

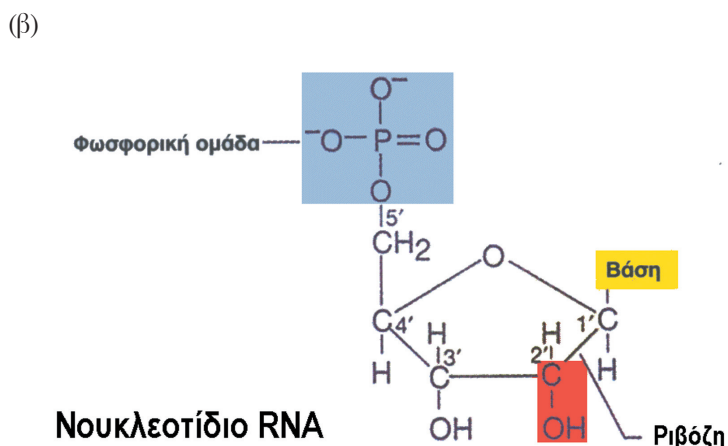
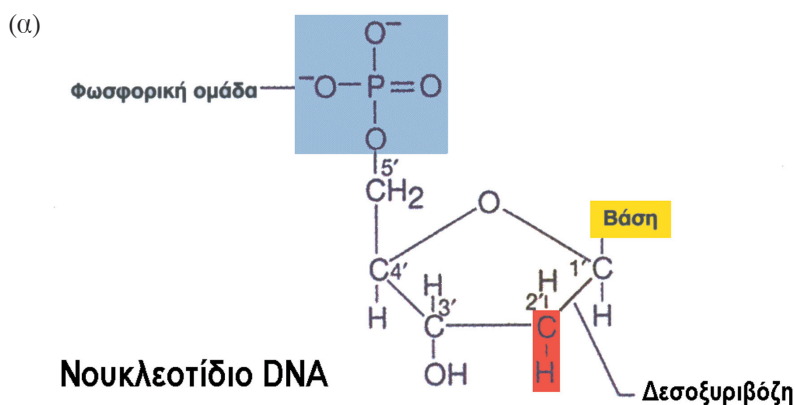
# ΕΝΟΤΗΤΑ 14: Ο φορέας της γενετικής πληροφορίας (DNA)

## ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ, ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ, ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

### 14.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

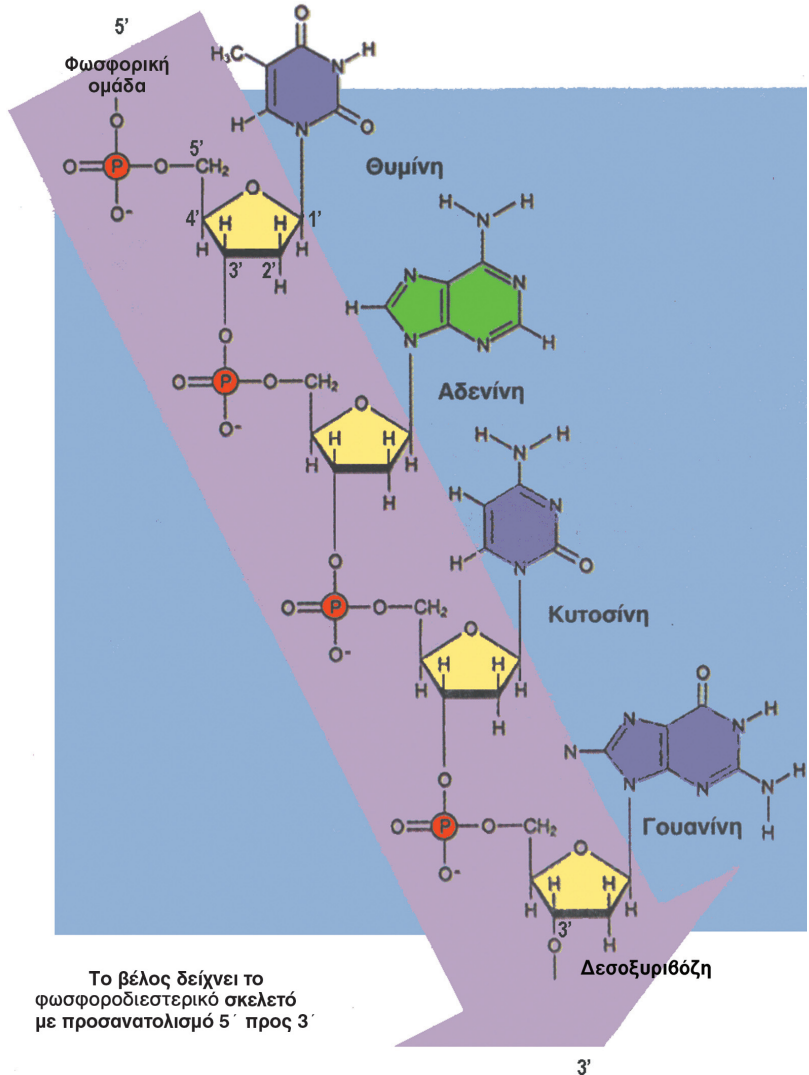
Όπως ήδη έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, το DNA, όπως και το RNA, είναι ένα μακρομόριο, που αποτελείται από νουκλεοτίδια. Κάθε νουκλεοτίδιο του DNA αποτελείται από μία πεντόζη, τη δεσοξυριβόζη, ενωμένη με μία φωσφορική ομάδα και μία αζωτούχα βάση. Στα νουκλεοτίδια του DNA η αζωτούχα βάση μπορεί να είναι μία από τις: αδενίνη (A), γουανίνη (G), κυτοσίνη (C) και θυμίνη (T).

Σε κάθε νουκλεοτίδιο η αζωτούχα βάση συνδέεται με τον 1<sup>ο</sup> άνθρακα της δεσοξυριβόζης και η φωσφορική ομάδα με τον 5<sup>ο</sup> άνθρακα. Μία πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα σχηματίζεται από την ένωση πολλών νουκλεοτιδίων με ομοιοπολικό δεσμό. Ο δεσμός αυτός δημιουργείται μεταξύ του υδροξυλίου του 3' άνθρακα της πεντόζης του πρώτου νουκλεοτιδίου και της φωσφορικής ομάδας που είναι συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του επόμενου νουκλεοτιδίου. Ο δεσμός αυτός ονομάζεται **φωσφορوديεστερικός** δεσμός.



Εικ. 14.1: α) Νουκλεοτίδιο DNA στο οποίο φαίνεται ο συντακτικός τύπος της δεσοξυριβόζης, β) Νουκλεοτίδιο RNA στο οποίο φαίνεται ο συντακτικός τύπος της ριβόζης

Με τον τρόπο αυτό η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα που δημιουργείται έχει ένα σκελετό, που αποτελείται από επανάληψη των μορίων φωσφορική ομάδα-πεντόζη-φωσφορική ομάδα-πεντόζη. Ανεξάρτητα από τον αριθμό των νουκλεοτιδίων από τα οποία αποτελείται η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα, το πρώτο της νουκλεοτίδιο έχει πάντα μία ελεύθερη φωσφορική ομάδα συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του και το τελευταίο νουκλεοτίδιο της έχει ελεύθερο το υδροξύλιο του 3' άνθρακα της πεντόζης του. Όταν επιμηκύνεται μια αλυσίδα DNA ή RNA αυξάνεται πάντα με κατεύθυνση 5' προς 3', δηλαδή δημιουργείται πάντοτε ένα καινούργιο 3' άκρο. Για το λόγο αυτό αναφέρεται ότι ο προσανατολισμός της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας είναι 5' προς 3'.



Εικ. 14.2 Πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα DNA.

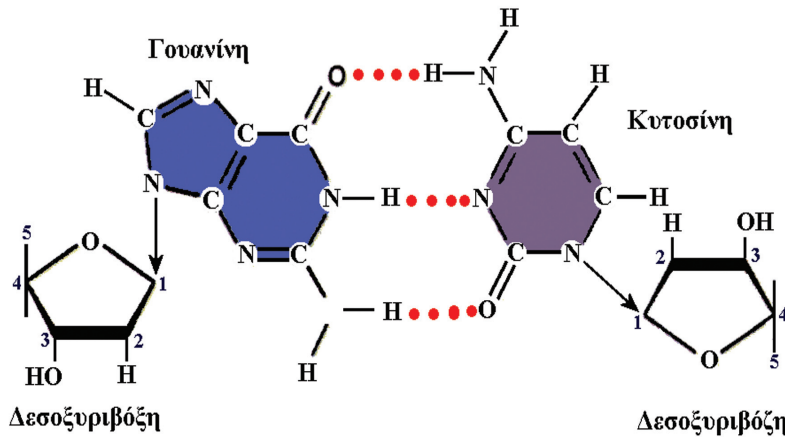
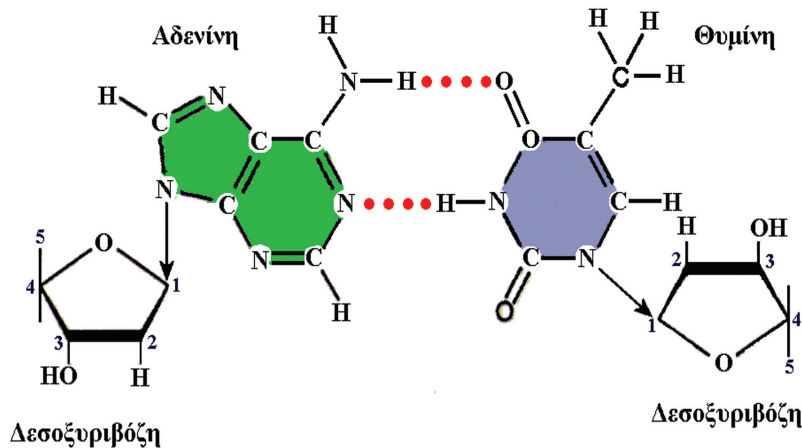
Το βέλος δείχνει τους φωσφοροδιεστερικούς δεσμούς με προσανατολισμό 5'-3'.

Το 1953 οι Watson και Crick διατύπωσαν το μοντέλο της διπλής έλικας του DNA, που αναφέρεται στη δομή του DNA στο χώρο. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό:

- Το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στο χώρο μία δεξιόστροφη διπλή έλικα.
- Η διπλή έλικα έχει ένα σταθερό σκελετό, που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας-δεσοξυριβόζης ενωμένων με φωσφοροδιεστερικό δεσμό. Ο σκελετός αυτός είναι υδρόφιλος και βρίσκεται στο εξωτερικό τμήμα του μορίου. Προς το εσωτε-

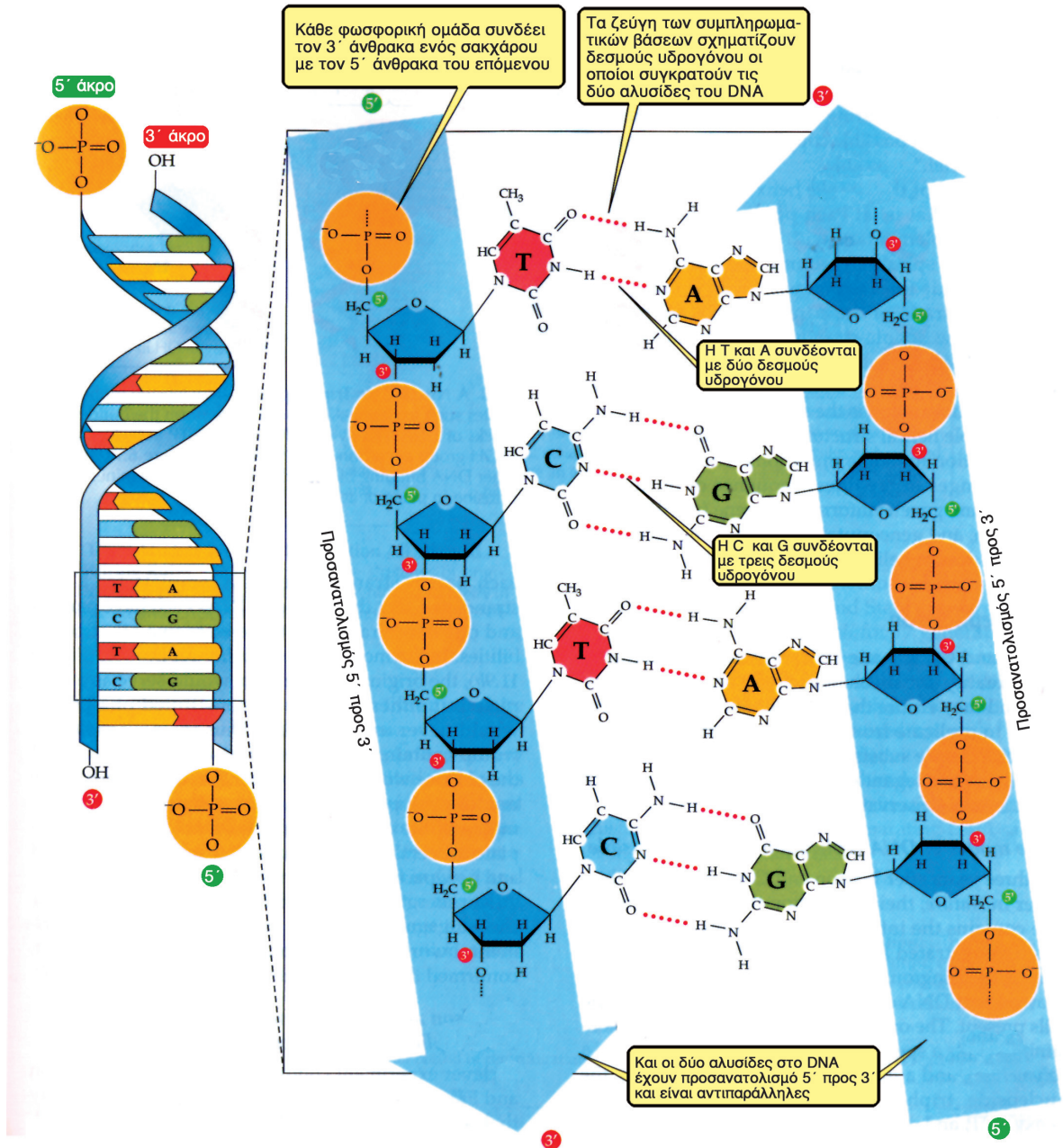
ρικό του σταθερού αυτού σκελετού βρίσκονται οι αζωτούχες βάσεις που είναι υδρόφοβες.

