

Μοριακή, Βιοχημική και Κυτταρική Βάση Γενετικών Νοσημάτων

Καλλιόπη Γκούσκου

Επίκουρη Καθηγήτρια
Βιολογίας-Γενετικής
Εργαστηρίου Βιολογίας
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
(gkouskoukal@med.uoa.gr)



National and Kapodistrian
UNIVERSITY OF ATHENS

Στόχοι του μαθήματος

- **Κατανόηση της παθολογίας γενετικών νοσημάτων**

1. Ταξινόμηση πρωτεϊνών

α) ιδιοσυστατικές

β) ιστοειδικές

2. Κατανόηση της σπουδαιότητας ταξινόμησης της πρωτεΐνης σε σχέση με τον φαινότυπο του νοσήματος

3. Κατανόηση της σπουδαιότητας του πλεονασμού

4. Κατανόηση της έννοιας εναπομένουσας λειτουργίας (παραδείγματα)

- **Κατανόηση κατηγοριών Γενετικών Νοσημάτων**

1. Ενζυμοπάθειες (πχ Φαινυλκετονουρία)

2. Πρωτεϊνικοί υποδοχείς - Βλάβες (πχ Οικογενής υπερχοληστερολαιμία)

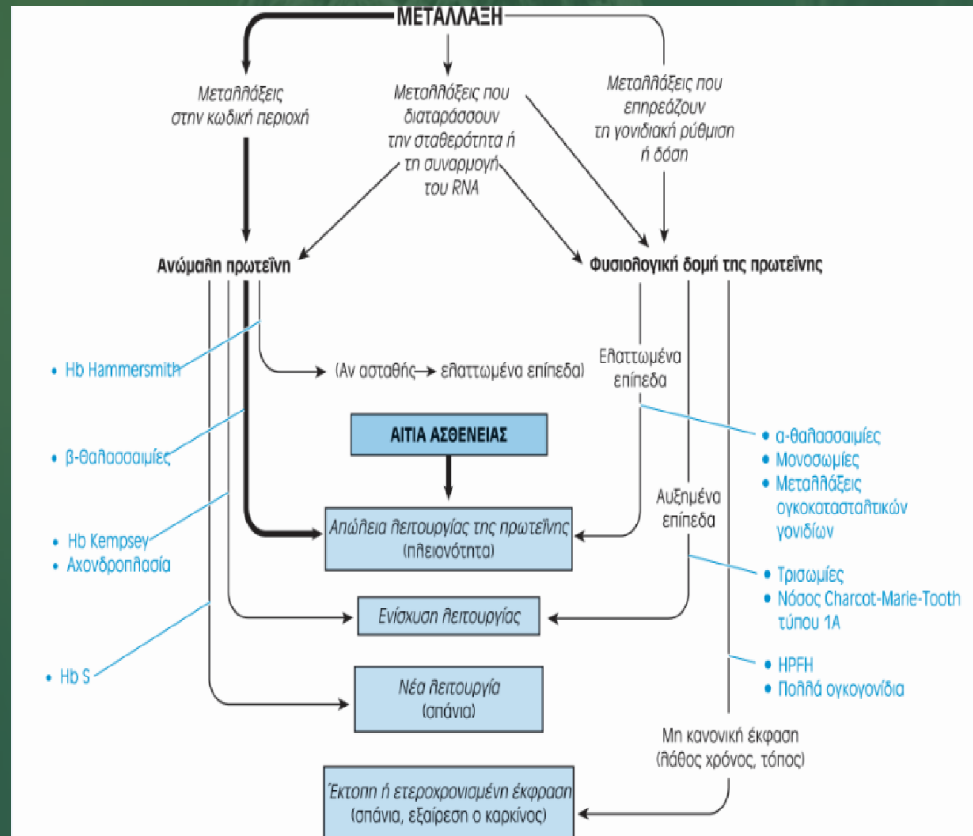
3. Βλάβες διαμεμβρανικής μεταφοράς (π.χ Ινοκυστική νόσος)

4. Διαταραχές δομικών πρωτεϊνών (π.χ μυϊκή δυστροφία Duchenne)

5. Νευροεκφυλιστικές νόσοι (Νόσος Alzheimer)

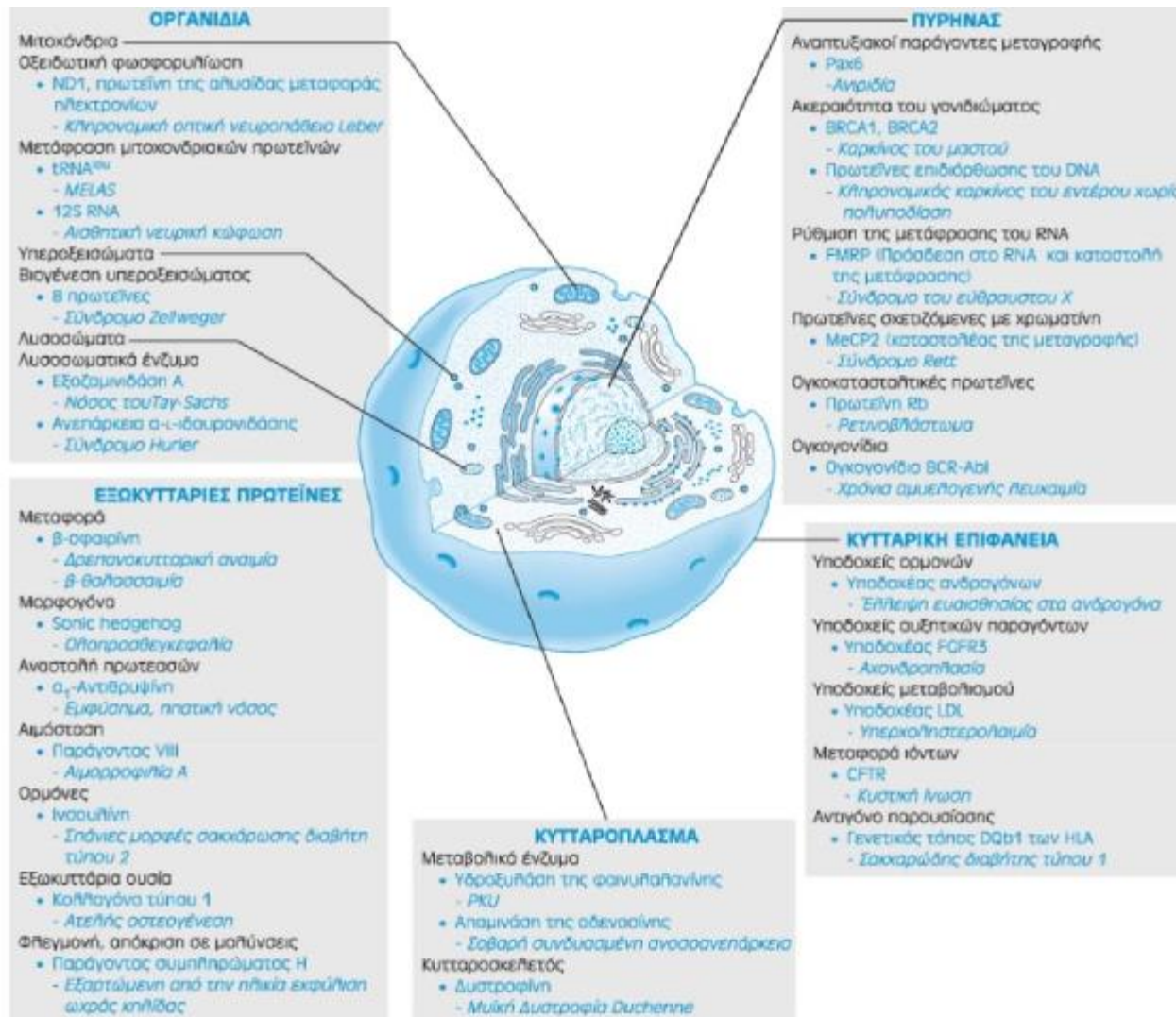
6. Νοσήματα που σχετίζονται με το μιτοχονδριακό DNA

ΓΕΝΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΜΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ



ΕΩΣ ΣΗΜΕΡΑ ΕΧΟΥΝ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΘΕΙ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ
1900 ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΝΟΣΟΙ ΕΝΩ
ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ 2800 ΠΙΘΑΝΟΛΟΓΟΥΜΕΝΕΣ
ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

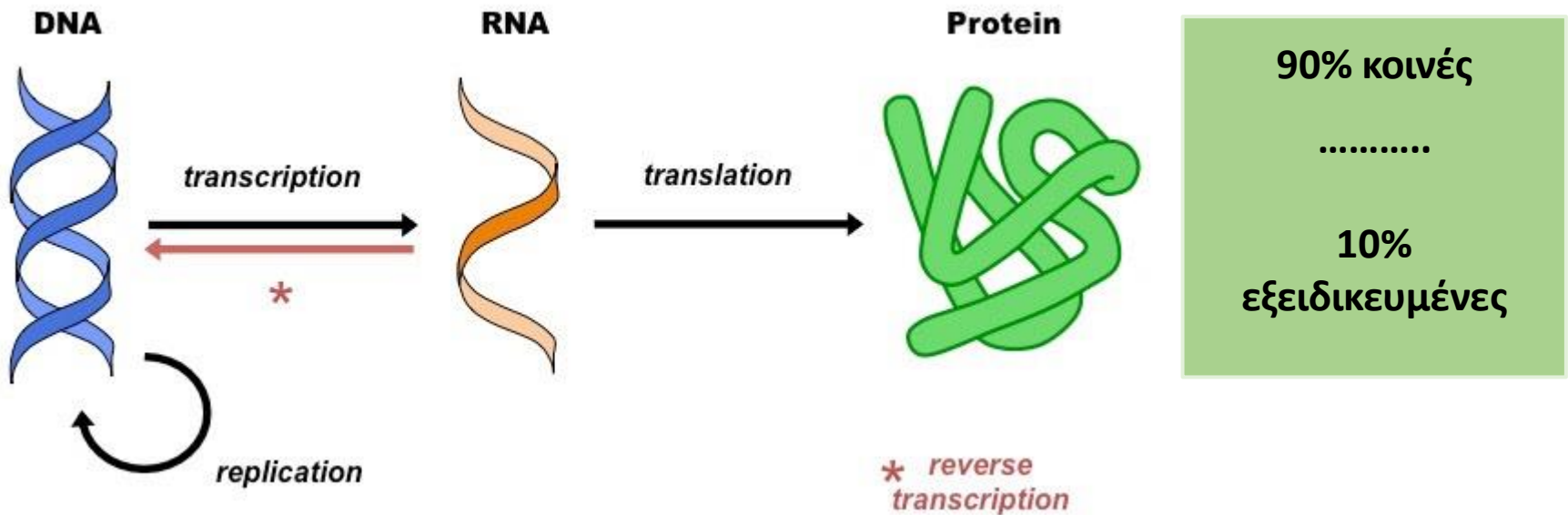
Παραδείγματα μονογονιδιακών νοσημάτων στα οποία «πλήττεται» μια μόνο πρωτεΐνη



Ταξινόμηση πρωτεϊνών

- Πρωτεΐνες γενικών καθηκόντων (ιδιοσυστατικές πρωτεΐνες)
 - Παρούσες σε όλα τα κύτταρα
 - Έχουν βασικό ρόλο στη διατήρηση κυτταρικής δομής
- Πρωτεΐνες ιστοειδικές ή εξειδικευμένες
 - Παράγονται σε έναν ή λίγους κυτταρικούς τύπους και επιτελούν εξειδικευμένες λειτουργίες

Ταξινόμηση πρωτεϊνών





Μπορούμε γνωρίζοντας το σημείο που εκφράζεται μια πρωτεΐνη να προβλέψουμε το όργανο που προσβάλλεται από το νόσημα;

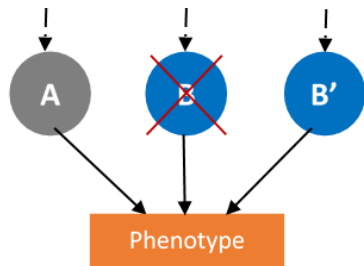
Σχέση μεταξύ σημείου έκφρασης πρωτεΐνης και σημείου που προσβάλλεται από το νόσημα

- Μεταλλαγές σε ιστοειδική πρωτεΐνη προκαλούν συχνά νοσήματα που περιορίζονται στο συγκεκριμένο ιστό (αν και μπορεί να έχουν δευτερογενείς επιδράσεις σε άλλους ιστούς).
- Μεταλλάγες σε πρωτεΐνες γενικών καθηκόντων παρά το ότι εκφράζονται σε όλους ή τους περισσότερους ιστούς σπάνια εμφανίζουν διαταραχές σε όλους τους ιστούς (λόγω **γενετικού πλεονασμού**).

