούν την έκφραση των γονιδίων του υποστατικού τόπου

Επιστατικός τόπος  
Υποστατικός τόπος → Έκφραση

## Παράδειγμα Το γονίδιο H είναι επιστατικό στο γονίδιο ABO

**Παράδειγμα**

**Το γονίδιο H είναι ΕΠΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΤΟ γονίδιο ABO**

	If person is $H_+$ : Possible genotypes	If person is $hh$ : Possible genotypes	
 Red blood cell ABO blood type A	$I^A I^A H_+$ $I^A i H_+$	 ABO type O	$I^A I^A hh$ $I^A i hh$
 ABO type B	$I^B I^B H_+$ $I^B i H_+$	 ABO type O	$I^B I^B hh$ $I^B i hh$
 ABO type AB	$I^A I^B H_+$	 ABO type O	$I^A I^B hh$
 ABO type O	$ii H_+$	 ABO type O	$ii hh$

**H-substance ABO**

$I^A I^B / Hh \times I^A I^B / Hh$

Ομάδες αίματος	Ουσία H
$I^A I^B \times I^A I^B$ $I^A I^A \rightarrow 1/4$ τύπου A $I^A I^B \rightarrow 2/4$ τύπου AB $I^B I^B \rightarrow 1/4$ τύπου B	$Hh \times Hh$ $HH \rightarrow 3/4$ παράγουν Ουσία H $Hh \rightarrow$ $Hh \rightarrow$ $hh \rightarrow 1/4$ δεν παράγουν Ουσία H

**Τελική φαινοτυπική αναλογία: 3/16 A: 6/16 AB: 3/16 B: 4/16 O**



### Παράδειγμα επίστασης: το χρώμα στα ποντίκια

- Άγριος τύπος agouti (επικρατές A) μαύρο τρίχωμα με λευκές ζώνες
  - aa γονότυπος μαύρος
  - Γονίδιο C,c επηρεάζει την εναπόθεση χρώματος
  - Ποντίκια ομόζυγα cc είναι αλφικά οπότε δεν φαίνεται η δράση του γονιδίου A,a
  - Οι γονότυποι Cc και CC επιτρέπουν την εναπόθεση χρωστικής
1. αλφικό(cc)
  2. μαύρο (aa, και όχι cc)
  3. Agouti (αγρίου τύπου) AA ή Aa και Cc CC

## Επίσταση



γονίδιο  
A     → μαύρη χρωστική  
a a    → καφε χρωστική

γονίδιο  
B     → εναπόθεση χρώματος  
b b    → απουσία χρώματος

Αν δεν υπάρχει το επικρατές B δεν διακρίνεται ο φαινότυπος A ή a. Το b είναι επιστατικό στο A και a.

Υπολειπόμενη επίσταση  
 $A/a;B/b \times A/a;B/b$

	A;B	A;b	a;B	a;b
A;B	A/A;B/B	A/A;B/b	A/a;B/B	A/a;B/b
A;b	A/A;B/b	A/A;b/b	A/a;B/b	A/a;b/b
a;B	A/a;B/B	A/a;B/b	a/a;B/B	a/a;B/b
a;b	A/a;B/b	A/a;b/b	a/a;B/b	a/a;b/b

9 ■ : 3 ■ : 4 □

Κυρίαρχη επίσταση  
 $A/a;B/b \times A/a;B/b$

	A;B	A;b	a;B	a;b
A;B	A/A;B/B	A/A;B/b	A/a;B/B	A/a;B/b
A;b	A/A;B/b	A/A;b/b	A/a;B/b	A/a;b/b
a;B	A/a;B/B	A/a;B/b	a/a;B/B	a/a;B/b
a;b	A/a;B/b	A/a;b/b	a/a;B/b	a/a;b/b

12 □ : 3 ■ : 1 ■

## Διπλή υπολειπόμενη επίσταση A/a;B/b X A/a;B/b

	A;B	A;b	a;B	a;b
A;B	A/A;B/B	A/A;B/b	A/a;B/B	A/a;B/b
A;b	A/A;B/b	A/A;b/b	A/a;B/b	A/a;b/b
a;B	A/a;B/B	A/a;B/b	a/a;B/B	a/a;B/b
a;b	A/a;B/b	A/a;b/b	a/a;B/b	a/a;b/b

9  : 7

## Χρώμα τριχώματος στα θηλαστικά

A : κατανομή χρώματος στην τρίχα (agouti). A/- = agouti, a/a = μαύρο

B : χρώμα. B/- = μαύρο, b/b = καφέ

C : έκφραση χρώματος. C/- = εμφάνιση χρώματος, c/c = αλφικό

D : ένταση χρώματος. D/- = πλήρης έκφραση, d/d = διαλυμένο χρώμα

S : κατανομή κηλίδων στο σώμα. S/- = χωρίς κηλίδες, s/s = κηλίδες



Griffiths et al, Introduction to Genetic Analysis, 7<sup>th</sup> ed., W.H. Freeman & Co., 2000, Fig. 4-18

# Chi Square Test

$$X^2 = \text{sum of } (O-E)^2/E$$

df = n-1, n = number of phenotypes

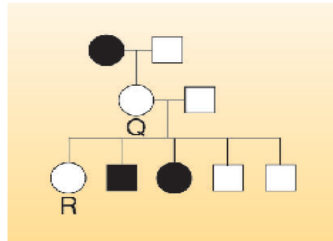
Critical values of the X2 distribution									
df	P								
	.995	.975	.9	.5	.1	.05	.025	.01	.005
1	.000	.020	0.016	0.455	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	0.010	0.051	0.211	1.386	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	0.072	0.216	0.584	2.366	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	0.207	0.484	1.064	3.357	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	0.412	0.631	1.610	4.351	9.236	11.070	12.832	15.086	16.750
6	0.676	1.237	2.204	5.348	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	0.989	1.690	2.833	6.346	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	2.180	3.490	7.344	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.700	4.168	8.343	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	3.247	4.865	9.342	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.816	5.578	10.341	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	4.404	6.304	11.340	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300
13	3.565	5.009	7.042	12.340	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	5.629	7.790	13.339	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	6.262	8.547	14.339	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801

P, probability; df, degrees of freedom.

Difference due to chance | Difference not due to chance

## Διεισδυτικότητα

- Περιβάλλον
- Γενετικό υπόβαθρο
- Στοχαστικοί παράγοντες
- Ιδιαιτερότητα του φαινοτύπου

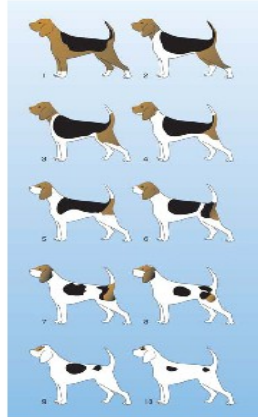


Αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο. Το άτομο Q πρέπει να είναι φορέας

Griffiths et al, Introduction to Genetic Analysis, 8th ed., W.H. Freeman & Co., 2005, Fig. 6-25, 26, 27

## Εκφραστικότητα

- Περιβάλλον
- Γενετικό υπόβαθρο
- Στοχαστικοί παράγοντες
- Ιδιαιτερότητα του φαινοτύπου



## Πλειοτροπισμός

- Ο γονότυπος σε έναν γενετικό τόπο επηρεάζει ταυτόχρονα διαφορετικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά
- Παράδειγμα: Κυστική ίνωση
  - Δυσλειτουργία των πνευμόνων
  - Αυξημένα επίπεδα χλωρίου στον ιδρώτα

Διαφορετικοί γονότυποι δεν αντιστοιχούν πάντα σε διαφορετικούς φαινότυπους



**Κυστική ίνωση**

Ένας γονότυπος →  
Ίδιος βαθμός  
παγκρεατικής  
ανεπάρκειας

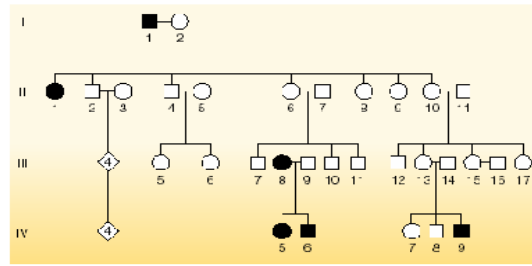
Ένας γονότυπος →  
Διαφορετικός βαθμός  
πνευμονικής  
προσβολής

**Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος**

- Γάτες του Σιαμ
- Το χρώμα παράγεται από ένα ένζυμο που δρα στα πιο «ψυχρά» μέρη του σώματος
- Αν αφαιρεθεί γούνα και το ζώο μείνει σε θερμό περιβάλλον, το τρίχωμα που μεγαλώνει πάλι είναι πιο ανοιχτόχρωμο

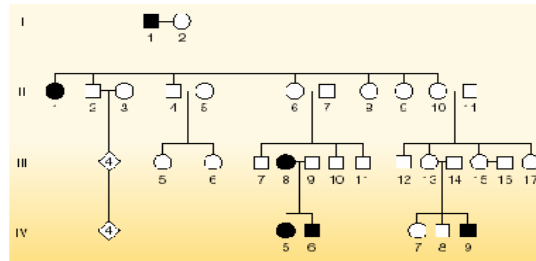


### Πολυδακτυλία: αυτοσωμικός επικρατής χαρακτήρας



- A. Τι δεν είναι συνηθισμένο σε αυτό το γενεολογικό δέντρο;  
 B. Τι γενετικό φαινόμενο εμφανίζεται;

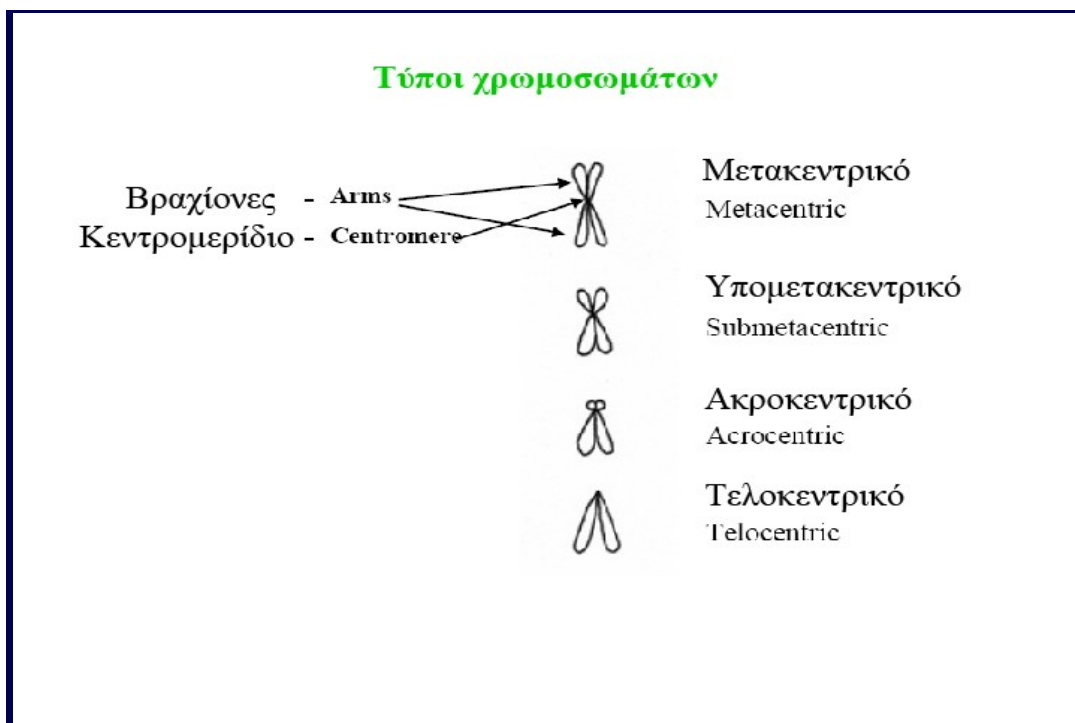
$$(I-1) P/p \cdot s/s \times (I-2) p/p \cdot S/s$$



Genotype	Phenotype	Progeny genotype	Example
$P/p \cdot S/s$	normal (suppressed)	$P/p \cdot S/s$	III-13
$P/p \cdot s/s$	polydactylous	$P/p \cdot s/s$	III-8
$p/p \cdot S/s$	normal	$p/p \cdot S/s$	
$p/p \cdot s/s$	normal	$p/p \cdot s/s$	

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

**Τύποι χρωμοσωμάτων:** Μετακεντρικό, Υπομετακεντρικό, Ακροκεντρικό, Τελοκεντρικό



### Χρώση Χρωμοσωμάτων

**Giemsa:** Χρώση σε **G-ζώνες**

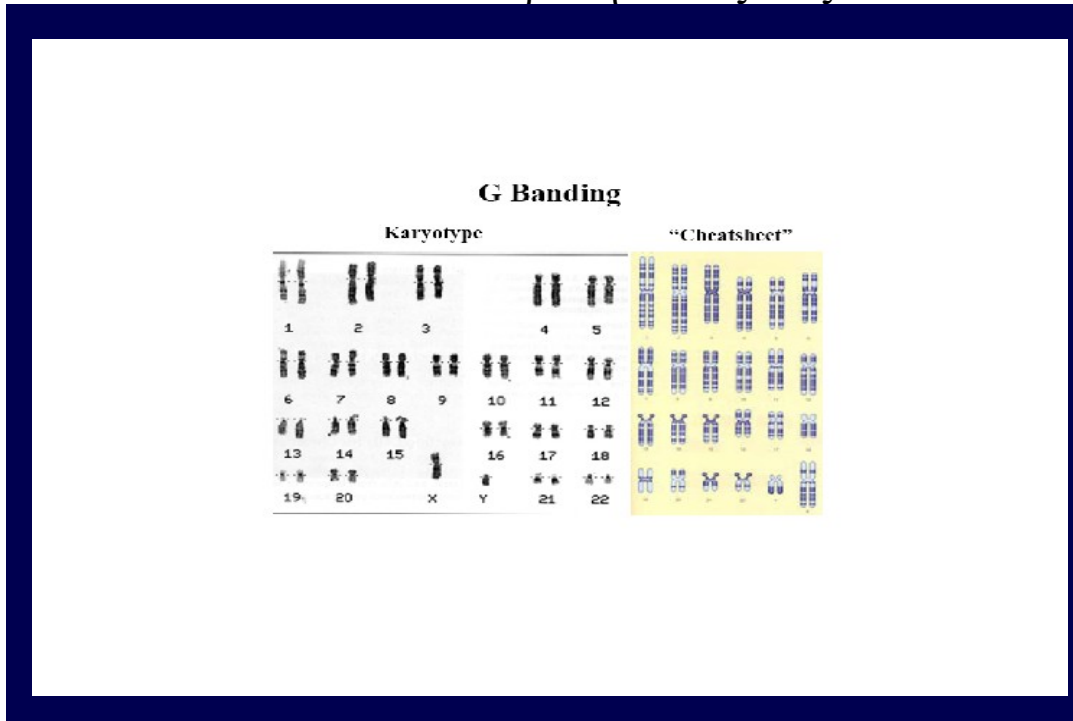
**Quinacrine Mustard:** Χρώση σε **Q-ζώνες** (φθορισμός)

**C-bands:** Χρώση της Κεντρομερικής **Ετεροχρωματίνης**

**R-bands:** Χρώση σε **GC** πλούσιες περιοχές



## Giemsa: Χρώση σε G-ζώνες



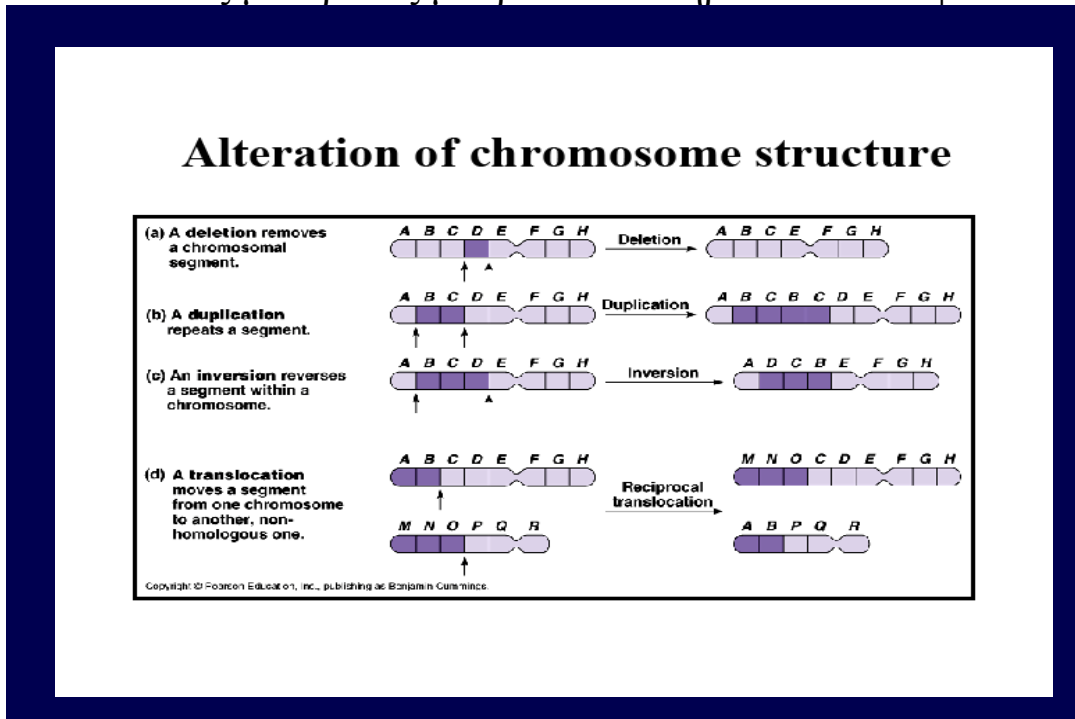
### Τύποι χρωμοσωμικών ανωμαλιών

- **Αλλαγές στη δομή**
  - Αναδιατάξεις (rearrangements): διπλοποιήσεις, ελλείψεις, αναστροφές, μετατοπίσεις (duplications, deletions, inversions, translocations)
- **Αλλαγές στον αριθμό**
  - Ανευπλοειδία (π.χ.  $2n+1$ ) και πολυπλοειδία (π.χ.  $3n$ ,  $4n$ )

### Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορούν να προκαλέσουν γενετικές ασθένειες

- Λάθη κατά τη μείωση μπορούν να αλλάξουν τον αριθμό ή τη δομή των χρωμοσωμάτων
- Η ραδιενέργεια, χημικοί αλλά και άλλοι παράγοντες, μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβες των χρωμοσωμάτων

- Τέτοιες μεταβολές μπορούν να επηρεάσουν τον φαινότυπο



## Ελλείψεις-Deletions

- Συμβαίνουν όταν ένα χρωμόσωμα σπάσει σε ένα σημείο (χάνεται όλο το τελικό τμήμα) ή σε δύο σημεία (χάνεται ένα ενδιάμεσο τμήμα) – ακραία ή ενδιάμεση έλλειψη.
- Ένα άτομο μπορεί να κληρονομήσει ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα από τον ένα γονιό και χρωμόσωμα με έλλειψη από τον άλλο—τότε δεν έχει δύο αλληλόμορφα για τον χαρακτήρα που ελέγχεται από αυτή τη συγκεκριμένη περιοχή.