- Οι αζωτούχες βάσεις της μιας αλυσίδας συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου με τις αζωτούχες βάσεις της απέναντι αλυσίδας με βάση τον **κανόνα της συμπληρωματικότητας**. Η αδενίνη συνδέεται με θυμίνη και αντίστροφα, ενώ η κυτοσίνη μόνο με γουανίνη και αντίστροφα. Οι δεσμοί υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ των βάσεων σταθεροποιούν τη δευτεροταγή δομή του μορίου.



Εικ. 14.3 Η συμπληρωματικότητα των βάσεων στη διπλή αλυσίδα του DNA και οι δεσμοί υδρογόνου που σχηματίζονται (κόκκινες, διακεκομμένες τελείες), μεταξύ των βάσεων

- Ανάμεσα στην αδενίνη και τη θυμίνη σχηματίζονται δύο δεσμοί υδρογόνου, ενώ ανάμεσα στη γουανίνη και την κυτοσίνη σχηματίζονται τρεις δεσμοί υδρογόνου.
- Οι δύο αλυσίδες ενός μορίου DNA είναι συμπληρωματικές και αυτό υποδηλώνει ότι η αλληλουχία της μιας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης. Η συμπληρωματικότητα έχει τεράστια σημασία για τον αυτοδιπλασιασμό του DNA, μια ιδιότητα που το καθιστά το καταλληλότερο μόριο για τη διατήρηση και τη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας. Κάθε αλυσίδα DNA χρησιμοποιείται ως καλούπι για τη σύνθεση μιας συμπληρωματικής αλυσίδας, ώστε τελικά να σχηματίζονται δύο δίκλωνα μόρια DNA πανομοιότυπα με το μητρικό μόριο.
- Οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή το 3' άκρο της μιας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης.

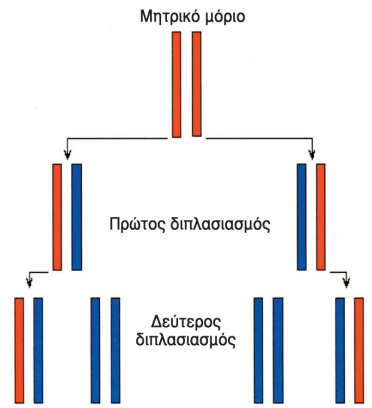


Εικ. 14.4 Η δίκλωνη έλικα του DNA αποτελούμενη από δύο αντιπαράλληλες πολινουκλεοτιδικές αλυσίδες

### 14.2 ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ DNA

Η συμπληρωματικότητα των βάσεων του DNA ώθησε τους Watson και Crick, όταν περιέγραφαν το μοντέλο τους για τη δομή του γενετικού υλικού, το 1953, να γράφουν: «είναι φανερό ότι το ειδικό ζευγάρισμα που έχουμε υποθέσει ότι δημιουργείται μεταξύ των βάσεων του DNA παραπέμπει σε ένα απλό μηχανισμό αντιγραφής του γενετικού υλικού». Οι μετέπειτα τιμηθέντες με το βραβείο Νόμπελ επιστήμονες φαντάστηκαν μία διπλή έλικα η οποία ξετυλίγεται, και κάθε αλυσίδα λειτουργεί ως καλούπι για τη σύνθεση μιας νέας συμπληρωματικής αλυσίδας. Έτσι τα δύο θυγατρικά μόρια που προκύπτουν είναι πανομοιότυπα με το μητρικό και καθένα αποτελείται από μία παλιά και μία καινούρια αλυσίδα. Ο μηχανισμός ονομάστηκε **ημισυντηρητικός**. Η εικόνα 14.5 δείχνει παραστατικά τον ημισυντηρητικό μηχανισμό αντιγραφής του DNA ενώ η εικόνα 14.6 δείχνει τον ημισυντηρητικό μηχανισμό σε μεγαλύτερη λεπτομέρεια.

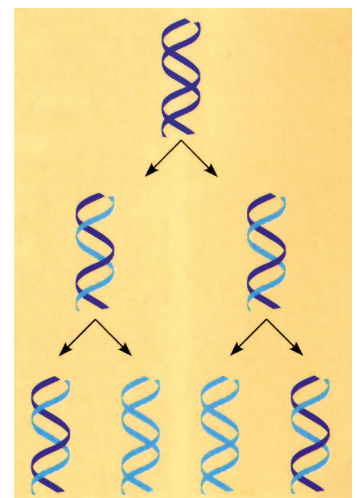
Το βακτήριο E. Coli διαθέτει ένα μόνο χρωματόσωμα. Σε αυτό υπάρχουν περίπου πέντε εκατομμύρια ζεύγη αζωτούχων βάσεων. Όταν οι συνθήκες είναι ευνοϊκές, ο προκαρυωτικός αυτός οργανισμός αντιγράφει όλο το DNA του και διαιρείται σε δύο θυγατρικά κύτταρα σε χρόνο λιγότερο από μία ώρα. Το σωματικό ανθρώπινο κύτταρο περιέχει 46 μόρια DNA, το καθένα από τα οποία αποτελεί ένα χρωματόσωμα. Στο ανθρώπινο κύτταρο υπάρχουν περίπου 6 δισεκατομμύρια ζεύγη αζωτούχων βάσεων, δηλαδή, περίπου 1000 φορές περισσότερο DNA από αυτό που υπάρχει στο βακτήριο E. Coli. Έχει υπολογιστεί πως αν αυτές οι βάσεις ενός και μόνο ανθρώπινου κυττάρου τυπώνονταν σε βιβλίο με τα αρχικά τους μόνο (A, G, C και T) με μέγεθος γραμματοσειράς 12, θα γέμιζαν 900 τόμοι βιβλίων του μεγέθους αυτού που έχετε στα χέρια σας και ακόμη μεγαλύτερου. Το κύτταρο χρειάζεται μόνο μερικές ώρες για να αντιγράψει το σύνολο του DNA του. Ακόμη, αυτή η αντιγραφή γίνεται σχεδόν χωρίς λάθος. Υπολογίζεται ότι γίνεται ένα λάθος, κατά μέσο όρο, στο ένα εκατομμύριο νουκλεοτίδια που αντιγράφονται.



Εικ. 14.5 Ημισυντηρητικός διπλασιασμός DNA

**Ο μηχανισμός της ημισυντηρητικής αντιγραφής του DNA**

Το μητρικό μόριο του DNA αποτελείται από δύο συμπληρωματικές αλυσίδες DNA. Κάθε μία βάση είναι συνδεδεμένη με δεσμό υδρογόνου με τη συμπληρωματική της: A με T και G με C. Αρχικά, χωρίζουν οι δύο αλυσίδες του DNA και κάθε μητρική αλυσίδα λειτουργεί ως καλούπι για τη δημιουργία της νέας αλυσίδας. Τα νουκλεοτίδια συνδέονται μεταξύ τους με φωσφοροδιεστερικούς δεσμούς, για να δημιουργήσουν τις δύο νέες αλυσίδες. Κάθε θυγατρικό μόριο αποτελείται από μία μητρική και μία νέα αλυσίδα. Γι' αυτό το λόγο, ο μηχανισμός αντιγραφής ονομάζεται ημισυντηρητικός.



Εικ. 14.6 Ημισυντηρητικός μηχανισμός αντιγραφής του DNA. Οι δύο αλυσίδες του μητρικού μορίου χωρίζουν και η κάθε μία λειτουργεί ως καλούπι για τη σύνθεση μιας νέας, συμπληρωματικής αλυσίδας.

Πιο κάτω, παρουσιάζεται ο ημισυντηρητικός μηχανισμός σε λεπτομέρεια.

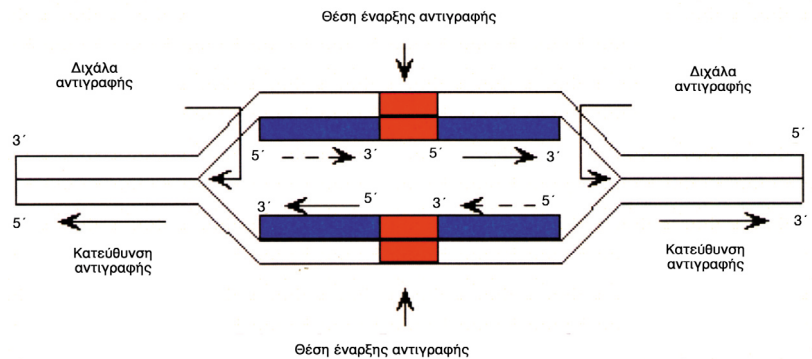
Η αντιγραφή του DNA αρχίζει από καθορισμένα σημεία που ονομάζονται **θέσεις έναρξης αντιγραφής**. Το βακτήριο E. Coli (και γενικά όλοι οι προκαρυωτικοί οργανισμοί), διαθέτει κυκλικό DNA με μόνο μία θέση έναρξης της αντιγραφής. Ο μηχανισμός αντιγραφής φαίνεται να είναι παρόμοιος σε όλους τους οργανισμούς, προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς.

(α) Στο DNA των ευκαρυωτικών οργανισμών υπάρχουν εκατοντάδες θέσεις έναρξης της αντιγραφής

(β) Στο πιο πάνω μικρογράφημα φαίνονται τρεις θηλιές αντιγραφής. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της αντιγραφής του DNA στα άκρα της θηλιάς.

Εικ. 14.7 Αρχή μηχανισμού αντιγραφής του DNA

Η αντιγραφή ξεκινά, όπως ήδη έχει αναφερθεί, από τις θέσεις έναρξης αντιγραφής. **Ειδικές πρωτεΐνες** που είναι υπεύθυνες για την έναρξη της διαδικασίας της αντιγραφής, προσκολλώνται σε περιοχές του DNA με συγκεκριμένη αλληλουχία βάσεων και προκαλούν ξετύλιγμα των δύο αλυσίδων, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο μία ανοικτή «θηλιά» στο DNA που είναι ορατή ακόμη και με οπτικό μικροσκόπιο. Προς αυτή την κατεύθυνση βοηθούν και οι **DNA ελικάσες**, ειδικά ένζυμα που σπάζουν τους δεσμούς υδρογόνου, για να γίνει το ξετύλιγμα των αλυσίδων. Στο DNA των χρωματοσωμάτων των ευκαρυωτικών κυττάρων παρατηρούνται πολυάριθμες θηλιές, ενδεικτικό του ότι η αντιγραφή γίνεται ταυτόχρονα από πολλές θέσεις έναρξης. Τελικά οι θηλιές ενώνονται μεταξύ τους και με αυτό τον τρόπο κερδίζεται πολύτιμος χρόνος και η αντιγραφή του DNA διεκπεραιώνεται σε λίγες μόνο ώρες.



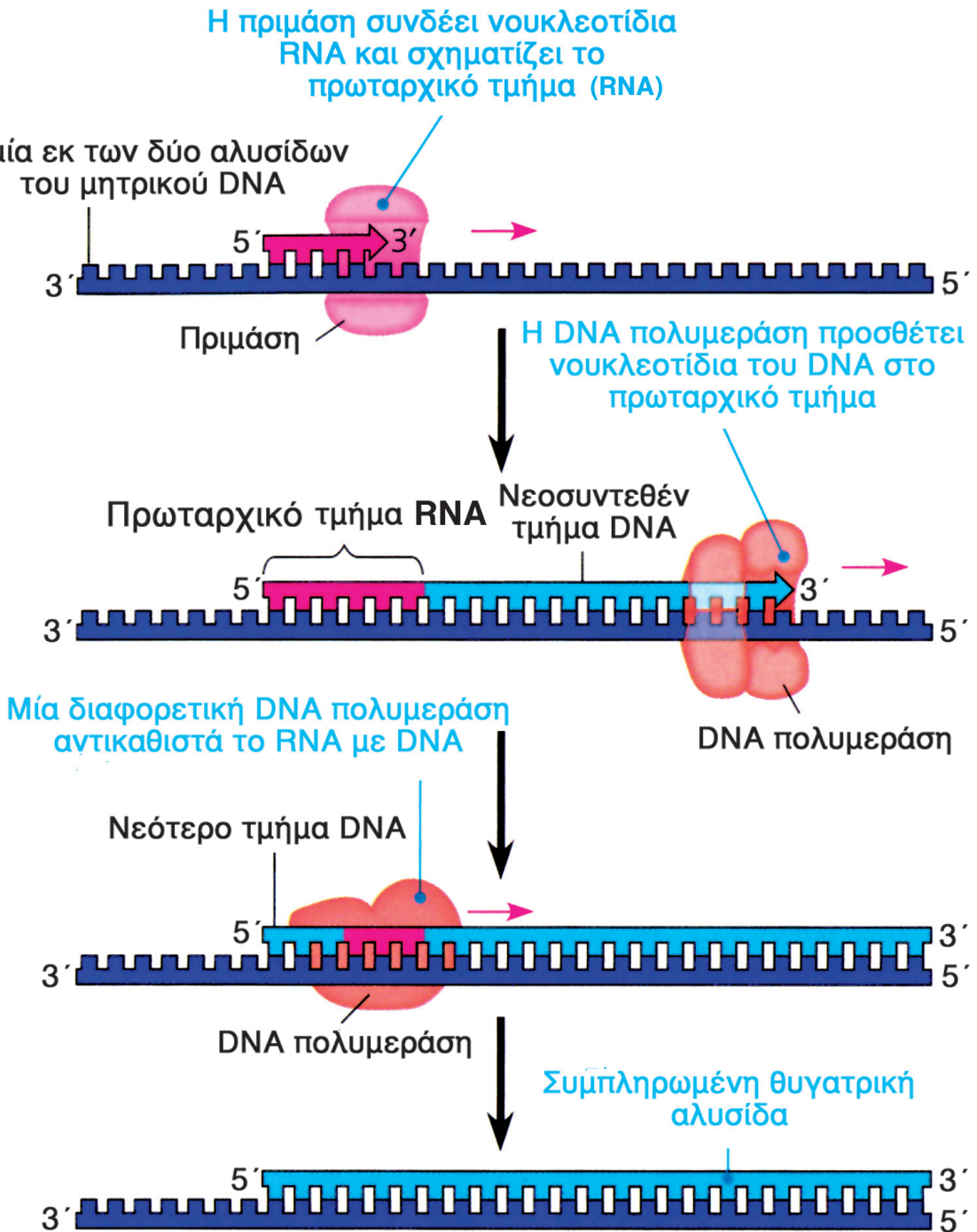
Εικ. 14.8 Θηλιά που δημιουργείται σε μία θέση έναρξης της αντιγραφής. Η αντιγραφή γίνεται και προς τις δύο κατευθύνσεις.