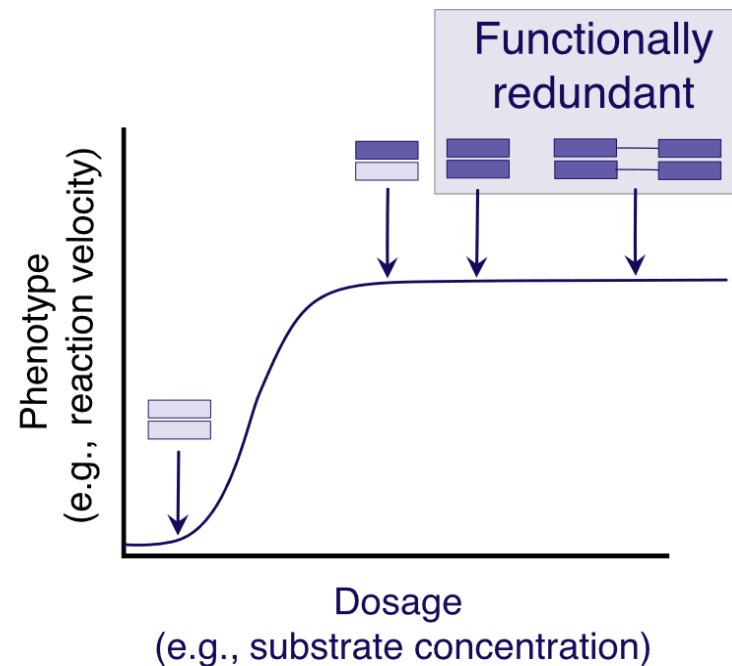
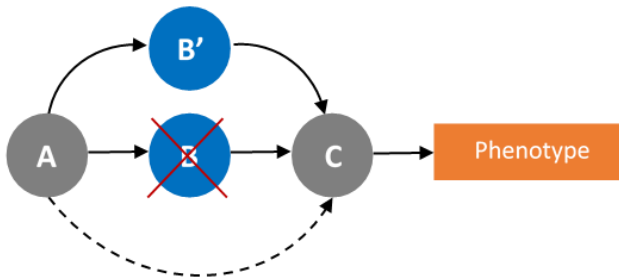
Γενετικός πλεονασμός

Γονίδια με αλληλεπικαλυπτόμενες βιολογικές δράσεις, εκφράζονται στον ίδιο ιστό και μειώνουν (ή αναπληρώνουν) τις επιπτώσεις των μεταλλαγών απώλειας λειτουργίας.

Cross-pathway
redundancy



Intra-pathway
redundancy



Σχέση μεταξύ σημείου έκφρασης πρωτεΐνης και σημείου που προσβάλλεται από το νόσημα

- Μεταλλαγές σε γονίδιο που οδηγεί στην έκφραση ιστοειδικής πρωτεΐνη προκαλούν συχνά νοσήματα που περιορίζονται στον συγκεκριμένο ιστό (αν και μπορεί να έχουν δευτερογενείς επιδράσεις σε άλλους ιστούς)

- Υπάρχουν εξαιρέσεις;



Μεταλλαγές σε γονίδιο που οδηγεί στην έκφραση ιστοειδικής πρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες σε κύτταρα/όργανα που δεν την εκφράζουν ενώ ο ιστός που την εκφράζει να μην εμφανίζει διαταραχές

Π.χ. **Φαινυλκετονουρία ή ΦΚΟ, (αγγλικά: phenylketonuria ,PKU)**

Φαινυλκετονουρία

- Αυτοσωμική υπολειπομένη διαταραχή
- Βλάβη στον καταβολισμό της φαινυλαλανίνης λόγω μεταλλάγων στο γονίδιο που κωδικοποιεί την υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης
- Συσσώρευση φαινυλαλανίνης σε σωματικά υγρά (ένα μικρό ποσοστό μεταβολίζεται σε εναλλακτικές οδούς παράγοντας φαινυλοπυροσταφυλικό οξύ στο οποίο οφείλεται η ονομασία της ασθένειας)
- Καταστροφή του ΚΝΣ σε παιδική ηλικία
- Βαριά νοητική υστέρηση

• :

Φαινυλκετονουρία

Η πρώτη ασθένεια για την οποία **δόθηκε βιοχημική εξήγηση** για τη σοβαρή διανοητική αναπηρία.

Η πρώτη ασθένεια στην οποία **μια θεωρητικά απλή**, αν και επαχθής στην καθημερινή πράξη, **θεραπεία** (που βασίζεται σε εξατομικευμένη διατροφή) είναι αρκετή για την πρόληψη

Η πρώτη ασθένεια για την οποία μια αξιόπιστη και φθηνή μέθοδος αναπτύχθηκε (**νεογνικός προσυμπτωματικός έλεγχος**). Με τη μέθοδο αυτή, ασθενείς με την πάθηση θα μπορούσαν να εντοπιστούν έγκαιρα και να αποτραπεί η ανάπτυξη της ασθένειας.

• :

Συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου στα γενετικά νοσήματα

- **Ετερογένεια αλληλόμορφου** (η ύπαρξη περισσότερων του ενός αλληλομόρφου για ένα γενετικό τόπο)

Ενδιάμεση Φαινυλκετονουρία

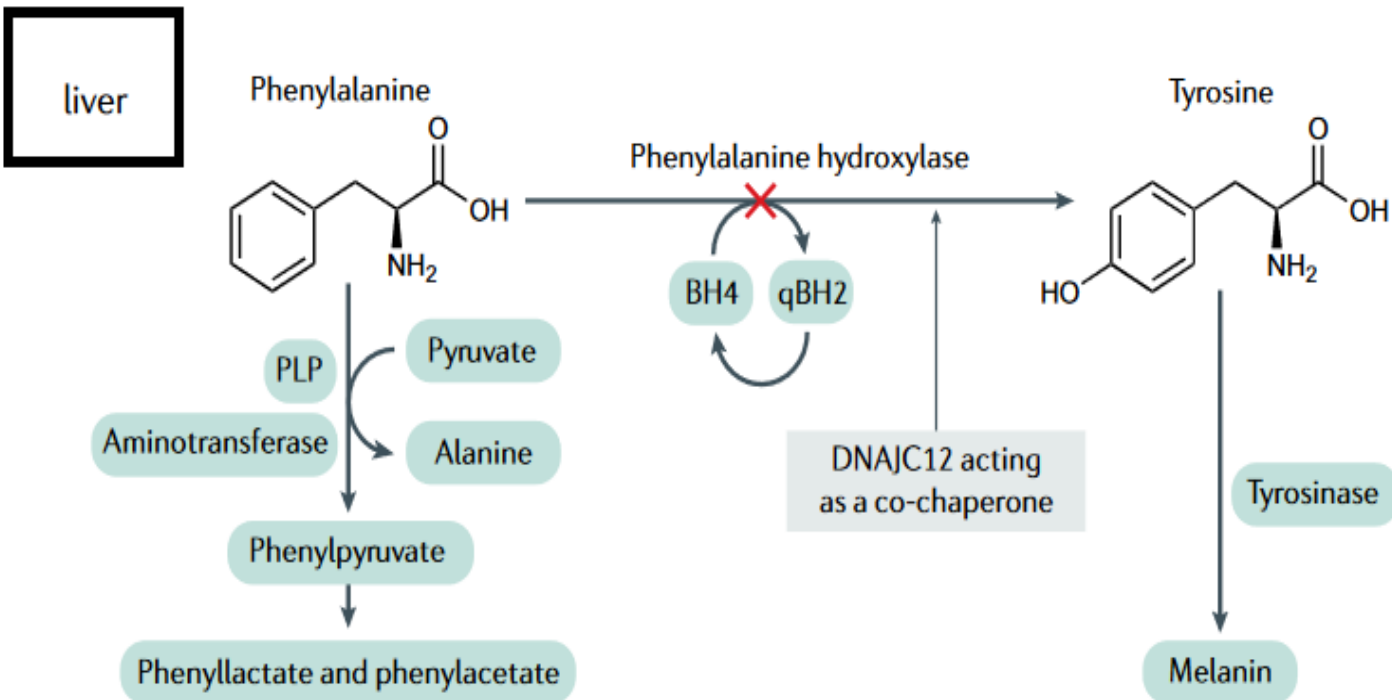


Το ένζυμο που προκύπτει έχει **εναπομένουσα λειτουργία**

Ο γενετικός τόπος που είναι υπεύθυνος για τη σύνθεση της υδροξυλάσης της φαινυλαλάνινης έχει μεγάλο βαθμό ετερογένειας αλληλομόρφου με πάνω από 400 μεταλλάγες ταυτοποιημένες.

Συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου στα γενετικά νοσήματα

- **Ετερογένεια γενετικού τύπου** (η σχέση περισσότερων του ενός γενετικών τόπων για ένα κλινικό φαινότυπο)

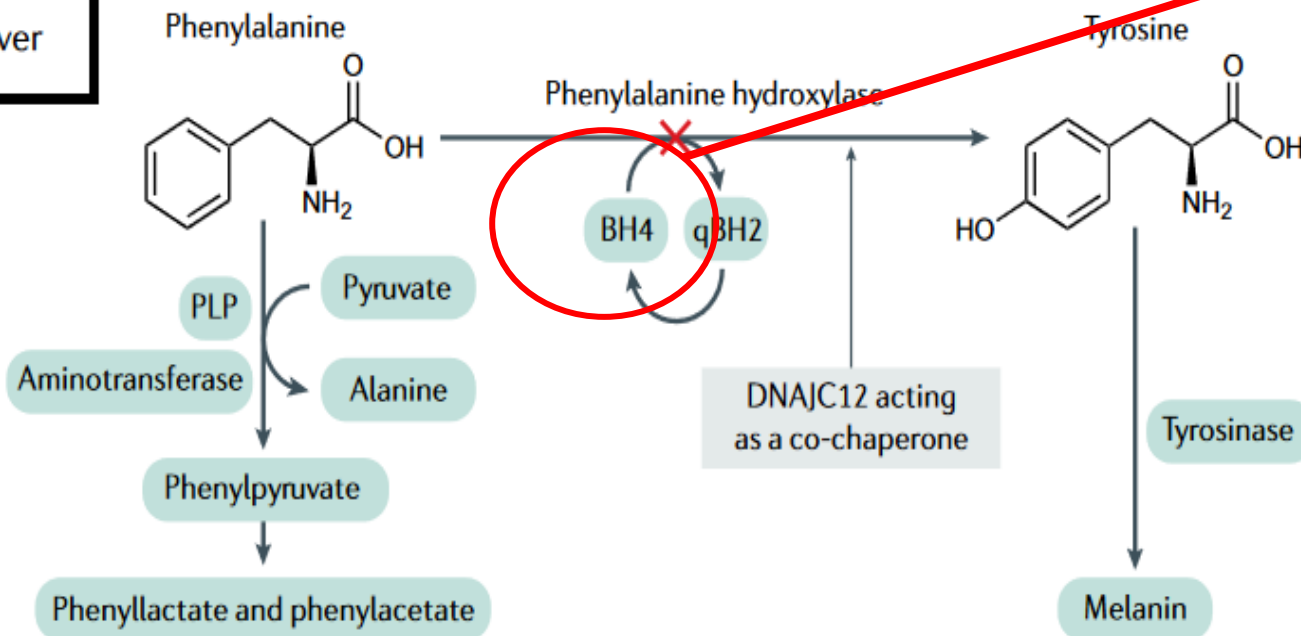


πχ ανωμαλίες στον μεταβολισμό της Τετραϋδροβιοπτερίνης

Συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου στα γενετικά νοσήματα

- Ετερογένεια γενετικού τύπου (η σχέση περισσότερων του ενός γενετικών τόπων για ένα κλινικό φαινότυπο)**