## Παράδειγμα έλλειψης I

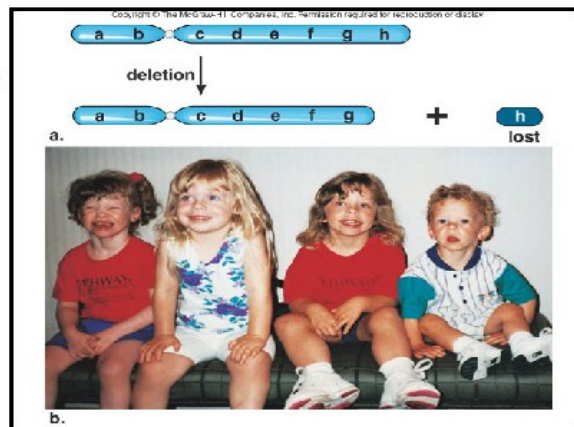
- Στο **σύνδρομο Williams**, χάνεται το τελικό άκρο του q βραχίονα του χρωμοσώματος 7
- Χαρακτηριστικό προσωπείο
- Διαφόρου βαθμού νοητική υστέρηση
- Εξωστρεφής προσωπικότητα
- Καρδιαγγειακά προβλήματα
- Η επιδερμίδα των παιδιών γερνάει πρόωρα λόγω έλλειψης του γονιδίου της ελαστίνης

### Παράδειγμα έλλειψης I...

• Στο **σύνδρομο Williams**, χάνεται το τελικό άκρο του q βραχίονα του χρωμοσώματος 7

• Χαρακτηριστικό προσωπείο

- Διαφόρου βαθμού νοητική υστέρηση
- Εξωστρεφής προσωπικότητα
- Καρδιαγγειακά προβλήματα
- Η επιδερμίδα των παιδιών γερνάει πρόωρα λόγω έλλειψης του γονιδίου της ελαστίνης

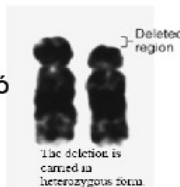


## Παράδειγμα έλλειψης II

- Στο σύνδρομο **cri du chat** χάνεται το τελικό άκρο του p βραχίονα του χρωμοσώματος 5
- Ανωμαλία στον λάρυγγα
- Το κλάμα του νεογνού μοιάζει με φωνή γάτας
- Μικροκεφαλία–χαρακτηριστικό προσωπείο
- Συγγενείς καρδιαγγειακές ανωμαλίες (10% θνησιμότητα στην παιδική ηλικία)
- Βαριά νοητική υστέρηση

### Παράδειγμα έλλειψης II...

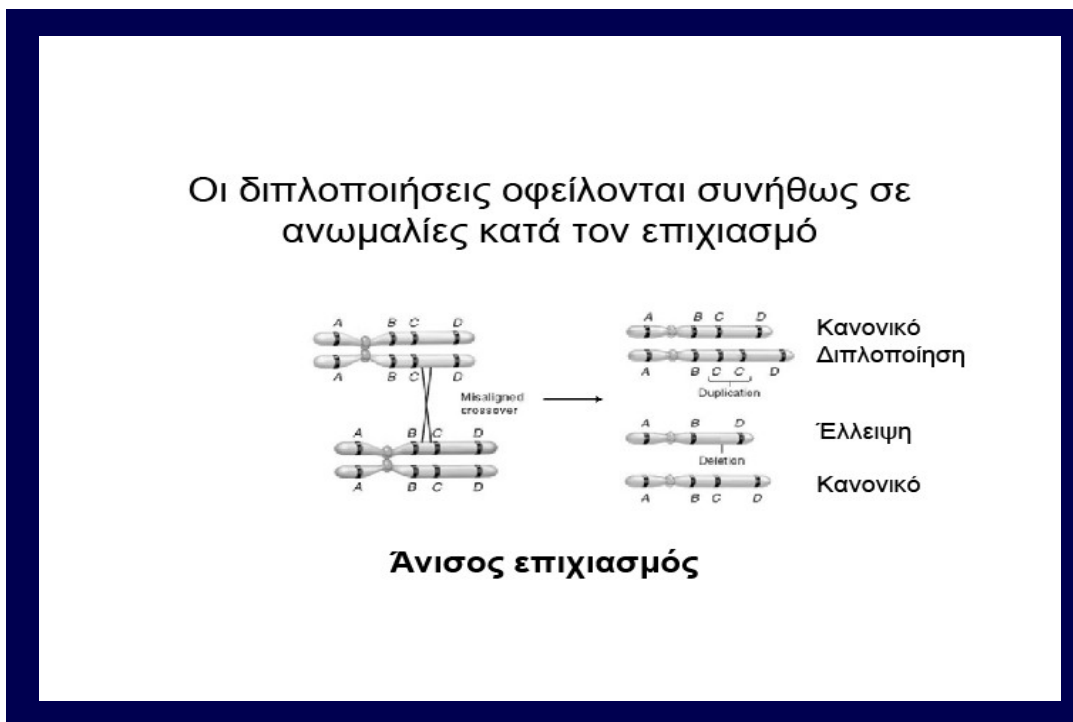
- Στο σύνδρομο **cri du chat** χάνεται το τελικό άκρο του p βραχίονα του χρωμοσώματος 5
- Ανωμαλία στον λάρυγγα
- Το κλάμα του νεογνού μοιάζει με φωνή γάτας
- Μικροκεφαλία – χαρακτηριστικό προσωπείο
- Συγγενείς καρδιαγγειακές ανωμαλίες (10% θνησιμότητα στην παιδική ηλικία)
- Βαριά νοητική υστέρηση



## Διπλοποιήσεις – Duplications

- Ένα τμήμα ενός χρωμοσώματος επαναλαμβάνεται (διπλασιάζεται) πάνω στο ίδιο ή σε ένα μη ομόλογο χρωμόσωμα
- Επιπλέον αλληλόμορφα για ένα γονίδιο
- Παραγωγή αυξημένης ποσότητας της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται

**Οι διπλοποιήσεις οφείλονται συνήθως σε ανωμαλίες κατά τον επιχιασμό: Άνισος επιχιασμός**

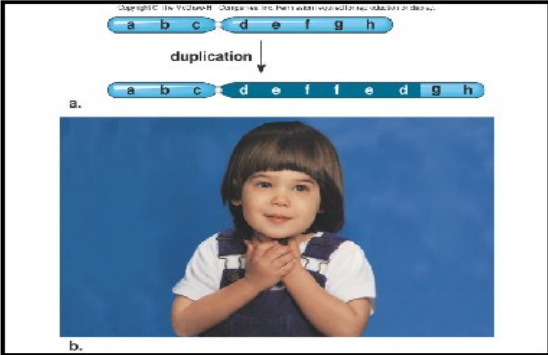


## Παράδειγμα διπλοποίησης I

- Ένα τμήμα του χρωμοσώματος 15 διπλασιάζεται και αναστρέφεται στο σύνδρομο «αναστροφή-διπλασιασμός του 15» (**inv dup 15 syndrome**) –αντίστροφη διπλοποίηση.
- Αδυναμία μυϊκού τόνου, νοητική καθυστέρηση.

**Παράδειγμα διπλοποίησης I...**

- Ένα τμήμα του χρωμοσώματος 15 διπλασιάζεται και αναστρέφεται στο σύνδρομο «αναστροφή-διπλασιασμός του 15» (*inv dup 15 syndrome*) – *αντίστροφη διπλοποίηση*
- αδυναμία μυϊκού τόνου, νοητική καθυστέρηση



The diagram shows a normal chromosome segment with letters 'a b c d e f g h'. An arrow labeled 'duplication' points to a second segment 'a b c d e f e d g h', where the 'd e f' segment is repeated in reverse order. Below the diagram is a photograph of a young child with dark hair, wearing a white shirt and dark overalls, with hands clasped in front of them.

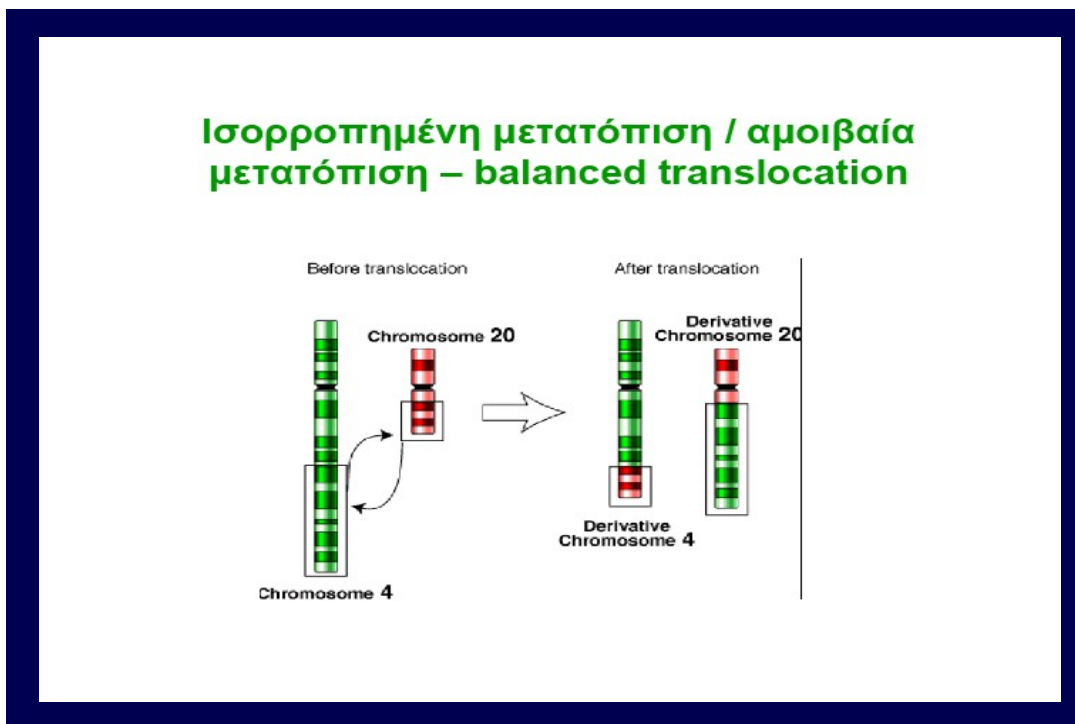
## Παράδειγμα διπλοποίησης II

- Σύνδρομο **Charcot Marie Tooth**
- Διπλασιασμός γονιδίου στο χρωμόσωμα 17
- Αύξηση της ποσότητας της πρωτεΐνης μυελίνη PMP22 (καλύπτει τους άξονες των νευρώνων)
- Εκφυλισμός των μυών (προβλήματα στη βάδιση), παραισθησίες, απώλεια αισθήσεων και αντανακλαστικών.
- Συχνότητα 1/2500 –1/10000
- Η συχνότερη μορφή νευροπάθειας

## Μετατοπίσεις -Translocations

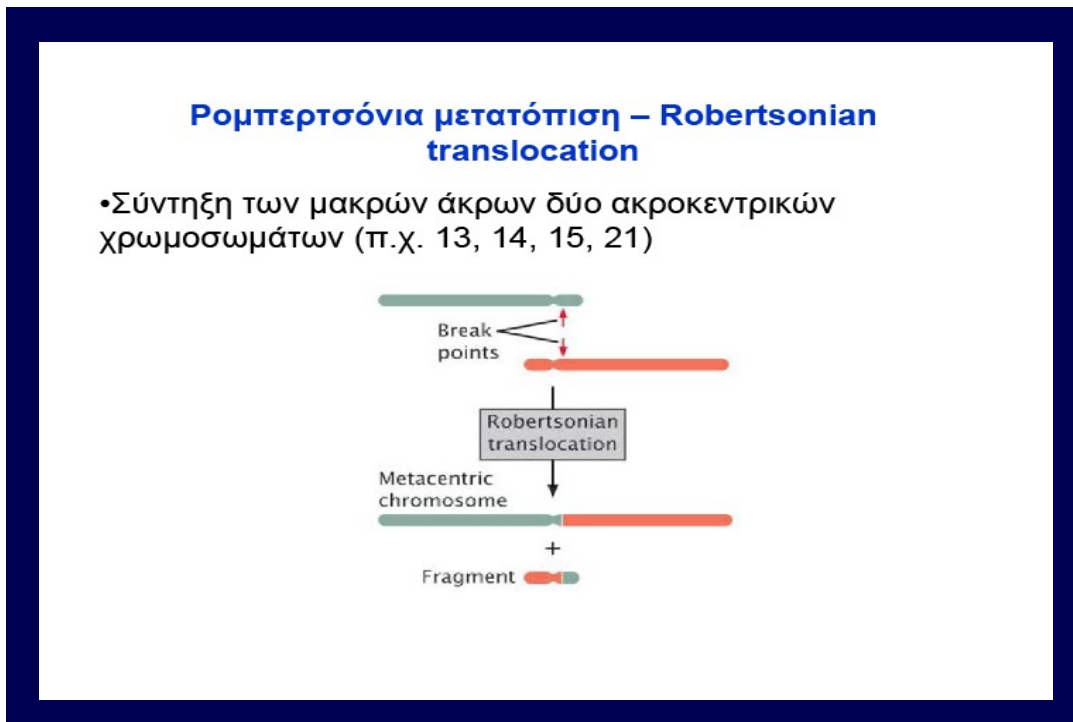
- Ανταλλαγή χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε δύο μη ομόλογα χρωμοσώματα: Τεχνική FISH

### Ισορροπημένη μετατόπιση/ αμοιβαία μετατόπιση–balanced translocation



## Ρομπερτσόνια μετατόπιση– Robertsonian translocation

- Σύντηξη των μακρών άκρων δύο ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων (π.χ. 13, 14, 15, 21)



### Οι μετατοπίσεις έχουν γενετικές συνέπειες

- Δημιουργούνται αβιώσιμοι γαμέτες από τον φορέα
- Μια μετατόπιση μπορεί να προκαλέσει
- Τη σύντηξη δύο γονιδίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας καταστροφικής πρωτεΐνης
- Την απώλεια της λειτουργίας ενός γονιδίου



## Παράδειγμα μετατόπισης

Το **σύνδρομο Alagille** προκαλείται από μια έλλειψη του χρωμοσώματος 20 ή μια μετατόπιση που διακόπτει ένα γονίδιο στο 20

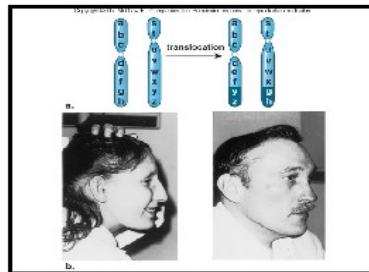
Τα συμπτώματα μπορεί να είναι από ήπια έως σοβαρά—Οι ασθενείς μπορεί να μη γνωρίζουν ότι έχουν το σύνδρομο (πνευμονική στένωση, νοητική υστέρηση, Καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικό προσωπείο)

## Παράδειγμα **Robertsonian** μετατόπισης

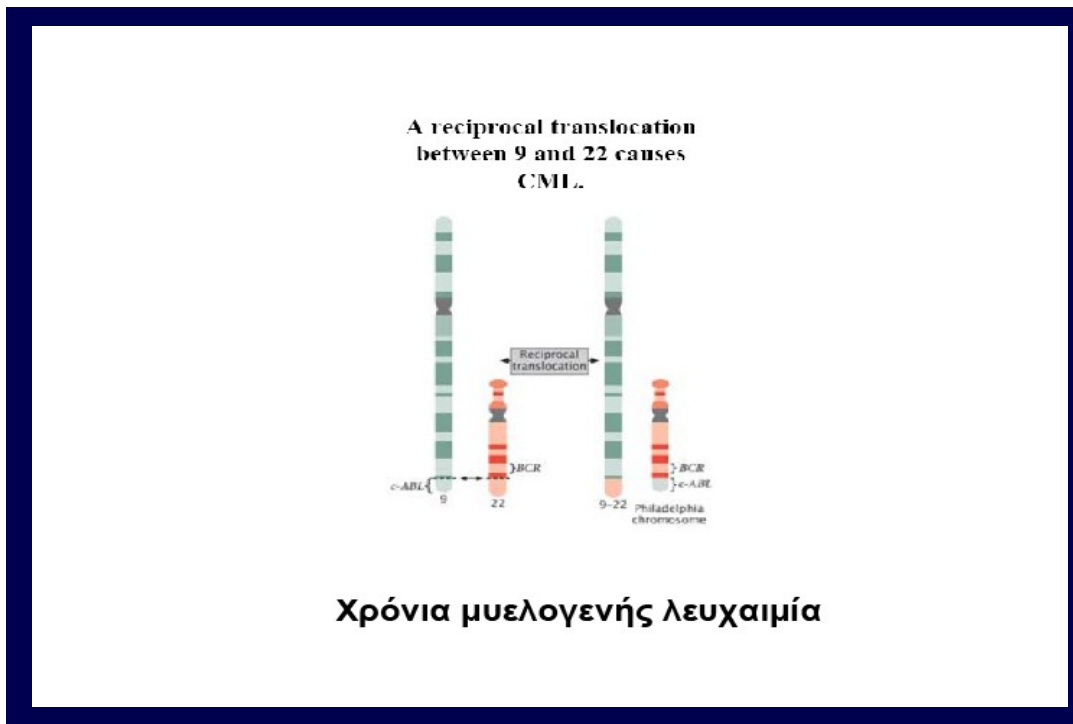
Οικογενής (κληρονομήσιμη) μορφή του Down—ένας γονιός είναι φορέας μετατόπισης 14q-21q

### Παράδειγμα μετατόπισης

- Το σύνδρομο *Alagille* προκαλείται από μια έλλειψη του χρωμ. 20 ή μια μετατόπιση που διακόπτει ένα γονίδιο στο 20
- Τα συμπτώματα μπορεί να είναι από ήπια έως σοβαρά – οι ασθενείς μπορεί να μη γνωρίζουν ότι έχουν το σύνδρομο (πνευμονική στένωση, νοητική υστέρηση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικό προσωπείο)



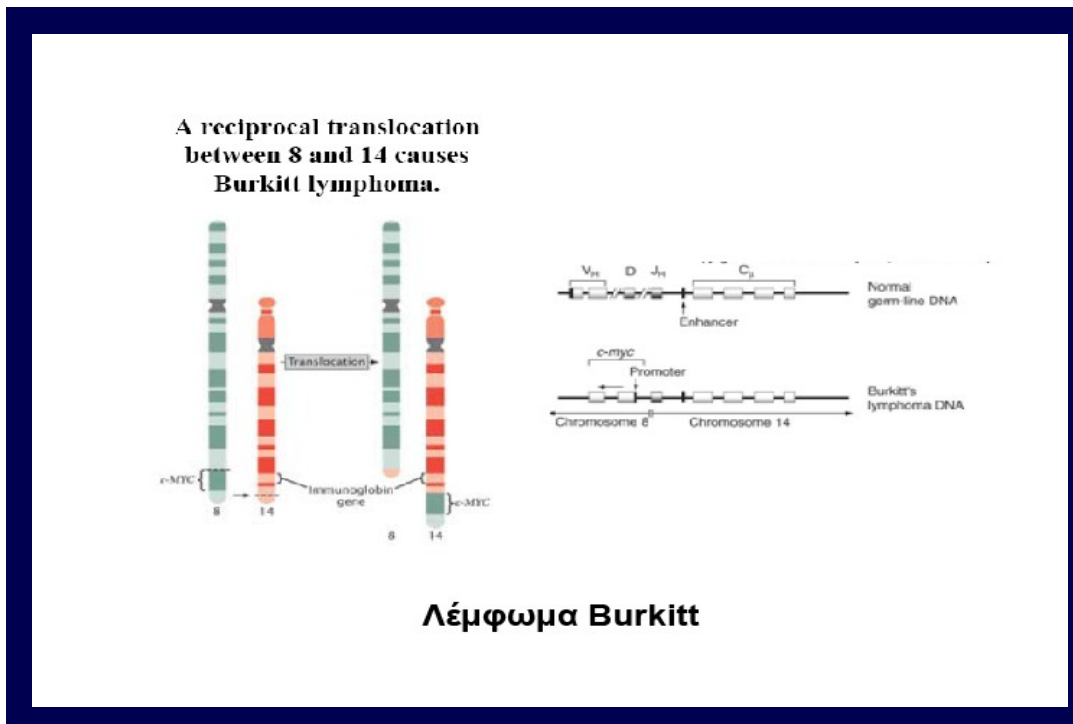
## Παράδειγμα μετατόπισης–Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (CML)



## Παράδειγμα μετατόπισης–Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (CML)

- Μορφή καρκίνου που προκαλείται από αμοιβαία μετατόπιση ανάμεσα στα χρωμοσώματα 9 και 22
- Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια
- Σύντηξη δύο γονιδίων –Bcr και Abl
- Η υβριδική πρωτεΐνη στερείται του ελέγχου καταστολής της ενεργότητάς της
- Συχνότητα 1/50000-1/100000  
7-20% όλων των λευχαιμιών