Μόλις δημιουργηθεί η θηλιά, η αντιγραφή αρχίζει και συνεχίζεται προς τις δύο κατευθύνσεις, πάντα με κατεύθυνση 5' προς 3' της νέας αλυσίδας, μέχρι την ολοκλήρωση της αντιγραφής ολόκληρου του μορίου του DNA. Στα δύο άκρα της θηλιάς παρατηρείται **διχάλα αντιγραφής** που αντιπροσωπεύει τα σημεία επιμήκυνσης των καινούριων αλυσίδων του DNA.

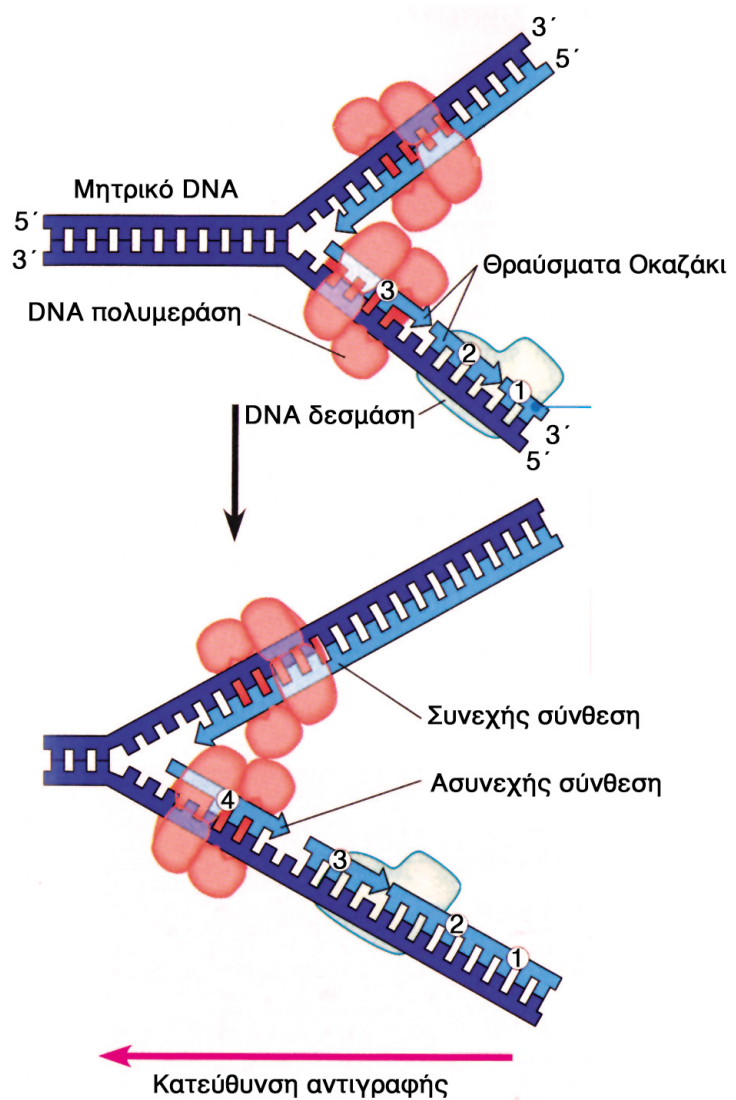
Ειδικά ένζυμα που ονομάζονται **DNA πολυμεράσες** είναι υπεύθυνα για την επιμήκυνση των νέων αλυσίδων του DNA. Καθώς τα νουκλεοτίδια ευθυγραμμίζονται με τα συμπληρωματικά τους νουκλεοτίδια στην «παλιά» αλυσίδα, οι DNA πολυμεράσες τα συνδέουν μεταξύ τους στο άκρο της νέας αλυσίδας που επιμηκύνεται. Ο ρυθμός της επιμήκυνσης φτάνει τα 500 νουκλεοτίδια κατά δευτερόλεπτο στα βακτήρια και τα 50 κατά δευτερόλεπτο στα ανθρώπινα κύτταρα.

Οι DNA πολυμεράσες δεν έχουν τη δυνατότητα να αρχίσουν την αντιγραφή. Αυτό που μπορούν να κάνουν είναι να προσθέτουν νουκλεοτίδια σε μία πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα που ήδη υπάρχει. Αυτή η αλυσίδα που αποτελείται από 10 περίπου νουκλεοτίδια ονομάζεται **πρωταρχικό τμήμα** και στην πραγματικότητα είναι μία μικρή σε μέγεθος αλυσίδα RNA. Ένα ένζυμο που ονομάζεται **πριμάση** συνδέει νουκλεοτίδια RNA και με αυτό τον τρόπο δημιουργείται το πρωταρχικό τμήμα RNA. Οι DNA πολυμεράσες αναλαμβάνουν στη συνέχεια δράση και συνδέουν νουκλεοτίδια DNA στο πρωταρχικό τμήμα δημιουργώντας και επιμηκύνοντας τη νέα αλυσίδα DNA. Τα νέα μόρια DNA δημιουργούνται, καθώς σχηματίζονται δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των συμπληρωματικών αζωτούχων βάσεων των δύο αλυσίδων, της παλιάς και της νέας. Οι DNA πολυμεράσες μπορούν ακόμη να διορθώνουν και λάθη που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αντιγραφής. Επίσης, απομακρύνουν τα πρωταρχικά τμήματα και τα αντικαθιστούν με τμήματα DNA. Τα λάθη που δεν επι-

διορθώνονται από τις DNA πολυμεράσες επιδιορθώνονται σε μεγάλο βαθμό από **ειδικά επιδιορθωτικά ένζυμα**. Έτσι ο αριθμός των λαθών περιορίζεται στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς στο ένα στα  $10^{10}$ !



Εικ. 14.9 Η δράση της πριμάσης και της DNA πολυμεράσης κατά την αντιγραφή του DNA



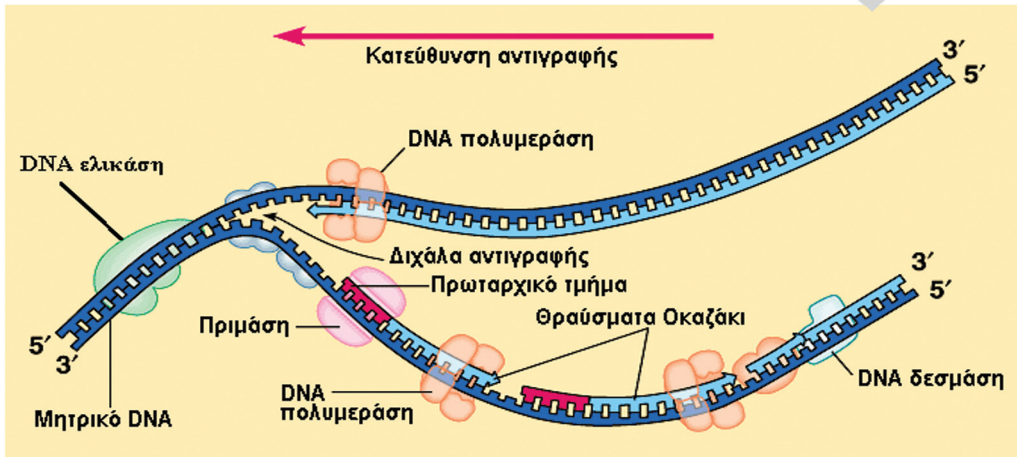
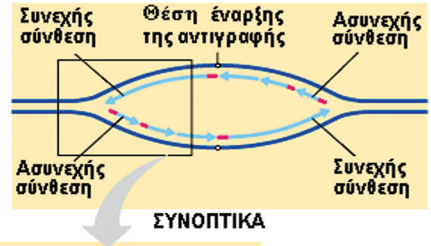
Εικ. 14.10 Η συνεχής αντιγραφή της μιας αλυσίδας του DNA και η ασυνεχής αντιγραφή της άλλης

Οι DNA πολυμεράσες λειτουργούν μόνο προς μία κατεύθυνση. Συνδέουν το επόμενο νουκλεοτίδιο στο ελεύθερο 3' άκρο της δεσοξυριβόζης του τελευταίου νουκλεοτιδίου κάθε αναπτυσσόμενης νέας αλυσίδας με φωσφοροδιεστερικό δεσμό. Με λίγα λόγια, η αντιγραφή γίνεται με προσανατολισμό 5' προς 3' της νέας αλυσίδας. Το πρόβλημα εντοπίζεται στο ότι το μόριο του DNA αποτελείται από δύο αντιπαράλληλες αλυσίδες. Εφόσον οι DNA πολυμεράσες μπορούν να προσθέτουν νουκλεοτίδια μόνο στο ελεύθερο 3' άκρο της νέας αλυσίδας, είναι φανερό ότι η αντιγραφή της αλυσίδας με προσανατολισμό 3' προς 5' είναι προβληματική. Η λύση που δόθηκε στο πρόβλημα είναι πολύ κομψή και για να γίνει καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού, ας παρατηρήσουμε πιο προσεκτικά τη διχάλα αντιγραφής στην εικόνα 14.10.

Βλέπουμε, σε μια διχάλα μιας θηλιάς, την αντιγραφή της μιας αλυσίδας του DNA να γίνεται χωρίς διακοπή και να χαρακτηρίζεται ως **συνεχής**. Στην άλλη αλυσίδα της ίδιας διχάλας η αντιγραφή είναι **ασυνεχής**. Η αντιγραφή σ' αυτή την περίπτωση ξεκινά από τη διχάλα και προχωρεί προς την άλλη διχάλα της θηλιάς. Σχηματίζονται μικρά τμήματα DNA (ξεκινώντας πάντα από πρωταρχικά τμήματα), καθώς ανοίγει όλο και περισσότερο η θηλιά, τα οποία ονομάζονται **θραύσματα Οκαζάκι**. Αυτά



συνδέονται μεταξύ τους με τη βοήθεια του ενζύμου **DNA δεσμάση**, αφού προηγουμένως αντικατασταθούν τα πρωταρχικά τμήματα με τη βοήθεια μιας άλλης DNA πολυμεράσης.



Εικ. 14.11 Η αντιγραφή του DNA συνοπτικά

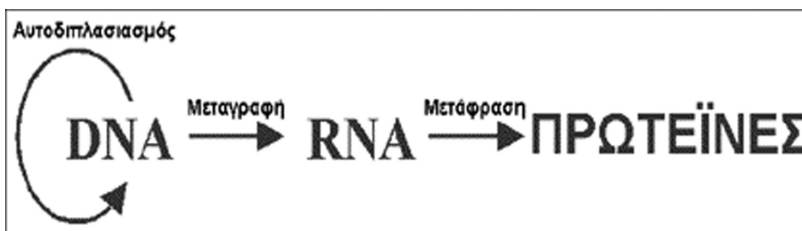
### 14.3 ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

#### Η ροή της γενετικής πληροφορίας

Το DNA ενός οργανισμού είναι ο μοριακός «σκληρός δίσκος» που περιέχει ακριβείς οδηγίες, οι οποίες καθορίζουν τη δομή και τη λειτουργία του οργανισμού. Ταυτόχρονα περιέχει την πληροφορία για τον αυτοδιπλασιασμό του, εξασφαλίζοντας έτσι τη μεταβίβαση των γενετικών πληροφοριών από το μητρικό στα θυγατρικά κύτταρα και από έναν οργανισμό στους απογόνους του.

Το πρώτο βήμα για την έκφραση της πληροφορίας που υπάρχει στο DNA είναι η μεταφορά της στο RNA με τη διαδικασία της **μεταγραφής**. Το RNA μεταφέρει με τη σειρά του, μέσω της διαδικασίας της **μετάφρασης**, την πληροφορία στις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη δομή και λειτουργία των κυττάρων και κατ' επέκταση και των οργανισμών.

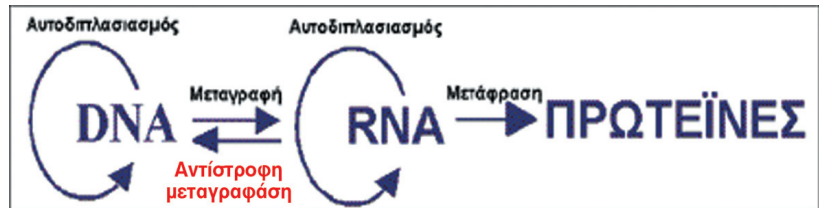
Η σχέση αυτή συνοψίζεται στο ακόλουθο σχήμα, όπου τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση της μεταφοράς της γενετικής πληροφορίας:



Το πιο πάνω σχήμα αποτελεί το **κεντρικό δόγμα** της Μοριακής Βιολογίας. Η γενετική πληροφορία είναι η καθορισμένη σειρά των αζωτούχων βάσεων των νουκλεοτιδίων, όπως η πληροφορία μιας γραπτής φράσης είναι η σειρά των γραμμάτων που την αποτελούν. Η πληροφορία υπάρ-

χει σε τμήματα του DNA με συγκεκριμένη ακολουθία, τα γονίδια. Αυτά, διαμέσου της μεταγραφής και της μετάφρασης, καθορίζουν τη σειρά των αμινοξέων στις πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Οι πορείες της μεταγραφής και της μετάφρασης των γονιδίων αποτελούν τη **γονιδιακή έκφραση**.

