

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Κληρονομικότητα, γονίδια και νόσοι	28–29
Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA)	30–31
Μίτωση και μείωση	32–33
Γενετικές ανωμαλίες και σχετικές διαταραχές	34
Τύποι γενετικών ανωμαλιών	35–37
Διάγνωση των γενετικών ανωμαλιών	38–39
Γονιδιακή θεραπεία	40
Σχεδιασμός φαρμάκων	41

ΣΤΟΧΟΙ

1. Κατανόηση της δομής του DNA, της γονιδιακής έκφρασης και της πρωτεϊνοσύνθεσης.
2. Αναγνώριση διαφορών μεταξύ της μίτωσης και της μείωσης.
3. Περιγραφή των συνήθων χρωμοσωματικών ανωμαλιών.
4. Κατανόηση των μεμονωμένων γονιδιακών διαταραχών και των διαφορετικών τύπων κληρονομικότητας.
5. Απαρίθμηση των διάφορων συνήθων τεχνικών που είναι διαθέσιμες για τη διάγνωση των χρωμοσωματικών και γενετικών ανωμαλιών και των κοινών εφαρμογών τους.
6. Κατανόηση της μοριακής βιολογίας στη γονιδιακή θεραπεία και στον σχεδιασμό φαρμάκων.

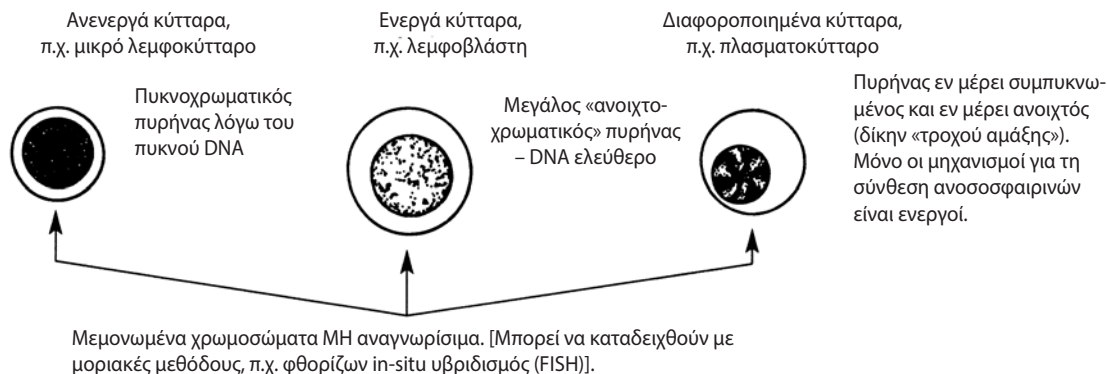
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ, ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΙ

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΠΥΡΗΝΑΣ ΚΑΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ

Ο ΠΥΡΗΝΑΣ των κυττάρων περιέχει ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ, τα οποία διαβιβάζουν κληρονομικά γνωρίσματα από τη μία γενεά στην επόμενη και ελέγχουν επίσης τη σύνθεση όλων των πρωτεϊνών στο σώμα.

Τα 46 χρωμοσώματα που περιέχουν οι περισσότεροι άνθρωποι πυρήνες δεν είναι ευδιάκριτα στα διαφοροποιημένα κύτταρα ή στα κύτταρα που βρίσκονται σε φάση μη πολλαπλασιασμού στον κυτταρικό κύκλο (G₀).

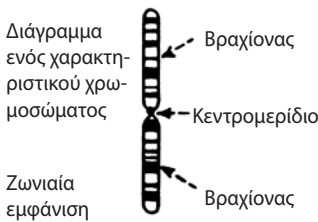
Οι διαφορετικές μορφολογικές εμφανίσεις των πυρήνων στις ιστολογικές τομές δείχνουν ως έναν βαθμό το ποσοστό της πυρηνικής δραστηριότητας.



ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ, ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ

ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ

Τα χρωμοσώματα αποτελούν συσκευασμένο DNA εντός του κυτταρικού πυρήνα. Κάθε χρωμόσωμα διαθέτει έναν μακρύ βραχίονα, επισήμασμένο ως «βραχίονας q», και έναν βραχύ βραχίονα, επισήμασμένο ως «βραχίονας p». Στο άκρο κάθε χρωμοσώματος υπάρχουν τελομερή. Η έλικα του DNA περιτυλίγεται γύρω από ιστόνες και συσκευάζεται με άλλες πρωτεΐνες σε μια συμπυκνωμένη μορφή.



Σημείωση: Αυτή η εμφάνιση αντιπροσωπεύει μια πολύ συμπυκνωμένη και συσπειρωμένη μοριακή κατανομή, δηλαδή ανενεργή.

Ένας χαρακτηριστικός απλός χάρτης χρωμοσωμάτων (καρυότυπος) παρουσιάζει 22 ζευγάρια διαφορετικών αλλά αναγνωρίσιμων χρωμοσωμάτων και 2 φυλετικά χρωμοσώματα.

Κάθε ζεύγος καλείται ΑΥΤΟΣΩΜΑ και αποτελείται από ένα ΠΑΤΡΙΚΟ και ένα ΜΗΤΡΙΚΟ χρωμόσωμα.



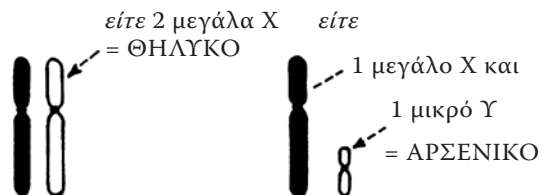
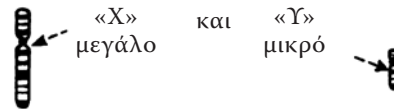
Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά είναι συγκεκριμένα για κάθε χρωμόσωμα: (1) Συνολικό μήκος, (2) θέση του κεντρομεριδίου και (3) πρότυπο ζώνωσης (banding pattern).

π.χ.



Χρησιμοποιώντας αυτά τα μορφολογικά κριτήρια κάθε χρωμόσωμα μπορεί να προσδιοριστεί και να αριθμηθεί από το 1 έως το 22.

Τα χρωμοσώματα φύλου ονομάζονται



ΔΕΟΞΥΡΙΒΟΝΟΥΚΛΕΪΚΟ ΟΞΥ (DNA)

ΔΕΟΞΥΡΙΒΟΝΟΥΚΛΕΪΚΟ ΟΞΥ (DNA)

Κάθε χρωμόσωμα είναι ένα πολύ μακρύ ξεχωριστό μόριο του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), που συμπυκνώνεται κατά τη διάρκεια της μίτωσης.



Επεκτείνεται στη χαρακτηριστική του δομή όταν είναι ενεργό:



Διάγραμμα ενός πολύ μικρού μέρους ενός πολύ μακρού μορίου.



Ενώνεται από βασικά ζευγάρια πουρίνης και πυριμιδίνης

Η ΔΙΠΛΗ ΕΛΙΚΑ

Δύο μακριές σπείρες των νουκλεοτιδίων [που αποτελούνται από μία δεοξυριβόζη (σάκχαρο) + φωσφορικό άλας] γύρω από έναν κεντρικό άξονα, οι οποίες είναι συμπληρωματικές αλλά τρέχουν σε αντίθετες κατευθύνσεις.

Η ουσιαστική λειτουργία είναι η έναρξη και ο έλεγχος της σύνθεσης των πρωτεϊνών από αμινοξέα. Όλοι οι τύποι πρωτεϊνών (δομικές πρωτεΐνες, ορμόνες, υποδοχείς, ενδοκυτταρικοί αγγελιαφόροι κ.λπ.) ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ κατά μήκος του μορίου.

Το **ΓΟΝΙΔΙΟ** είναι η μονάδα του χρωμοσώματος που είναι αρμόδια για τη σύνθεση μιας μοναδικής ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ. Τα γονίδια ποικίλλουν στο μήκος, αλλά κατά μέσον όρο καταλαμβάνουν περίπου 20.000 βασικά ζευγάρια του μορίου.