## Παράδειγμα μετατόπισης –Λέμφωμα Burkitt

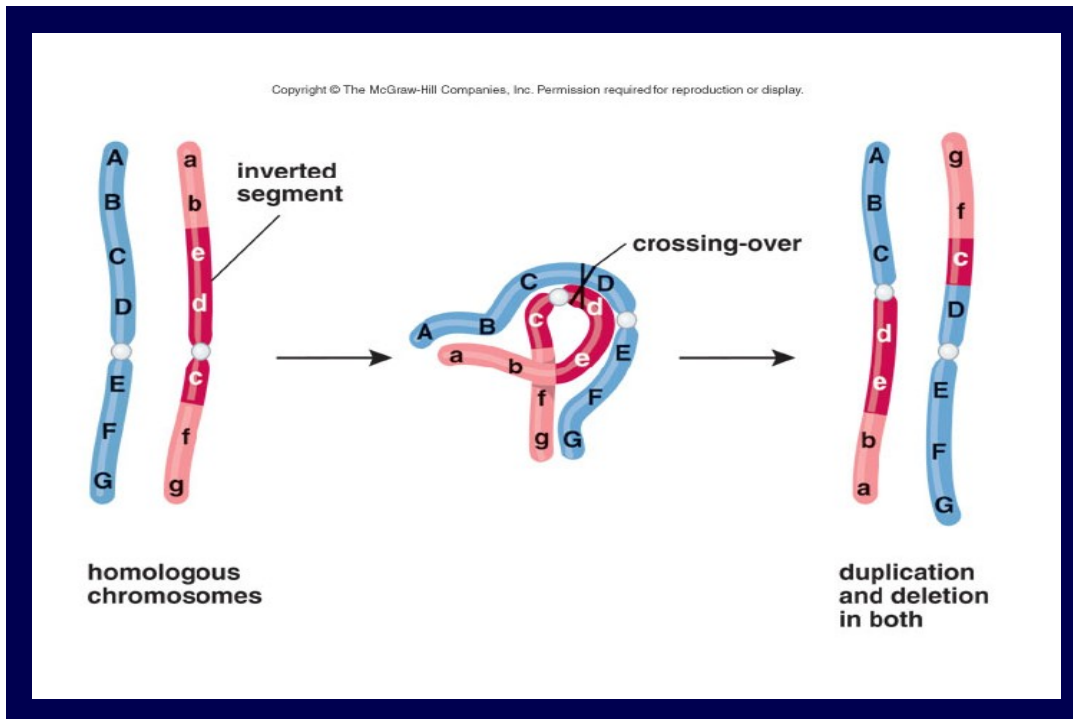


### Παράδειγμα μετατόπισης –Λέμφωμα Burkitt

- Στο λέμφωμα Burkitt μια μετατόπιση θέτει το γονίδιο **c-myc** κοντά στον ενισχυτή του γονιδίου της ανοσοσφαιρίνης
- Επίδραση θέσης
- Υπερπαραγωγή του c-myc
- Καρκίνος των λεμφοκυττάρων
- Προσβάλλει τη γνάθο και τα οστά του προσώπου

## Αναστροφές - Inversions

- Ένα τμήμα ενός χρωμοσώματος αλλάζει φορά επηρεάζοντας τη λειτουργία γονιδίων
- Προβλήματα κατά τον επιχιασμό
- Δημιουργία θηλιάς στη μείωση (βρόχος αναστροφής)

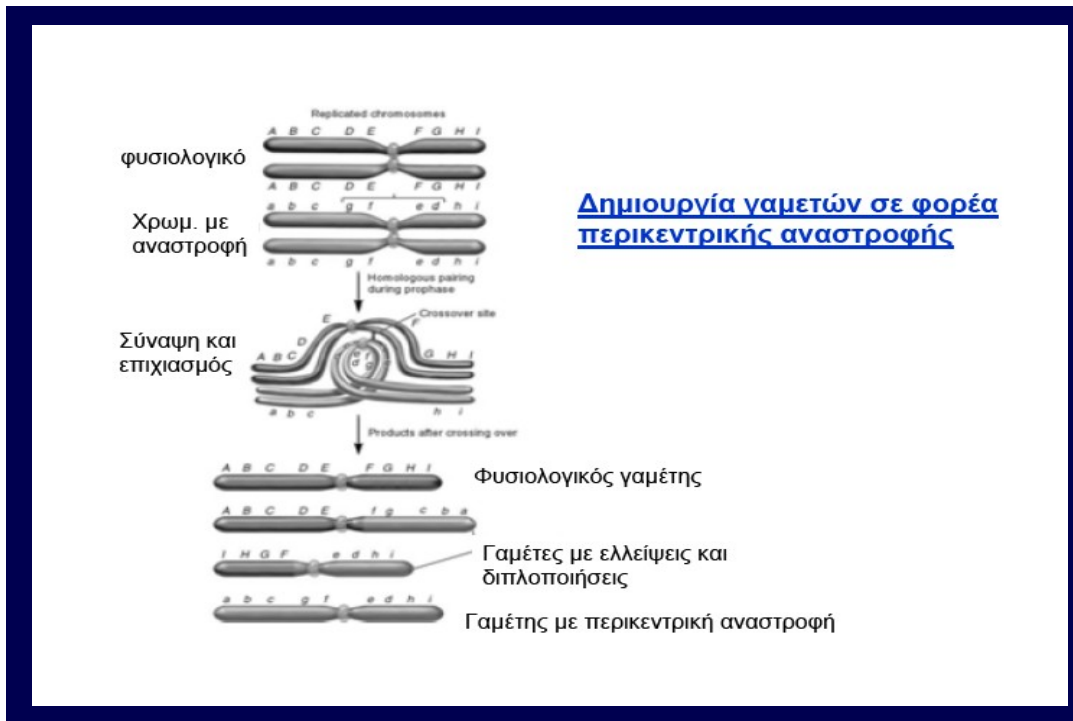


Οι ετεροζυγώτες για αναστροφή παρουσιάζουν προβλήματα στην παραγωγή των γαμετών

- Κατά τη σύναψη δημιουργούνται βρόχοι
- Αν συμβεί ανασυνδυασμός σε αυτό το σημείο θα παραχθούν ελαττωματικοί ή αβιώσιμοι γαμέτες
- Μειωμένη γονιμότητα-υψηλός κίνδυνος αποβολής
- Κίνδυνος για απογόνους με διπλοποιήσεις ή ελλείψεις
- Πιθανότητα επίσης για απογόνους εντελώς φυσιολογικούς ή με την ίδια μετατόπιση με τον γονιό

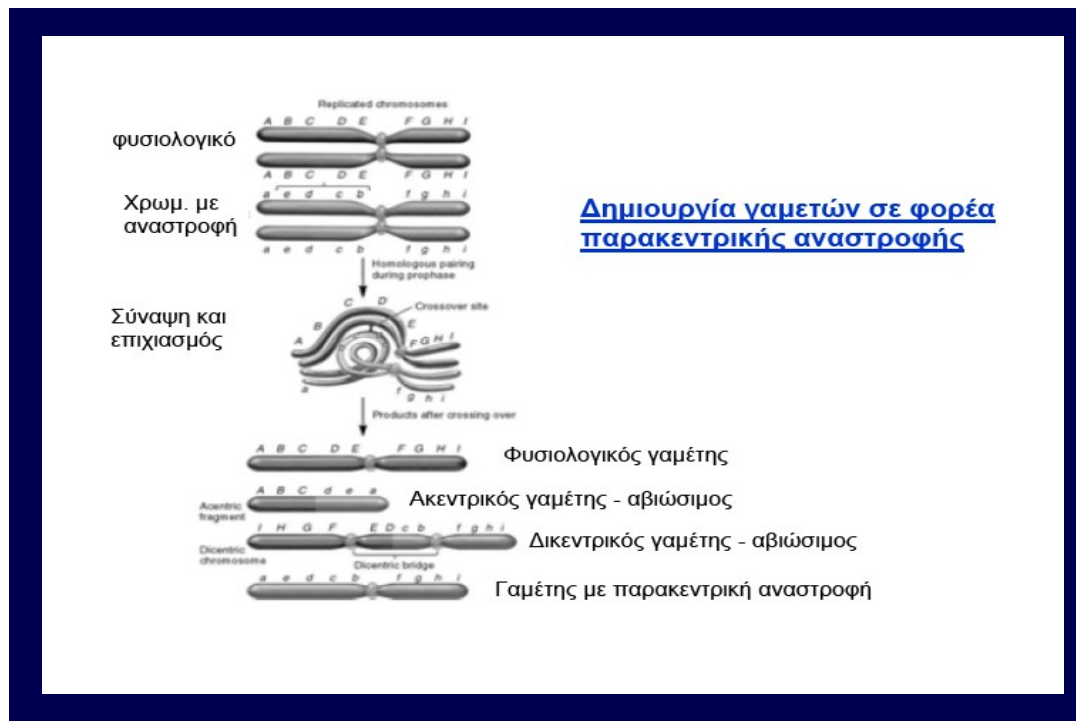
## Δημιουργία γαμετών σε φορέα περικεντρικής αναστροφής

- Φυσιολογικό Χρωμόσωμα
- Χρωμόσωμα με αναστροφή
- Σύναψη και επιχιασμός
- Φυσιολογικός γαμέτης
- Γαμέτες με ελλείψεις και διπλοποιήσεις
- Γαμέτης με περικεντρική αναστροφή



## Δημιουργία γαμετών σε φορέα παρακεντρικής αναστροφής

- Φυσιολογικό Χρωμόσωμα
- Χρωμόσωμα με αναστροφή
- Σύναψη και επιχiasμός
- Φυσιολογικός γαμέτης
- Ακεντρικός γαμέτης-αβιώσιμος
- Γαμέτης με παρακεντρική αναστροφή
- Δικεντρικός γαμέτης -αβιώσιμος

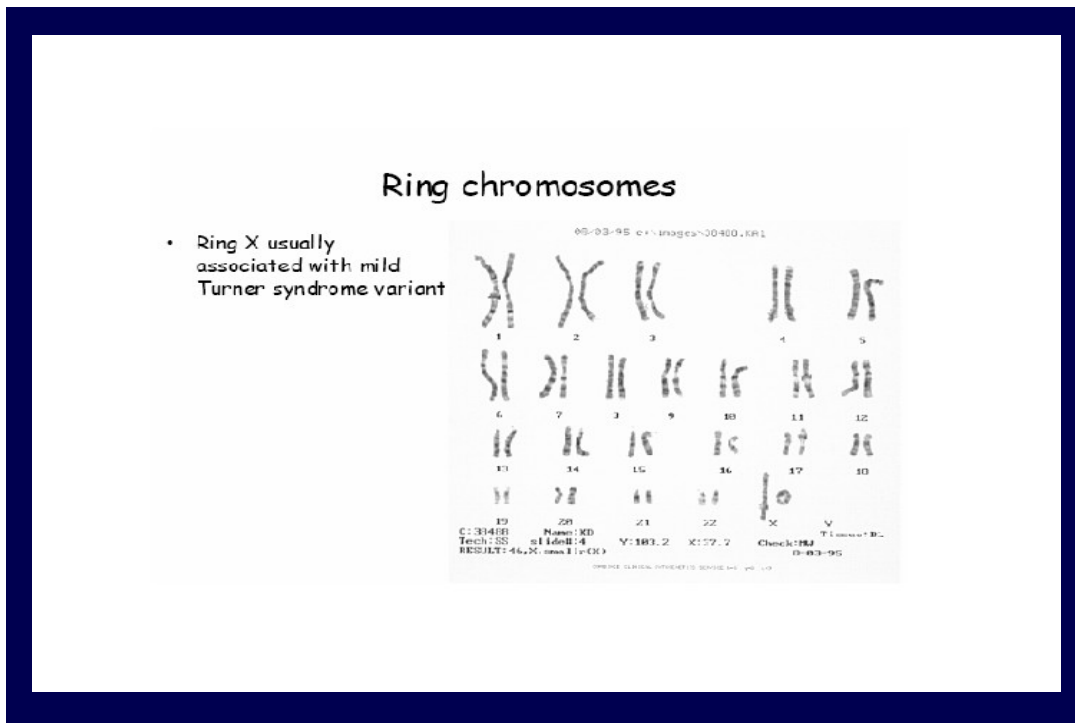


## Οι αναστροφές μπορούν να επηρεάσουν τον φαινότυπο

- Μπορεί να διαταραχτεί ένα γονίδιο
- Επίδραση θέσης – μπορεί να τοποθετηθεί ένα γονίδιο σε ένα νέο ρυθμιστικό περιβάλλον
- Ημιστερότητα

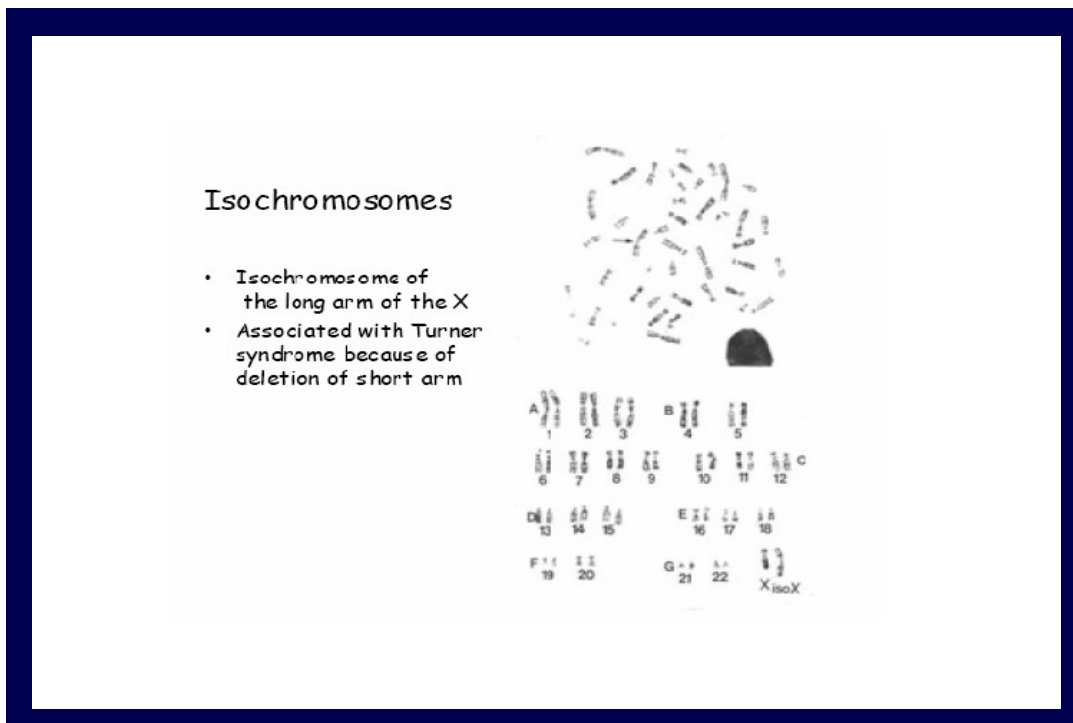
## Δακτυλοειδή Χρωμοσώματα - Ring chromosomes

- Μια μορφή έλλειψης
- Χάνεται υλικό και από τα δύο άκρα ενός χρωμοσώματος
- Το χρωμόσωμα σταθεροποιείται με συγκόλληση των δύο άκρων—μορφή δακτυλιδιού
- Μπορούν να προκαλέσουν σύνδρομο ακόμη κι αν χαθεί πολύ λίγο υλικό



## Ισοχρωμοσώματα- Isochromosomes

- Επαναλαμβάνεται ολόκληρος ο ένας βραχίονας ενός χρωμοσώματος ενώ χάνεται ο άλλος
- Τα αυτοσωμικά ισοχρωμοσώματα δεν είναι συνήθως βιώσιμη κατάσταση
- Στα φυλετικά χρωμοσώματα προκαλούν σύνδρομα





## **Πολυταινικά χρωμοσώματα**

- Γιγαντιαία χρωμοσώματα
- Σε κύτταρα προνυμφών εντόμων, είδη πρωτόζωων και φυτών
- Δεν διαιρούνται οι πυρήνες αλλά διαιρούνται πολλές φορές τα χρωμοσώματά τους (ενδομίτωση)
- Σωματική σύναψη
- Δακτύλιοι Balbiani

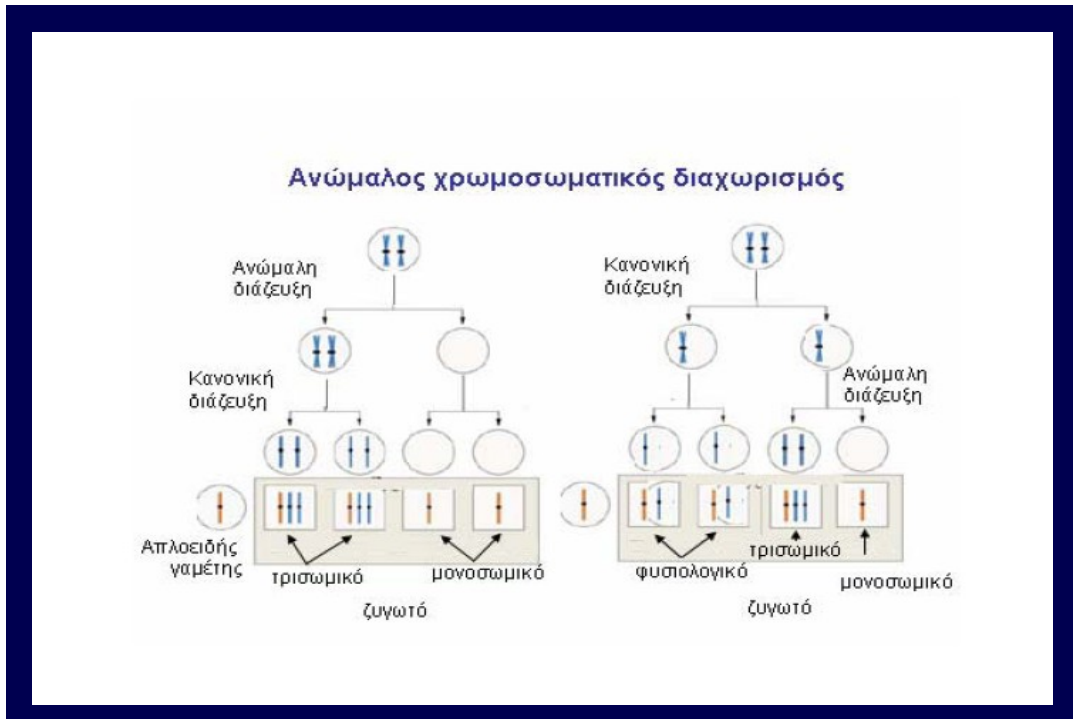
## **Ανευπλοειδίες**

Ανώμαλος αριθμός χρωμοσωμάτων  
 $2n-1$  ή  $2n+1$   
μονοσωμίες ή τρισωμίες

## **Ανώμαλος χρωμοσωμικός διαχωρισμός**

Μπορεί να συμβεί:

- Στη μείωση I— δύο ομόλογα Χρωμοσώματα καταλήγουν στον ίδιο γαμέτη αντί να διαχωριστούν
- Στη μείωση II—δεν διαχωρίζονται οι αδελφές χρωματίδες και πηγαίνουν και οι δύο στον ίδιο γαμέτη
- Η γονιμοποίηση σε αυτή την περίπτωση θα δώσει έμβρυο με ανευπλοειδία



## Μωσαϊκισμός

- Ανώμαλος διαχωρισμός μπορεί να συμβεί και στη μίτωση
- Αν αυτό συμβεί νωρίς στη ζωή, το έμβryo θα είναι μωσαϊκό με μεγάλο αριθμό κυττάρων με ανευπλοειδία

## Ανευπλοειδίες για φυλετικά χρωμοσώματα

- **Τρισωμίες**
  - XXY: Klinefelter syndrome
  - YYX: Jacobs syndrome
  - XXX: poly-X syndrome
- **Μονοσωμίες**
  - XO: Turner's syndrome

## Ανευπλοειδίες για φυλετικά και αυτοσωμικά χρωμοσώματα

- Ο ανώμαλος διαχωρισμός των φυλετικών χρωμοσωμάτων προκαλεί ανευπλοειδίες που γενικά γίνονται ανεκτές
  - Το Υ περιέχει πολύ λίγα γονίδια
  - Τα επιπλέον Χ αδρανοποιούνται
- Οι μονοσωμίες για αυτοσωμικά χρωμοσώματα είναι αβιώσιμες
- Από τις αυτοσωμικές τρισωμίες μόνο η τρισωμία 21 είναι σχετικά συχνή

### τρисωμία 21: σύνδρομο Down

- Νοητική καθυστέρηση (μέσο IQ 50)
  - Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες:
    - βραχυκεφαλία
    - Χαμηλά αυτιά
    - Επίπεδο οπίσθιο μέρος της κεφαλής
    - Ευρύ και επίπεδο πρόσωπο
    - Χαρακτηριστικές πτυχές στα βλέφαρα
    - Μικρή μύτη
    - Μεγάλη γλώσσα
  - Σκελετικές ανωμαλίες:
    - Βραχεία κοντά δάχτυλα
    - Κοντά χέρια
  - Καρδιακές ανωμαλίες
  - Αναπνευστικές ανωμαλίες
- Άλλες εκδηλώσεις:**
- υποτονία
  - Οξεία λευχαιμία
  - Χαρακτηριστική πτυχή στην παλάμη
  - Alzheimer

### Τρισωμία 21: σύνδρομο Down

- συχνότητα: 1:650 με 1:900 γεννήσεις (εξαρτάται από την ηλικία της μητέρας)
- Προσδόκιμο επιβίωσης:
  - 22% πεθαίνουν μέχρι τα 10
  - 50% πεθαίνουν μέχρι τα 50
- Κύρια αιτία θανάτου:
  - Αιματολογικές κακοήθειες