Πρόσφατα, το κεντρικό δόγμα της Μοριακής Βιολογίας έχει υποστεί κάποιες τροποποιήσεις. Ορισμένοι ιοί, οι ρετροϊοί, έχουν RNA ως γενετικό υλικό και διαθέτουν το ένζυμο **αντίστροφη μεταγραφάση** που χρησιμοποιεί ως καλούπι το RNA για να συνθέσει DNA. Επιπλέον, σε ορισμένους ιούς το RNA έχει την ικανότητα να αυτοδιπλασιάζεται. Έτσι σήμερα το κεντρικό δόγμα περιγράφεται καλύτερα από το πιο κάτω σχήμα:



Συνοψίζοντας, λοιπόν, διαπιστώνουμε ότι η αντιγραφή του DNA διαω-νίζει τη γενετική πληροφορία, ενώ η μετάφραση χρησιμοποιεί αυτή την πληροφορία, για να κατασκευάσει ένα πολυπεπτίδιο. Η μεταγραφή καθορίζει ποια γονίδια θα εκφραστούν, σε ποιους ιστούς (στους πολυκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς) και σε ποια στάδια της ανάπτυξης. Το απλοειδές ανθρώπινο γονιδίωμα έχει μήκος  $3 \times 10^9$  ζεύγη βάσεων. Όλα τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού έχουν το ίδιο DNA. Το κάθε ανθρώπινο κύτταρο περιέχει περί τις 30 000 γονίδια.

**Τα γονίδια διακρίνονται βασικά σε δύο κατηγορίες:**

- Στα γονίδια που μεταγράφονται σε mRNA και μεταφράζονται στη συνέχεια σε πολυπεπτιδικές αλυσίδες και
- Στα γονίδια που μεταγράφονται και παράγουν tRNA, rRNA και snRNA.

Σε κάθε ομάδα κυττάρων όμως εκφράζονται διαφορετικά γονίδια. Στα πρόδρομα ερυθροκύτταρα, για παράδειγμα, εκφράζονται κυρίως τα γονίδια των αιμοσφαιρινών, ενώ στα Β-λεμφοκύτταρα τα γονίδια των αντισωμάτων.

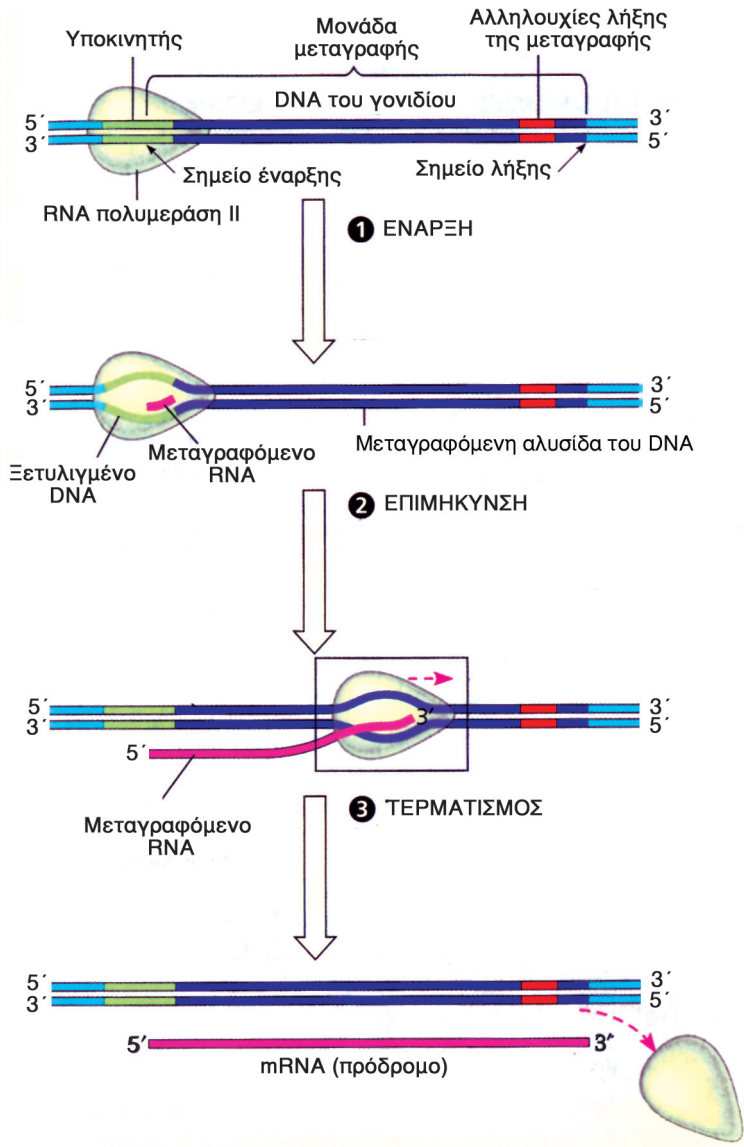
**Υπάρχουν τέσσερα είδη μορίων RNA που παράγονται με τη μεταγραφή:**

- Το **αγγελιαφόρο RNA (mRNA)**: Τα μόρια αυτά μεταφέρουν την πληροφορία του DNA για την παραγωγή μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας.
- Το **μεταφορικό RNA (tRNA)**: Κάθε μεταφορικό RNA συνδέεται με ένα συγκεκριμένο αμινοξύ και το μεταφέρει στη θέση της πρωτεϊνοσύνθεσης.
- Το **ριβοσωμικό RNA (rRNA)**: Τα μόρια αυτά συνδέονται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν το ριβόσωμα, ένα οργανίδιο απαραίτητο για την πραγματοποίηση της πρωτεϊνοσύνθεσης.
- Το **μικρό πυρηνικό RNA (snRNA)**: Είναι μικρά μόρια RNA, τα οποία συνδέονται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν μικρά ριβοζονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια. Τα σωματίδια αυτά καταλύουν την ωρίμανση του mRNA, μία διαδικασία που γίνεται μόνο στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς.

Τα τρία πρώτα υπάρχουν και στους προκαρυωτικούς και στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, αλλά το τέταρτο υπάρχει μόνο στους ευκαρυωτικούς.

• **Μεταγραφή του DNA**

Ο μηχανισμός της μεταγραφής του DNA είναι ο ίδιος σε όλους τους οργανισμούς. Το ένζυμο που καταλύει τη μεταγραφή είναι η **RNA πολυμεράση** και στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς υπάρχουν τρία είδη αυτού του ενζύμου. Το είδος που ειδικεύεται στη σύνθεση mRNA λέγεται **RNA πολυμεράση II**. Στον πυρήνα κάθε ανθρώπινου κυττάρου υπάρχουν 40 000 περίπου μόρια RNA πολυμεράσης II.



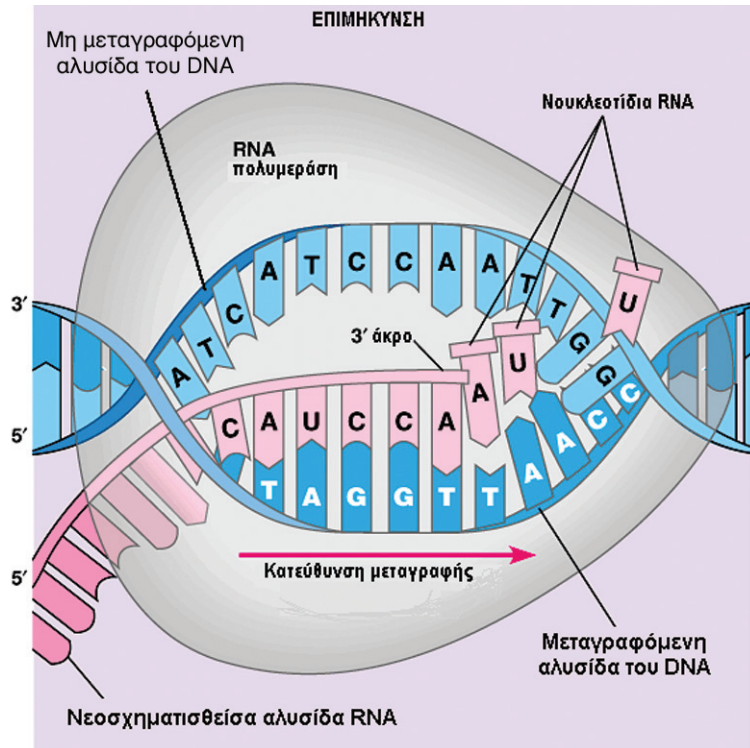
Εικ. 14.12 Ο μηχανισμός μεταγραφής του DNA και ο σχηματισμός του πρόδρομου mRNA.

**Ο μηχανισμός**

Η RNA πολυμεράση II προσδένεται σε μία περιοχή του DNA που λέγεται **υποκινητής (promoter)** με τη βοήθεια ειδικής πρωτεΐνης που ονομάζεται **μεταγραφικός παράγοντας**. Μόλις η RNA πολυμεράση II προσδεθεί στον υποκινητή, αρχίζει να ξεδιπλώνει τις αλυσίδες του DNA και ξεκινά η μεταγραφή. Η RNA πολυμεράση II τοποθετεί νουκλεοτίδια RNA απέναντι από τα νουκλεοτίδια της μεταγραφόμενης αλυσίδας του DNA σύμφωνα με τον κανόνα της συμπληρωματικότητας των βάσεων. Απέναντι από την αδενίνη τοποθετείται νουκλεοτίδιο που περιέχει ουρακίλη αντί θυμίνη. Τα νουκλεοτίδια RNA συνδέονται με φωσφοροδιεστερικούς δεσμούς και η μεταγραφή, όπως και η αντιγραφή, έχει προσανατολισμό 5' προς 3'. Η μεταγραφή θα σταματήσει στο τέλος του γονιδίου όπου

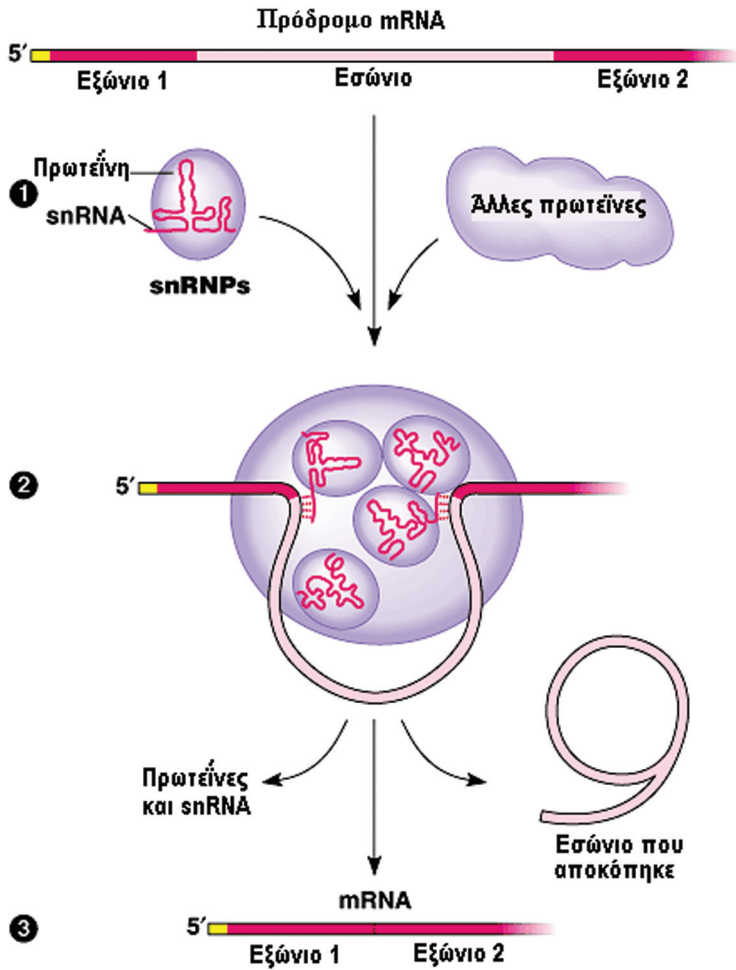
υπάρχουν ειδικές **αλληλουχίες λήξης της μεταγραφής**, οι οποίες επιτρέπουν την απελευθέρωση του RNA.

Το μόριο RNA που συντίθεται με αυτό τον τρόπο είναι συμπληρωματικό προς τη μία αλυσίδα της διπλής έλικας του γονιδίου που ονομάζεται **μεταγραφόμενη**. Η συμπληρωματική της αλυσίδα στο μόριο του DNA ονομάζεται **μη μεταγραφόμενη**. Στους προκαρυωτικούς οργανισμούς το mRNA είναι δυνατόν να αρχίσει να μεταφράζεται σε πρωτεΐνη, πριν ακόμη ολοκληρωθεί η μεταγραφή του. Αυτό είναι δυνατόν, επειδή δεν υπάρχει πυρηνικός φάκελος και το mRNA δε χρειάζεται περαιτέρω επεξεργασία, πριν προχωρήσει στα ριβοσώματα.



Εικ. 14.13 Η επιμήκυνση του μεταγραφόμενου mRNA.

Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς το mRNA που παράγεται με τη μεταγραφή υφίσταται μία διαδικασία ωρίμανσης, προτού είναι έτοιμο να προχωρήσει στα ριβοσώματα για τη μετάφραση. Αυτό γίνεται γιατί τα περισσότερα γονίδια είναι ασυνεχή και, εκτός των αλληλουχιών που μεταφράζονται, υπάρχουν αλληλουχίες οι οποίες δε μεταφράζονται σε αμινοξέα. Οι αλληλουχίες που μεταφράζονται είναι τα **εξώνια** και εκείνες που δε μεταφράζονται είναι τα **εσώνια**. Έτσι, το mRNA που μόλις έχει σχηματιστεί από τη μεταγραφή ενός γονιδίου και ονομάζεται **πρόδρομο mRNA**, περιέχει εσώνια και εξώνια. Το πρόδρομο mRNA μετατρέπεται σε mRNA με τη διαδικασία της **ωρίμανσης**, κατά την οποία τα εσώνια κόβονται από μικρά ριβοζονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια (snRNPs), που λειτουργούν ως ένζυμα και με τη συμβολή και άλλων πρωτεϊνών (εικόνα 14.14). Αυτά τα σωματίδια βρίσκονται στον πυρήνα και αποτελούνται από RNA και επτά ή περισσότερες πρωτεΐνες. Το RNA τους ονομάζεται snRNA, που κυριολεκτικά μεταφράζεται σε μικρό πυρηνικό RNA (αποτελείται από 150 νουκλεοτίδια μόνο). Τα εξώνια που απομένουν συρράπτονται μεταξύ τους και με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται το **ώριμο mRNA** που μεταφέρεται στα ριβοσώματα για την πρωτεϊνσύνθεση. Δύο περιοχές του ώριμου mRNA δε μεταφράζονται σε αμινοξέα, η μία βρίσκεται στο άκρο 5' και η άλλη στο άκρο 3'.