liver

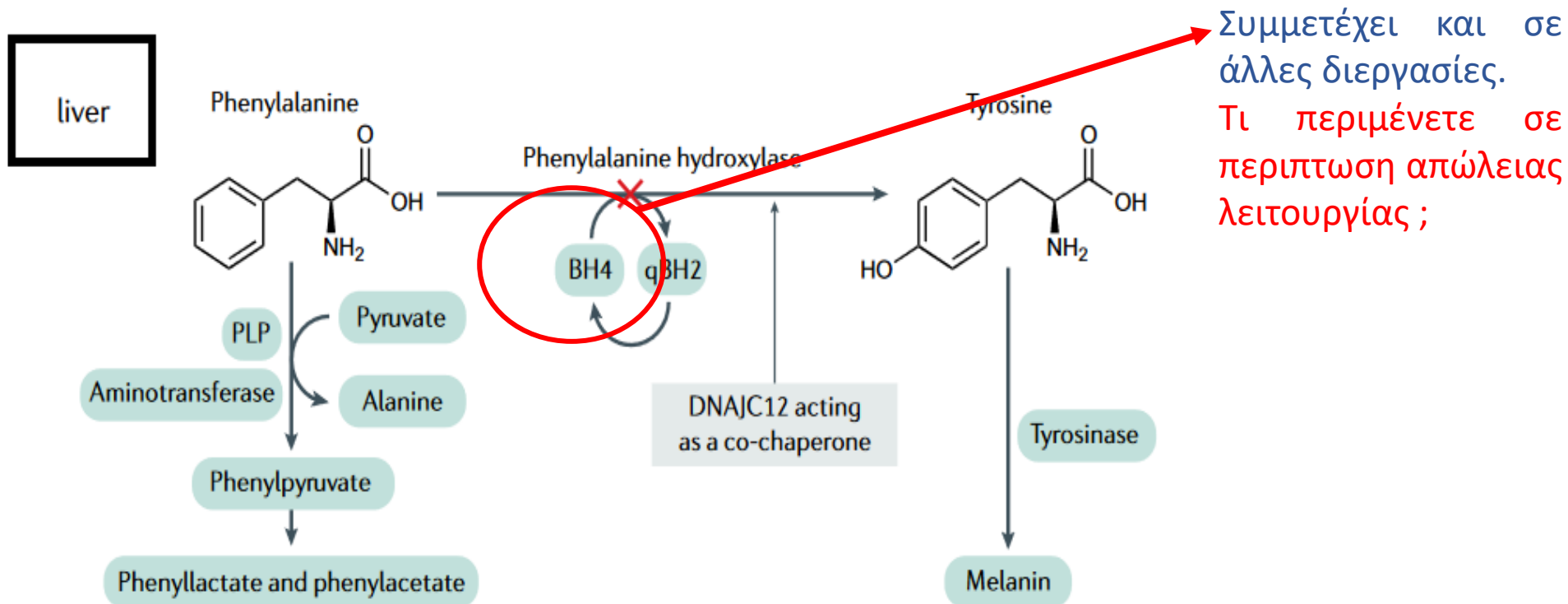


Συμμετέχει και σε άλλες διεργασίες. Τι περιμένετε σε περίπτωση απώλειας λειτουργίας;

πχ ανωμαλίες στον μεταβολισμό της Τετραϋδροβιοπτερίνης

Συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου στα γενετικά νοσήματα

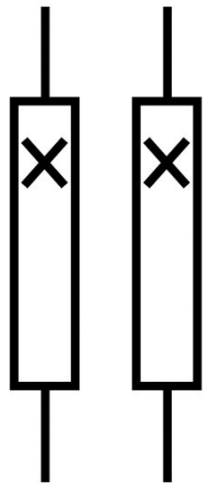
- Ετερογένεια γενετικού τύπου** (η σχέση περισσότερων του ενός γενετικών τύπων για ένα κλινικό φαινότυπο)



Είναι αποτελεσματική η διαίτα σε άτομα που εμφανίζουν ανεπάρκεια στην Τετραϋδροβιοπτερίνης;

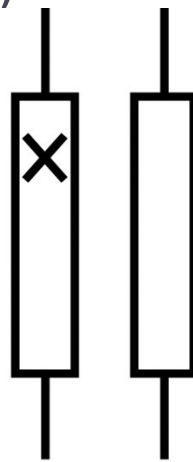
Συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου στα γενετικά νοσήματα

- **Ετερογένεια αλληλομόρφου και γενετικού τύπου.**
 - Ο γενετικός τύπος της υδροξυλάσης της φαινυλαανίνης (ΡΗΑ) έχει μεγάλο βαθμό ετερογένειας αλληλομόρφου με πάνω από 400 μεταλλαγές ταυτοποιημένες.
 - Σύνθετοι ετεροζυγώτες (2 διαφορετικά αλληλόμορφα το νόσημα).

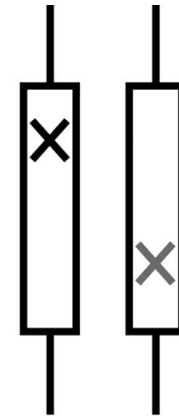


Homozygous

το νόσημα).



Heterozygous



**Compound
Heterozygous**

Συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου στα γενετικά νοσήματα

- **Κλινική και φαινοτυπική ετερογένεια** (Η συσχέτιση περισσότερων του ενός φαινοτύπου με μεταλλαγές σε ένα συγκεκριμένο γενετικό τόπο)

Φαινυλκετουρία
Πλήρης απώλεια
της ενεργότητας
της PAH (>1%)

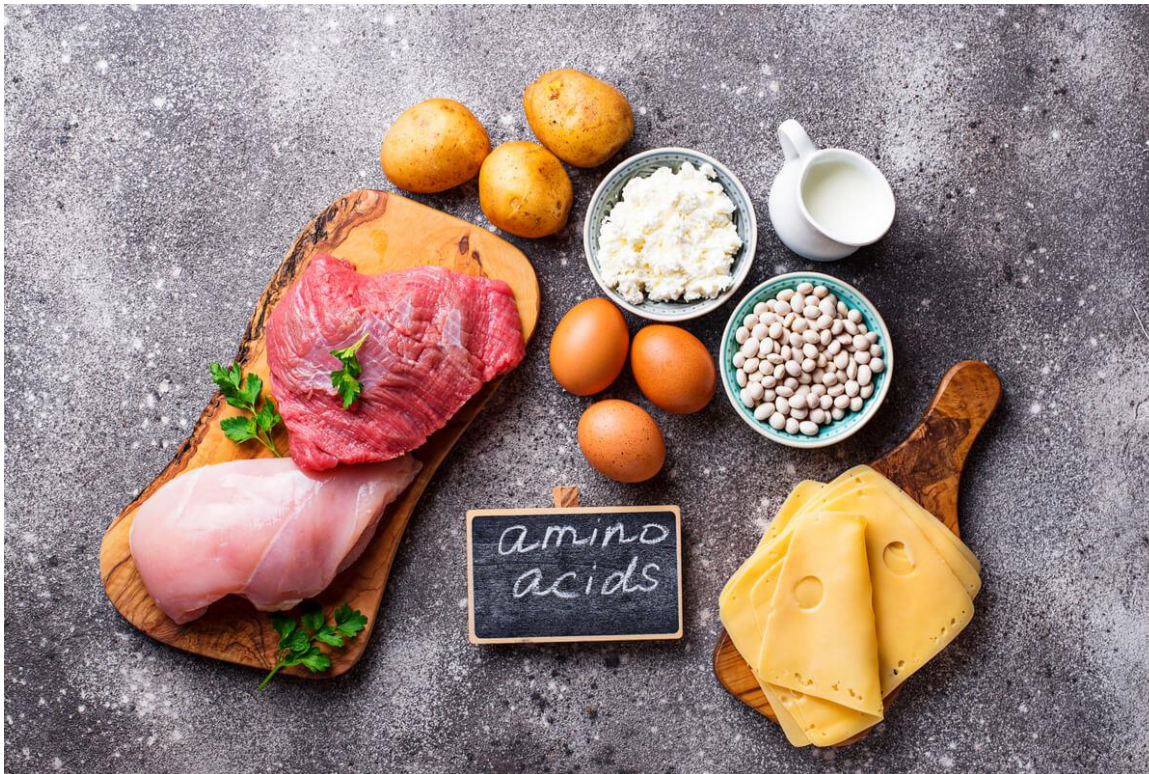
Ενδιάμεση
Φαινυλκετουρία
PAH με ενδιάμεση
ενεργότητα

Υπερφαινυλαλανι-
ναιμία χωρίς
Φαινυλκετουρία
(ήπια)

Συσχέτιση γονοτύπου – φαινοτύπου στα γενετικά νοσήματα

- **Ετερογένεια αλληλόμορφου** (η ύπαρξη περισσότερων του ενός αλληλομόρφου για ένα γενετικό τόπο)
- **Ετερογένεια γενετικού τοπου** (η σχέση περισσότερων του ενός γενετικών τόπων για ένα κλινικό φαινότυπο)
- **Κλινική και φαινοτυπική ετερογένεια** (Η συσχέτιση περισσότερων του ενός φαινοτύπου με μεταλλαγές σε ένα συγκεκριμένο γενετικό τόπο)
- **Περιβάλλον**
- **Τροποποιητικά γονίδια** (φαινοτυπική ποικιλομορφία για ένα συγκεκριμένο γονότυπο)

Μητρική Φαινυλκετονούρια



Οι απόγονοι είναι όλοι ετεροζυγώτες...

Η διαχείριση της PKU αποτελεί **πρότυπο** για πολλά μεταβολικά νοσήματα οι επιπτώσεις των οποίων μπορεί να περιοριστούν μέσω παρεμπόδισης του υπόστρωματος ενός ενζύμου ή του υποστρώματος.

Οι ασθένειες που ανήκουν σε αυτή τη κατηγορία καλούνται **ενζυμοπάθειες**

Γενικά χαρακτηριστικά ενζυμοπαθειών

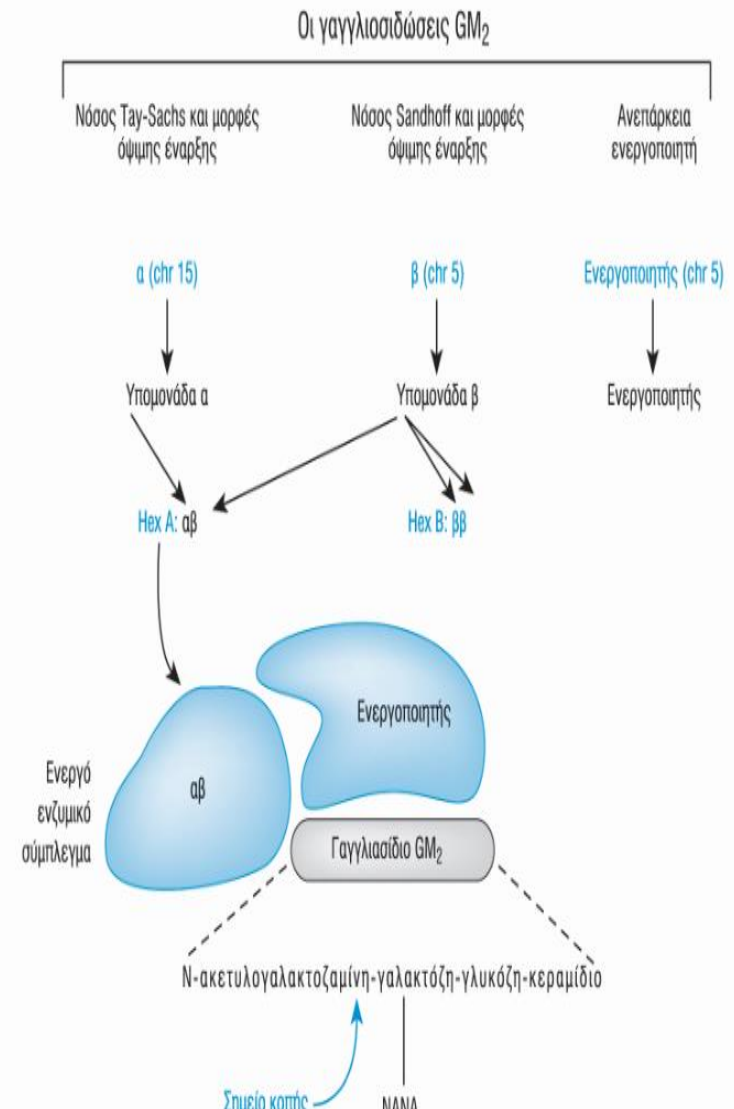
- 1. Οι ενζυμοπάθειες είναι σχεδόν πάντα υπολειπόμενες** (ασθενείς που διαθέτουν το 50% της ενεργότητας ενός ενζύμου είναι σχεδόν πάντα φυσιολογικοί. Σε κάποιες περιπτώσεις ακόμα και το 10% της λειτουργικότητας αρκεί)
- 2. Συσσώρευση του υποστρώματος ή ανεπάρκεια του προϊόντος** (η σχέση περισσότερων του ενός γενετικών τόπων για ένα κλινικό φαινόμενο)
- 3. Διαχέομενα vs μακρομοριακά υποστρώματα** (Φαιτυλκετονουρία vs βλεννοπολυσακχαριδώσεις)
- 4. Απώλεια ενεργότητας πολλών ενζύμων σε ασθενή με μονογονιδιακό νοσημα** (για παράδειγμα ένζυμο B4)
- 5. Φαινοτυπική ομολογία**