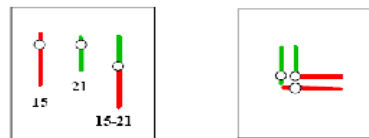
## Τρισωμία21: σύνδρομοDown

- **Ελεύθερη τρισωμία (95%)**
  - Επίδραση της ηλικίας της μητέρας
- **Μετατόπιση (4%)**
  - 40% έχουν γονείς που είναι φορείς μιας ισορροπημένης μετάλλαξης => Κληρονομήσιμος τύπος
- **Μωσαϊκισμός (1%)**
  - Ανώμαλος διαχωρισμός κατά τη μίτωση

## Οικογενές σύνδρομο Down

### Familial Down Syndrome: Robertsonian Translocation

15-21 Fusion (D/G translocation)  
D-group – chromosomes 13-15



## Σύνδρομο Edwards

- Συχνότητα: 1:8000 γεννήσεις
- Προσδόκιμο επιβίωσης:
  - 30% πεθαίνουν τον πρώτο μήνα
  - 50% πεθαίνουν τον δεύτερο μήνα
  - Λιγότερο από 10% επιβιώνουν τον πρώτο χρόνο
- Κύρια αιτία θανάτου
  - Πολλαπλές ανωμαλίες

## **Σύνδρομο Edwards (τρισωμία18)**

### **Σοβαρή νοητική καθυστέρηση**

#### **Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες**

- Επιμηκυσμένο κρανίο
- Χαμηλά πραιομορφωμένα αυτιά
- Μικρογναθία

#### **Σκελετικές ανωμαλίες**

- Αλληλοεπικαλυπτόμενα δάχτυλα
- Παραμορφωμένα ισχία
- Στενή λεκάνη
- Βραχύ στέρνο
- Προεξέχουσες πτέρνες
- “Rocker-bottom” feet

#### **Καρδιακές ανωμαλίες:**

- Ουροποιογενετικές ανωμαλίες
- Νεφρικές ανωμαλίες
- Κρυπτοορχιδισμός

#### **Άλλες εκδηλώσεις**

- Υποτονία

## **Σύνδρομο Patau (τρισωμία13)**

1. Συχνότητα:1:20.000 γεννήσεις
2. Προσδόκιμο επιβίωσης:
  - 45% πεθαίνουν τον πρώτο μήνα
  - 70% πεθαίνουν μέχρι τον έκτο μήνα
  - Λιγότερο από 5% επιζούν 3 χρόνια
3. Κύρια αιτία θανάτου
  - Πολλαπλές ανωμαλίες

## Σύνδρομο Patau (τρισωμία13)

- Σοβαρή νοητική καθυστέρηση
- Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες
  - Μικροκεφαλία
  - Χαμηλά παραμορφωμένα αυτιά
  - Μικρο-ή ανοφθαλμία
  - Λαγώχειλο και λυκόστομα
- Σκελετικές ανωμαλίες
  - Πολυδακτυλία
  - Συνδακτυλία
  - Επικαλυπτόμενα δάχτυλα
  - Υποπλασία της λεκάνης
- Καρδιακές ανωμαλίες:
- Ουροποιογενετικές ανωμαλίεςΔύσμορφανεφρά
  - Πολυκυστικά νεφρά
  - Κρυπτοορχιδισμός
- Άλλες εκδηλώσεις
  - Κρίσεις άπνοιας
  - Σπασμοί
  - Χαρακτηριστική γραμμή την παλάμη

## Ευπλοειδίες

- Σε πολλά αντίγραφα όλη η σειρά των χρωμοσωμάτων
  - $n$  = μονοπλοειδές
  - $2n$  = διπλοειδές
  - $3n$  = τριπλοειδες  $2n >$  πολυπλοειδες

## Πολυπλοειδίες

- Μερικοί οργανισμοί έχουν πάνω από δύο αντίγραφα για όλα τα χρωμοσώματα –**polyploidy**

- Η πολυπλοειδία είναι αποτέλεσμα της γονιμοποίησης ενός διπλοειδούς γαμέτη (δεν έχουν διαχωριστεί καθόλου τα χρωσώματα)
- Εναλλακτικά το ζυγωτό αποτυγχάνει να διαιρεθεί σωστά στην αρχή κατά τη μίτωση (γίνεται  $4n$ ) και από εκεί και πέρα όλα τα κύτταρα είναι  $4n$
- Είναι συχνή στα φυτά, στον άνθρωπο δεν είναι βιώσιμη

### **Τριπλοειδία και Τετραπλοειδία**

- Τριπλοειδία μπορεί να προκληθεί από:
  - Πολυσπερμία (γονιμοποίηση ενός ωαρίου από δύο σπερματοζωάρια)
  - Γονιμοποίηση ενός ανώμαλου διπλοειδούς γαμέτη
  - Διασταύρωση ενός διπλοειδούς ατόμου με ένα τετραπλοειδές άτομο
- Τετραπλοειδία μπορεί να προκληθεί από λάθη στη μίτωση του ζυγωτού

### **Αυτοπολυπλοειδία και αλλοπολυπλοειδία**

- Αυτοπολυπλοειδία–όλα τα χρωμοσώματα προέρχονται από το ίδιο είδος
- Αλλοπολυπλοειδία–υβριδισμός ανάμεσα σε διαφορετικά είδη
- Η πολυπλοειδία είναι πολύ συχνή στα φυτά σπάνια στα σπονδυλόζωα και δεν παρατηρείται φυσιολογικά στα θηλαστικά
- Η αυτοπολυπλοειδία προκύπτει όταν διπλασιάζεται ο αριθμός των χρωμοσωμάτων. Αυτό μπορεί π.χ. να συμβεί αν διαλυθεί η μιτωτική άτρακτος, οπότε όλα τα χρωμοσώματα θα μείνουν στο ίδιο κύτταρο

### **Αυτόματες αποβολές**

- 20-50% των εμβρύων οδηγούνται σε αυτόματη αποβολή
- Η πλειοψηφία από αυτά τα έμβρυα δεν εμφυτεύονται, οπότε δεν γίνονται ποτέ αντιληπτά.
- 15% των εμβρύων που γίνονται κλινικά αντιληπτά αποβάλλονται.
- Από αυτά περίπου τα μισά έχουν κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία.

## ΚΕΦΑΛΙΟ 7: ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

### Thomas Hunt Morgan

Βραβείο Nobel 1933 στην κατηγορία Φυσιολογία ή Ιατρική.

Του δόθηκε για τα αποτελέσματά της έρευνάς του στο πανεπιστήμιο Columbia, η οποία ξεκίνησε το 1910 με την ανακάλυψη μιας μετάλλαξης στη *Drosophila*.

- Ο Morgan ήταν ο πρώτος που συσχέτισε ένα γονίδιο με ένα συγκεκριμένο χρωμόσωμα.
- Όπως ο Mendel, επέλεξε πολύ προσεκτικά το πειραματόζωό του – ***Drosophila melanogaster***.
  - Μεγάλος αριθμός απογόνων και μικρή διάρκεια γενιάς (2 βδομάδες).
  - Τρία ζευγάρια αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και ένα ζευγάρι φυλετικών χρωμοσωμάτων (XX θηλυκά, XY αρσενικά).

Για ένα χρόνο έψαχνε για παραλλαγές στα άτομα που έτρεφε– Ανακάλυψε μια μοναδική αρσενική μύγα με λευκά μάτια αντί για τα κόκκινα που είναι συνηθισμένα

- Άγριος τύπος
- Ο συνήθης χαρακτήρας
- Μεταλλαγμένοι τύποι
- Παραλλαγές



## **Τα πειράματα του 'Morgan'**

1. Διασταύρωσε την αρσενική μύγα με τα λευκά μάτια με μια θηλυκή με κόκκινα μάτια
  - F1 > όλα τα άτομα είχαν κόκκινα μάτια
  - Το κόκκινο επικρατές στο λευκό
2. Διασταύρωση ανάμεσα σε άτομα της F1 έδωσε την χαρακτηριστική αναλογία 3:1 συνολικά.
  - Όμως τα λευκά μάτια εμφανίζονταν μόνο σε αρσενικά άτομα
    - Όλα τα θηλυκά και τα μισά αρσενικά είχαν κόκκινα μάτια.
3. Ο Morgan συμπέρανε ότι το χρώμα ματιών της μύγας δροσόφιλας σχετιζόταν με το φύλο.

## **Το συμπέρασμα του Morgan**

- Ο Morgan συμπέρανε ότι το γονίδιο που φέρει τη μετάλλαξη για το λευκό χρώμα ματιών είναι φυλοσύνδετο.
- Τα θηλυκά άτομα (XX) που έχουν κόκκινο χρώμα ματιών μπορεί να είναι ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες για το κόκκινο αλληλόμορφο.
- Τα αρσενικά άτομα (XY) φέρουν μόνο ένα αλληλόμορφο στο μοναδικό τους X (ημιζυγώτες-hemizygotes) και θα έχουν χρώμα ματιών ανάλογο με αυτό το ένα αλληλόμορφο.

## **Ανθρώπινα Χρωμοσώματα**

- Τα σωματικά κύτταρα έχουν 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων
  - 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων
  - 1 ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων
- XX = θηλυκό
- XY = αρσενικό

## Φυλετικά Χρωμοσώματα

- Διαφέρουν στην εμφάνιση
- Έχουν μια μικρή ομολογία (ψευδοαυτοσωμικές περιοχές)
- Φυλοσύνδετα γονίδια
  - Βρίσκονται μόνο στο ένα από τα δύο φυλετικά χρωμοσώματα
- Μόνο 20 γονίδια στο Y
  - Σχετίζονται με ανδρικά χαρακτηριστικά
- 1500 γονίδια στο X
  - Σχετίζονται με πολλά χαρακτηριστικά (λίγα έχουν σχέση μόνο με το φύλο)

## Φυλοσύνδετα χαρακτηριστικά (X-linked)

- Χαρακτηριστικά που ελέγχονται από γονίδια μόνο στο X, ονομάζονται φυλοσύνδετα αν και δεν έχουν τα περισσότερα σχέση με τον φαινότυπο του φύλου.
- Ένα αλληλόμορφο στην περιοχή του X που δεν έχει ομολογία στο Y, θα εκφραστεί στα αρσενικά άτομα ακόμη κι αν είναι υπολειπόμενο.
- Στα θηλυκά άτομα εξακολουθούν να χρειάζονται δύο αντιγραφα για την έκφραση ενός υπολειπόμενου φυλοσύνδετου χαρακτήρα.

## Φυλοσύνδετα αλληλόμορφα

- $X^B$  = φυσιολογικό  
 $X^b$  = μετάλλαξη
- Τα θηλυκά άτομα με γονότυπο  $X^B X^b$  είναι φορείς χωρίς τη νόσο αλλά κάθε γιός τους έχει 50% πιθανότητα να νοσήσει.
- Τα άτομα  $X^b X^b$  και  $X^b Y$  είναι προσβεβλημένα.

## Φυλοσύνδετα Νοσήματα

(τα περισσότερα υπολειπόμενα)

- Στα οικογενειακά δέντρα παρατηρούμε:
  - Περισσότερα προσβεβλημένα αρσενικά άτομα από ότι θηλυκά γιατί το υπολειπόμενο αλληλόμορφο στο X, εκφράζεται πάντα στους άνδρες
  - Ένας εγγονός μπορεί να κληρονομήσει μια ασθένεια από τον παππού του μέσω της μητέρας του που είναι φορέας
- Παραδείγματα: Αχρωματοψία, Μυική δυστροφία, Αιμοφιλία

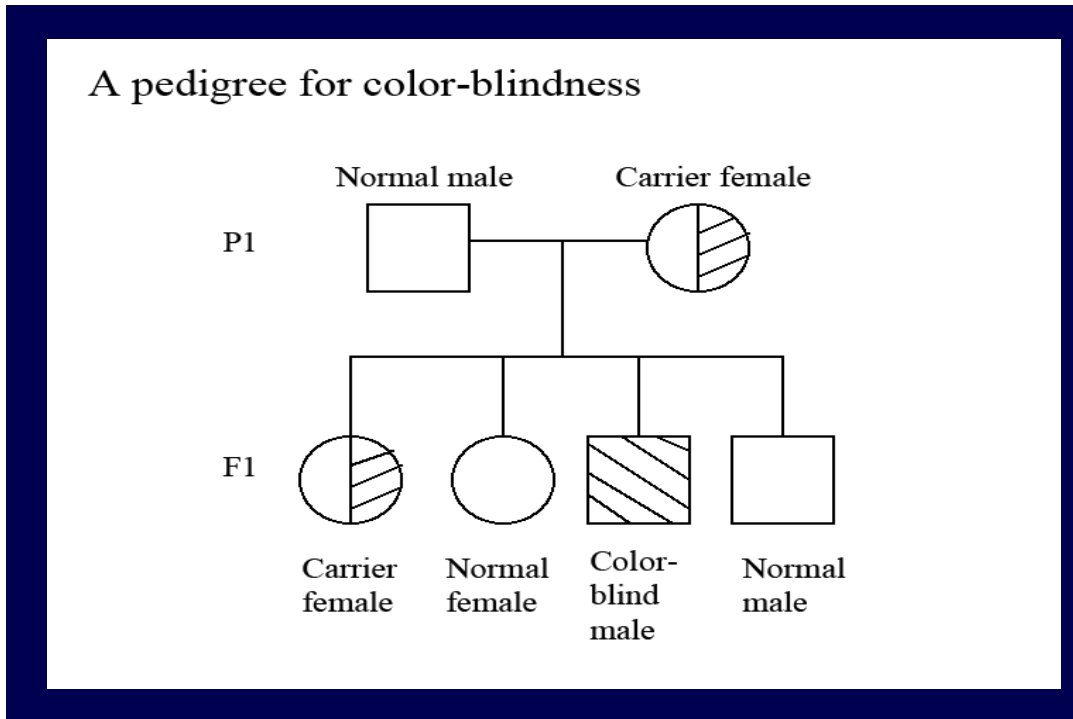
## Αχρωματοψία

- Τρεις τύποι κωνίων στον αμφιβληστροειδή που ανιχνεύουν το πράσινο, κόκκινο ή μπλε χρώμα.
- Τα γονίδια για το μπλε είναι αυτοσωμικά-για το κόκκινο και το πράσινο είναι φυλοσύνδετα.
- Οι άνδρες έχουν πολύ πιο συχνά αχρωματοψία από τις γυναίκες.
- Περίπου το 8% των Ευρωπαίων ανδρών έχουν αχρωματοψία.

Στην πραγματικότητα υπάρχουν τρεις τύποι αχρωματοψίας

- **Πρωτανοπία:** Οι ασθενείς δεν βλέπουν το κόκκινο και δεν διακρίνουν το πράσινο και το κόκκινο.
- **Δευτερανοπία:** Δεν βλέπουν το πράσινο.
- **Τριτανοπία:** Δεν βλέπουν το μπλε και δεν διακρίνουν το κίτρινο από το μπλε.

**Γενετικό Δένδρο Αχρωματοψίας: Φορείς τα θηλυκά, νοσούν τα αρσενικά**



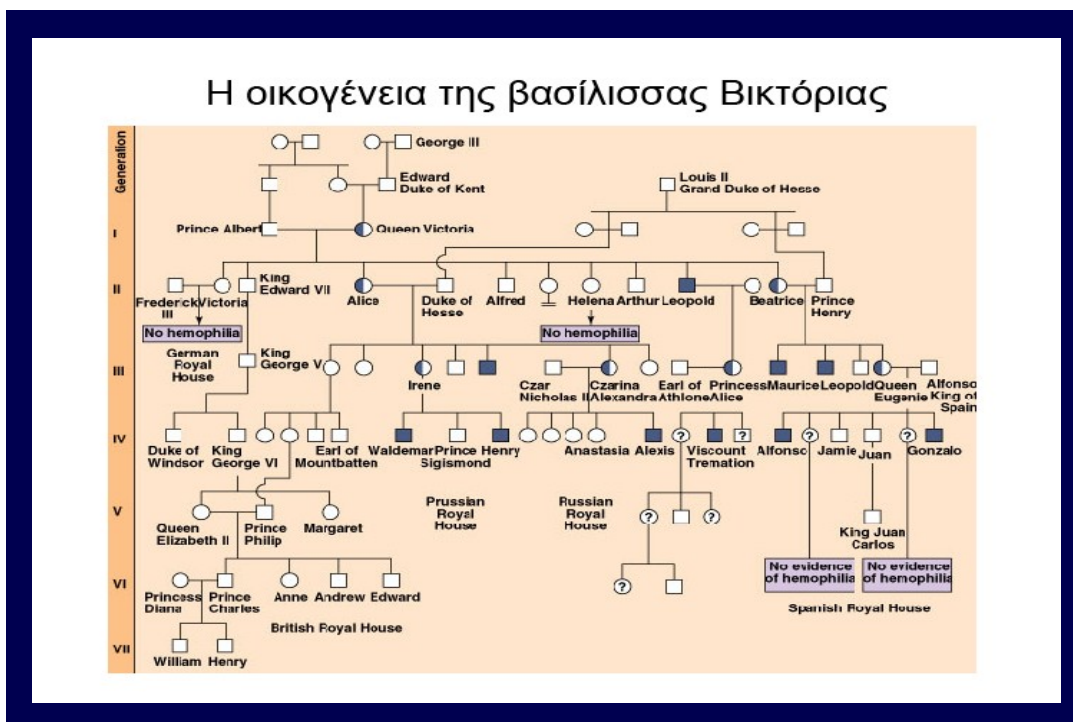
## Μυϊκή Δυστροφία

- Χαρακτηρίζεται από την απίσχναση των μυών.
- Η πιο συχνή μορφή είναι η δυστροφία Duchenne (1/3,500 άνδρες στις ΗΠΑ).
- Οι μύες αδυνατίζουν, συχνές πτώσεις και αδυναμία να σηκωθούν, αναπηρικό καροτσάκι από την ηλικία των 12 ετών – θάνατος μέχρι την ηλικία των 20 ετών (αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια).
- Οφείλεται στην απουσία της **δυστροφίνης (dystrophin)**.
- Σημαντική για τη διατήρηση της κυτταρικής μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων.
- Φυλοσύνδετο νόσημα–διατίθεται έξεταση για την ανίχνευση φορέων
- 5-15% των περιπτώσεων οφείλονται σε μωσαϊκισμό των γαμετοκυττάρων της μητέρας (η μετάλλαξη υπάρχει μόνο σε κάποια ωάρια αλλά όχι στα σωματικά κύτταρα).

## Αιμοφιλία

- Έλλειψη ενός παράγοντα θρόμβωσης (αιμοφιλία Α – έλλειψη παραγοντα πήξεως VIII) – αιμορραγικά επεισόδια στα προσβεβλημένα άτομα.
- Εξωτερική και εσωτερική αιμορραγία (γύρω από τις αρθρώσεις).
- Αντιμετώπιση – μεταγγίσεις και χορήγηση παράγοντα θρόμβωσης (βιοτεχνολογία).

## Η οικογένεια της βασίλισσας Βικτόριας

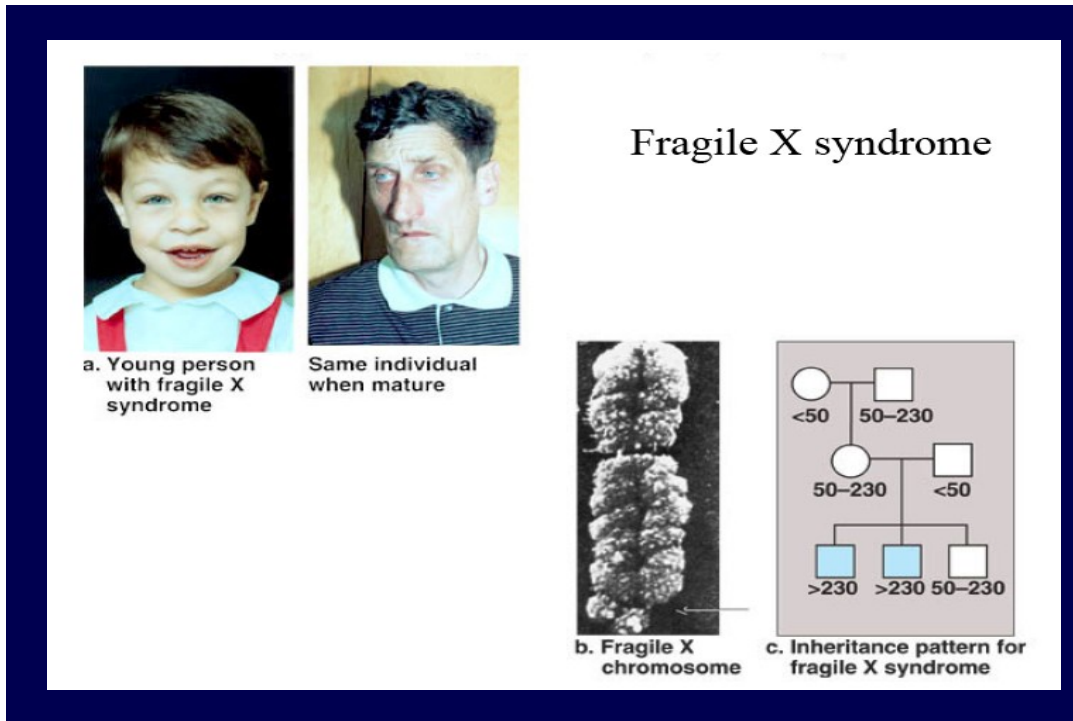


## Σύνδρομο του εύθραυστου X (fragile X syndrome)

- Φυλοσύνδετο νόσημα με ιδιαίτερο πρότυπο κληρονομικότητας.
- 1/1500 άνδρες και 1/2500 γυναίκες.
- Μετάλλαξη μιας επαναλαμβανόμενης τριπλέτας (CGG) σε ένα γονίδιο στο X.
- Τα παιδιά είναι αυτιστικά ή υπερκινητικά με δυσκολίες στο λόγο.