Υπάρχουν πάνω από 10.000 γονίδια σε όλα τα ανθρώπινα χρωμοσώματα και δεν είναι όλα ενεργά: μερικά είναι επαναλαμβανόμενα: κάποια δημιουργούν συμπλέγματα που υποβοηθούν σχετικές δραστηριότητες [π.χ. θέσεις MHC (HLA), βλ. [σελ. 131](#)].

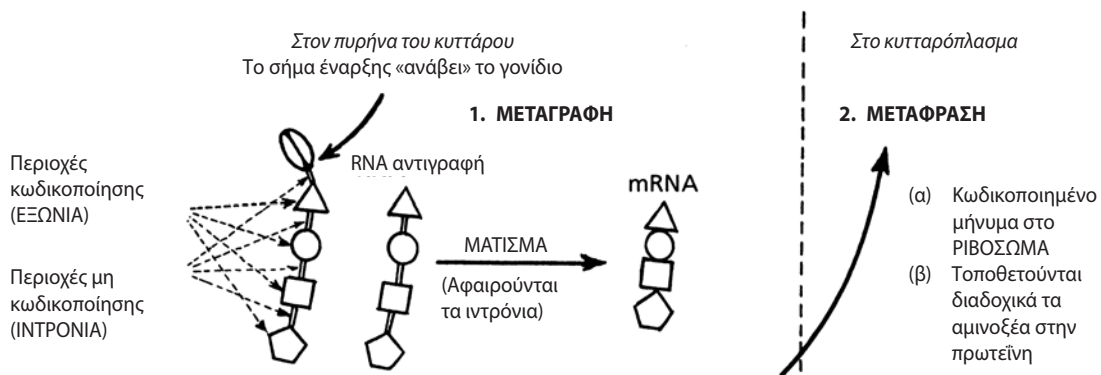
ΔΕΟΞΥΡΙΒΟΝΟΥΚΛΕΪΚΟ ΟΞΥ (DNA)

Υπάρχει μια σύνθετη ΡΥΘΜΙΣΗ της δραστηριότητας των γονιδίων που περιλαμβάνει σήματα λήξης και έναρξης, προαγωγής και λειτουργίες ενδυνάμωσης και λειτουργούν όλα μέσα στη δομή του DNA. Το ανθρώπινο γονιδίωμα έχει πλέον αλληλουχηθεί.

Κάθε αντίγραφο του ανθρώπινου γονιδιώματος περιέχει πολλαπλές παραλλαγές σε αλληλουχία. Αυτές οι παραλλαγές περιγράφονται ως πολυμορφισμοί. Δεν προκαλούν πάντα νόσο, αλλά μπορεί να προδιαθέσουν το άτομο σε παθολογικές καταστάσεις, π.χ. HLA B27 και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνική σύνθεση

Ένα γονίδιο αποτελείται από περιοχές κωδικοποίησης (ΕΞΩΝΙΑ) που βρίσκονται διάσπαρτες με τις περιοχές μη κωδικοποίησης (INTRONIA). Κατά τη μεταγραφή τα ιντρόνια αποβάλλονται και όλα τα εξώνια μεταγράφονται σε μια μορφή ριβονουκλεϊκού οξέος (mRNA) που είναι αντίγραφο του κώδικα DNA που τοποθετεί στην αλληλουχία τα αμινοξέα που απαιτούνται για την παραγωγή μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης.



ΜΙΤΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ

Η **ΜΙΤΩΣΗ** είναι η διαδικασία κατά την οποία πολλαπλασιάζονται τα **ΣΩΜΑΤΙΚΑ** κύτταρα εξασφαλίζοντας *ακριβή αντίγραφα θυγατρικών κυττάρων*. Ακολουθώντας το ερέθισμα για πολλαπλασιασμό, τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται και αντιγράφονται με ακρίβεια.

ΠΡΟΦΑΣΗ

Όλα τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται και αντιγράφονται

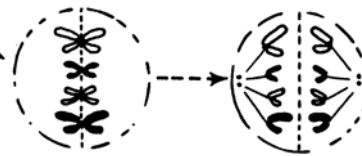


Μόνο δύο ζευγάρια παρουσιάζονται

Τα ακριβή αντίγραφα ενώνονται στα κεντρομερίδια (αποκαλούνται **ΧΡΩΜΑΤΙΔΕΣ**)

ΜΕΤΑΦΑΣΗ

Όλα τα χρωμοσώματα ευθυγραμμίζονται κατά μήκος του ισημερινού: η πυρηνική μεμβράνη «διαλύεται».