Εικ. 14.14 Η διαδικασία της ωρίμανσης του mRNA.

Το εσώνιο στο πρόδρομο mRNA κόβεται από τα snRNPs (μικρά ριβοζονουλεοπρωτεϊνικά σωματίδια).

### Ο γενετικός κώδικας

Με τη μεταγραφή, οι πληροφορίες που βρίσκονται στα γονίδια μεταφέρονται στο mRNA με βάση τη συμπληρωματικότητα των νουκλεοτιδικών βάσεων. Η αλληλουχία των βάσεων του mRNA καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στις πρωτεΐνες με βάση ένα κώδικα αντιστοίχισης νουκλεοτιδίων RNA με αμινοξέα πρωτεϊνών ο οποίος ονομάζεται **γενετικός κώδικας**. Γι αυτό η πρωτεϊνοσύνθεση είναι πραγματικά μία διαδικασία «μετάφρασης» από τη γλώσσα των βάσεων στη γλώσσα των αμινοξέων.

Επειδή ο αριθμός των διαφορετικών αμινοξέων που συγκροτούν τις πρωτεΐνες είναι είκοσι και αντίστοιχα ο αριθμός των διαφορετικών νουκλεοτιδίων που σχηματίζουν το RNA είναι τέσσερα, θεωρήθηκε πιθανόν ότι τρία νουκλεοτίδια αντιστοιχούν σε ένα αμινοξύ και γι' αυτό ο γενετικός κώδικας ονομάστηκε **κώδικας τριπλέτας**. Ο κώδικας τριπλέτας είναι φυσική συνέπεια του γεγονότος ότι τέσσερα νουκλεοτίδια, αν συνδυαστούν ανά ένα ( $4^1=4$ ) ή ανά δύο ( $4^2=16$ ), δε δίνουν αρκετούς συνδυασμούς για να κωδικοποιηθούν τα είκοσι αμινοξέα. Αν όμως συνδυαστούν ανά τρία ( $4^3=64$ ), οι συνδυασμοί είναι παραπάνω από αρκετοί.

Τα βασικά χαρακτηριστικά του γενετικού κώδικα είναι:

1. Ο γενετικός κώδικας είναι **κώδικας τριπλέτας**, δηλαδή μία τριάδα νουκλεοτιδίων του mRNA, το **κωδίκιο**, κωδικοποιεί ένα αμινοξύ.
2. Ο γενετικός κώδικας είναι **συνεχής**, δηλαδή το mRNA διαβάζεται συνεχώς ανά τρία νουκλεοτίδια χωρίς να παραλείπεται κάποιο νουκλεοτίδιο.

- Ο γενετικός κώδικας είναι **μη επικαλυπτόμενος**, δηλαδή κάθε νουκλεοτίδιο ανήκει σε ένα μόνο κωδικίο.
- Ο γενετικός κώδικας είναι **σχεδόν καθολικός (παγκόσμιος)**. Όλοι οι οργανισμοί έχουν τον ίδιο γενετικό κώδικα. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το mRNA από οποιονδήποτε οργανισμό μπορεί να μεταφραστεί σε εκχυλίσματα φυτικών, ζωικών ή βακτηριακών κυττάρων in vitro και να παράγει την ίδια πρωτεΐνη.
- Ο γενετικός κώδικας είναι **εκφυλισμένος**. Με εξαίρεση δύο αμινοξέα (μεθειονίνη και τρυπτοφάνη) τα υπόλοιπα 18 κωδικοποιούνται από δύο μέχρι και έξι διαφορετικά κωδικία. Τα κωδικία που κωδικοποιούν το ίδιο αμινοξύ ονομάζονται **συνώνυμα**.
- Ο γενετικός κώδικας έχει **κωδικίο έναρξης** και **κωδικία λήξης**. Το κωδικίο έναρξης σε όλους τους οργανισμούς είναι το AUG και κωδικοποιεί το αμινοξύ μεθειονίνη. Υπάρχουν τρία κωδικία λήξης, τα UAG, UGA και UAA. Η παρουσία των κωδικίων αυτών στο μόριο του mRNA οδηγεί στον τεματισμό της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

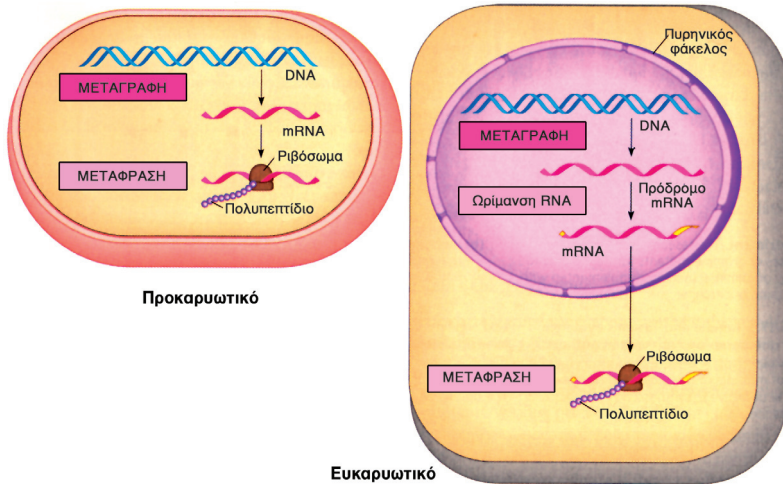
Ο όρος κωδικίο δεν αφορά μόνο το mRNA αλλά και την αντίστοιχη τριπλέτα στη μη μεταγραφόμενη αλυσίδα του DNA. Έτσι, για παράδειγμα,

Πίνακας 14.1: Γενετικός κώδικας

1η Βάση	2η Βάση								3η Βάση
	U		C		A		G		
U	UUU	φαινυλαναίνη	UCU	σερίνη	UAU	τυροσίνη	UGU	κυστεΐνη	U
	UUC	φαινυλαναίνη	UCC	σερίνη	UAC	τυροσίνη	UGC	κυστεΐνη	C
	UUA	λευκίνη	UCA	σερίνη	UAA	<b>STOP</b>	UGA	<b>STOP</b>	A
	UUG	λευκίνη	UCG	σερίνη	UAG	<b>STOP</b>	UGG	τρυπτοφάνη	G
C	CUU	λευκίνη	CCU	πρωλίνη	CAU	ιστιδίνη	CGU	αργινίνη	U
	CUC	λευκίνη	CCC	πρωλίνη	CAC	ιστιδίνη	CGC	αργινίνη	C
	CUA	λευκίνη	CCA	πρωλίνη	CAA	γλουταμίνη	CGA	αργινίνη	A
	CUG	λευκίνη	CCG	πρωλίνη	CAG	γλουταμίνη	CGG	αργινίνη	G
A	AUU	ισαλευκίνη	ACU	θρεονίνη	AAU	ασπαραγγίνη	AGU	σερίνη	U
	AUC	ισαλευκίνη	ACC	θρεονίνη	AAC	ασπαραγγίνη	AGC	σερίνη	C
	AUA	ισαλευκίνη	ACA	θρεονίνη	AAA	λυσίνη	AGA	αργινίνη	A
	AUG	μεθειονίνη <b>START</b>	ACG	θρεονίνη	AAG	λυσίνη	AGG	αργινίνη	G
G	GUU	βαλίνη	GCU	αλανίνη	GAU	ασπαρτικό οξύ	GGU	γλυκίνη	U
	GUC	βαλίνη	GCC	αλανίνη	GAC	ασπαρτικό οξύ	GGC	γλυκίνη	C
	GUA	βαλίνη	GCA	αλανίνη	GAA	γλουταμινικό οξύ	GGA	γλυκίνη	A
	GUG	βαλίνη	GCG	αλανίνη	GAG	γλουταμινικό οξύ	GGG	γλυκίνη	G

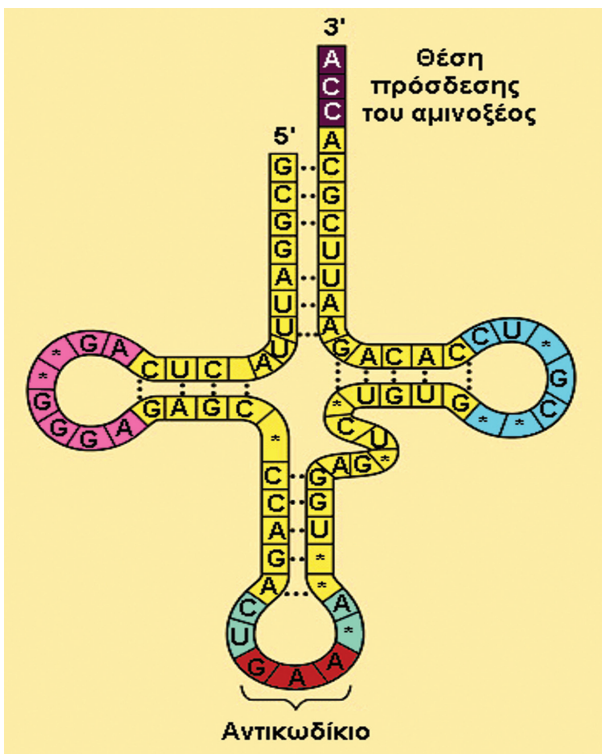
το κωδικό έναρξης AUG στο mRNA αντιστοιχεί στο κωδικό έναρξης ATG της μη μεταγραφόμενης αλυσίδας του γονιδίου κ.ο.κ. Η αλληλουχία των βάσεων ενός γονιδίου, και του mRNA του, που κωδικοποιεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, αρχίζει με το κωδικό έναρξης και τελειώνει με το κωδικό λήξης. Η διαδρομή με βήμα τριπλέτας από το κωδικό έναρξης μέχρι το κωδικό λήξης ορίζεται ως ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης (το κωδικό έναρξης περιλαμβάνεται στο πλαίσιο ανάγνωσης, ενώ το κωδικό λήξης όχι).

• **Μετάφραση του mRNA**



Εικ. 14.15 Η μετάφραση του mRNA και η παραγωγή πολυπεπτιδίου σε προκαρυωτικό και ευκαρυωτικό κύτταρο.

Η μετάφραση του mRNA, δηλαδή η αντιστοίχιση των κωδικίων σε αμινοξέα και η σύνδεση των αμινοξέων σε πολυπεπτιδική αλυσίδα, πραγματοποιείται στα ριβοσώματα με τη βοήθεια των tRNA και αρκετών πρωτεϊνών και ενέργειας. Τα ριβοσώματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως οργανίδια μετάφρασης για οποιοδήποτε mRNA και αυτό εξηγεί γιατί τα βακτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή ανθρώπινων πρωτεϊνών, όπως είναι η ινσουλίνη.



Εικ. 14.16 Δισδιάστατη δομή του tRNA

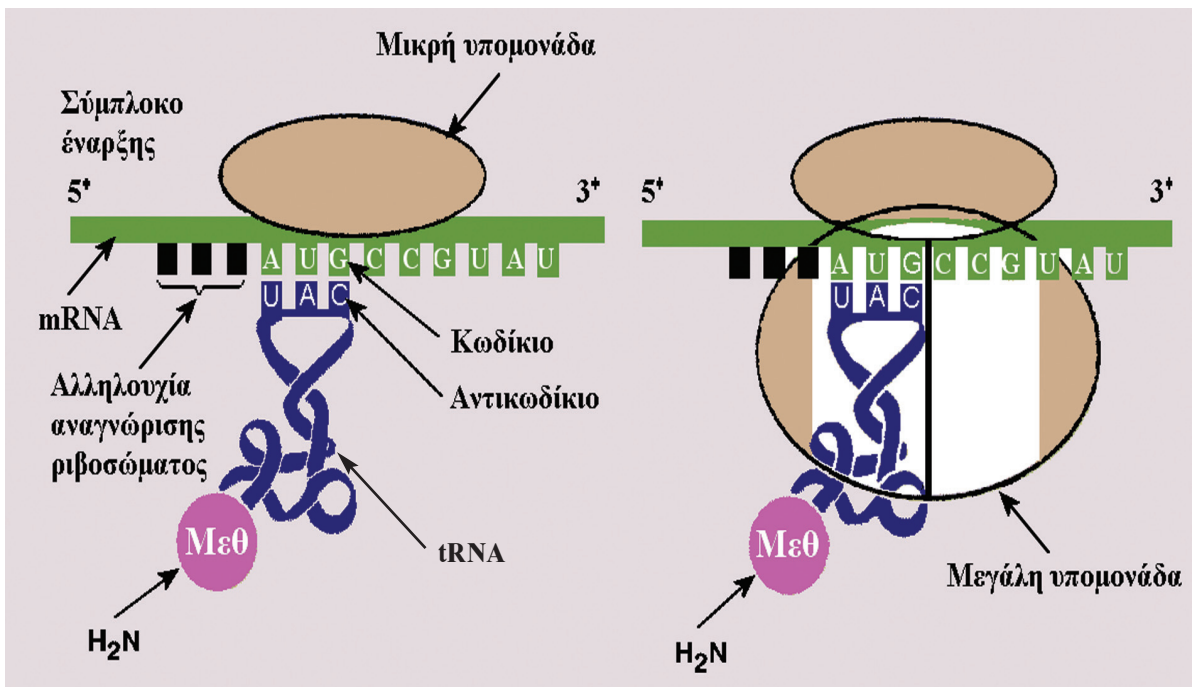
Κάθε ριβόσωμα αποτελείται από δύο υπομονάδες, μία μικρή και μία μεγάλη και έχει μία θέση πρόσδεσης του mRNA στη μικρή υπομονάδα και δύο θέσεις εισδοχής των tRNA στη μεγάλη υπομονάδα. Κάθε μόριο tRNA έχει μία ειδική τριπλέτα νουκλεοτιδίων, το **αντικωδικίο** με την οποία προσδένεται, λόγω συμπληρωματικότητας, με το αντίστοιχο κωδικίο του mRNA.