- Οι ενήλικες άνδρες έχουν μεγάλους όρχεις και μεγάλα αυτιά.
- Κοντό ανάστημα και μακρύ πρόσωπο με μεγάλο σαγόι.
- Όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των επαναλήψεων CGG τόσο πιο σοβαρά τα συμπτώματα.

### Σύνδρομο του εύθραυστου X (fragile X syndrome)



### Φυλοσύνδετα επικρατή χαρακτηριστικά

Προσβεβλημένοι τόσο γυναίκες όσο και άνδρες

- Οι γυναίκες έχουν συνήθως λιγότερο σοβαρά συμπτώματα.
- Οι προσβεβλημένοι άνδρες δεν μεταβιβάζουν τη μετάλλαξη στους γιούς τους.
- Όλες οι κόρες των προσβεβλημένων ανδρών νοσούν.
- Οι κόρες των προσβεβλημένων ανδρών έχουν 50% κίνδυνο να μεταβιβάσουν τη μετάλλαξη (σε γιούς ή κόρες).

### Φυλοσύνδετα υπολειπόμενα χαρακτηριστικά

- Οι άνδρες κληρονομούν το X από τη μητέρα τους.
- Οι πατέρες κληρονομούν το X μόνο στις κόρες τους.
- Οι γυναίκες εκφράζουν το χαρακτήρα μόνο αν είναι ομοζυγώτες (υπολειπόμενο αλληλόμορφο).
- Οι άνδρες ημιζυγώτες εκφράζουν το χαρακτήρα.
- Οι περισσότεροι ασθενείς είναι άνδρες.
- Ένας άνδρας που νοσεί δεν μεταβιβάζει τη μετάλλαξη στους γιούς του.
- Όλες οι κόρες ενός προσβεβλημένου άνδρα είναι φορείς και όχι ασθενείς.
- Οι γιοι μιας γυναίκας φορέα έχουν 50% κίνδυνο να νοσήσουν.
- Οι κόρες μιας γυναίκας φορέα έχουν 50% κίνδυνο να είναι φορείς.

### **Ολανδρική κληρονομικότητα (Y-linked)**

- Τα αλληλόμορφα στο Y χρωμόσωμα εκφράζονται μόνο στους άνδρες και ποτέ στις γυναίκες XX.
- Ο πατέρας κληρονομεί αυτά τα χαρακτηριστικά στους γιούς του.
- Δεν υπάρχουν επικρατή ή υπολειπόμενα αλληλόμορφα (ημιζυγωτία).

### **Φυλοεπηρεαζόμενα χαρακτηριστικά (sex influenced traits)**

- Αυτοσωμικά αλληλόμορφα που είναι επικρατή στο ένα φύλο και υπολειπόμενα στο άλλο (**παράδειγμα: η φαλάκρα**).
- Εμφανίζεται και στα δύο φύλα αλλά είναι πιο σπάνια στις γυναίκες.
- Αυτοσωμικός χαρακτήρας αλλά επικρατής στους άνδρες και υπολειπόμενος στις γυναίκες—οι άνδρες ετεροζυγώτες έχουν φαλάκρα αλλά οι γυναίκες ετεροζυγώτες όχι.

## Φυλοπεριορισμένα χαρακτηριστικά (sex-limited traits)

- Εκφράζονται στο ένα φύλο αλλά όχι στο άλλο (ανατομικοί και φυσιολογικοί περιορισμοί).
- Παράδειγμα: η παραγωγή γάλακτος από το μαστό (οι αντίστοιχοι αδένες υπάρχουν μόνο στις γυναίκες).
- Η προδιάθεση για καρκίνο του προστάτη περιορίζεται στους άνδρες (μόνο οι άνδρες έχουν προστάτη).

**Ανώμαλος χρωμοσωμικός διαχωρισμός:** Αλλαγές στον αριθμό των φυλετικών χρωμοσωμάτων

- Τρισωμίες
  - XXY: σύνδρομο Klinefelter
  - XYY: σύνδρομο Jacobs
  - XXX: σύνδρομο πολλαπλών X
- μονοσωμία
  - XO : σύνδρομο Turner

## Σύνδρομο Turner -XO

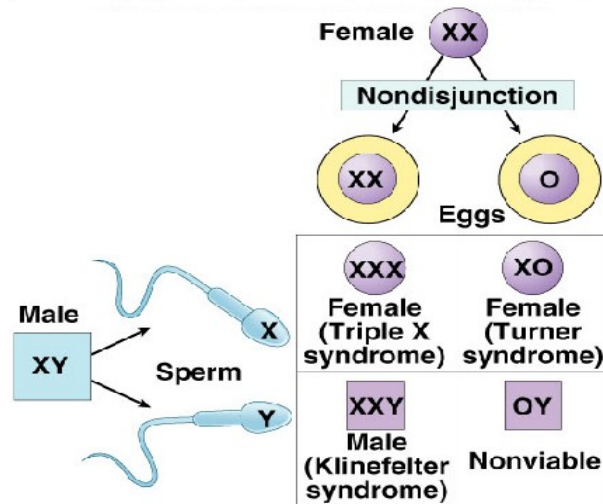
(Συνήθως λάθος στην πατρική μείωση)

Συχνότητα: 1:4000 γεννήσεις κοριτσιών

- Φυσιολογική νοημοσύνη
- Γενικά χαρακτηριστικά:
  - Γυναικείος φαινότυπος
  - Υποτυπώδεις ωοθήκες
  - Κοντό ανάστημα
  - Αυχενική πτυχή (Webbing of the neckline)
  - Ευρύ στήθος
  - Νεογνικό λεμφοίδημα.
  - Καθυστερημένη σεξουαλική ανάπτυξη–υποανάπτυκτα δευτερογενή χαρακτηριστικά φύλου.
  - Στειρότητα –απουσία εμμηνορυσίας.



## Ανώμαλος χρωμοσωμικός διαχωρισμός



### Σύνδρομο KLINEFELTER (XXY, XXXY)

- Άνδρες με δύο ή περισσότερα X και ένα Y (XXY, XXXY)
- Συχνότητα: 1:1000 γεννήσεις αγοριών
- Οριακά φυσιολογική νοημοσύνη (IQ 85)
- Γενικά χαρακτηριστικά:
  - Ανδρικός φαινότυπος–υψηλότερο ανάστημα
  - Ατροφία όρχεων–μειωμένη σύνθεση ανδρογόνων–γυναικομαστία–στεριότητα
  - Δευτερεύοντα χαρακτηριστικά γυναικείου φύλου
- Άνδρες με πολλαπλά X– Παρόμοιος φαινότυπος με το Klinefelter αλλά πιο σοβαρά συμπτώματα (48XXYY, 48XXXY, 49XXXXY, 49XXXYY).

### Τριπλό X (47, XXX)

- Συχνότητα: 1:1000 γεννήσεις κοριτσιών
- Φυσιολογική έως οριακή νοημοσύνη (5% με IQ 85)
- Γενικά χαρακτηριστικά:
- Γυναικείος φαινότυπος
  - Χωρίς σημαντικές ανωμαλίες
  - Καθυστερημένη εμμηναρχή
  - Πρόωρη εμμηνόπαυση
  - Οι περισσότεροι απόγονοι φυσιολογικοί.
- Οι γυναίκες XXXX είναι συνήθως ψηλές με σοβαρή διανοητική καθυστέρηση.

### **Σύνδρομο JACOBS (XYY)**

- Συχνότητα: 1:1000 γεννήσεις αγοριών
- Φυσιολογική νοημοσύνη
- Γενικά χαρακτηριστικά:
  - Ανδρικός φαινότυπος
  - Υψηλό ανάστημα
  - Ακμή στους ενήλικες
  - Δεν έχει αποδειχθεί επιθετική συμπεριφορά
  - Οι περισσότεροι απόγονοί τους είναι φυσιολογικοί

### **Γυναίκες με πολλαπλά X**

- 47, XXX–κυρίως φυσιολογικές γυναίκες
- 48, XXXX
- 49, XXXXX

Υπαναπτυγμένα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά, στειρότητα και νοητική καθυστέρηση.

### **Αντιστάθμιση δόσης**

Στα θηλαστικά τα αρσενικά άτομα έχουν ένα X ενώ τα θηλυκά έχουν δύο.

- Πώς αντισταθμίζεται αυτή η διαφορά στη δόση γονιδίων σε αρσενικά και θηλυκά άτομα;
- Για τα υπόλοιπα χρωμοσώματα δεν είναι βιώσιμη κατάσταση η ύπαρξη ενός μόνο αντιγράφου
- Πώς είναι δυνατό το X να υπάρχει σε ένα ή δύο αντίγραφα και να δίνει φυσιολογικούς απογόνους;

Πώς αντισταθμίζεται αυτή η διαφορά στη δόση γονιδίων σε αρσενικά και θηλυκά άτομα;

- Αντιστάθμιση δόσης → Το ένα από τα δύο X στις γυναίκες αδρανοποιείται.

### Αδρανοποίηση του X

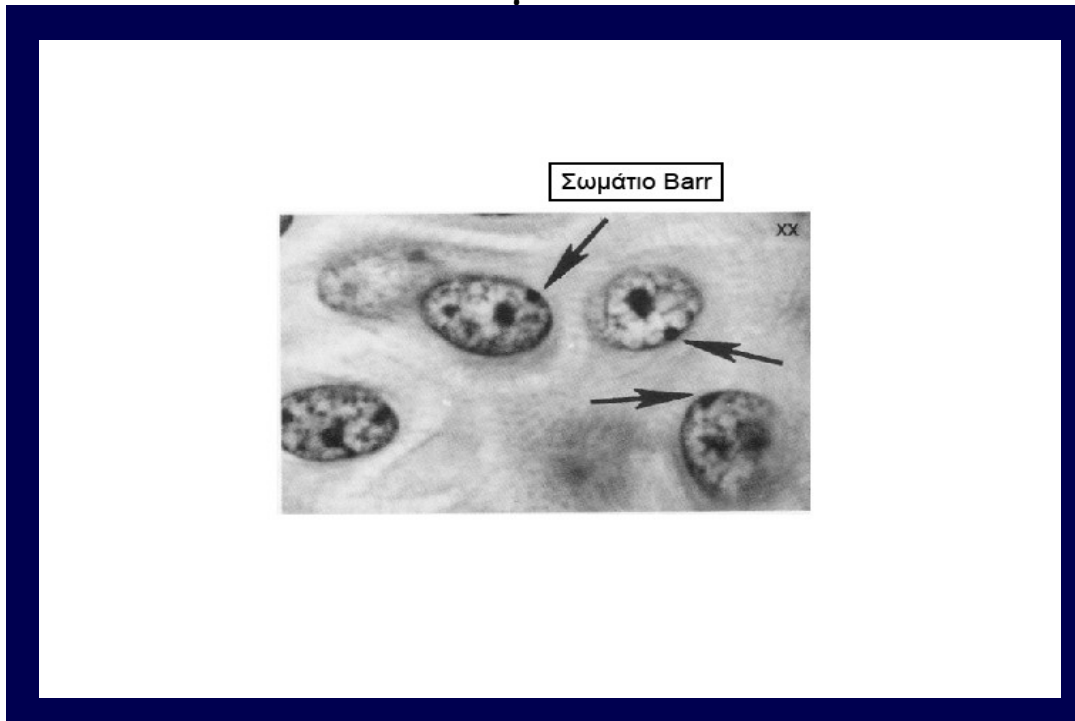
- **Υπόθεση Lyon (1961):** Αν και τα θηλυκά θηλαστικά κληρονομούν δύο X χρωμοσώματα, μόνο το ένα παραμένει ενεργό.
- Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του θηλυκού ατόμου, ένα X χρωμόσωμα ανά κύτταρο συμπυκνώνεται σε ένα **σωμάτιο Barr**.
- Έτσι αδρανοποιούνται τα περισσότερα γονίδια του (δεν εκφράζονται).
- Οπότε άνδρες και γυναίκες έχουν την ίδια δόση (ένα αντίγραφο) γονιδίων του X χρωμοσώματος.
- Το συμπυκνωμένο Barr ενεργοποιείται πάλι κατά την παραγωγή γαμετών στις ωοθήκες.

### Επιβεβαίωση της υπόθεσης Lyon

- Τα αδρανοποιημένα X φαίνονται μικροσκοπικά στον πυρήνα: Barr body
- Αριθμός σωμάτων Barr = αριθμόςX - 1

- Συμβαίνει σε όλα τα θηλαστικά με μικρές παραλλαγές
- >15% των φυλοσύνδετων γονιδίων διαφεύγουν από την αδρανοποίηση.

### Σωμάτιο Barr



Η αδρανοποίηση του X συμβαίνει νωρίς στην εμβρυική ζωή και δημιουργεί μωσαϊκά.

- Όταν το έμβρυο έχει περίπου 200 κύτταρα, κάθε κύτταρο αδρανοποιεί τυχαία και ανεξάρτητα από τα άλλα κύτταρα ένα από τα δύο X.
- Το ανενεργό X παραμένει ανενεργό σε όλη τη ζωή του οργανισμού για πολλές κυτταρικές γενιές.
- Μετά την αδρανοποίηση ενός X, όλα τα θυγατρικά του κύτταρα (μιτωτικά αντίγραφα) έχουν αδρανοποιημένο το ίδιο X.
- Αποτέλεσμα: τα θηλυκά άτομα είναι μωσαϊκά κυττάρων.

## Μωσαϊκισμός για το X

- Ένα θηλυκό άτομο που είναι ετερόζυγο για ένα φυλοσύνδετο χαρακτηριστικό, θα εκφράζει το αλληλόμορφο σε ένα ποσοστό των κυττάρων της ενώ στα υπόλοιπα όχι (μωσαϊκισμός—έκφραση ή ύπαρξη διαφορετικών αλληλομόρφων σε διαφορετικά κύτταρα)
- Παράδειγμα στον άνθρωπο—ανιδρωτική εξωδερμική δυσπλασία > επικρατές φυλοσύνδετο αλληλόμορφο ελέγχει την παρουσία ιδρωτοποιών αδένων  
—Τα ετερόζυγα θηλυκά εμφανίζουν κηλίδες, άλλες με ιδρωτοποιούς αδένες και άλλες χωρίς.

## Πολλαπλά X

- Σε κύτταρα με περισσότερα από δύο X, μόνο ένα παραμένει ενεργό και τα υπολοιπα αδρανοποιούνται.
- Μια γυναίκα 47, XXX θα έχει δύο σωματία Barr στα κύτταρά της.

## Επιγενετική κληρονομικότητα

- Η αδρανοποίηση του X περιλαμβάνει την προσθήκη μεθυλομάδων(-CH<sub>3</sub>) στις κυτοσίνες του χρωμοσώματος X που θα γίνει σωματίο Barr.
- Ένα από τα δύο X έχει ένα ενεργό γονίδιο **XIST (X-inactive specific transcript** ή Ειδικός μεταγραφέας αδρανοποίησης του X).  
—Το XIST παράγει πολλαπλά αντίγραφα ενός μορίου RNA, το οποίο καλύπτει το X στο οποίο εδρεύει.  
—Έτσι ξεκινάει η αδρανοποίηση του X αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός.  
—Επίσης δεν είναι γνωστό πώς καθορίζεται ποιο από τα δύο X θα αδρανοποιηθεί.

## Τα χρωμοσώματα X και Y

- Το X φέρει πολλά γονίδια, όπως και τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα και τα περισσότερα από αυτά δεν έχουν σχέση με το φύλο.
- Το Y είναι πολύ φτωχό σε γονίδια—αποτελείται κυρίως από ετεροχρωματίνη.
- Ένα γονίδιο στο Y είναι ιδιαίτερα σημαντικό: το **SRY** (Sex Reversal on Y gene). Το γονίδιο αυτό ευθύνεται για τον καθορισμό του φύλου.
- Αν υπάρχει το SRY, παράγεται ο παράγοντας **TDF** (Testes determining Factor) και αναπτύσσονται όρχεις στο έμβρυο (τεστοστερόνη>αρσενικό).
- Απουσία του SRY αναπτύσσονται ωοθήκες και όχι όρχεις και το έμβρυο διαφοροποιείται σε θηλυκό
- Τα χρωμοσώματα X και Y μοιράζονται μια ψευδοαυτοσωμική περιοχή και είναι δυνατός ο ανασυνδυασμός ανάμεσά τους κατά την μείωση.

## Καθορισμός του φύλου

- Το φύλο καθορίζεται από την παρουσία ή απουσία του TDF και όχι του Y γενικά.
- Είναι δυνατό να έχουμε αρσενικά XX αν το γονίδιο SRY έχει μετατοπιστεί σε αυτοσωμικό χρωμόσωμα (οπότε παράγεται ο TDF)
- Επίσης είναι δυνατό να έχουμε θηλυκά άτομα XY, αν το γονίδιο SRY λείπει.
- Και στις δύο περιπτώσεις, τα άτομα είναι στείρα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Αιμοσφαιρίνη και αιμοσφαιρινοπάθειες

### Αιμοσφαιρίνη

Η ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη μπορεί να μελετηθεί ευκολότερα από οποιαδήποτε άλλη πρωτεΐνη του ανθρώπου.

Παράδειγμα για:

- Δομή και λειτουργία πρωτεϊνών,
- Δομή και έκφραση γονιδίων,
- Δομή και αλληλεπιδράσεις χρωματίνης,
- Μοριακή εξέλιξη,
- Σχέση γονοτύπου -φαινοτύπου,
- Μηχανισμοί δράσης παθογόνων μοριακών αλλαγών,
- Πολυμορφισμοί και απλότυποι,
- Γονιδιακή θεραπεία.

### Αιμοσφαιρινοπάθειες: Ιστορική αναδρομή

**1910 (Herrick):** Διάγνωση μιας δρεπανόμορφης μορφής στα ερυθροκύτταρα ενός παιδιού από την Αφρική.

**1923 (Taliaferro & Huck):** Η νόσος αυτή είναι κληρονομική.

**1925 (Cooley & Lee):** Βαρειάς μορφής αναιμία σχετίζεται με σπληνομεγαλία και αλλαγές στα οστά.

**1949 (Pauling):** Η αιτία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας εντοπίζεται στο μόριο της αιμοσφαιρίνης.

**1956 (Ingram):** Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται στην αλλαγή ενός, και μόνο, αμινοξέος στην β-σφαιρινική αλυσίδα=> Ορισμός της μοριακής νόσου.

**Δεκαετία 1960:** Διάγνωση α-μεσογειακής αναιμίας.

**1962 (Perutz):** Ανακάλυψη της τριτοταγούς δομής της αιμοσφαιρίνης.

**1979 (Kan & Dozy):** Μοριακή διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών.

**Δεκαετία 1980:** Αποκρυπτογράφηση της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας των σφαιρινικών γονιδίων.

**1987 (Grosveld):** Ανακάλυψη της ρυθμιστικής περιοχής των β-σφαιρινικών γονιδίων LCR.

### **Δρεπανοκυτταρική Αναιμία**

Η μεταλλαγή στο 6<sup>ο</sup> αμινοξύ της β-σφαιρινικής αλυσίδας οδηγεί σε αλλαγή της μορφολογίας του ερυθροκυττάρου με συνέπεια την απόφραξη των αγγείων.

**Δρεπανοκυτταρική αναιμία**



Η μεταλλαγή στο 6<sup>ο</sup> αμινοξύ της β-σφαιρινικής αλυσίδας οδηγεί σε αλλαγή της μορφολογίας του ερυθροκυττάρου με συνέπεια την απόφραξη των αγγείων.