ΑΝΑΦΑΣΗ

Οι χρωματίδες «διαχωρίζονται» και μετατρέπονται σε χρωμοσώματα.



ΤΕΛΟΦΑΣΗ

2 θυγατρικά κύτταρα είναι έτοιμα να διαμορφωθούν, καθένα περιέχει ίδια χρωμοσώματα.

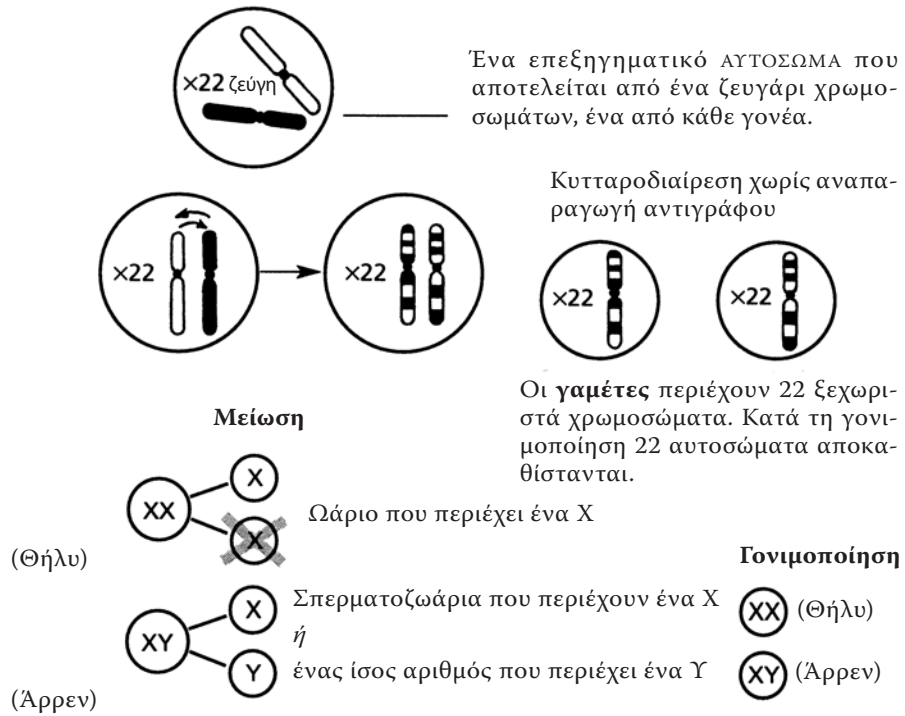


Η **ΜΕΙΩΣΗ** είναι μια σύνθετη διαδικασία που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της **ΓΑΜΕΤΟΓΕΝΕΣΗΣ**: περιλαμβάνει τη μείωση και τη διαίρεση των χρωμοσωμάτων κατά τέτοιο τρόπο ώστε: (1) ένα τυχαίο μείγμα και των δύο γονεϊκών γονιδίων να είναι παρόν στον γαμέτη και (2) να είναι ίσες οι πιθανότητες γονιμοποίησης που οδηγούν σε οποιοδήποτε φύλο. Αυτό το απλό διάγραμμα παρουσιάζει σημαντικά αποτελέσματα της μείωσης.

Το αρχέγονο κύτταρο περιέχει 46 χρωμοσώματα (δηλαδή 22 αυτοσώματα + XX ή XY)

1. Κατά τη διάρκεια της ΜΕΙΩΣΗΣ τα χρωμοσώματα πλησιάζουν μεταξύ τους και ανταλλάσσουν τυχαιά τμήματα.
2. Κατά τη διάρκεια της ΜΕΙΩΣΗΣ τα χρωμοσώματα φύλων διανέμονται ομοίως.

ΜΙΤΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΙΩΣΗ



Σημείωση: Σε αυτό το απλουστευμένο διάγραμμα η προκαταρκτική παραγωγή αντιγράφων πριν από τη μείωση και τα μειωτικά τμήματα μετά τη μείωση παραλείπονται. Οι πιθανότητες λάθους είναι εξαιρετικά αυξημένες.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Δεν είναι παράξενο το γεγονός ότι προκύπτουν λάθη κατά τη διάρκεια αυτών των σύνθετων γενετικών διεργασιών. Τα ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ και τα πολλαπλασιασμένα ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (συμπεριλαμβανομένων των ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ) είναι ευάλωτα σε τέτοια λάθη. Μπορούν να εμφανιστούν αυτόματα ή να ενισχυθούν από εξωτερικές επιρροές. Η διάκριση μεταξύ των ανωμαλιών των γεννητικών κυττάρων και των σωματικών κυττάρων είναι σημαντική.

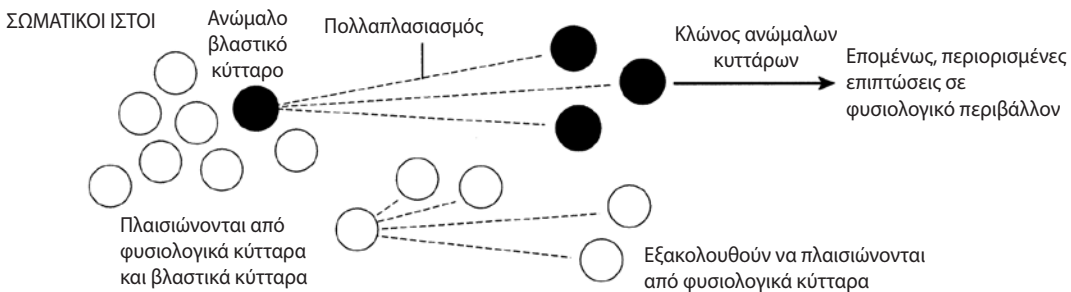
ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα λάθη που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των γεννητικών κυττάρων μεταφέρονται στο γονιμοποιημένο ωάριο και από εκεί σε όλα τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των γεννητικών κυττάρων του νέου ατόμου.



ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΣΤΑ ΣΩΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Αυτές τείνουν να προκαλέσουν περιορισμένα αποτελέσματα: δεν μεταβιβάζονται στην επόμενη γενεά.



ΤΥΠΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Κυμαίνονται από μεγάλες, που περιλαμβάνουν ολόκληρα χρωμοσώματα, μέχρι τμήματα χρωμοσωμάτων, καθώς και συμπλέγματα γονιδίων και μεμονωμένα γονίδια.

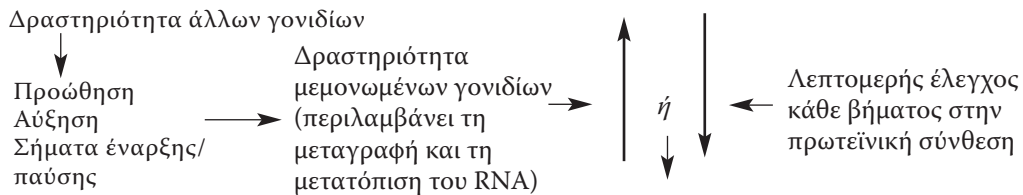
ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