Άλλες ενζυμοπάθειες

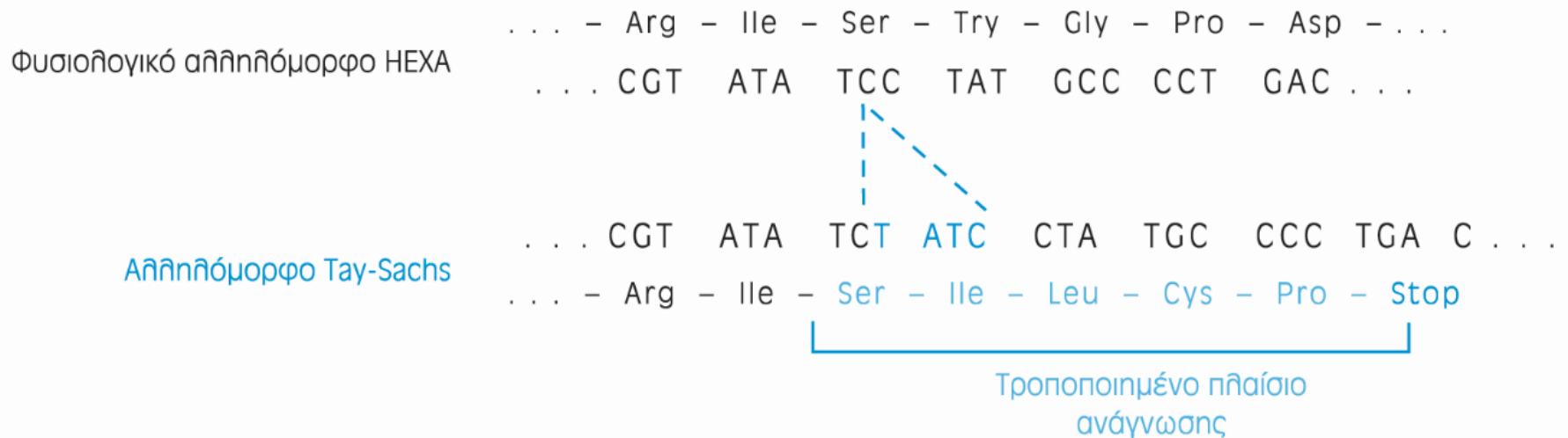
- Νόσος Tay-Sachs (ή γαγγλιοσίδωση GM2 ή ανεπάρκεια εξωσαμινιδάσης A)
- Βλεννοπολυσακχαριδώσεις
- Απώλεια λειτουργίας πρωτεΐνης λόγω **ελαττωματικής πρόσδεσης** ή μεταβολισμού συμπαραγόντων της (οι ενζυμοπάθειες αυτού του τύπου αντιμετωπίζονται με αύξηση συγκέντρωσης του συμπαραγόντα)

Νόσος Tay-Sachs (ή γαγγλιοσίδωση GM2 ή ανεπάρκεια εξωσαμινιδάσης A)

- Κληρονομική διαταραχή που καταστρέφει σταδιακά τους νευρώνες του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού του ανθρώπου
- Μεταλλάξεις οδηγούν σε ανεπαρκή δημιουργία της λυσοσωμικής εξωζαμινιδάσης A (σύμπλοκο HexA=> κωδικοποιείται από 3 γονίδια HEXA, HEXB και ένας ενεργοποιητής)
- Συνέπεια αυτής της ανωμαλίας, σφιγγολιπίδια συσσωρεύονται στους νευρικούς ιστούς.



Νόσος Tay-Sachs - Πληθυσμιακή γενετική



- Πχ Νόσος Tay-Sachs συχνή στους Εβραίους Ashkenazi (1:3600)
- Σε άλλους πληθυσμούς 1:3600000

Νόσος Tay-Sachs - Πληθυσμιακή γενετική

- Συσσώρευση βλεννοπολυσακχαριτών στα λυσοσώματα λόγω ανεπάρκειας ενός εκ των ενζύμων που απαιτούνται για την αποικοδόμηση τους.
- Σύνδρομα
 - Hunter (συνδεδεμένο με το X)
 - Hurler
 - Τερατομορφισμός

*Πως αποδείχτηκε ότι τα δυο σύνδρομα έχουν διαφορετική βάση;
Περιγράψτε το πείραμα .*

- Schele
 - Πιο ήπια

HURLER SYNDROME (MPS I H)

- α -L-Iduronidase deficiency
- Most severe form of MPS I
- Corneal clouding, developmental disability, dwarfing, coarse (dysmorphic) facial features, upper airway obstruction, hearing loss
- Degradation of dermatan sulfate and heparan sulfate affected
- Deposition in coronary artery leads to ischemia and early death
- Treated by bone marrow or cord blood transplantation, preferably before age 18 months
- Enzyme replacement therapy available
- Milder forms (Hurler-Scheie and Scheie) known

HUNTER SYNDROME (MPS II)

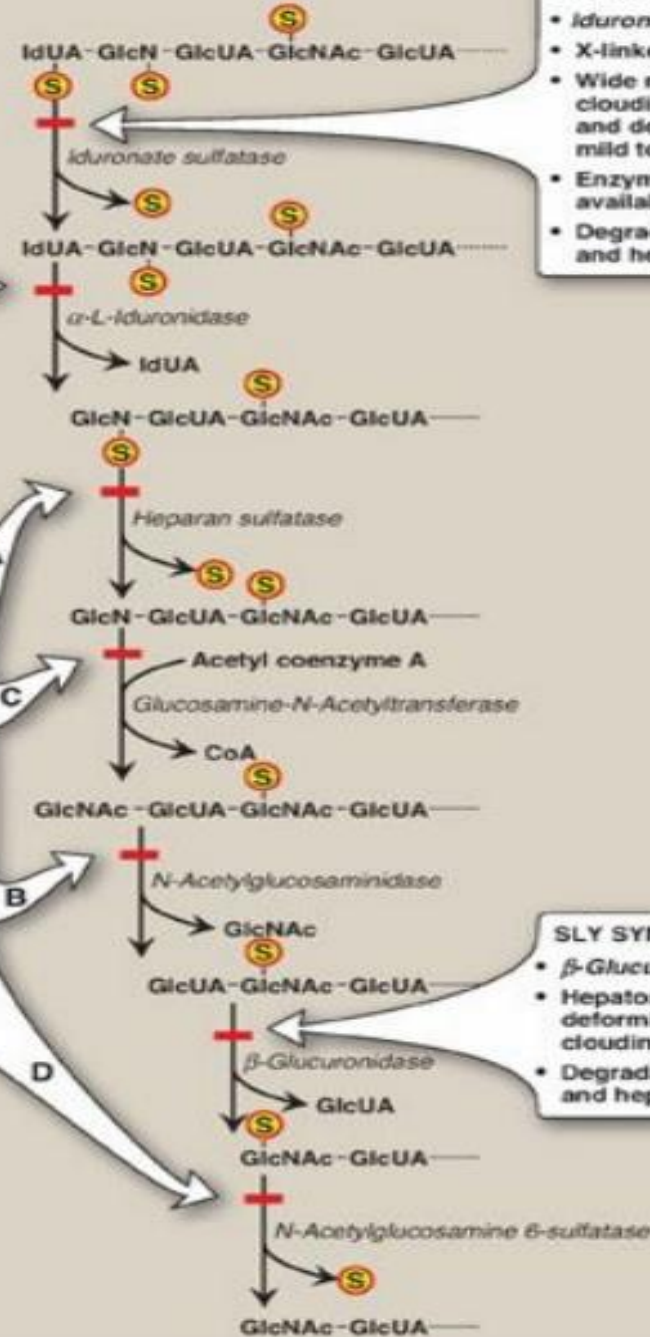
- Iduronate sulfatase deficiency
- X-linked deficiency
- Wide range of severity; no corneal clouding, but physical deformity and developmental disability are mild to severe
- Enzyme replacement therapy available
- Degradation of dermatan sulfate and heparan sulfate affected

SANFILIPPO SYNDROME TYPES A-D (MPS III)

- Four enzymatic steps are necessary for removal of N-sulfated or N-acetylated glucosamine residues from heparan sulfate:
 - Type A: Heparan sulfamidase deficiency
 - Type B: N-Acetylglucosaminidase deficiency
 - Type C: Glucosaminide-N-acetyltransferase deficiency
 - Type D: N-Acetylglucosamine-6-sulfatase deficiency
- Severe nervous system disorders; developmental disability

SLY SYNDROME (MPS VII)

- β -Glucuronidase deficiency
- Hepatosplenomegaly, skeletal deformity, short stature, corneal clouding, developmental disability
- Degradation of dermatan sulfate and heparan sulfate are affected



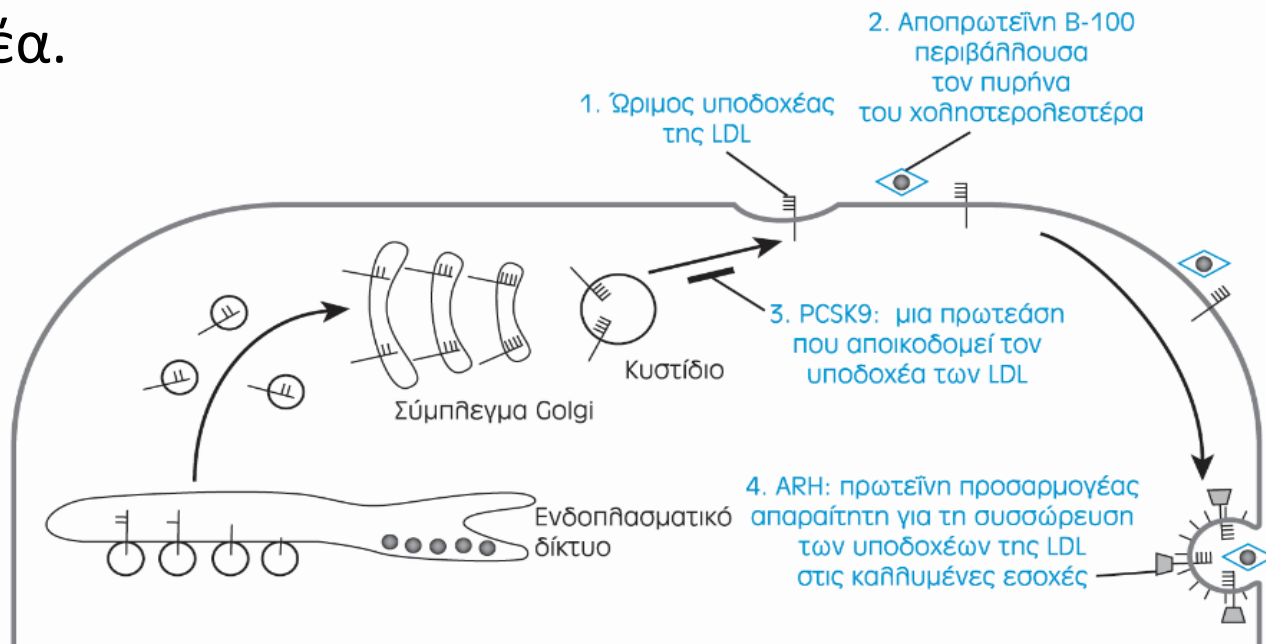


Πρωτεϊνικοί υποδοχείς - Βλάβες

Πρωτεϊνικοί υποδοχείς - Βλάβες Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Μεταβολική διαταραχή, αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και συγκεκριμένων λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα.