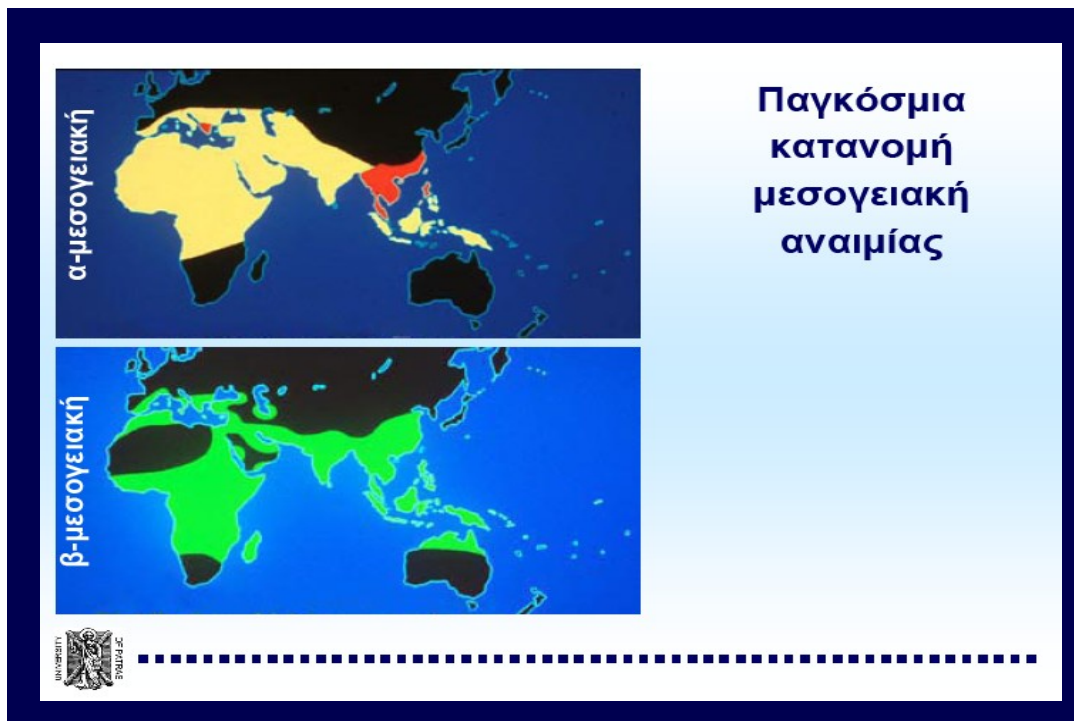


### **Αιμοσφαιρινοπάθειες : Χαρακτηριστικά**

- Εκ τω νσυχνοτέρων ασθενειών παγκοσμίως με 270 εκατ.
- Φορείς και 300-400.000 γεννήσεις πασχόντων σε ετήσια βάση.
- Συχνές σε περιοχές της Αφρικής, της Ασίας, της Μέσης Ανατολής και της Μεσογειακής λεκάνης, λόγω του συγκριτικού πλεονεκτήματος των φορέων στην ελονοσία.



- Η συχνότητα των φορέων κυμαίνεται από 1% (Ισπανία) έως και 70% (περιοχές Ν.Α. Ασίας) ακόμη και 90% (ορισμένες ινδικές φυλές). Η μοριακή βάση διαφέρει ανά πληθυσμό.
- Συχνότητα φορέων στην Ελλάδα: 8,41% (Tassiopoulos, 2005)

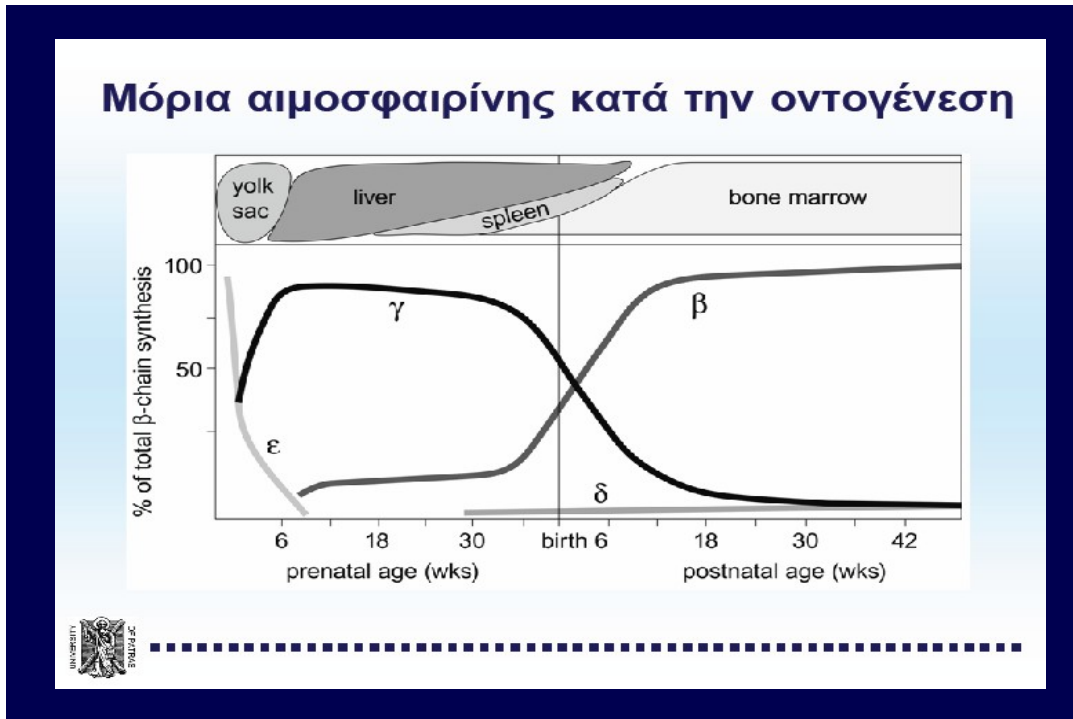


### Αιμοσφαιρινοπάθειες: Κλινική εικόνα

**β-Μεσογειακή αναιμία:** Αναιμία βαρειάς μορφής (major), ή ηπιότερη (minor, intermedia), ανάλογα με την μεταλλαγή ή τον υποκείμενο απλότυπο –απαιτεί μεταγγίσεις, σπληνεκτομή, αποσιδήρωση.

**α- Μεσογειακή αναιμία:** Αναιμία βαρειάς μορφής (Hydrops Fetalis) ή ηπιότερη (Hb H).

Η συνύπαρξη α- και β- μεταλλαγών βελτιώνει την κλινική Εικόνα επειδή εξισορροπεί εν μέρει την ανισορροπία των σφαιρικών αλυσίδων (μείωση εγκλείστων).



### Τύποι μεταλλαγών

#### β-Μεσογειακή Αναιμία

1. Μεταλλαγές στον υποκινητή.
2. Μεταλλαγές στην ωρίμανση του RNA (π.χ. polyA, 3'UTR)
3. Μεταλλαγές που οδηγούν σε κωδικόνια λήξης (p.Q39X)
4. Μεταλλαγές που αλλάζουν το πλαίσιο ανάγνωσης.
5. Ανασυνδυασμένα αιμοσφαιρίνες (Hb Lepore, Hb Kenya)
6. Επικρατής τύπο β-μεσογειακής αναιμίας
7. Μεταλλαγές σε μεταγραφικούς παράγοντες (GATA-1)

#### δβ Μεσογειακή Αναιμία

#### Κληρονομική Παραμονή Εμβρυϊκής Αιμοσφαιρίνης (HPFH)

1. Ελλειπτικού τύπου
2. Μη ελλειπτικού τύπου

#### α-Μεσογειακή αναιμία

1. Ελλειπτικού τύπου (-α/αα, -α/-α, --/αα, -α/-- ή --/--)
2. Μη ελλειπτικού τύπου

### 3. Φυλοσύνδετη (ATR-X και ATDMS)

#### Παραλλαγμένες αιμοσφαιρίνες (variants)

1. Hb S και Hb C
2. Hb E
3. Ασταθείς αιμοσφαιρίνες (130 παραλλαγές) που οδηγούν σε αιμολυτική αναιμία
4. Μεθαιμοσφαιρίνες (Hb M)
5. Αιμοσφαιρίνες με τροποποιημένη συγγένεια με το O<sub>2</sub>

#### Διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών

Patrinos et al., Hum Mutat, 2005.

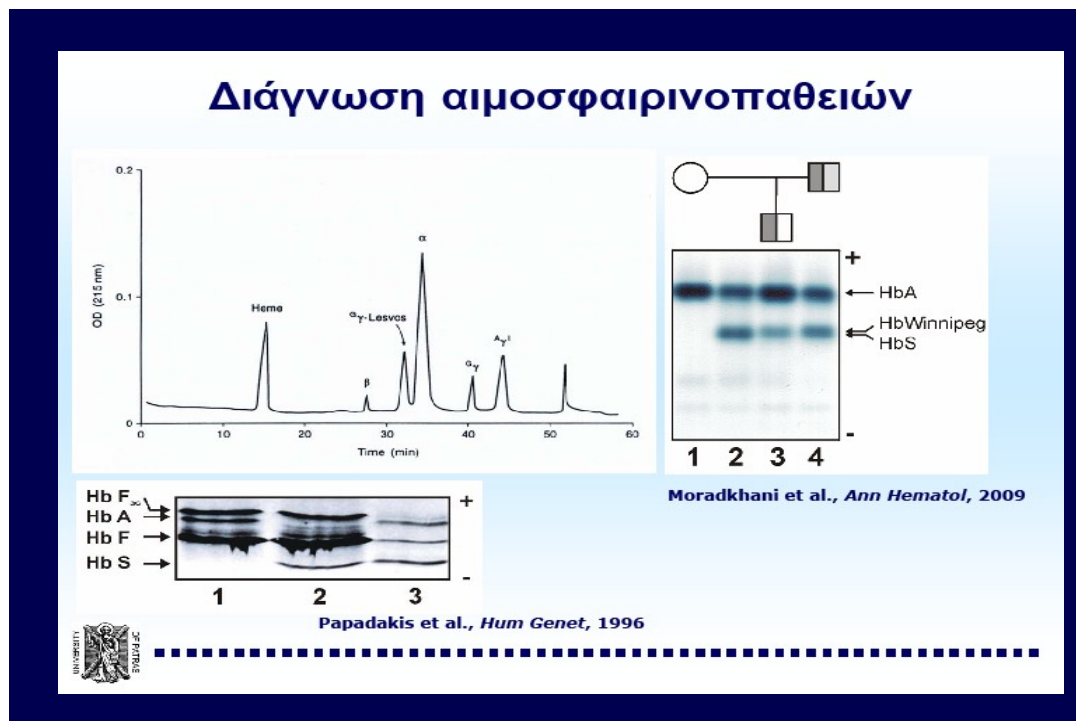
Papadakis et al., Hum Genet, 1996.

Moradkhani et al., Ann Hematol, 2009.

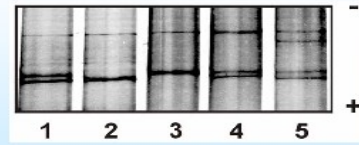
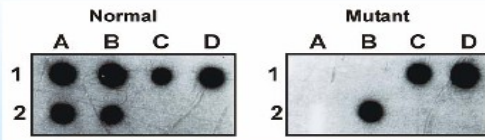
Bournazos et al., Am J Hematol, 2007.

Chassanidis et al., Ann Hematol, 2009.

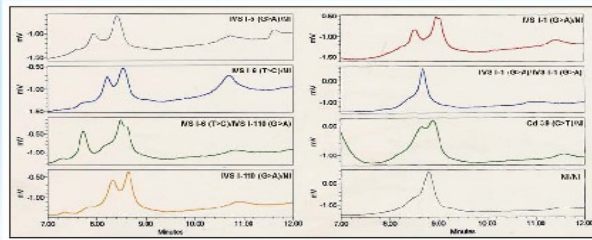
Papachatzopoulou et al., Am J Hematol, 2007.



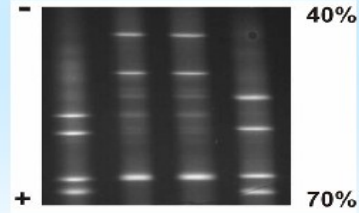
## Μοριακή διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών



Papachatzopoulou et al., *Am J Hematol*, 2007



Bournazos et al., *Am J Hematol*, 2007

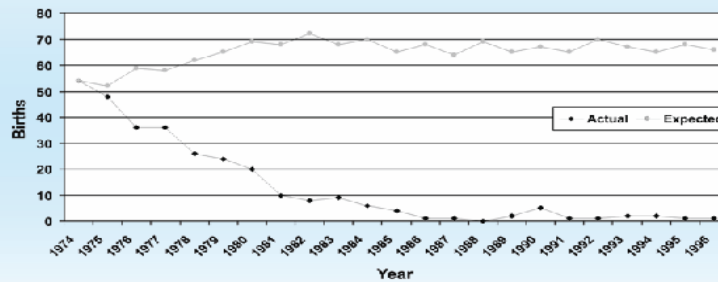


Chassanidis et al., *Ann Hematol*, 2009



## Προγεννητική διάγνωση/γενετική συμβουλή

- ✓ Στην 9<sup>η</sup>-12<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης από χοριακές λάχνες, αμνιακό υγρό (παρεμβατική), αίμα μητέρας (μη-παρεμβατική σε **πειραματικό στάδιο**).



- ✓ Ήπιες μεταλλαγές και γενετική συμβουλή: Ο «καλός» και ο «κακός» συνδυασμός.



## Θεραπευτικές προσεγγίσεις

- Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού από ιστο συμβατό, κατά το δυνατόν, δότη.
- Μεταμόσχευση φυσιολογικών αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων: Το μοντέλο «Savior baby»:
  - (α) Προεμφυτευτική διάγνωση για την εύρεση εμβρύου HLA-συμβατού και χωρίς μεταλλάξεις στα α-και β σφαιρινικά γονίδια από την οικογένεια του πάσχοντος παιδιού.
  - (β) Λήψη αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων από ομφάλιο Λώρο κατά την γέννηση του υγιούς νεογνού.
  - (γ) Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων στο πάσχον παιδί για τη θεραπεία της β-μεσογειακής αναιμίας.

## Θεραπευτικές προσεγγίσεις ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

- **Γονιδιακή θεραπεία** => Αποκατάσταση της παραγωγής β-σφαιρίνης σε ποσοστό τουλάχιστον 20%.  
**ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑ:** Σοβαρός κίνδυνος καρκινογένεσης [π.χ. λευχαιμία μετά από επιτυχή απόκατάσταση κληρονομικής ανοσοανεπάρκειας (Hacein-Bey-Abinaet al., 2003)].
- **Κυτταρική γονιδιακή θεραπεία:**
  - (α) Διαμόλυνση με ρετροϊούς ή ιούς τύπου lenti αυτόλο-Γωναιμοποιητικών βλαστοκυττάρων,
  - (β) Έλεγχος για την απουσία (ανιχνεύσιμων) χρωμοσωμικών ανωμαλιών που θα μπορούσαν να προκαλέσουν καρκινογένεση,
  - (γ) Μεταμόσχευση των γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων βλαστοκυττάρων στον ασθενή.

## Θεραπευτικές προσεγγίσεις

- Αναπλήρωση της απουσίας ή της έλλειψης των α- ή β-σφαιρινικών αλυσίδων με την ενεργοποίηση της παραγωγής εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης με:
  - α. Ερυθρο-ειδικές ορμόνες (π.χ. rhEPO)**

- β. **Οργανικά οξέα κοντής αλύσου (π.χ. βουτυρικό)**
- γ. **Κυτταροτοξικά φάρμακα (HU, decitabine),**
- Ενεργοποίηση της σύνθεσης α- ή β-σφαιρινικών αλυσίδων (π.χ. μεταμόσχευση, γονιδιακή θεραπεία).
- Θεραπεία επιπλοκών, όπως αποσιδήρωση, σπληνεκτομή.

### **ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ:**

- Απαλειφή της έκφρασης των μεταλλαγμένων HBB αλληλομόρφων με προσέγγιση RNA παρεμπόδισης (RNAi).

### **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΚΑΝ)**

- Κύρια αιτία θανάτου για άντρες και γυναίκες πάνω από 50 και 55 ετών, αντίστοιχα, στη δυτική κοινωνία.
- 50.000 (Ελλάδα), 2 εκατομμύρια (Ευρώπη) και 1 εκατομμύριο (ΗΠΑ) άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακές παθήσεις.
- 1 στους 3 θανάτους διεθνώς και 1 στους 2 θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στην Ελλάδα προκαλείται από καρδιαγγειακά νοσήματα
- **Κύριο αίτιο της ΚΑΝ είναι η αθηροσκλήρωση.** Η αθηροσκλήρωση προκαλείται από την χρόνια κατάσταση φλεγμονής στα αρτηριακά τοιχώματα με αποτέλεσμα τη σταδιακή συσσώρευση, εντός και εκτός των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος, χοληστερόλης, συστατικών εξωκυττάριας ύλης, συστατικών νεκρών κυττάρων και άλλων ουσιών που οδηγεί στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών.
- Οι πλάκες μπορούν να μεγαλώσουν τόσο πολύ ώστε να προκαλέσουν στένωση των αρτηριών και συνεπώς μείωση της κυκλοφορίας του αίματος.
- Επιπλέον οι πλάκες μεγάλου μεγέθους γίνονται ιδιαίτερα ευαίσθητες και μπορούν να διαρραγούν με αποτέλεσμα να

σχηματιστούν θρόμβοι που μπορούν να φράξουν τις αρτηρίες.

- Αν οι θρόμβοι φράξουν αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς προκαλείται καρδιακό επεισόδιο, αν φράξουν αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου προκαλείται εγκεφαλικό επεισόδιο.

### **Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης**

- Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (ειδικά LDL > 100 mg/dL)
- Κάπνισμα ή έκθεση σε κάπνισμα
- Υπέρταση
- Διαβήτης
- Παχυσαρκία
- Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας

### **Νόσος του Alzheimer**

- Μη αναστρέψιμη, προοδευτική νόσος του εγκεφάλου που αποτελεί την κυριότερη αιτία άνοιας (50-70% των περιπτώσεων).
- Πάσχουν 150.000 άνθρωποι στην Ελλάδα, 6 εκατ. Στην Ευρώπη, 5 εκατ. Στις ΗΠΑ και 26 εκατ. σ' όλο τον κόσμο.
- Λόγω του αυξανόμενου προσδόκιμου ζωής, αναμένεται ότι ο αριθμός των ατόμων που θα εμφανίσουν νόσο Alzheimer το 2050 θα είναι 106 εκατ.
- Το συναισθηματικό και το οικονομικό κόστος θα είναι τεράστιο.
- Κύρια κλινικά συμπτώματα: απώλεια μνήμης, σύγχυση.
- Διαταραχές του συναισθήματος, ακινητοποίηση.
- Συχνότερη αιτία θανάτου αποτελεί η πνευμονία.



## Νόσος του Alzheimer



- Αν και η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, η νόσος του Alzheimer δεν είναι μέρος της φυσιολογικής γήρανσης, αλλά είναι αποτέλεσμα διαταραχών στο μεταβολισμό των κυττάρων του εγκεφάλου
- Κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι ο σχηματισμός στον εγκέφαλο πλακών που αποτελούνται από συσσωματώματα αμιλοειδούς πεπτιδίου β (Αβ)



Alzheimer's Association (www.alz.org)

Φυσιολογικός



Νόσος του Alzheimer





Σύγκριση

### Σχέση μεταξύ Αθηροσκλήρωσης και νόσου του Alzheimer

- Η νόσος του Alzheimer είναι δευτεροβάθμιο γεγονός της αθηροσκλήρωσης των αγγείων του εγκεφάλου.
- Η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και της νόσου του Alzheimer είναι πορείες ανεξάρτητες αλλά με κοινά χαρακτηριστικά (υπάρχουν κοινά επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά δεδομένα και έχει παρατηρηθεί απόκριση στην ίδια θεραπεία και για τις δύο νόσους).
- Γενετικές μελέτες των τελευταίων χρόνων έδειξαν ότι υπάρχουν κοινά γονίδια που εμπλέκονται στις δύο νόσους (γονίδιο που κωδικοποιεί την **απολιποπρωτεΐνη E**, γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης, την υπέρταση, την οξείδωση λιπιδίων και σε φλεγμονώδεις πορείες).
- Κοινοί παράγοντες κινδύνου είναι η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση και ο διαβήτης.