1. **Πολυπλοειδία** – η αύξηση του αριθμού των χρωμοσωμάτων κατά ένα ακριβές πολλαπλάσιο των κανονικών (23), π.χ. $23 \times 3 = 69$ χρωμοσώματα. Τέτοιοι πυρήνες διακρίνονται στα υπερτροφικά μυϊκά κύτταρα και στα γερασμένα κύτταρα του ήπατος (δηλαδή σωματικό κύτταρο πολυπλοειδίας). Τέτοιες σοβαρές χρωμοσωματικές ανωμαλίες, που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της γαμετογένεσης ή της γονιμοποίησης, είναι συνήθως ασύμβατες με τη ζωή και είναι ένα σύνηθες αίτιο αυτόματης αποβολής.
2. **Ανευπλοειδία** – όπου ο αριθμός των χρωμοσωμάτων αυξάνεται συνήθως κατά ένα (ΤΡΙΣΩΜΙΑ) ή μειώνεται κατά ένα (ΜΟΝΟΣΩΜΙΑ). Η πρόωρη αυτόματη αποβολή είναι πάλι συνήθης: οι επιζώντες παρουσιάζουν νοητική υστέρηση και ποικίλες σωματικές ανωμαλίες. Το σύνδρομο Down είναι ένα καλό παράδειγμα ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΤΡΙΣΩΜΙΑΣ και οφείλεται σε ένα πρόσθετο χρωμόσωμα (δηλαδή Τρισωμία 21 – καρυστύπου $47XX + 21$ ή $47XY + 21$). Η ανωμαλία εμφανίζεται στη μήτρα μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου και είναι, επομένως, αυτοσωματική. Η μεγάλη ηλικία της μητέρας είναι συχνός παράγων του συνδρόμου Down, όπως και πολλών άλλων γενετικών ατελειών.
3. **Δομικές ανωμαλίες** – Παρά την ύπαρξη αποδοτικών μηχανισμών επιδιόρθωσης, δομικά λάθη προκύπτουν όταν διασπώνται τυχαία τα μακρά μόρια DNA κατά τη διάρκεια δραματικών φυσικών μεταβολών που εμφανίζονται κατά την αντιγραφή. Περιλαμβάνουν, παραδείγματος χάριν, τον διπλασιασμό και τη διαγραφή συμπλεγμάτων γονιδίων, αλλά και μεμονωμένων γονιδίων, και τη δυνατότητα μετάθεσης αλληλουχιών DNA μεταξύ των χρωμοσωμάτων.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την παραγωγή της τελικής ειδικής πρωτεΐνης είναι εξαιρετικά σύνθετοι και διαδραστικοί:

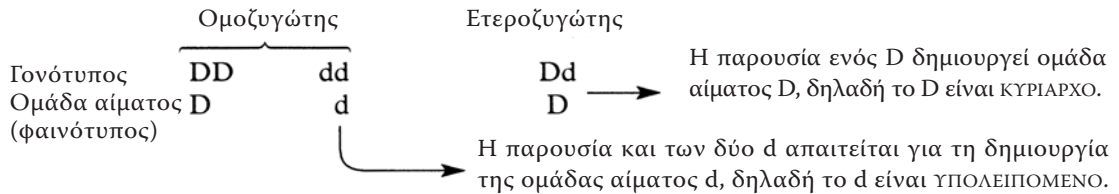
1. *Στον πυρήνα*



Συνεπώς η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ είναι εξαιρετικά ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ

ΤΥΠΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

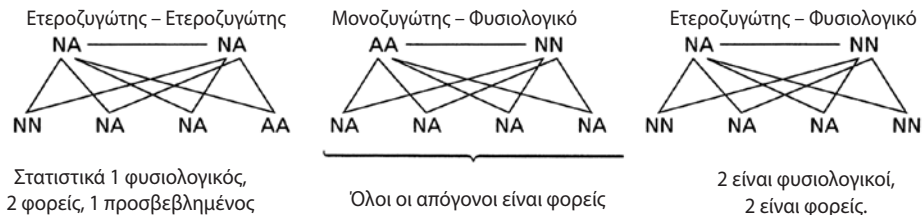
2. Τα αντίστοιχα γονίδια σε κάθε γονικό χρωμόσωμα ασκούν σημαντικές επιρροές το ένα στο άλλο. Η κληρονομιά της ομάδας αίματος Rhesus D εξηγείται παρακάτω: υπάρχουν δύο πιθανές θέσεις D στο χρωμόσωμα – «d» ή «D». Οι 3 πιθανοί συνδυασμοί δημιουργούν την πραγματική ομάδα αίματος (φαινότυπος) ως εξής:



Αυτή η έννοια είναι σημαντική στις κληρονομικές διαταραχές μεμονωμένων γονιδίων.