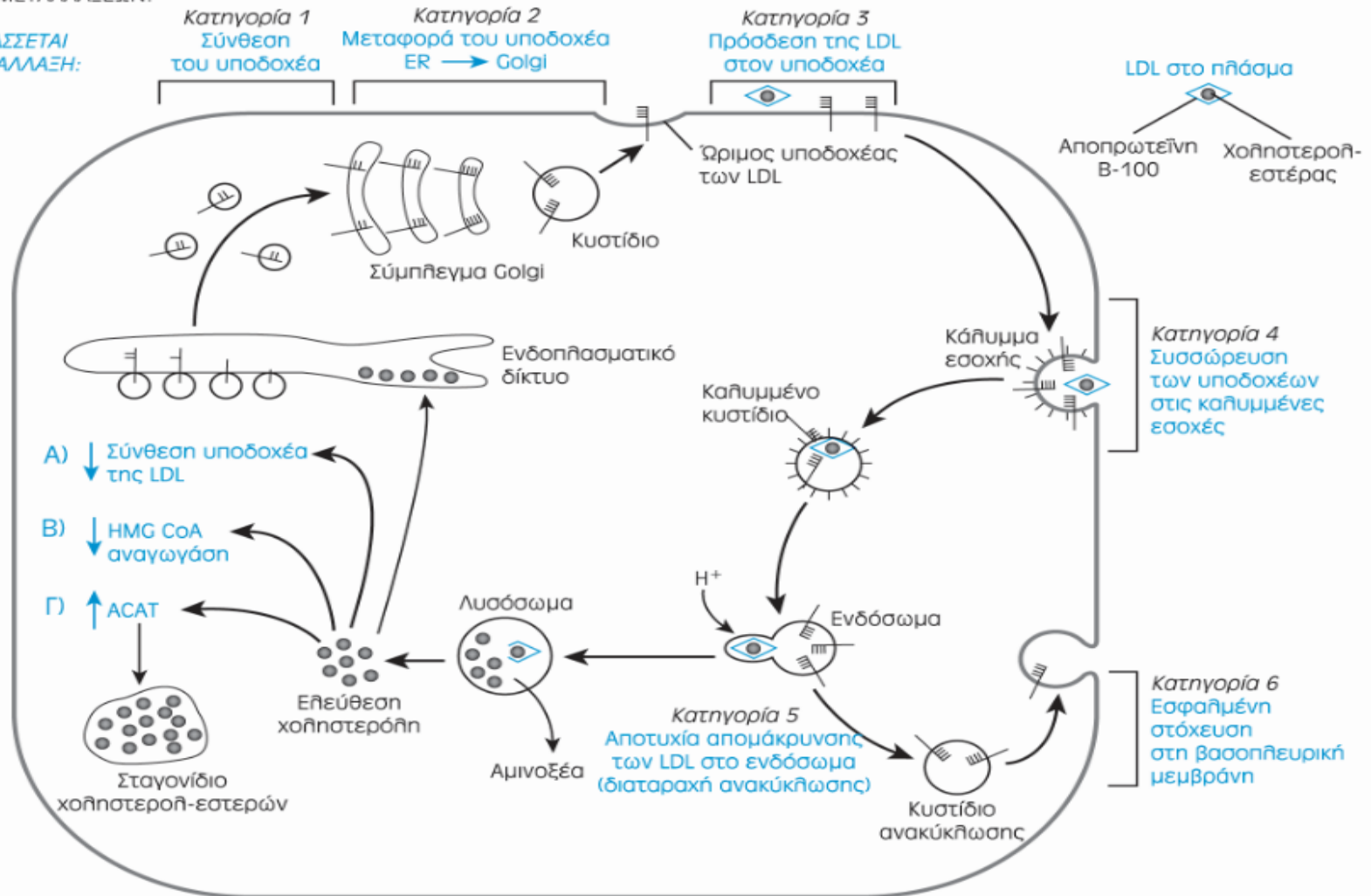
Μεταλλάξεις σε 4 γονίδια που αφορούν τον ίδιο τον υποδοχέα
3 άλλα γονίδια που αφορούν τον αριθμό ή τη λειτουργία του υποδοχέα.



Πρωτεϊνικοί υποδοχείς - Βλάβες Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΕΤΑΜΑΞΕΩΝ:

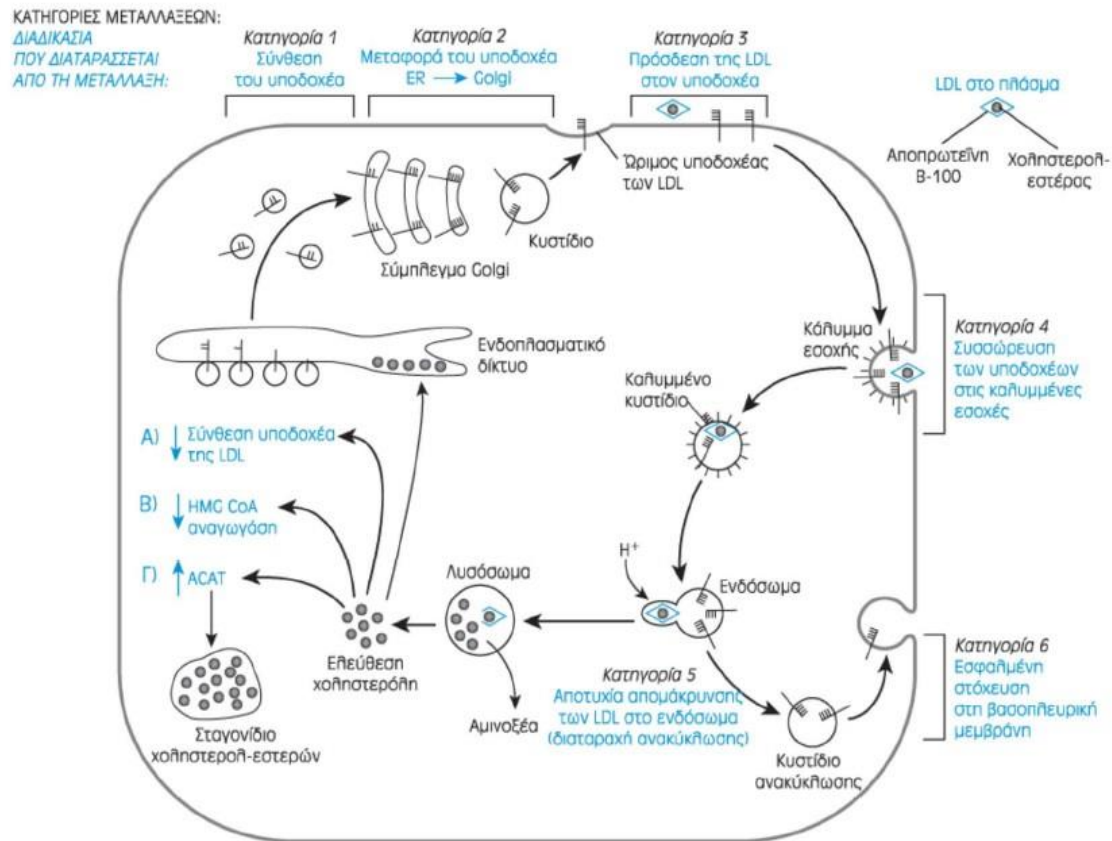
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ
ΠΟΥ ΔΙΑΤΑΡΑΣΣΕΤΑΙ
ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΜΑΞΗ:



Πρωτεϊνικοί υποδοχείς - Βλάβες Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

6 κατηγορίες μεταλλάξεων του υποδοχέα LDL → 700 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στο γονίδιο του υποδοχέα της LDL



Πρωτεϊνικοί υποδοχείς - Βλάβες

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΕΤΑΜΑΞΕΩΝ:

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ
ΠΟΥ ΔΙΑΤΑΡΑΣΣΕΤΑΙ
ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΜΑΞΗ:

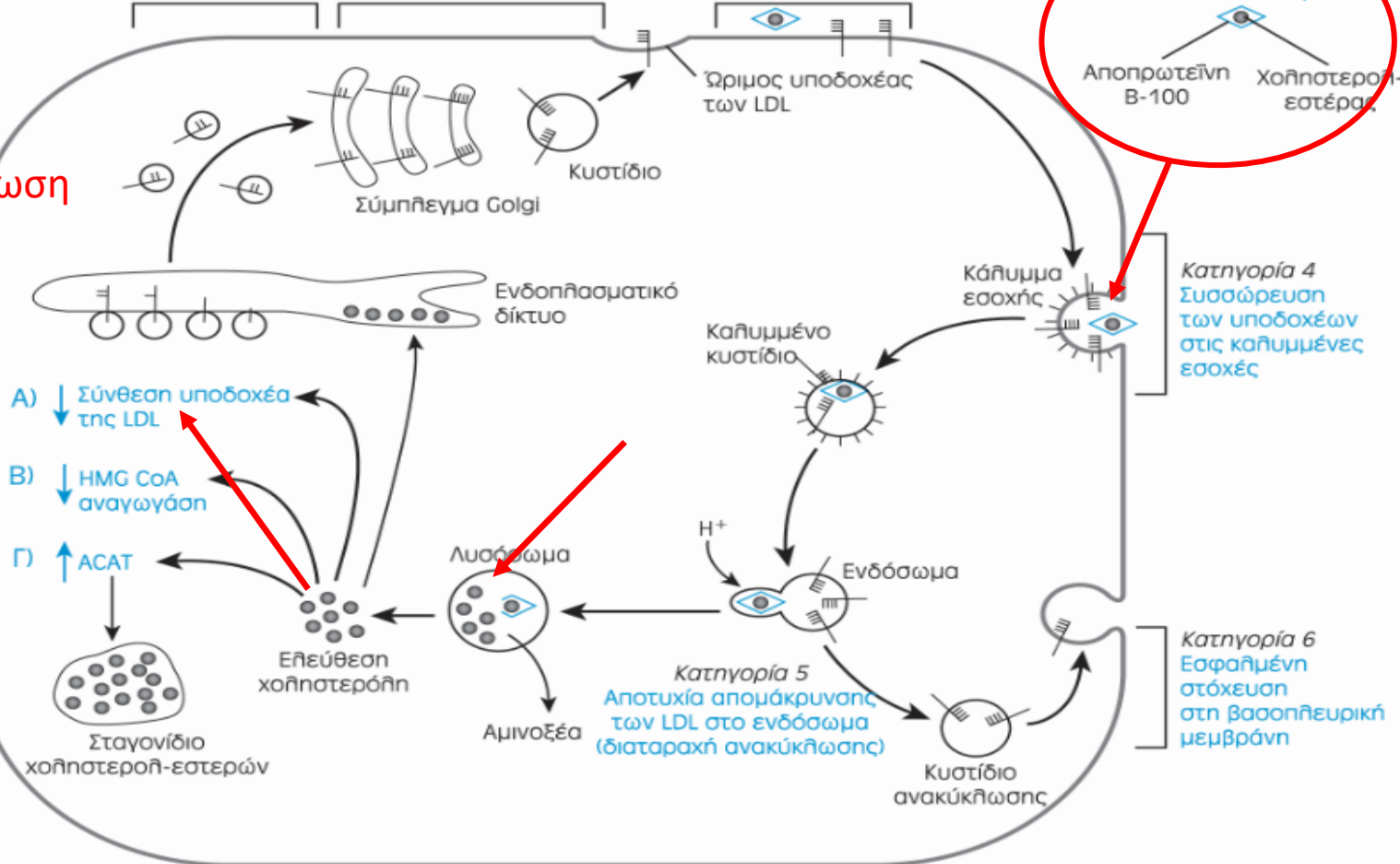
Κατηγορία 1
Σύνθεση
του υποδοχέα

Κατηγορία 2
Μεταφορά του υποδοχέα
ER → Golgi

Κατηγορία 3
Πρόσδεση της LDL
στον υποδοχέα



Τι περιμένετε να συμβεί σε περίπτωση μείωσης της ελεύθερης χοληστερόλης;



A) ↓ Σύνθεση υποδοχέα της LDL

B) ↓ HMG CoA αναγωγή

Γ) ↑ ACAT

Σταγονίδιο χοληστεροΐ-εστερών

Κατηγορία 5
Αποτυχία απομάκρυνσης των LDL στο ενδόσωμα (διαταραχή ανακύκλωσης)

Κατηγορία 4
Συσώρευση των υποδοχέων στις καλυμμένες εσοχές

Κατηγορία 6
Εσφαλημένη στόχευση στη βασοφιλική μεμβράνη

Αμινοξέα

Ελευθεσία χοληστερόλη

Λυσόσωμα

H⁺

Ενδόσωμα

Κυστίδιο ανακύκλωσης

Κάλυμμα εσοχής

Καλυμμένο κυστίδιο

Ενδοπλασματικό δίκτυο

Σύμπληγμα Golgi

Κυστίδιο

Ωριμος υποδοχέας των LDL

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία Πως κληρονομείται;