### **Η απολιποπρωτεΐνη Ε παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση και τη νόσο του Alzheimer**

- Η απολιποπρωτεΐνη Ε (αποΕ) είναι μία κύρια πρωτεΐνη του συστήματος μεταφοράς λιπιδίων και παίζει σημαντικό ρόλο στη δυσλιπιδαιμία, την αθηροσκλήρωση και στην παθογένεση της νόσου του Alzheimer.
- Η αποΕ εκφράζεται στο ήπαρ, τον εγκέφαλο και άλλους ιστούς.

### **Η αποΕ έχει τρεις κοινές ισομορφές (αποΕ2, αποΕ3, αποΕ4) στο γενικό πληθυσμό**

- Η αποΕ4 είναι ο σημαντικότερος δείκτης κινδύνου της νόσου του Alzheimer
- Η αποΕ4 μειώνει την ηλικία εμφάνισης της νόσου του Alzheimer

**Τα επίπεδα της χοληστερόλης:** είναι σημαντικά για την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και της νόσου του Alzheimer.

- Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα μπορεί να συνεισφέρουν στη παθογένεση της νόσου του Alzheimer. Επίσης, ασθενείς με νόσο του Alzheimer έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.
- Πειραματόζωα που διατρέφονται με τροφή υψηλή σε χοληστερόλη είχαν αυξημένα επίπεδα Αβ (Αμυλοειδούς πεπτιδίου β)
- Η κατανομή και τα επίπεδα της χοληστερόλης στα εγκεφαλικά κύτταρα επηρεάζει το σχηματισμό και τον καταβολισμό του Αβ.

## **Οι στατίνες είναι ευεργετικές για την αθηροσκλήρωση και τη νόσο του Alzheimer**

- Κάποιες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες, που χορηγούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του αίματος, προφυλάσσουν επίσης από τη νόσο του Alzheimer.
- Πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν στατίνες είχαν μειωμένα επίπεδα Αβ. Οι στατίνες είναι ευεργετικές για την αθηροσκλήρωση και τη νόσο του Alzheimer.

## **Ρόλος των λιπιδίων και πρωτεϊνών του μεταβολισμού των λιπιδίων σε παθολογικές καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση και η νόσος του Alzheimer**

- 1) Μελέτη των μηχανισμών ομοιόστασης χοληστερόλης
- 2) Χαρακτηρισμός των ιδιοτήτων των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) από ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού των HDL και από μοντέλα ζώων και συσχέτιση λειτουργικών ανωμαλιών των HDL με διαταραχές σε γονίδια και με αλλαγές στην πρωτεϊνική και λιπιδική σύσταση των HDL.

Οι δράσεις των HDL εξαρτώνται περισσότερο από την ποιότητα των HDL παρά από την ποσότητα της HDL-χοληστερόλης. Συγκεκριμένες (δυσ)λειτουργίες των HDL μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και/ή την παρακολούθηση θεραπείας της ΚΑΝ.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Από το Γονίδιο στη διάγνωση του Κληρονομικού Καρκίνου

### Προσδιοριζόμενες Περιπτώσεις Καρκίνου στην Αμερική το 2002

**Άνδρες: 637,000**

Προστάτη 30%

Πνεύμονα 14%

Κόλον 11%

Ουροποιητικό 7%

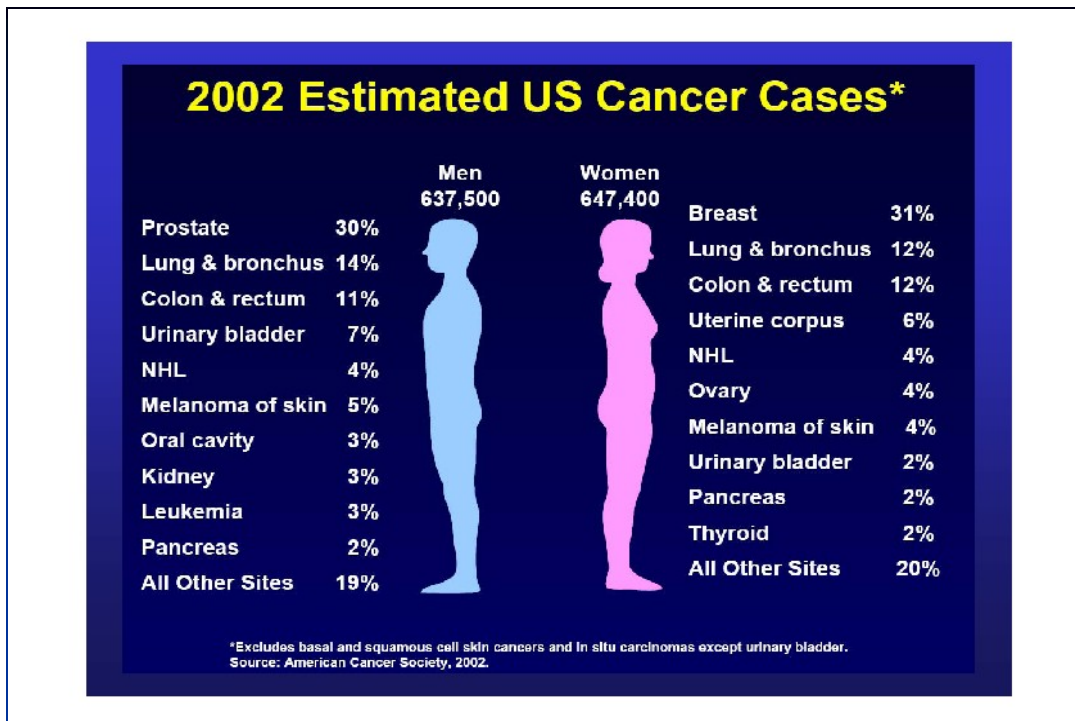
**Γυναίκες: 647,000**

Μαστού 31%

Πνεύμονα 12%

Κόλον 12%

Μήτρας 7%



ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ → βλάβες στο DNA

Αλλαγή της γενετικής πληροφορίας:

Απώλεια του 'προγραμματισμού' του κυττάρου

Αποτέλεσμα : ΚΑΡΚΙΝΟΣ

## ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

Γονίδια με ρόλο-κλειδί στη διαδικασία ογκογένεσης:

Γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη

Αλλαγή της γενετικής πληροφορίας: Χάσιμο του 'προγραμματισμού' του κυττάρου.

- **Πρωτοογκογονίδια** : Ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης & Πολλαπλασιασμού.
- **Ογκοκατασταλτικά γονίδια**: Ανάσχεση κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ξεκινούν την απόπτωση.
- **Γονίδια ελέγχου**: Διατηρούν άθικτο το γονιδίωμα και την γενετική πληροφορία ανιχνεύοντας και διορθώνοντας λάθη.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ → Βλάβες Στο DNA

Για τις μεταλλάξεις υπεύθυνοι είναι:

- ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ
- Η ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ.
- Η ΤΥΧΗ

**Κληρονομούμενες βλάβες σε κρίσιμα γονίδια**

Σπάνια (5-10% των καρκίνων)

- Υψηλή πιθανότητα για καρκίνο
- Οικογένειες με πολλά περιστατικά
- Εκδήλωση σε νεαρή ηλικία

**35 κληρονομικά σύνδρομα καρκίνου**

**Κυρίαρχα αυτοσωμικά**

Αδενωματώδης πολυποδίαση, οικογενής (περιλαμβάνεται το σύνδρομο Gardner)

Σύνδρομο Gorlin (basal cell nevus syndrome)

Καρκίνος μαστού & ωοθηκών, οικογενής: BRCA1

Καρκίνος μαστού & ωοθηκών, οικογενής: BRCA2

Σύνδρομο Carney

Χόρδωμα, οικογενές

Σύνδρομο καρκίνου παχέος εντέρου, HNPCC (σύνδρομο

Lynch—περιλαμβάνεται το σύνδρομο Muir-Torre)

Σύνδρομο Cowden

Καρκίνος οισοφάγου με τύλωση

Καρκίνος στομάχου, οικογενής

Σύνδρομο Li Fraumeni  
Μελάνωμα, οικογενές, με ή χωρίς δυσπλαστικούς σπίλους  
Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία 1  
Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία 2  
Οστεοχονδρομάτωση, πολλαπλή (πολλαπλή εξόστωση)  
Οικογενές παραγαγγλίωμα  
Σύνδρομο Peutz-Jeghers  
Καρκίνος προστάτη  
Καρκίνος νεφρού, οικογενής  
Ρετινοβλάστωμα  
Οζώδης σκλήρυνση  
Σύνδρομο Von Hippel-Lindau  
Όγκος Wilm's

#### **Υποτελή αυτοσωμικά**

Ataxia telangiectasia  
Σύνδρομο Bloom  
Αναιμία Fanconi  
Σύνδρομο Rothmund-Thompson  
Σύνδρομο Werner  
Xeroderma pigmentosum

#### **Αμφίβολος τρόπος κληρονομίσης**

Καρκινοειδές, οικογενές  
Ασθένεια Hodgkin's, οικογενής  
Καρκίνος παγκρέατος, οικογενής  
Καρκίνωμα όρχεων, οικογενές

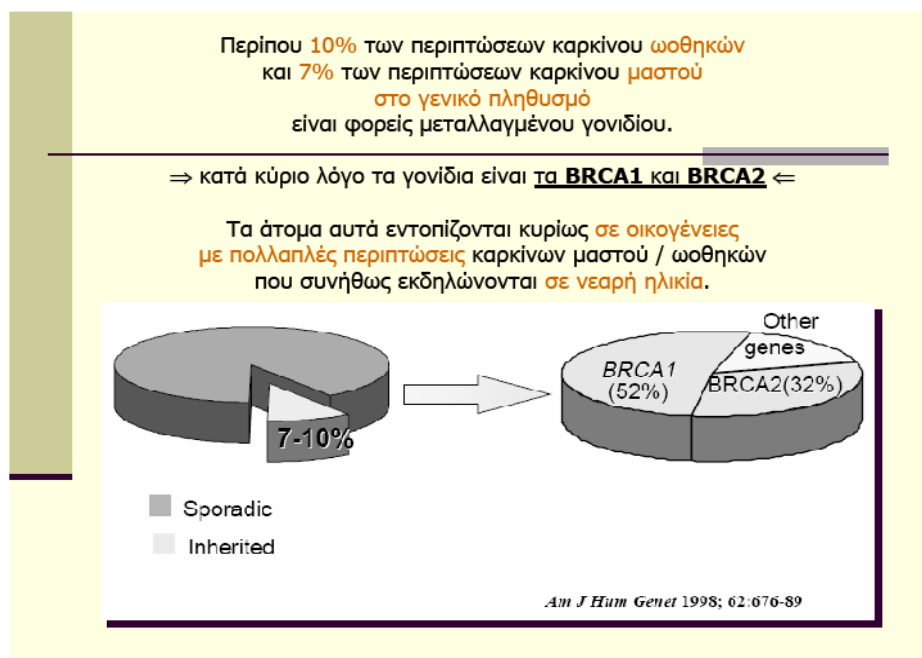
## **Ο ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΦΟΡΑ ΕΝΑ ΜΕΓΑΛΟ ΚΟΜΜΑΤΙ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ !**

### **Πώς εντοπίστηκε το γονίδιο προδιάθεσης σε καρκίνο μαστού – ωοθηκών BRCA1 (1994)**

Περίπου 10% των περιπτώσεων καρκίνου ωοθηκών και 7% των περιπτώσεων καρκίνου μαστού στο γενικό πληθυσμό είναι φορείς μεταλλαγμένου γονιδίου ⇒ κατά κύριο λόγο τα γονίδια είναι τα **BRCA1** και **BRCA2** ← Τα άτομα αυτά εντοπίζονται κυρίως σε οικογένειες με πολλαπλές περιπτώσεις καρκίνων μαστού / ωοθηκών που συνήθως εκδηλώνονται σε νεαρή ηλικία.

- Πολλά περιστατικά καρκίνων στην οικογένεια
- Εμφανίζονται περιστατικά σε >1 γενιά

- Νεαρή ηλικία εκδήλωσης
- Όγκοι που αναπτύσσονται ανεξάρτητα (π.χ., αμφοτερόπλευρος καρκίνος στο μαστό)
- Συσώρευση στην οικογένεια συγκεκριμένων τύπων καρκίνου (π.χ., μαστού, ωοθηκών, προστάτη)
- Ασυνήθιστη εκδήλωση (π.χ., καρκίνος μαστού σε άνδρα)
- Συγκεκριμένες εθνικές ομάδες (π.χ., Εβραίοι Ashkenazi)



## Ενδείξεις για κληρονομική προδιάθεση

### ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ

- Η μετάλλαξη αλλάζει μια γονιδιακή μορφή (αλληλόμορφο) σε μια άλλη
- Είναι η κύρια πηγή της γενετικής ποικιλότητας
- Αλλαγή στο DNA, που κληρονομείται
- Αποτέλεσμα της αλλαγής στην αλληλουχία των βάσεων του DNA – αλλαγή στον γενετικό κώδικα

- Πολλαπλές αιτίες: μεταλλαξιγόνα, λάθη στην αντιγραφή του DNA, ενσωμάτωση ξένων στοιχείων (transposons) στο χρωμόσωμα
- Πολλαπλές συνέπειες: Από καμία μέχρι θάνατο
- Μερικοί τύποι μεταλλάξεων μπορούν να διορθωθούν

**ΣΙΩΠΗΡΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ (Silent)** – αλλαγή κωδικονίου δεν συνεπάγεται αλλαγή αμινοξέος, π.χ. Phe UUU > UUC Phe

**ΠΑΡΑΝΟΗΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ (Missense)** – η αλλαγή κωδικονίου επιφέρει αλλαγή αμινοξέος διαφορετικές συνέπειες:  
 – **συντηρητική** αντικατάσταση αμινοξέος (συνώνυμη μετάλλαξη): αλλαγή σε χημικά παρόμοιο αμινοξύ, μικρότερη πιθανότητα αλλαγής της πρωτεϊνικής λειτουργίας, π.χ. Lys AAA > AGA Arg, Ser UCU > ACU Thr

– **μη συντηρητική** αντικατάσταση αμινοξέος: αλλαγή σε χημικά διάφορο αμινοξύ, πιο πιθανό να αλλάζει η πρωτεϊνική λειτουργία

**ΜΗ ΝΟΗΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ (Nonsense)** – κωδικόνιο αμινοξέος αλλάζει σε σήμα τερματισμού

**ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΑΛΛΑΓΗΣ ΠΛΑΙΣΙΟΥ ΑΝΑΓΝΩΣΗΣ**

**(Frameshift)** – προσθήκη ή απαλοιφή

βάσεων που δεν είναι πολλαπλάσιο του 3, κωδικοποίηση τελείως διαφορετικών αμινοξέων

**ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΘΕΣΗΣ ΣΥΡΡΑΦΗΣ (Splice-site)** – αλλαγή σήματος συρραφής εξωνίων,

παράλειψη εξωνίων ή προσθήκη ιντρονίων στην πρωτεΐνη

**ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ**

**Αποφυγή λαθών, π.χ.**

– διορθωτική δράση της **DNA πολυμεράσης, του ενζύμου που αντιγράφει το DNA**

– υπεροξειδική δισμουτάση, απομάκρυνση ελεύθερων ριζών

**Επιδιόρθωση της ζημιάς, π.χ.**

– Φωτοεπανενεργοποίηση, αναγέννηση πυριμιδινών παρουσία φωτός

– Αλκυλοτρανσφεράση,

- **Συστήματα επιδιόρθωσης βασισμένα στην ομολογία των βάσεων των 2 αλυσίδων του DNA (π.χ. mismatch repair, recombination repair, transcription-coupled repair, base excision repair)**

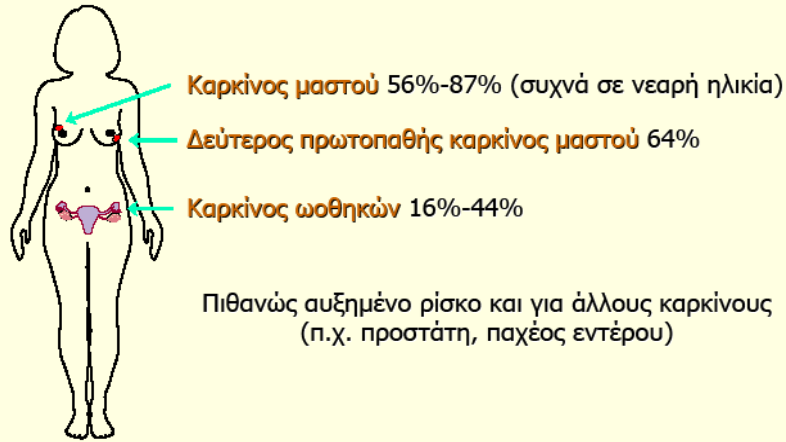
## **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ**

### **Ασθένειες που προκαλούνται από βλάβες σε γονίδια επιδιόρθωσης του DNA**

- **Xeroderma pigmentosum (XP)** = προδιάθεση σε καρκίνους δέρματος επαγόμενους από υπεριώδη ακτινοβολία
- **Ataxia telangiectasia (AT)** = πολλαπλά καρκινικά σύνδρομα, νευροεκφυλισμός, δυσλειτουργία ανοσοποιητικού, ραδιοευαισθησία, γονίδια *ATM*, *ATR*
- **Αναιμία Fanconi (FA)** = προδιάθεση σε οξεία μυελοειδή λευχαιμία και άλλους καρκίνους, γονίδια *Fanca*, *FancD*, κ.ά.
- **Σύνδρομο Bloom (BS)** = προδιάθεση σε καρκίνο, ανώμαλη ανάπτυξη, φωτοευαισθησία, δυσλειτουργία ανοσοποιητικού, γονίδιο *Blm*
- **Κληρονομικός μη-πολυποδιακός καρκίνος παχέος εντέρου (HNPCC)** = προδιάθεση σε καρκίνο παχέος εντέρου και ωοθηκών, γονίδια *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2*
- **Κληρονομικός καρκίνος μαστού-ωοθηκών** = προδιάθεση σε καρκίνο μαστού και ωοθηκών, γονίδια *BRCA1*, *BRCA2*



### **BRCA1-συσχετιζόμενοι καρκίνοι: Ισόβιο ρίσκο**



### **BRCA1-συσχετιζόμενοι καρκίνοι: Ισόβιο ρίσκο**

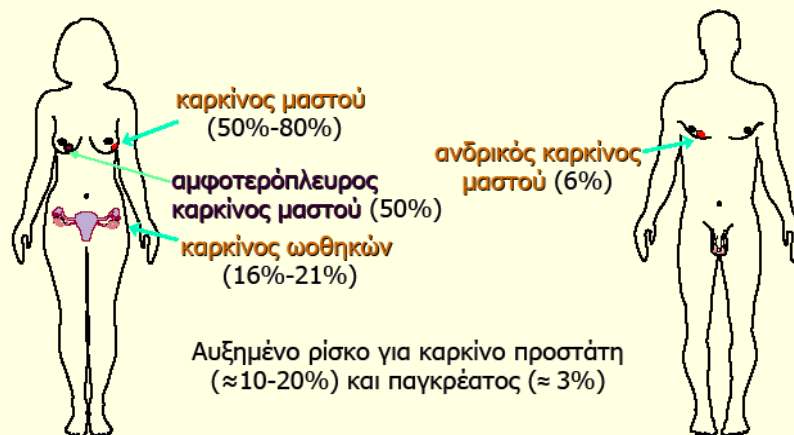
**Καρκίνος μαστού 56%-87%** (συχνά σε νεαρή ηλικία)

**Δεύτερος πρωτοπαθής καρκίνος μαστού 64%**

**Καρκίνος ωθηκών 16%-44%**

Πιθανώς αυξημένο ρίσκο για καρκίνο προστάτη, παχέος εντέρου

### **BRCA2-συσχετιζόμενοι καρκίνοι: Ισόβιο ρίσκο**



## ***BRCA2*-συσχετιζόμενοι καρκίνοι: Ισόβιο ρίσκο**

- Η γενετική ανάλυση για τα γονίδια *BRCA1* & *BRCA2* σε οικογένειες με ιστορικό καρκίνου μαστού/ωοθηκών ξεκίνησε το 1995-1996 σε ερευνητικά πλαίσια.
- Από το 2000 προσφέρεται ως εξέταση ρουτίνας σχεδόν σε όλες τις χώρες της Ευρώπης, την Αμερική, τον Καναδά, την Αυστραλία και το Ισραήλ.
- Ο γενετικός έλεγχος εκτιμάται ότι μπορεί να σώσει χιλιάδες ζωές.