Επιπλέον, κάθε tRNA διαθέτει μία ειδική θέση σύνδεσης με ένα συγκεκριμένο αμινοξύ.

Η **πρωτεΐνοσύνθεση** διακρίνεται σε τρία στάδια: την έναρξη, την επιμήκυνση και τη λήξη.

**1. Έναρξη**

Κατά την έναρξη της μετάφρασης το mRNA συνδέεται μέσω μιας αλληλουχίας που υπάρχει στην 5' αμετάφραστη περιοχή του, με το ριβοσωμικό RNA της μικρής υπομονάδας του ριβοσώματος, σύμφωνα με τους κανόνες της συμπληρωματικότητας των βάσεων. Το πρώτο κωδικίο του mRNA είναι πάντοτε AUG και σ' αυτό προσδένεται το tRNA που φέρει το αμινοξύ μεθειονίνη. Όμως, δεν έχουν όλες οι πρωτεΐνες του οργανισμού ως πρώτο αμινοξύ τη μεθειονίνη. Αυτό συμβαίνει γιατί σε πολλές πρωτεΐνες μετά τη σύνθεσή τους απομακρύνονται ορισμένα αμινοξέα από το αμινοτικό άκρο τους. Το σύμπλοκο που δημιουργείται μετά την πρόσδεση του mRNA στη μικρή υπομονάδα του ριβοσώματος και του tRNA που μεταφέρει τη μεθειονίνη ονομάζεται **σύμπλοκο έναρξης** της πρωτεΐνοσύνθεσης. Στη συνέχεια η μεγάλη υπομονάδα συνδέεται με τη μικρή.



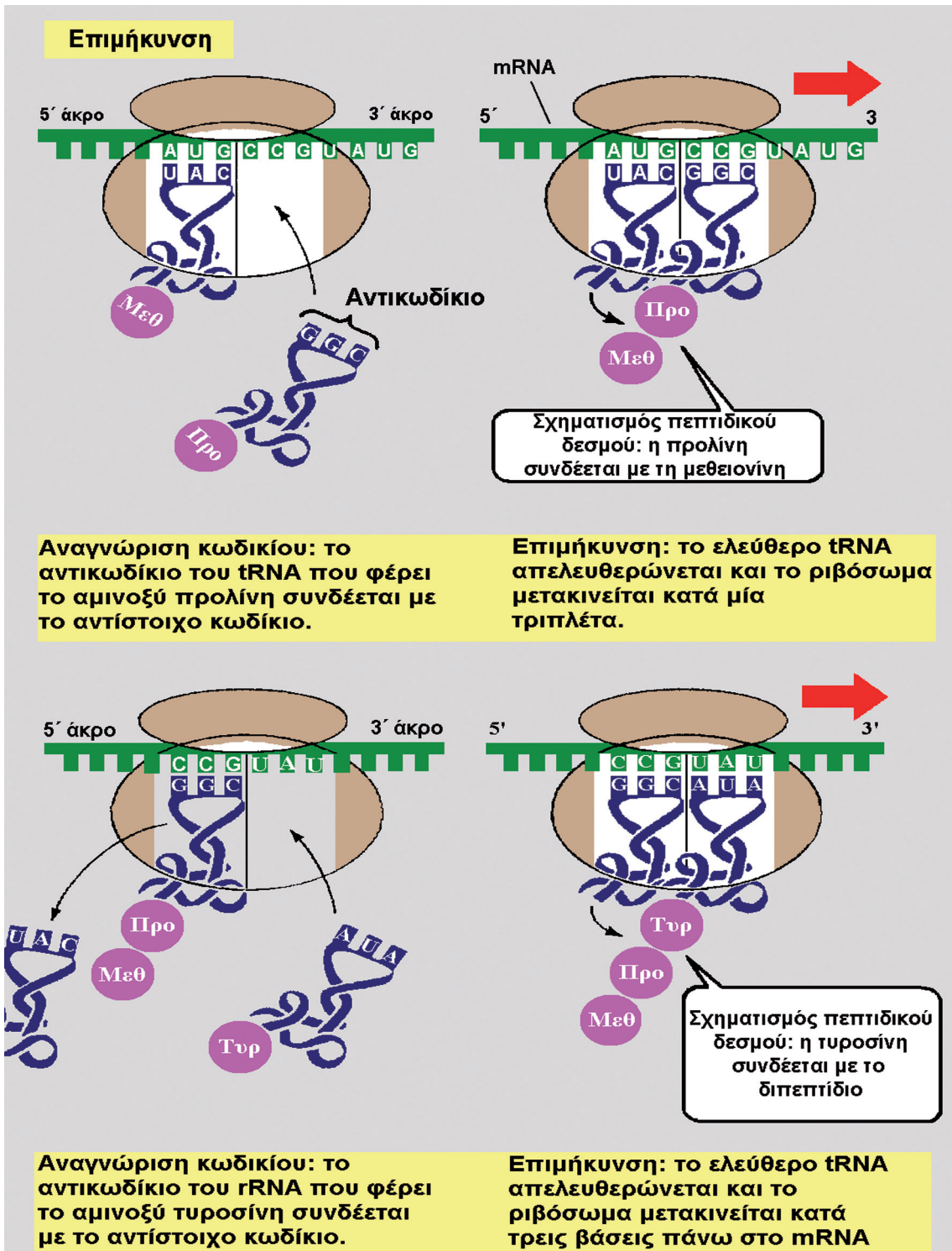
Εικ. 14.17 Έναρξη πρωτεΐνοσύνθεσης

**2. Επιμήκυνση**

Κατά την επιμήκυνση ένα δεύτερο μόριο tRNA με αντικωδικίο συμπληρωματικό του δεύτερου κωδικίου του mRNA τοποθετείται στην κατάλληλη εισδοχή του ριβοσώματος, μεταφέροντας το δεύτερο αμινοξύ. Μεταξύ της μεθειονίνης και του δεύτερου αμινοξέος σχηματίζεται πεπτιδικός δεσμός και αμέσως μετά το πρώτο tRNA αποσυνδέεται από το ριβό-



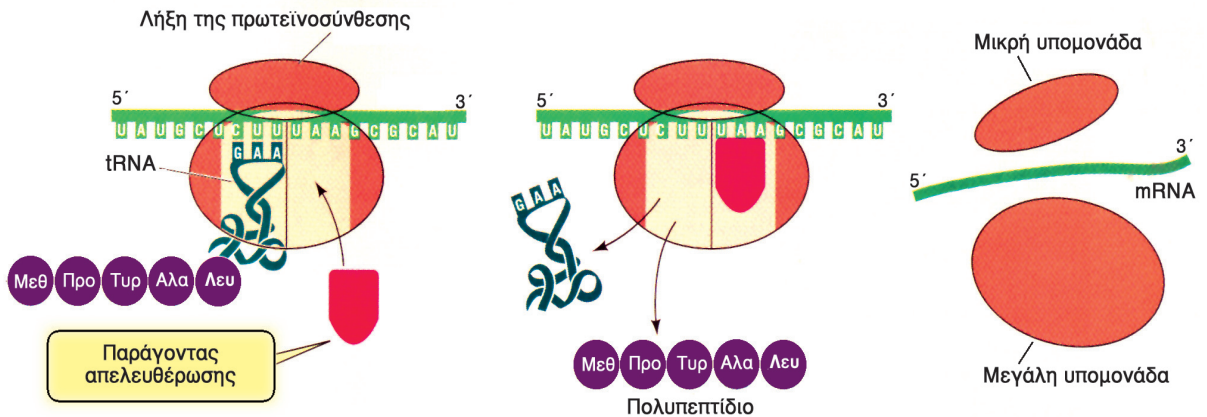
σωμα και απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα όπου συνδέεται πάλι με μεθειονίνη, έτοιμο πάλι για επόμενη χρήση. Το ριβόσωμα και το mRNA έχουν τώρα ένα tRNA, πάνω στο οποίο είναι προσδεσμένα δύο αμινοξέα. Έτσι, αρχίζει η επιμήκυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Στη συνέχεια το ριβόσωμα κινείται κατά μήκος του mRNA κατά ένα κωδικίο. Ένα τρίτο tRNA έρχεται να προσδεθεί, μεταφέροντας το αμινοξύ του. Ανάμεσα στο δεύτερο και στο τρίτο αμινοξύ σχηματίζεται πεπτιδικός δεσμός. Η πολυπεπτιδική αλυσίδα συνεχίζει να επιμηκύνεται, καθώς νέα tRNA φέρουν αμινοξέα τα οποία προσδένονται μεταξύ τους.



Εικ. 14.18 Επιμήκυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας κατά τη μετάφραση

### 3. Λήξη

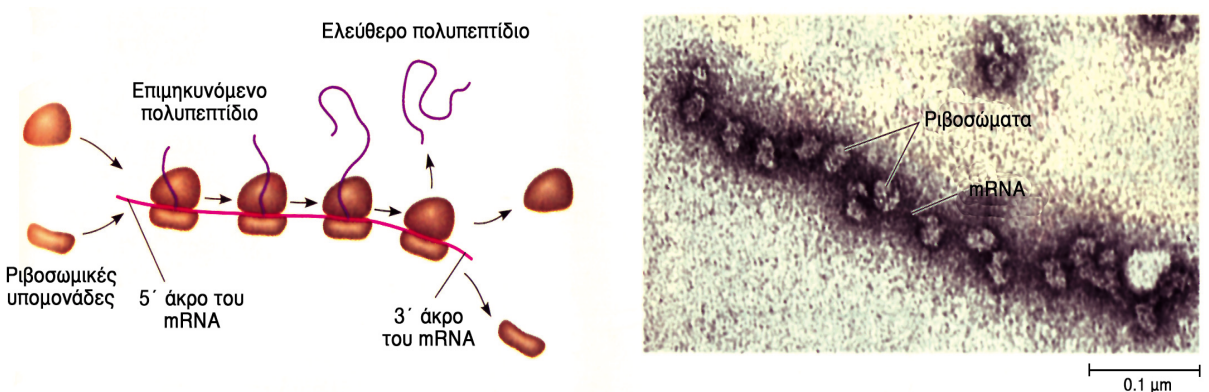
Η επιμήκυνση σταματά σε ένα κωδικίο λήξης (UGA, UAG ή UAA), επειδή δεν υπάρχουν tRNA που να αντιστοιχούν σε αυτά. Το κωδικίο λήξης αναγνωρίζεται από τον **παράγοντα απελευθέρωσης**, ο οποίος προκαλεί τη λήξη και την απελευθέρωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, καθώς και τον αποχωρισμό των δύο υπομονάδων του ριβοσώματος.



Εικ. 14.19 Λήξη της πρωτεϊνοσύνθεσης

### Πολυσώματα (πολυριβοσώματα)

Πολλά μόρια mRNA μπορούν να μεταγράφονται από ένα μόνο γονίδιο. Πολλά ριβοσώματα μπορούν να μεταφράζουν ταυτόχρονα ένα mRNA, το καθένα σε διαφορετικό σημείο κατά μήκος του μορίου. Αμέσως, μόλις το ριβόσωμα έχει μεταφράσει τα πρώτα κωδικία, η θέση του mRNA είναι ελεύθερη για την πρόσδεση ενός άλλου ριβοσώματος. Το σύμπλεγμα των ριβοσωμάτων που δημιουργείται με το mRNA ονομάζεται **πολύσωμα**.



Εικ. 14.20 Πολύσωμα (πολυριβοσώμα)

### ΕΝΘΕΤΟ

#### Ο έλεγχος της γονιδιακής έκφρασης

Το ανθρώπινο γονιδίωμα, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες ενδείξεις, αποτελείται περίπου από 30 000 γονίδια. Είναι φανερό πως η παρουσία κάποιου γονιδίου δεν προϋποθέτει τη συνεχή ενεργοποίησή του, αλλά πρέπει να υπάρχει κάποιος μηχανισμός ο οποίος να ενεργοποιεί το γονίδιο ή να το απενεργοποιεί, ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού.

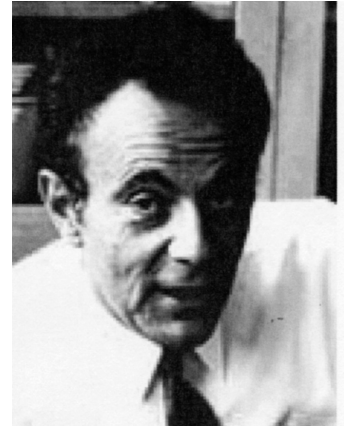
Οι Jacques Monod και Francois Jacob από το 1961 εισηγήθηκαν ένα μοντέλο που περιγράφει και ερμηνεύει τον έλεγχο της γονι-

διακής δράσης. Αυτό το μοντέλο στηρίζεται στην παρουσία **οπερονίων**, δηλαδή τμημάτων του DNA που ελέγχουν το σχηματισμό της κάθε πρωτεΐνης που συνθέτει ένα κύτταρο.