- Αυτοσωμικό ημι-επικρατές γνώρισμα (δηλ. οι ετεροζυγώτες έχουν ηπιότερο φαινότυπο από ομοζυγώτες)



Μεγαλύτερη μείωση των μορίων υποδοχέων LDL και αύξηση της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα



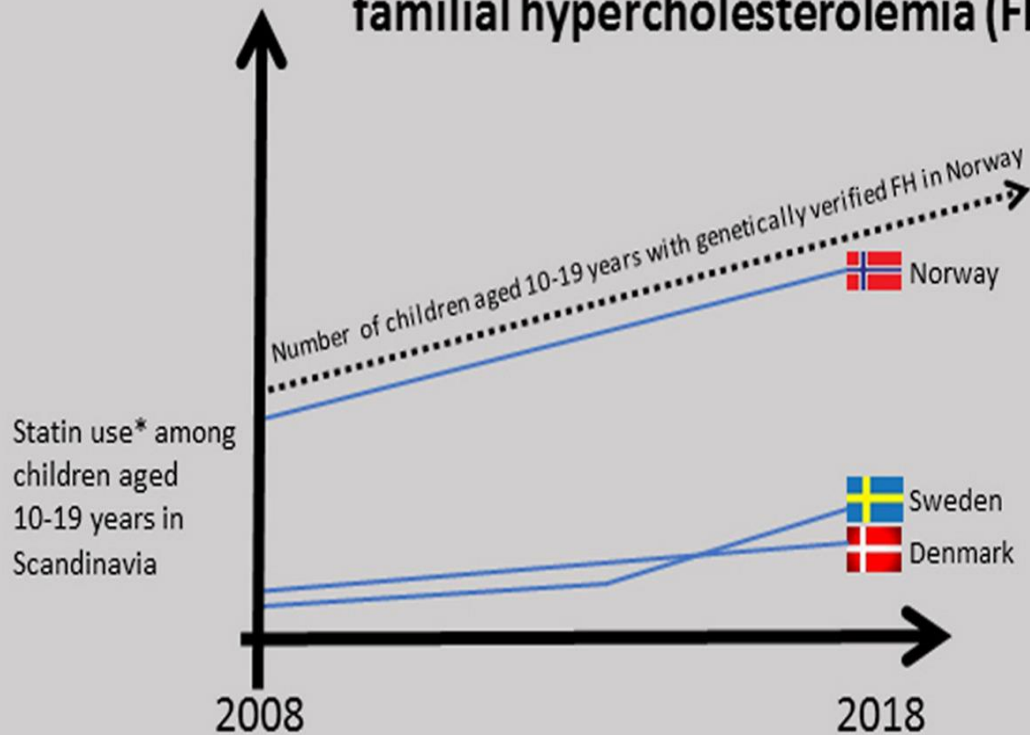
Χρήση στατινών

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία Πληθυσμιακή γενετική

- **Ομοζυγώτες:** εκδηλώνουν σοβαρή στεφανιαία νόσο από παιδική ηλικία / λίγοι επιζούν μετά την 3^η δεκαετία της ζωής τους
- **Ετεροζυγώτες:** συχνότητα 1/500 άτομα, διπλάσια επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα σε σχέση με τα φυσιολογικά
- 5% των επιζώντων με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης πάσχει από οικογενή υπερχοληστερολαιμία
- **Γονιδιακός έλεγχος μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου**

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία Στατίνες

Increase in genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH) → Increase in statin use



4 times higher prevalence of statin use in 10-14-year-olds in Norway vs. Sweden and Denmark

3 times higher prevalence of statin use in 15-19-year-olds in Norway vs. Sweden and Denmark

*Statin use = at least one dispatched prescription per year of statins or statins + ezetimibe

Figures from Colourbox.com



Βλάβες διαμεμβρανικής μεταφοράς

Βλάβες διαμεμβρανικής μεταφοράς

Κυστική Ίνωση

- Μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης.
- Η πιο κοινή μεταλλάγή του γονιδίου αυτού, είναι η ΔF508 (f508del), η οποία εκτιμάται ότι απαντάται σε ποσοστό 55% των ατόμων που πάσχουν από το νόσημα στην Ελλάδα

Φυσιολογικό γονίδιο

→ κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη την CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), η οποία ελέγχει τη διέλευση του χλωρίου από τις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων διαφόρων οργάνων, όπως των πνευμόνων, του παγκρέατος, των ιδρωτοποιών αδένων και του εντέρου.

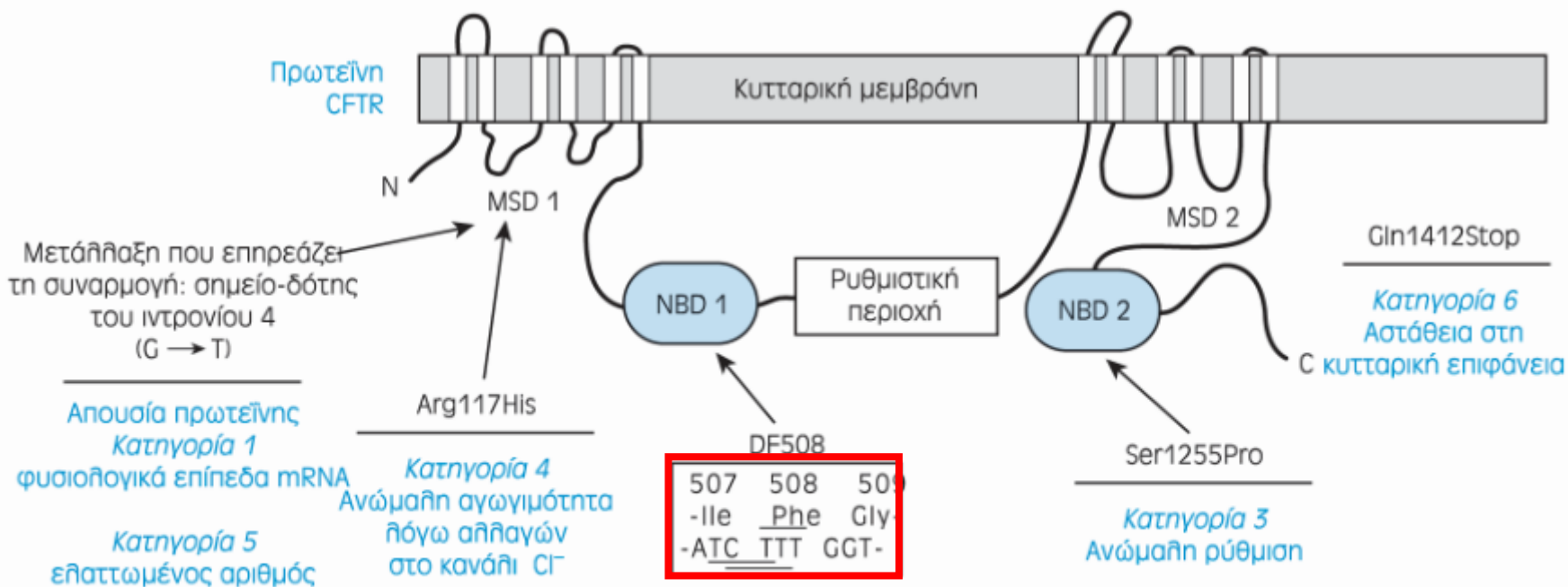
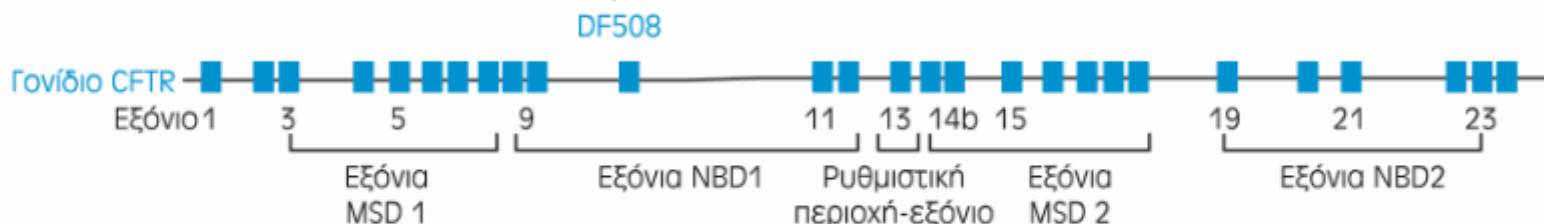
Μεταλλαγμένο γονίδιο

→ οδηγεί σε παραγωγή ανώμαλα – αναδιπλωμένης πρωτεΐνης CFTR (misfolded CFTR), με προβληματική λειτουργία → Διαταράσσεται η μεταφορά ρευστών και ηλεκτρολυτών διαμέσου της κορυφαίας μεμβράνης των επιθηλιακών → παράγεται παχύρρευστη και κολλώδης βλέννα από το επιθήλιο διαφόρων οργάνων, η οποία φράσσει τους πόρους των αδένων ή των αγωγών που υπάρχουν σε αυτά → σταδιακή καταστροφή και τελικώς στην ανεπάρκεια αυτών

- **Προγεννητικός έλεγχος: 10-12^η εβδομάδα κύησης**

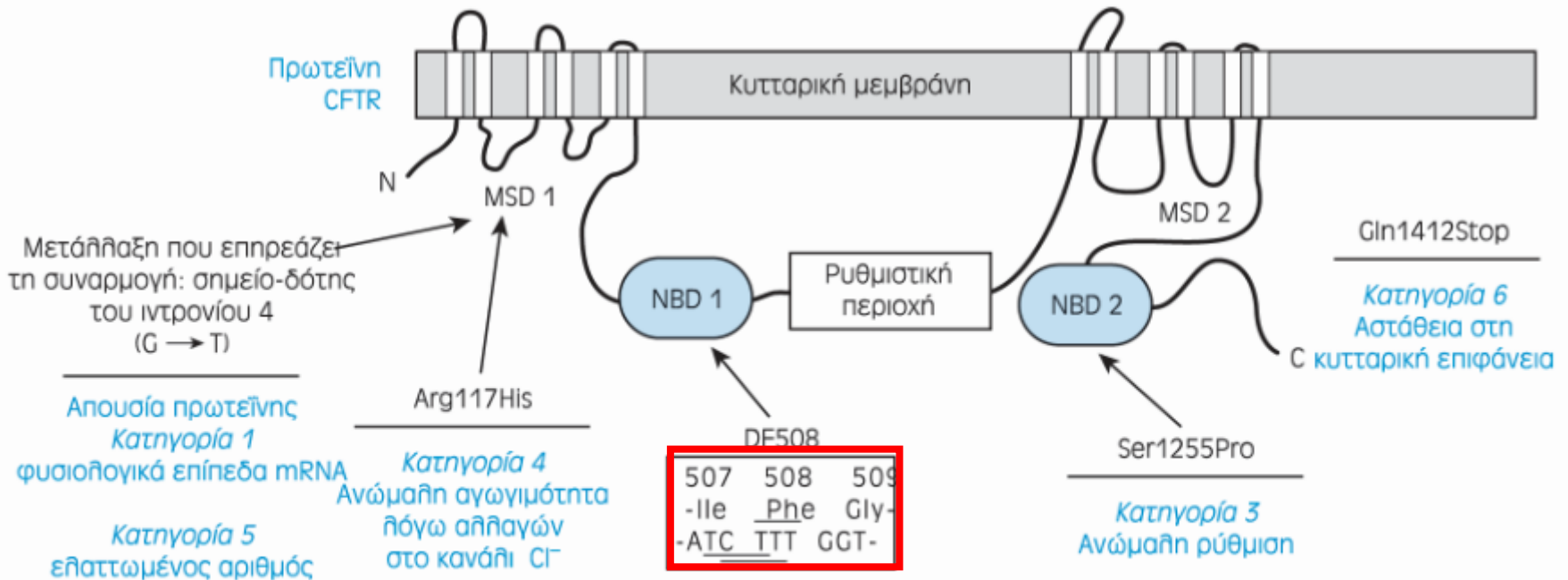
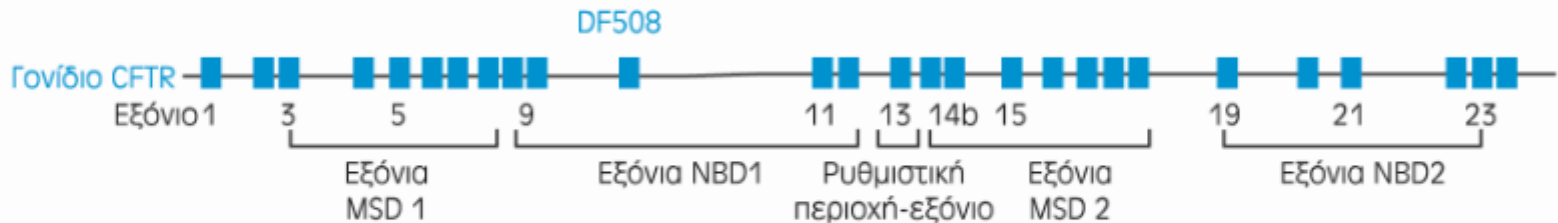
Βλάβες διαμεμβρανικής μεταφοράς Κυστική Ίνωση