## **Κληρονομικός καρκίνος μαστού-ωοθηκών:**

**Η γενετική ανάλυση των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2* για την εύρεση μεταλλάξεων που προδιαθέτουν για καρκίνο μαστού-ωοθηκών δεν είναι μια εύκολη υπόθεση !**

Το ποσοστό των οικογενειών υψηλού κινδύνου με καρκίνο μαστού ή/και ωοθηκών που αποδίδεται σε μεταλλάξεις του *BRCA1* και 2 διαφέρει πολύ από τον ένα πληθυσμό στον άλλο.

Ρωσία: 79% 5382insC *BRCA1*

Ισραήλ: 47% 5382insC, 185delAG *BRCA1*

Ιταλία: 29% διάσπαρτες/μοναδικές μεταλλάξεις

Αγγλία, Γαλλία, Σκανδιναβία, Ουγγαρία, Ολλανδία, Βέλγιο,

Γερμανία, Ιαπωνία ~20-25%

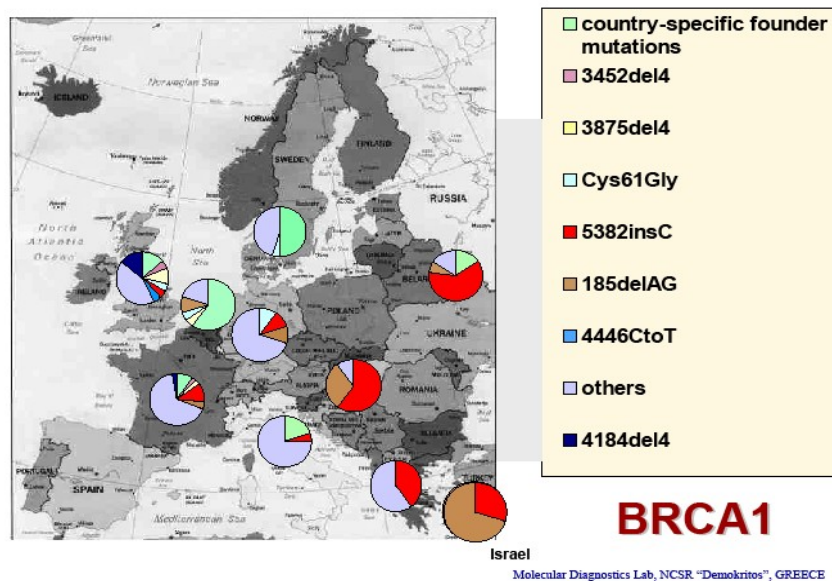
Ισλανδία 100% 999del5 *BRCA2*

Ισραήλ 100% 6174delT *BRCA2*

## ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ *BRCA1* & 2

Οι διαγνωστικές μέθοδοι σχεδιάζονται ανάλογα με τον πληθυσμό

Διαφορετικές μεταλλάξεις εντοπίζονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς



### Συνοπτικά αποτελέσματα της μελέτης στον Ελληνικό Πληθυσμό

1. Ερευνητικά οφέλη
2. Κοινωνικά (Πρακτικά) οφέλη

- Γιατί να γίνει η γενετική ανάλυση σε οικογένειες υψηλού κινδύνου;

#### 1. Ερευνητικά οφέλη

- Καθορισμός του ιδιαίτερου προφίλ μεταλλάξεων για τον ελληνικό πληθυσμό.
- Συσχέτιση μεμονωμένων μεταλλάξεων με τις επιπτώσεις για τους φορείς τους.

- Νέα δεδομένα ενδεχομένως να βοηθήσουν στη γενικότερη διασαφήνιση των μηχανισμών καρκινογένεσης.
- Μελέτη των επιπτώσεων μεμονωμένων μεταλλάξεων στη γονιδιακή/πρωτεϊνική λειτουργία.

## 2. Κοινωνικά (Πρακτικά) οφέλη

- Φορείς: Συγκεκριμενοποίηση του παράγοντα κινδύνου (=ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ)
  - Κίνητρο για αλλαγή συμπεριφοράς
  - Λήψη προληπτικών μέτρων
- Σε οικογένεια που βρίσκεται ότι φέρει μετάλλαξη, τα μισά μέλη της (50%) θεωρητικά δεν θα την έχουν κληρονομήσει

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ

ΑΓΧΟΣ

ΤΑΚΤΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Διαφορά γενετικής ανάλυσης από άλλες ιατρικές εξετάσεις **Αφορά ολόκληρη την οικογένεια ! Λήψη οικογενειακού ιστορικού - ΙΔΙΑΙΤΕΡΗ ΣΗΜΑΣΙΑ -**

Απαραίτητη η λήψη οικογενειακού ιστορικού **των τριών τελευταίων γενεών**

Συμπλήρωση ερωτηματολογίου σχετικά με την καταγωγή, φυσικές δραστηριότητες,

διατροφικές συνήθειες, το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς

Πλήρη κλινικο-παθολογικά δεδομένα

π.χ. Φορείς *BRCA1* εμφανίζουν αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων, ενώ Φορείς *BRCA2* εμφανίζουν θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων

Η παθογόνος μετάλλαξη μπορεί να κληρονομηθεί **εξ' ίσου από τον πατέρα και τη μητέρα**

Οι άρρενες φορείς στο *BRCA1* συνήθως δεν αναπτύσσουν τη νόσο

Οι γυναίκες φορείς μεταλλάξεων **στο *BRCA1*** αναπτύσσουν τη νόσο **πολύ νωρίτερα** από τις φορείς στο *BRCA2*

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

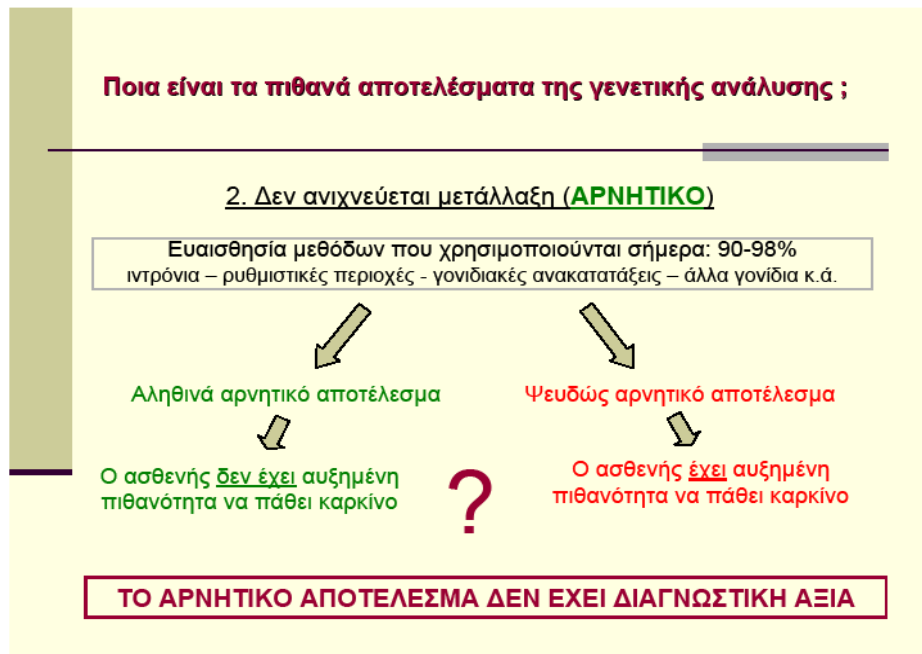
1. Αίμα από τον ασθενή
  2. Απομόνωση γονιδιωματικού DNA
  3. Ενίσχυση των κατάλληλων περιοχών των γονιδίων BRCA1/2 με PCR
  4. DNA sequencing
- BRCA1 Breast Cancer**  
**P53 Tumor Suppressor protein**

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ποια είναι τα πιθανά αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης ;

1. Εύρεση μετάλλαξης (ΘΕΤΙΚΟ)
2. Δεν ανιχνεύεται μετάλλαξη (ΑΡΝΗΤΙΚΟ)
3. Εύρεση γενετικής αλλαγής άγνωστης σημασίας (?)

Ποια είναι τα πιθανά αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης ;



2. Δεν ανιχνεύεται μετάλλαξη (ΑΡΝΗΤΙΚΟ)

Ευαισθησία μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα: 90-98%  
ιντρόνια – ρυθμιστικές περιοχές - γονιδιακές ανακατατάξεις –  
άλλα γονίδια κ.ά.

Αληθινά αρνητικό αποτέλεσμα.

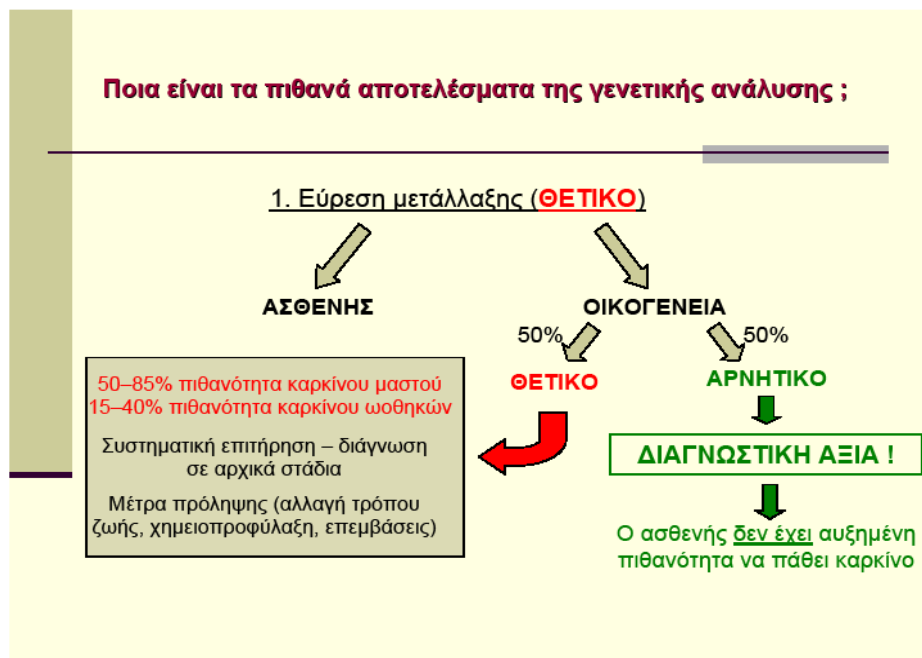
Ο ασθενής δεν έχει αυξημένη πιθανότητα να πάθει καρκίνο

Ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα

Ο ασθενής έχει αυξημένη πιθανότητα να πάθει καρκίνο

**ΤΟ ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ**

**Ποια είναι τα πιθανά αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης ;**



**1. Εύρεση μετάλλαξης (ΘΕΤΙΚΟ)**

**ΑΣΘΕΝΗΣ**

50–85% πιθανότητα καρκίνου μαστού

15–40% πιθανότητα καρκίνου ωοθηκών

Συστηματική επιτήρηση – διάγνωση σε αρχικά στάδια

Μέτρα πρόληψης (αλλαγή τρόπου ζωής, χημειοπροφύλαξη, επεμβάσεις)

**ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ**

**50%ΘΕΤΙΚΟ**

**50%ΑΡΝΗΤΙΚΟ**

**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ !**

Ο ασθενής **δεν έχει** αυξημένη πιθανότητα να πάθει καρκίνο .

**Ποια είναι τα πιθανά αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης ;**

3. Εύρεση γενετικής αλλαγής άγνωστης σημασίας (?)

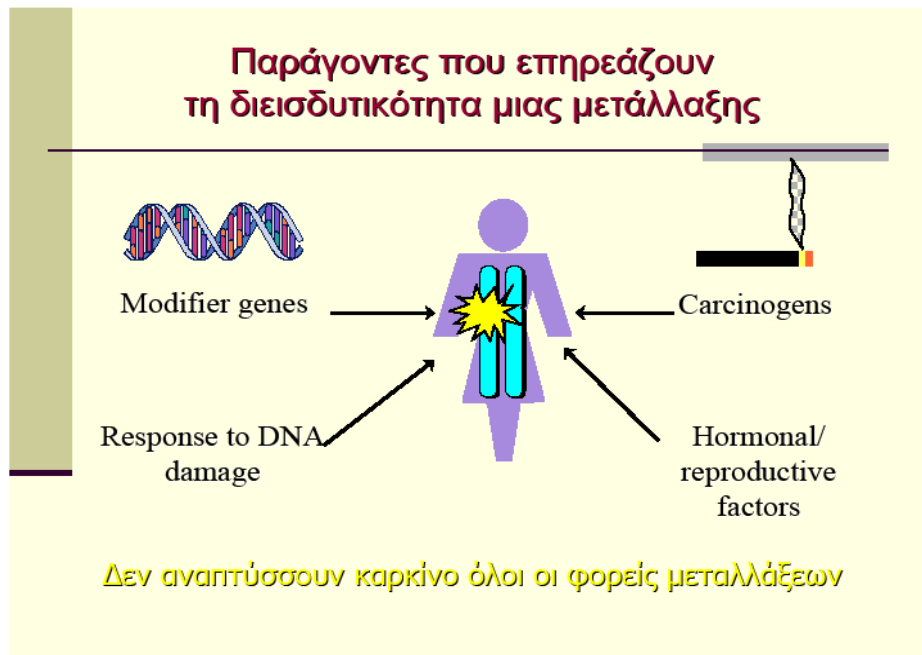
Συμβαίνει στο 15% των περιπτώσεων

Συλλογή περισσότερων δεδομένων:

- Μελέτες συσχέτισης της αλλαγής με τα άρρωστα ή τα υγιή μέλη της οικογένειας
- Έρευνα – δομικές & λειτουργικές μελέτες

Ο ασθενής παραμένει στην κατηγορία υψηλού κινδύνου μέχρι να υπάρξουν νεότερα δεδομένα.

**Παράγοντες που επηρεάζουν τη διεισδυτικότητα μιας μετάλλαξης**

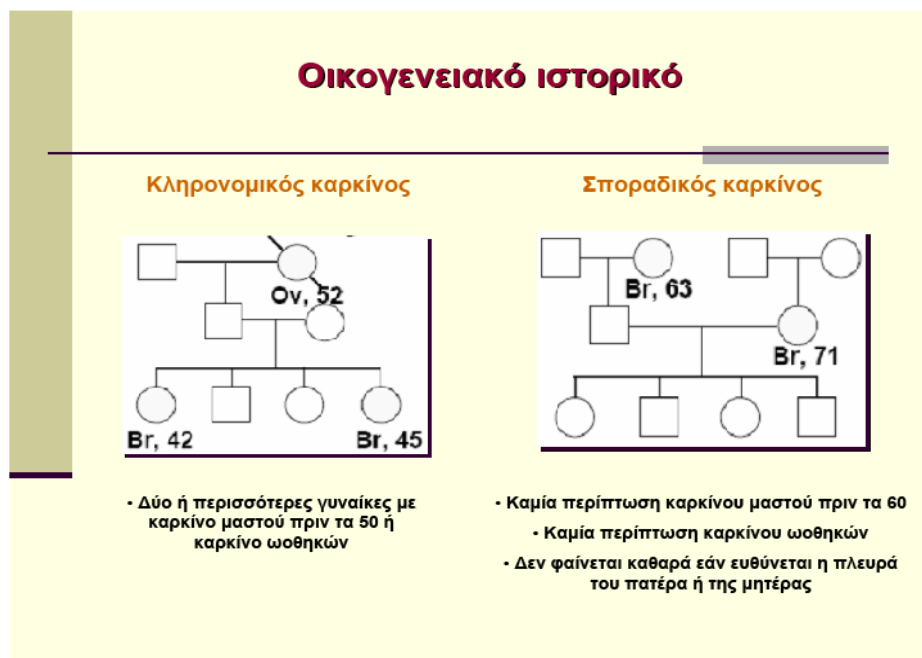


Τροποποιητής Γονιδίων, Καρκινογόνα (Τσιγάρο), Ορμονικοί/Αναπαραγωγικοί παράγοντες, Ανταπόκριση στην καταστροφή του DNA

**Δεν αναπτύσσουν καρκίνο όλοι οι φορείς μεταλλάξεων**

## Ποιος θα απευθυνθεί σε εργαστήριο για γενετικό έλεγχο BRCA1-2 ;

- Άτομο με προσωπικό ιστορικό καρκίνου μαστού ή/και ωοθηκών
- Άτομο με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού ή/και ωοθηκών (συνήθως στενοί συγγενείς έχουν νοσήσει)
- Άτομο που έχει ήδη βρεθεί μετάλλαξη σε άλλο μέλος της οικογένειας



### Κληρονομικός καρκίνος

- Δύο ή περισσότερες γυναίκες με καρκίνο μαστού πριν τα 50 ή καρκίνο ωοθηκών.

### Σποραδικός καρκίνος

- Καμία περίπτωση καρκίνου μαστού πριν τα 60
- Καμία περίπτωση καρκίνου ωοθηκών.
- Δεν φαίνεται καθαρά εάν ευθύνεται η πλευρά του πατέρα ή της μητέρας.



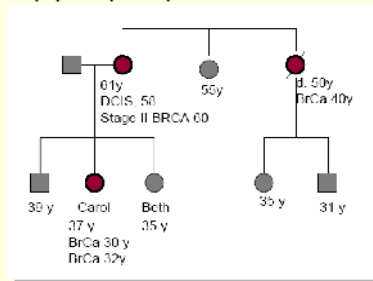
## Οικογενειακό ιστορικό- Εσφαλμένες αντιλήψεις

- ‘Ο καρκίνος μαστού από την πλευρά του πατέρα δεν μετράει’.
- Οι μισές γυναίκες που φέρουν παθογόνο μετάλλαξη την έχουν κληρονομήσει από τον πατέρα τους.
- ‘Ο καρκίνος ωοθηκών στην οικογένεια δεν σημαίνει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού’.
- Ο καρκίνος ωοθηκών είναι σημαντική ένδειξη για προδιάθεση σε καρκίνο μαστού.
- ‘Το πιο σημαντικό στο οικογενειακό ιστορικό είναι ο αριθμός των γυναικών με καρκίνο μαστού’.
- Η ηλικία εκδήλωσης του καρκίνου μαστού είναι πολύ πιο σημαντική ένδειξη από τον αριθμό των περιστατικών όσον αφορά την προδιάθεση της οικογένειας.

### Στρατηγική γενετικής ανάλυσης

• Η πλήρης ανάλυση πρέπει να γίνει στο άτομο που είναι πιο πιθανό να φέρει μετάλλαξη !!!

- ήδη εμφάνισε καρκίνο μαστού ή/και ωοθηκών
- εμφάνισε τον καρκίνο μαστού ή/και ωοθηκών στη μικρότερη ηλικία
- αμφοτερόπλευρη εκδήλωση



• Το πιο κατάλληλο άτομο δεν είναι πάντα διαθέσιμο !

### Στρατηγική γενετικής ανάλυσης

Η πλήρης ανάλυση πρέπει να γίνει στο άτομο που είναι πιο πιθανό να φέρει μετάλλαξη !!!

- ήδη εμφάνισε καρκίνο μαστού ή/και ωοθηκών
- εμφάνισε τον καρκίνο μαστού ή/και ωοθηκών στη μικρότερη ηλικία

- αμφοτερόπλευρη εκδήλωση
- Το πιο κατάλληλο άτομο δεν είναι πάντα διαθέσιμο !

Το αρνητικό αποτέλεσμα δεν έχει διαγνωστική αξία.

Το αρνητικό αποτέλεσμα έχει διαγνωστική αξία.

ΜΟΝΟ όταν έχει προηγουμένως βρεθεί μετάλλαξη στην οικογένεια.

**Στρατηγική γενετικής ανάλυσης** Τι γίνεται αν δεν βρεθεί μετάλλαξη; (ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ)

Η αποτίμηση του αποτελέσματος θέλει ιδιαίτερη προσοχή

- Εάν δεν βρέθηκε μετάλλαξη στην οικογένεια:
- Η μετάλλαξη υπάρχει, αλλά βρίσκεται σε περιοχή έξω από τα διαγνωστικά όρια του τεστ.
- Ευθύνεται άλλο γονίδιο για τον καρκίνο στη συγκεκριμένη οικογένεια.
- Ο καρκίνος στην οικογένεια έχει μη κληρονομικά αίτια.
- Ελέγχθηκε λάθος άτομο.

**Στρατηγική γενετικής ανάλυσης**

- Τι γίνεται αν δεν βρεθεί μετάλλαξη; (ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ)

- Γνωρίζουμε ήδη ότι στην οικογένεια έχει βρεθεί συγκεκριμένη μετάλλαξη:
  - Υπάρχει βεβαιότητα ότι το συγκεκριμένο άτομο δεν έχει κληρονομήσει τη μετάλλαξη.
- ΠΡΟΣΟΧΗ: Δεν αποκλείεται να νοσήσει το άτομο αυτό – έχει τις ίδιες πιθανότητες με τον γενικό πληθυσμό – συνιστάται η επητήρηση που ισχύει για όλους!