1. Στην ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΣΑ κληρονομικότητα θα επηρεαστεί οποιοσδήποτε ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΗΣ απόγονος που φέρει ένα ανώμαλο γνώρισμα: το ζευγάρι με έναν φυσιολογικό σύντροφο παράγει στατιστικά κατά 50% φυσιολογικό απόγονο και κατά 50% προσβεβλημένο.
2. Στην ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ κληρονομικότητα μόνο οι ΟΜΟΖΥΓΩΤΕΣ του γνωρίσματος προσβάλλονται. Τέτοιες περιπτώσεις προκύπτουν συνήθως από το ζευγάρι 2 ετεροζυγωτικών ΦΟΡΕΩΝ που, εξ ορισμού, οι ίδιοι είναι απρόσβλητοι. Τα αποτελέσματα του ζευγαρώματος είναι τα ακόλουθα: [A (affected) = επηρεασμένα γονίδια, N (normal) = φυσιολογικά γονίδια]

NN = φυσιολογικό άτομο· NA = φορέας· AA = επηρεασμένο άτομο.



Αυτοσωματικές επικρατούσες – νευροϊνωμάτωση, νόσος Huntington: πολυποδίαση παχέος εντέρου: συγγενής σφαιροκυττάρωση.

Αυτοσωματικές υπολειπόμενες – κυστική ίνωση, συγγενής κώφωση, βλεννοπολυσακχαριδώσεις.

Φυλοσύνδετες διαταραχές Είναι συνήθως υπολειπόμενες και φέρονται στο χρωμόσωμα X: τα αρρενα νοσούν και τα θήλεα είναι φορείς. Οι σημαντικότερες διαταραχές είναι η αιμοφιλία και η μυϊκή δυστροφία.

ΤΥΠΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (συγγενείς βλάβες του μεταβολισμού)

Αυτές είναι κληρονομικές διαταραχές μεμονωμένων γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα που σχετίζονται με πολλές μεταβολικές οδούς. Τα κλινικά αποτελέσματα παρουσιάζουν ιδιαίτερες παραλλαγές στην ένταση.

Παραδείγματα είναι οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων (συμπεριλαμβανομένης της αποθήκευσης γλυκογόνου), λιπιδίων και αμινοξέων· αποθήκευση λυσοσωμάτων και μεταφορά μεμβρανών (συμπεριλαμβανομένης της κυστικής ίνωσης).

Σημείωση: Δεν προκαλούν όλες οι ανωμαλίες μεμονωμένων γονιδίων από μόνες τους σημαντικές παθολογικές επιπτώσεις. Όπως υποδεικνύεται παραπάνω, οι ελεγκτικοί παράγοντες είναι σύνθετοι και περιλαμβάνουν σημαντικές επιπτώσεις των «τροποποιημένων γονιδίων». Είναι πιθανό ότι τα ανώμαλα υπολειπόμενα γονίδια ανευρίσκονται στον κανονικό πληθυσμό, αλλά εμφανίζονται μόνο ως κλινικές διαταραχές σε σπάνιες ειδικές περιπτώσεις.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ

Οι περισσότερες ανθρώπινες παθήσεις περιλαμβάνουν ένα γενετικό συστατικό, αλλά οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν συνήθως πολύ σημαντικό ρόλο στην παθογένεση.

ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ
ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ + ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ → ΝΟΣΟΣ
(τόσο φυσιολογικών όσο και ανώμαλων)

Τα παραδείγματα είναι: έκτοπες (αλλεργικές) διαταραχές: σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, ρευματοειδής αρθρίτιδα και διάφορες λοιμώξεις.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Όταν η μετάλλαξη εμφανίζεται μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου και σε οποιοδήποτε στάδιο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, τα αποτελέσματα περιορίζονται στο διαταραγμένο κύτταρο (κύτταρα) και στους απογόνους. Τα κλινικά αποτελέσματα συνήθως είναι εντοπισμένα.

Τα ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ και τα αμαρτώματα είναι παραδείγματα των γενετικών διαταραχών των σωματικών κυττάρων (βλ. «Καρκινογένεση»).

Σημείωση: Στο συστηματικό τμήμα αυτού του τόμου καταγράφεται η σημαντική γενετική συμβολή στην παθογένεση των παθήσεων.

όχι καλή απόδοση: προτείνω: στο τμήμα αυτού του βιβλίου όπου εξετάζονται τα συστήματα