DF508, το πιο κοινό αλληλόμορφο της CF σε καυκάσιους πληθυσμούς: συχνότητα = 0.68



Βλάβες διαμεμβρανικής μεταφοράς Κυστική Ίνωση

DF508, το πιο κοινό αλληλόμορφο της CF σε καυκάσιους πληθυσμούς: συχνότητα = 0.68





Διαταραχές δομικών πρωτεϊνών

Μυϊκές δυστροφίες

Μυϊκή δυστροφία Duchenne (DMD)

Μεταλλαγές στο γονίδιο της δυστροφίνης

Σοβαρός τύπος μυϊκής δυστροφίας που επηρεάζει κυρίως τα αγόρια (φυλοσύνθετο νόσημα)

Τι συμβαίνει στις γυναίκες φορείς;

Η μυϊκή αδυναμία ξεκινά συνήθως γύρω στην ηλικία των τεσσάρων ετών και επιδεινώνεται γρήγορα. Σε αναπηρικό καροτσάκι στην ηλικία των 12

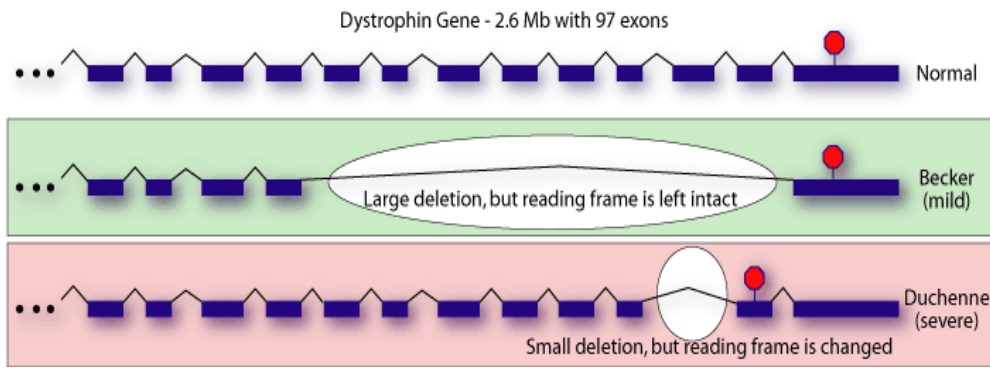
Ο γενετικός έλεγχος για τον προσδιορισμό της διαταραχής μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά τη γέννηση. Τα προσβεβλημένα άτομα έχουν επίσης υψηλά επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) στο αίμα τους (απελευθέρωση της από τους προσβεβλημένους ιστούς)

Μυϊκή δυστροφία Becher (BMD)

Μεταλλαγές στο γονίδιο της δυστροφίνης

Πιο ήπια από τη Duchenne

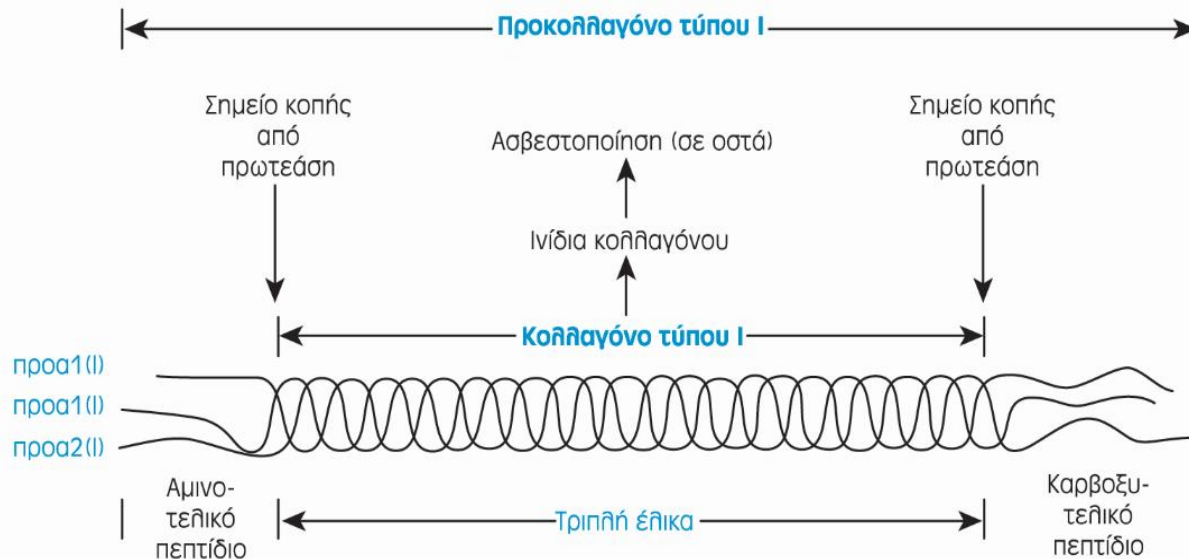
Συζήτηση για Αρμοστικότητα (διαφορά)



Ατελής οστεογένεση: μεταλλάξεις στα δομικά γονίδια του κολλαγόνου

Φυσιολογικό κολλαγόνο

- Το οστό αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I, ένα δίκτυο πρωτεΐνης που του προσδίδει αντοχή καθώς και φωσφορικό ασβέστιο, ένα μεταλλοποιημένο σύμπλοκο που προσδίδει στο σκελετό σκληρότητα.
- Αξιολόγηση του οστικού μεταβολισμού μέσω ποσοτικοποίησης στο αίμα του C-τελοπεπτιδίου και του N-τελοπεπτιδίου



Ατελής οστεογένεση: μεταλλάξεις στα δομικά γονίδια του κολλαγόνου

Τύπος	Φαινότυπος	Κληρονομικότητα	Συχνότητα	Μορφολογία
Εθλατωματική παραγωγή του κολλαγόνου τύπου I*				
I	Ήπιος: κυανός σκληρός χιτώνας, εύθραυστα οστά αθλά χωρίς παραμόρφωση	Αυτοσωματική επικρατής	Συχνή: όλο το συντιθέμενο κολλαγόνο είναι φυσιολογικό (από το φυσιολογικό αλληλομόρφο) αθλά η ποσότητα είναι μειωμένη στο μισό.	Συχνή: μη λειτουργικά αλληλομόρφα που επηρεάζουν την παραγωγή των αλυσίδων προστίθουν όπως π.χ. οι βλάβες που επηρεάζουν τη σύνθεση του mRNA
Δομικές βλάβες του κολλαγόνου τύπου I				
II	Θανατηφόρος στην περιγεννητική περίοδο: σοβαρές σκελετικές ανωμαλίες (κατάγματα, παραμορφώσεις) σκοτεινός σκληρός χιτώνας, θάνατος σε ένα μήνα (Εικ. 12-22)	Αυτοσωματική επικρατής (νέα μετάλλαξη)	Συχνή: Παράγονται ανώμαλα μόρια κολλαγόνου λόγω αντικατάστασης της γλυκίνης στην ακολουθία Gly-X-Y της τριπλής έλικας, με αυξημένη συχνότητα στο καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης (βλ. Εικ. 12-25).	Συχνή: Παρερμνεύσιμες μεταλλάξεις σε κωδικόνια της γλυκίνης των γονιδίων των αλυσίδων α1 και α2
III	Προοδευτική παραμόρφωση: συχνά κατάγματα κατά τη γέννηση, προοδευτική παραμόρφωση των οστών, αναπτυξιακή καθυστέρηση, κυανός σκληρός χιτώνας	Αυτοσωματική επικρατής†	Ανώμαλα μόρια κολλαγόνου λόγω διαφόρων αντικαταστάσεων της γλυκίνης στην περιοχή της τριπλής έλικας καθ' όλο το μήκος της πρωτεΐνης (βλ. Εικ. 12-25).	Παρερμνεύσιμες μεταλλάξεις στα κωδικόνια της γλυκίνης των γονιδίων των αλυσίδων α1 και α2
IV	Φυσιολογικός σκληρός χιτώνας παραμορφούμενος: ήπια έως μέτρια παραμόρφωση των οστών, μικρό ανάστημα, κατάγματα	Αυτοσωματική επικρατής	Ανώμαλα μόρια κολλαγόνου λόγω διαφόρων αντικαταστάσεων της γλυκίνης στην περιοχή της τριπλής έλικας καθ' όλο το μήκος της πρωτεΐνης.	Παρερμνεύσιμες μεταλλάξεις στα κωδικόνια της γλυκίνης των γονιδίων των αλυσίδων α1 και α2

*Λίγοι ασθενείς με νόσο τύπου I φέρουν αντικαταστάσεις της γλυκίνης σε έναν από τους δύο τύπους αλυσίδων κολλαγόνου τύπου I (Εικ. 12-25).

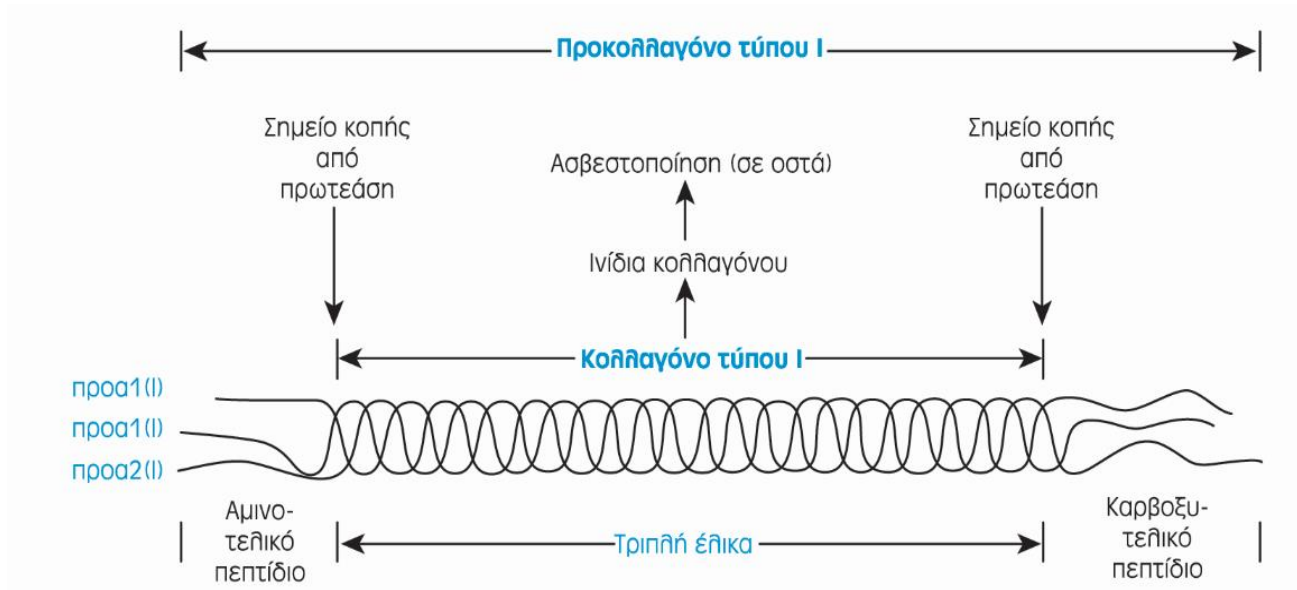
†Σπάνιες περιπτώσεις είναι αυτοσωματικά υπολειπόμενες

Τροποποιημένο από: Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis

Ατελής οστεογένεση: μεταλλάξεις στα δομικά γονίδια του κολλαγόνου

Το νόσημα αυτό αντανακλά τη γενετική ποικιλότητα που δημιουργούν οι μεταλλάξεις που τροποποιούν δομικές πρωτεΐνες που αποτελούνται από πολλές πολύπεπτιδικές αλυσίδες.