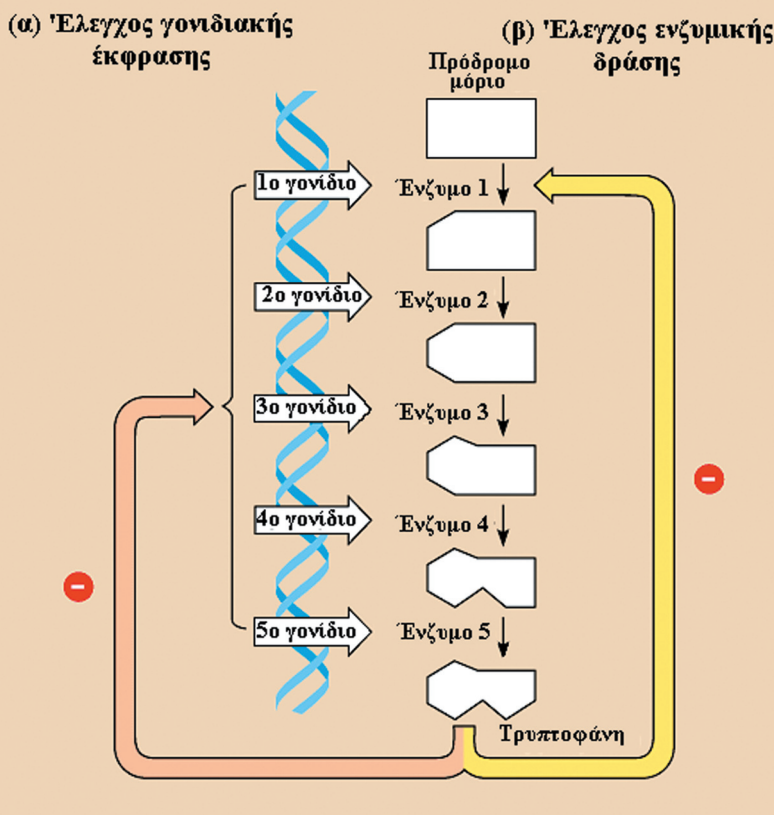
Η θεωρία που διατυπώθηκε από τους Monod και Jacob αφορά προκαρυωτικούς οργανισμούς, όπως, για παράδειγμα, το γνωστό βακτήριο του παχέος εντέρου, το E. Coli. Το βακτήριο αυτό έχει ένα μόνο χρωματόσωμα που είναι κυκλικό με 4,7 εκ. ζεύγη αζωτούχων βάσεων, μήκος περίπου 1 mm και πλάτος 2 nm. Τα γονίδια του μοναδικού χρωματοσώματος του βακτηρίου είναι περίπου 3000.

Ένα από τα βασικά ερωτήματα που έπρεπε να απαντηθεί είναι ο τρόπος με τον οποίο τα βακτήρια αντιμετωπίζουν αλλαγές στο περιβάλλον τους. Το E. Coli, για παράδειγμα, εξαρτάται απόλυτα από τις διατροφικές συνθήκες του ξενιστή, δηλαδή του ανθρώπου, εφόσον ζει στο κόλον. Το αμινοξύ **τρυπτοφάνη** είναι απαραίτητο για να διατηρηθεί στη ζωή το βακτήριο αυτό. Συνήθως, το βακτήριο παίρνει όσες ποσότητες χρειάζεται από το ξενιστή ο οποίος, με τη σειρά του, αποκτά το αμινοξύ από τις τροφές του. Στην περίπτωση όμως που ο ξενιστής αλλάξει τις διατροφικές του συνθήκες και για κάποιο χρονικό διάστημα δεν προσλαμβάνει τροφές που περιέχουν τρυπτοφάνη, το βακτήριο θα αντιμετωπίσει σοβαρότατο κίνδυνο.

Υπό αυτές τις δυσμενείς συνθήκες, τα γονίδια του βακτηρίου αναλαμβάνουν σωτήρια δράση, δηλαδή αρχίζουν να παράγουν τρυπτοφάνη. Αν μετέπειτα, ο ξενιστής αρχίσει να παίρνει τρυπτοφάνη με την τροφή του, το βακτήριο, με κάποιο τρόπο, θα απενεργοποιήσει τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του αμινοξέος και η τρυπτοφάνη θα σταματήσει να συντίθεται.



Εικ. 14.21 Οι J. Monod και F. Jacob.



Εικ. 14.22 Δύο τρόποι ρύθμισης μιας μεταβολικής οδού στην E. Coli.

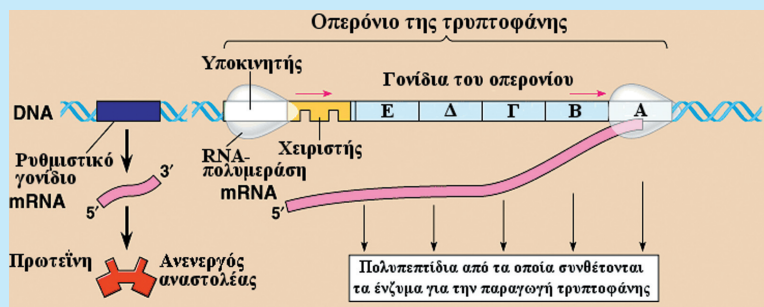
Πιο κάτω θα παρακολουθήσουμε το μοντέλο που εισηγήθηκαν οι Monod και Jacob και το οποίο περιγράφει ακριβώς τον τρόπο ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση της τρυπτοφάνης και που στηρίζεται στην ιδέα ότι το κύτταρο μπορεί να ελέγξει την έκφραση ενός γονιδίου ή με αρνητική ανάδραση να ελέγξει την ενζυμική δράση που αποσκοπεί πάλι στον έλεγχο της δράσης του γονιδίου.

Σύμφωνα με το μοντέλο των οπερονίων, ο έλεγχος γίνεται στο επίπεδο της μεταγραφής του DNA. Η σύνθεση της τρυπτοφάνης γίνεται από ένα πρόδρομο μόριο το οποίο μετατρέπεται σε τρυπτοφάνη μέσα από πέντε στάδια, καθένα από τα οποία καταλύεται από συγκεκριμένο ένζυμο. Στο χρωματόσωμα του βακτηρίου E. Coli υπάρχουν πέντε γονίδια, το καθένα από τα οποία είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση ενός από τα πέντε ένζυμα, όπως φαίνεται στην εικόνα 14.22.

Το καθένα από τα πέντε γονίδια διαθέτει ένα ειδικό μέρος που ονομάζεται **υποκινητής** και είναι από εδώ που το ένζυμο της μεταγραφής RNA-πολυμεράση αρχίζει τη δράση του. Το mRNA τελικά θα μεταφραστεί σε πέντε διαφορετικά ένζυμα. Τα γονίδια που κωδικοποιούν πολυπεπίδια (τα ένζυμα είναι πρωτεϊνικές ουσίες) λέγονται **δομικά**. Το μέρος του γονιδίου που λειτουργεί ως διακόπτης λέγεται **χειριστής** και βρίσκεται μεταξύ του υποκινητή και των δομικών γονιδίων. Ο χειριστής ελέγχει την πρόσβαση της RNA πολυμεράσης προς τα δομικά γονίδια. Γενικά, το οπερόνιο αποτελείται από δομικά γονίδια, από το χειριστή και τον υποκινητή. Στη συνέχεια θα δούμε τον τρόπο λειτουργίας του οπερόνιου της τρυπτοφάνης

**Οπερόνιο τρυπτοφάνης**

Το οπερόνιο της τρυπτοφάνης βρίσκεται πάντοτε σε λειτουργία και μόνο τότε αδρανοποιείται, αν παρουσιαστεί ένας συγκεκριμένος πρωτεϊνικός **αναστολέας**.



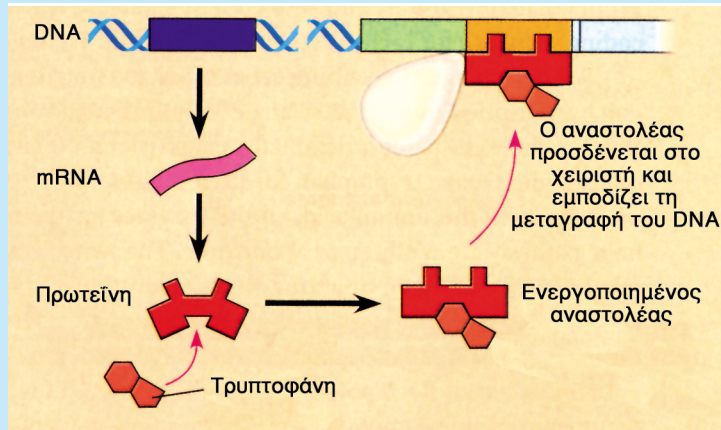
Εικ. 14.23α Οπερόνιο τρυπτοφάνης: στην απουσία της τρυπτοφάνης ο πρωτεϊνικός αναστολέας παραμένει απενεργοποιημένος και το οπερόνιο λειτουργεί συνθέτοντας τρυπτοφάνη

Ο αναστολέας προσκολλάται στο χειριστή και εμποδίζει τη σύνδεση της RNA πολυμεράσης στον υποκινητή, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να γίνει η μεταγραφή των δομικών γονιδίων. Οι αναστολείς επιδεικνύουν εξειδίκευση, δηλαδή, κάθε οπερόνιο έχει ειδικό, ξεχωριστό και διαφορετικό αναστολέα.

Εφόσον ο αναστολέας είναι πρωτεϊνικό μόριο, κάποιο γονίδιο θα πρέπει να είναι υπεύθυνο για τη σύνθεσή του. Αυτό είναι το **ρυθμιστικό** γονίδιο που βρίσκεται σε κάποια απόσταση από το οπερόνιο το οποίο ελέγχει. Η μεταγραφή του γονιδίου του ρυθμιστή είναι υπεύθυνη για την παραγωγή του αναστολέα, ο οποίος στη συνέχεια κινείται προς το χειριστή.

Αρχικά ο αναστολέας παράγεται σε ανενεργό μορφή και ενεργο-

ποιείται μόνο στην παρουσία της τρυπτοφάνης. Με την ενεργοποίησή του τερματίζει τη λειτουργία του οπερονίου και έτσι εμποδίζεται η μεταγραφή των δομικών γονιδίων. Η παρουσία μεγαλύτερου αριθμού μορίων τρυπτοφάνης ενεργοποιεί περισσότερους αναστολείς και το οπερόνιο απενεργοποιείται. Η επαναδραστηριοποίησή του επιτυγχάνεται, όταν μειωθεί η ποσότητα της τρυπτοφάνης και απαιτείται η παραγωγή της από το κύτταρο.



Εικ. 14.23β Οπερόνιο τρυπτοφάνης: στην παρουσία της τρυπτοφάνης ο πρωτεϊνικός αναστολέας ενεργοποιείται με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η μεταγραφή του DNA

Με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η άμεση ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση των γονιδίων και ελέγχεται η γονιδιακή έκφραση.

#### Η γονιδιακή ρύθμιση στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς

Η ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων στα ευκαρυωτικά κύτταρα γίνεται με ιδιαίτερα πολύπλοκους μηχανισμούς και αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Η πλήρης διαλεύκανση των μηχανισμών αυτών ίσως δώσει απαντήσεις για το πώς, όταν οι μηχανισμοί αυτοί απορυθμίζονται, τα κύτταρα «βγαίνουν» από το αυστηρό πρόγραμμα της λειτουργίας τους και γίνονται καρκινικά.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα η γονιδιακή έκφραση ρυθμίζεται σε τέσσερα επίπεδα: στο επίπεδο της μεταγραφής (εδώ, δεν υπάρχουν οπερόνια), στο επίπεδο μετά τη μεταγραφή (μηχανισμοί ωρίμανσης του πρόδρομου mRNA), στο επίπεδο της μετάφρασης (χρόνος επιβίωσης των μορίων mRNA στο κυτταρόπλασμα) και στο επίπεδο μετά τη μετάφραση (τροποποίηση πρωτεΐνης για να καταστεί ενεργός).

## 14. 4 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Το γενετικό υλικό μπορεί να υποστεί αλλαγές με πολλούς και διάφορους τρόπους. Αυτές οι αλλαγές ονομάζονται **μεταλλάξεις** και μπορεί να είναι **χρωματοσωματικές** ή **γονιδιακές**. Οι μεταλλάξεις οδηγούν στη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό αλλά και στην εμφάνιση πολλών κληρονομικών ασθενειών, καθώς και πολλών περιπτώσεων καρκίνου.

Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε γεννητικό ή σωματικό κύτταρο ενός οργανισμού. Μόνο όμως οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων (γιατί;) μεταβιβάζονται από τη μια γενιά στην επόμενη και γι' αυτό είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία κληρονομικών ασθενειών. Αυτό όμως δε σημαίνει ότι οι μεταλλάξεις που γίνονται στα σωματικά κύττα-

ρα είναι λιγότερο σημαντικές για την υγεία. Είναι οι περισσότερες σε αριθμό, αφού ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από  $10^{13}$  περίπου σωματικά κύτταρα.

Ενώ οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι επιβλαβείς, ορισμένες δεν έχουν σοβαρή επίδραση στο φαινότυπο και χαρακτηρίζονται ως **ουδέτερες**, όπως για παράδειγμα εκείνες που αφορούν ένα μόνο αμινοξύ με ελάχιστη αλλαγή στη στερεοδιάταξη και λειτουργικότητα της πρωτεΐνης. Ενίοτε, συμβαίνουν αλλαγές οι οποίες δημιουργούν συνώνυμα κωδίκια και κατ' επέκταση ουδεμία αλλαγή προκαλείται στην πρωτεΐνη που παράγεται. Αυτές ονομάζονται **σιωπηλές** μεταλλάξεις.

Σε μερικές περιπτώσεις οι μεταλλάξεις μπορεί να είναι ωφέλιμες για τους οργανισμούς ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο ζουν.

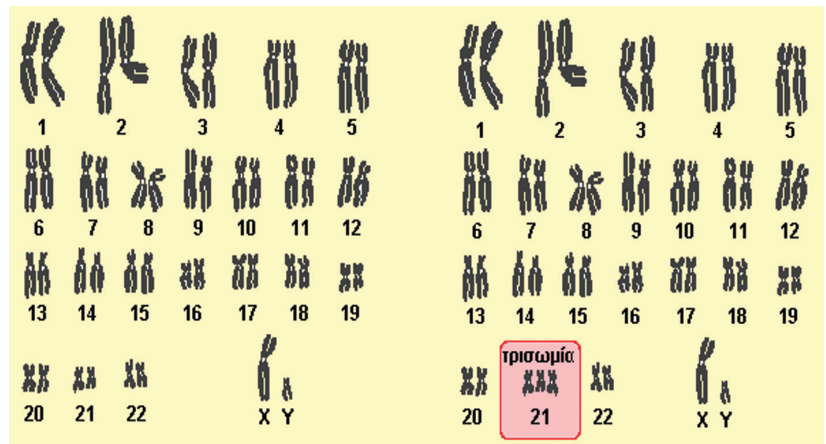
Οι χρωματοσωματικές μεταλλάξεις αφορούν αλλαγές στον αριθμό ή ακόμη στη δομή των χρωματοσωμάτων, με αποτέλεσμα να προκαλείται γενετική «ακαταστασία» με ολέθριες συνέπειες για τον άνθρωπο, στις περισσότερες περιπτώσεις, γιατί τροποποιείται σημαντικά ο φαινότυπος. Οι αλλαγές στον αριθμό των χρωματοσωμάτων ονομάζονται **αριθμητικές χρωματοσωματικές ανωμαλίες**, ενώ οι αλλαγές στη δομή των χρωματοσωμάτων αποτελούν τις **δομικές χρωματοσωματικές ανωμαλίες**. Πιο κάτω θα δούμε αναλυτικά και τις δύο περιπτώσεις.