- Μειωμένη παραγωγή κολλαγόνου (πχ κωδικόνιο λήξης) → ήπια. Γιατί;
- Δομικά ελαττωματικό κολλαγόνο. Τροποποίηση διεπιφάνειας (συνήθως αντικατάσταση γλυκίνης)
- Ατελής οστεογένεσης χωρίς μεταλλάξεις στο γονίδιο του κολλαγόνου





Νευροεκφυλιστικές διαταραχές

Νόσος Alzheimer:

-όψιμη νευροεκφυλιστική νόσος → 6^η – 9^η

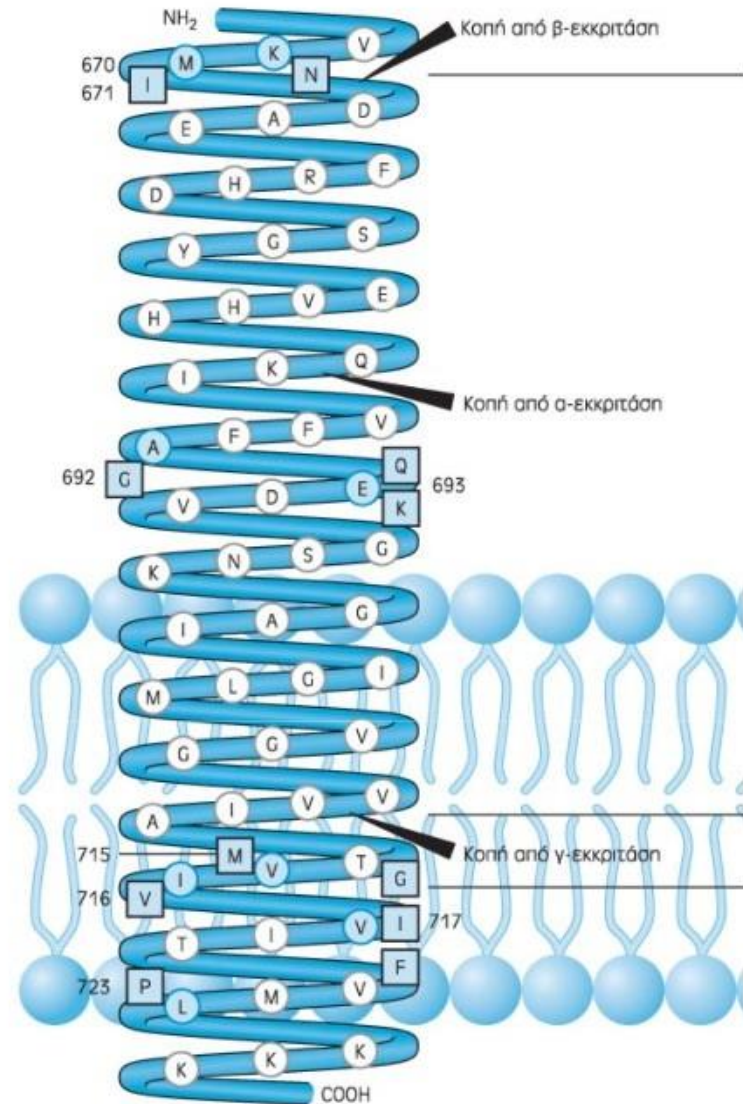
δεκαετία

-1^{ου} βαθμού συγγενείς → 30% συνολικό κίνδυνο εκδήλωσης

-Μέχρι τώρα έχουν ταυτοποιηθεί 4 γονίδια

1. πρεσενιλίνη 1,
2. πρεσενιλίνη 2,
3. πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς
4. απολιπρωτεΐνη E

Εικόνα 12-26 ■ Η τοπολογία της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς, η μη αμυλοειδογενής πρωτεόλυσή της από την α-εκκρίταση και η εναλλακτική πρωτεόλυσή της από τη β- και γ-εκκρίταση προς σχηματισμό του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (Aβ). Τα αμινοξέα εντός των πλαισίων αναπαριστούν αντικαταστάσεις που επηρεάζουν την επεξεργασία της πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς. (Με την άδεια: Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson disease. N Eng J Med 348: 1356-1364, 2003).

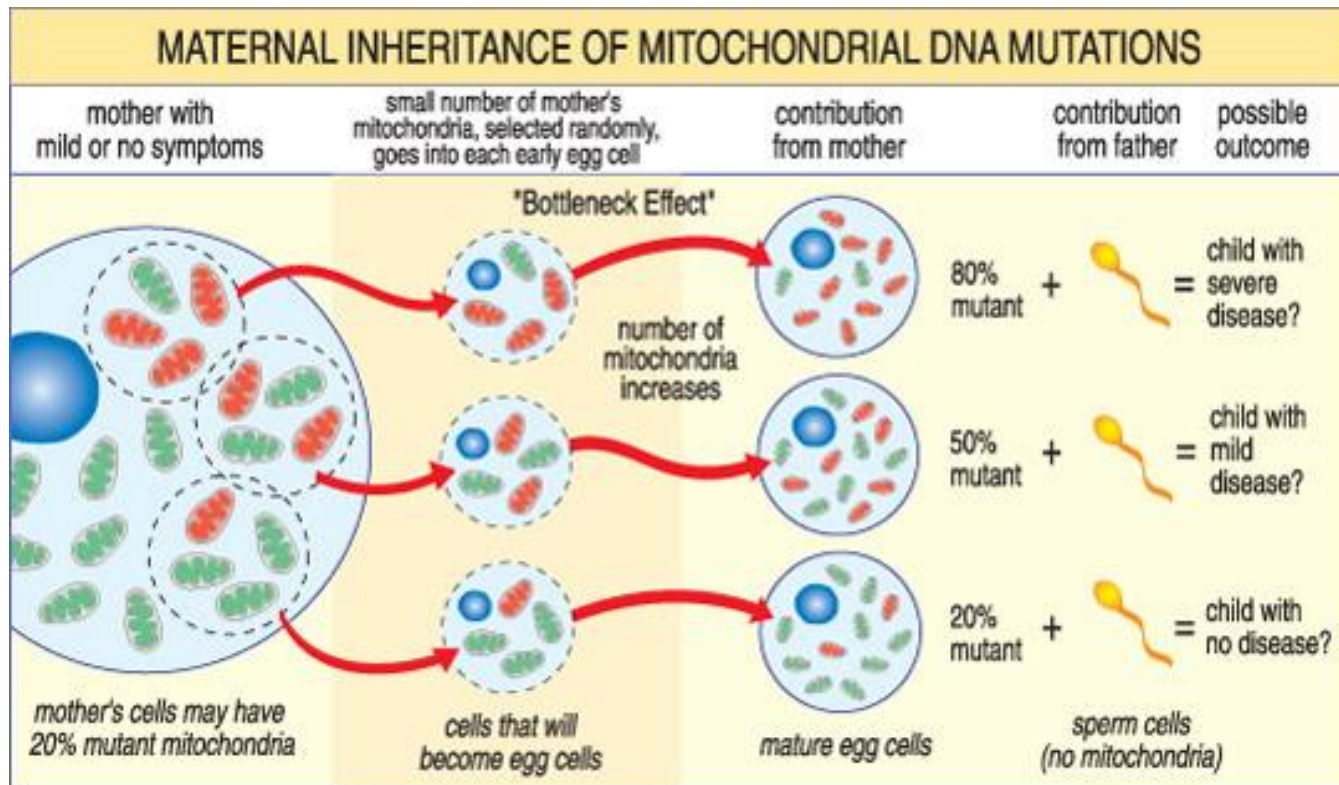




Νοσήματα που σχετίζονται με το μιτοχονδριακό DNA

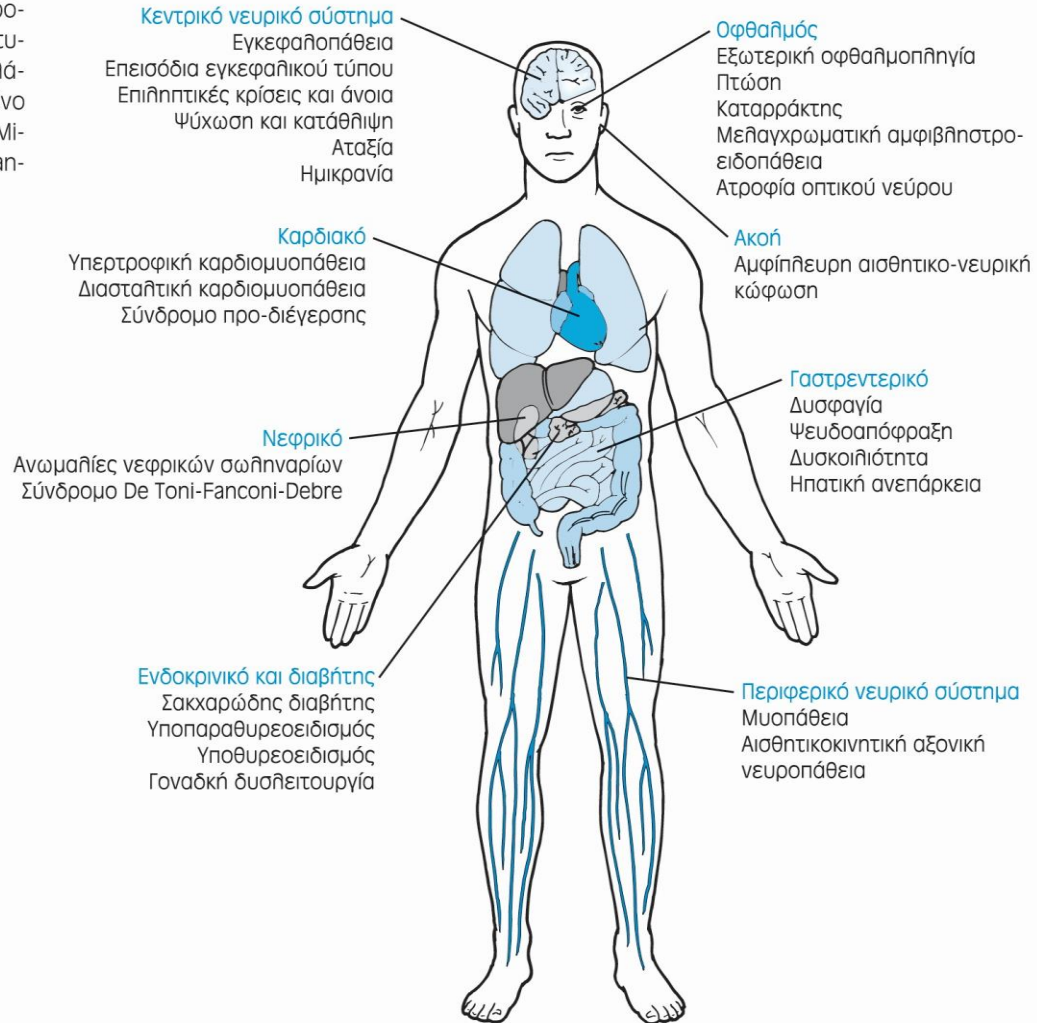
Νοσήματα που σχετίζονται με το μιτοχονδριακό DNA

- Η σοβαρότητα μιας μιτοχονδριακής νόσου σε ένα παιδί εξαρτάται από το ποσοστό των μη φυσιολογικών (μεταλλαγμένων) μιτοχονδρίων στο ωάριο που τα σχημάτισε.
- Μεταβίβαση τυχαία στα θυγατρικά κύτταρα μετά την αντιγραφή



Νοσήματα που σχετίζονται με το μιτοχονδριακό DNA

Εικόνα 12-29 ■ Οι ιστοί που προσβάλλονται και οι κλινικοί φαινότυποι που σχετίζονται με μεταλλάξεις του mtDNA. (Τροποποιημένο από: Chinnery PF, Turnbull DM: Mitochondrial DNA and disease. Lancet 354: S117-S121, 1999).



- **Ομοιοπλασμία:** όταν ένα κύτταρο διαθέτει μιτοχόνδρια που φέρουν μόνο τα φυσιολογικά ή τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα
- **Ετεροπλασμία:** όταν ένα κύτταρο διαθέτει μίγμα μιτοχονδρίων με κάποια μιτοχόνδρια να φέρουν φυσιολογικό και κάποια μεταλλαγμένο mtDNA
- **Κληρονόμηση μητρικής προέλευσης:** τα μιτοχόνδρια των σπερματοζωαρίων κατά κανόνα εξαιρούνται από το έμβρυο, με αποτέλεσμα το mtDNA να μεταβιβάζεται σχεδόν πάντα από τη μητέρα. Η μεταβίβαση από τον πατέρα του mtDNA έχει τεκμηριωθεί μόνο σε μία περίπτωση