• **Αριθμητικές χρωματοσωματικές ανωμαλίες**

Εικ. 14.24 Καρνότυπος

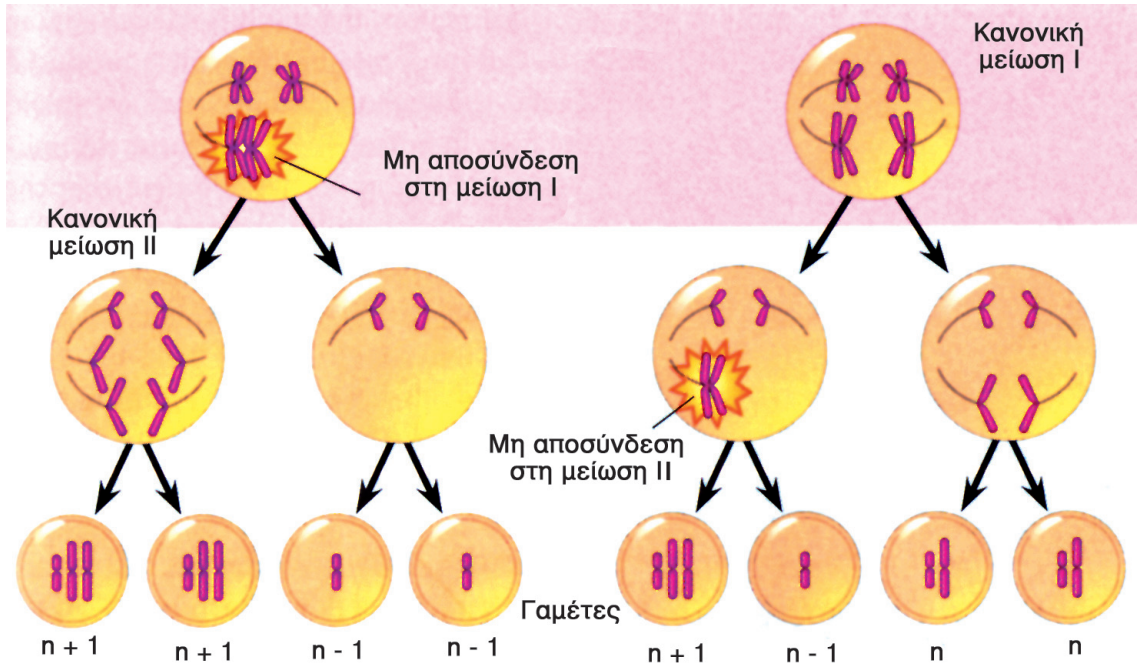
Στα αριστερά, καρνότυπος φυσιολογικού ανθρώπινου κυττάρου. Τα χρωματοσώματα κατατάσσονται ανάλογα με το μέγεθός τους και στον καρνότυπο αυτό είναι φανερό ότι πρόκειται για αρσενικό άτομο με κανονικό αριθμό χρωματοσωμάτων (46).

Δεξιά, παρουσιάζεται σχεδιαγραμματικά ο καρνότυπος αρσενικού ατόμου με σύνδρομο Down (τρισωμία 21ου)



Τα άτομα που προκύπτουν με περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωματοσωμάτων ονομάζονται **ανευπλοειδή**. Η απουσία ενός χρωματοσώματος ονομάζεται **μονοσωμία** και η παρουσία επιπρόσθετου χρωματοσώματος **τρισωμία**.

Συνήθως, κατά τη μείωση, η κεντρική άτρακτος φροντίζει για την ακριβοδίκαιη κατανομή των χρωματοσωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα. Ενίοτε, η κατανομή των χρωματοσωμάτων δε γίνεται με ακριβοδίκαιο τρόπο και τα δύο ομόλογα χρωματοσώματα ενός ζεύγους δεν αποσυνδέονται κατά την ανάφαση της 1ης μειωτικής διαίρεσης ή ακόμη οι αδελφές χρωματίδες δεν αποσυνδέονται κατά την ανάφαση της 2ης μειωτικής διαίρεσης, με αποτέλεσμα ο ένας γαμέτης να πάρει δύο χρωματοσώματα του ίδιου είδους και ένας άλλος γαμέτης να μην πάρει καθόλου χρωματοσώματα αυτού του είδους. Τα υπόλοιπα χρωματοσώματα συνήθως κατανέμονται κανονικά. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **μη αποσύνδεση** των χρωματοσωμάτων ή των χρωματίδων.



Αν ένας από τους γαμέτες με το λανθασμένο αριθμό χρωματοσωμάτων ενωθεί με κανονικό γαμέτη, θα προκύψει ανευπλοειδές άτομο. Αν το χρωματόσωμα παρουσιάζεται στο ζυγωτό εις τριπλούν, τότε το ζυγωτό είναι τρισωμικό ως προς το συγκεκριμένο χρωματόσωμα, όπως, για παράδειγμα, στην τρισωμία του 21ου. Αν απουσιάζει ένα χρωματόσωμα, το ζυγωτό είναι μονοσωμικό ως προς το συγκεκριμένο χρωματόσωμα. Αυτή η ανωμαλία θα μεταφερθεί σε όλα τα εμβρυϊκά κύτταρα με τη μίτωση. Αν ο οργανισμός επιβιώσει, θα χαρακτηρίζεται από ορισμένα συμπτώματα που προκύπτουν από τη δράση των γονιδίων στο επιπρόσθετο χρωματόσωμα ή τη μη δράση των γονιδίων που απουσιάζουν στην περίπτωση μονοσωμίας. Ακόμη και στη μίτωση μπορεί να παρατηρηθεί το φαινόμενο της μη αποσύνδεσης. Αν αυτό συμβεί στις αρχές της εμβρυϊκής ανάπτυξης, θα παρατηρηθεί σοβαρή επίδραση στο φαινότυπο του οργανισμού.

Υπάρχουν οργανισμοί που διαθέτουν όχι μία αλλά πολλαπλάσιες σειρές χρωματοσωμάτων. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται **πολυπλοειδισμός** και είναι φαινόμενο που παρατηρείται σχετικά συχνά στα φυτά. Οι πολυπλοειδικοί οργανισμοί είναι κανονικοί στο φαινότυπό τους και αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι ο πολυπλοειδισμός δε διαταράσσει τη γενετική ισορροπία, αντίθετα με τον ανευπλοειδισμό που προκαλεί χάος σε αυτή την ισορροπία με σοβαρότατες συνέπειες στο φαινότυπο των οργανισμών.

Οι αριθμητικές χρωματοσωματικές ανωμαλίες δημιουργούνται στα αυτοσωματικά ή στα φυλετικά χρωματοσώματα.

### Σύνδρομο Down

Το σύνδρομο Down λέγεται και τρισωμία του 21ου. Επηρεάζει ένα παιδί στις 700 γεννήσεις. Προκαλείται από την παρουσία ενός επιπρόσθετου χρωματοσώματος 21 με αποτέλεσμα το κάθε σωματικό κύτταρο να διαθέτει 47 αντί 46 χρωματοσώματα. Παρ' όλο που το χρωματόσωμα 21 είναι το μικρότερο σε μέγεθος, η τρισωμία του προκαλεί σοβαρό πρόβλημα στο φαινότυπο. Τα άτομα με τρισωμία του 21ου χαρακτηρίζονται από δυσμορφία στο πρόσωπο, χαμηλό ανάστημα, καρδιακή δυσλειτουργία,

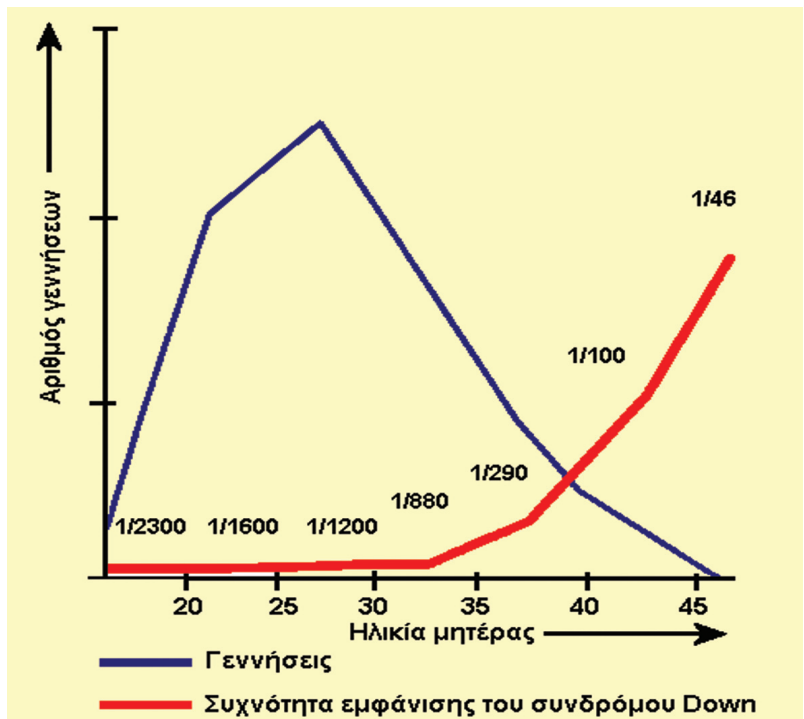
*Εικ. 14.25 Δημιουργία γαμετών με αριθμό χρωματοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η εικόνα μας βοηθά να αντιληφθούμε τον τρόπο με τον οποίο εμφανίζονται οι αριθμητικές χρωματοσωματικές ανωμαλίες.*

ευπάθεια στις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και πνευματική καθυστέρηση. Επίσης, τα άτομα αυτά είναι πολύ ευπαθή στην ανάπτυξη λευχαιμίας και της ασθένειας Alzheimer. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι τα γονίδια που εμπλέκονται στις δύο πιο πάνω ασθένειες έχουν εντοπισθεί στο χρωματόσωμα 21. Λίγα μόνο άτομα με τρισωμία του 21ου ζουν μέχρι τη μέση ηλικία και έχουν συνήθως υποπλασία των γεννητικών οργάνων και είναι στείρα. Για την εμφάνιση του συνδρόμου ευθύνεται η μη αποσύνδεση κατά τη διάρκεια της γαμετογένεσης σε ένα από τους δύο γονείς, κυρίως στη μητέρα. Η μη αποσύνδεση παρατηρείται συνήθως κατά την 1η μειωτική διαίρεση.



Εικ. 14.26 Αριστερά, βρέφος με τρισωμία 21ου και δεξιά ενήλικες με το ίδιο σύνδρομο, που αγωνίζονται στους Ειδικούς Παραολυμπιακούς Αγώνες.

Η συχνότητα της εμφάνισης του συνδρόμου παρουσιάζει συσχετισμό με την ηλικία της μητέρας. Εμφανίζεται σε συχνότητα 0.04% σε άτομα των οποίων η μητέρα έχει ηλικία κάτω των 30 ετών. Καθώς αυξάνεται η ηλικία της μητέρας αυξάνεται και η συχνότητα εμφάνισης της ανωμαλίας. Δεν υπάρχει επαρκής εξήγηση για το φαινόμενο αυτό. Αλλά οι υποστηρικτές μιας θεωρίας έχουν την άποψη πως οι πιο μεγάλες σε ηλικία γυναίκες δυνατόν να ολοκληρώσουν την εγκυμοσύνη τους, ενώ στις νεαρότερες γυναίκες η εγκυμοσύνη τερματίζεται ακούσια.



Εικ. 14.27 Συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Down.



**Σύνδρομο Klinefelter**

Πρόκειται για ανωμαλία στα φυλετικά χρωματοσώματα που προκαλείται από μη αποσύνδεση χρωματοσωμάτων ή χρωματίδων. Ένα επιπρόσθετο X χρωματόσωμα σε αρσενικό άτομο εμφανίζεται μία φορά στις 2000 γεννήσεις. Τα άτομα XXY είναι αρσενικά αλλά οι όρχεις είναι πολύ μικροί και το άτομο είναι στείρο. Παρατηρείται γυναικομαστία και άλλα θηλυκά σωματικά χαρακτηριστικά. Συνήθως δεν παρατηρείται πνευματική καθυστέρηση.



Εικ. 14.28(β) Σύνδρομο Klinefelter.

Το νεαρό άτομο της εικ. 14.28(α) φαίνεται να είναι φυσιολογικό. Τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά την εφηβεία. Στα αριστερά, υποπλασμένα γεννητικά όργανα και δεξιά η γυναικομαστία που εμφανίζεται στα άτομα με σύνδρομο Klinefelter



Εικ. 14.28(α) Σύνδρομο Klinefelter

**Άλλες τρισωμίες (ανωμαλίες) των φυλετικών χρωματοσωμάτων**

Άλλες ανωμαλίες είναι οι περιπτώσεις ατόμων XYY και XXX. Τα άτομα XYY είναι αρσενικά κάπως ψηλότερα από τα κανονικά. Τα άτομα XXX είναι θηλυκά και δεν παρουσιάζουν διαφορά στο φαινότυπο.

**Σύνδρομο Turner**

Η μονοσωμία X0 ονομάζεται σύνδρομο Turner. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι ένα άτομο στις 5000 γεννήσεις και είναι η μοναδική γνωστή περίπτωση μονοσωμίας στην οποία το άτομο επιβιώνει. Τα άτομα X0 φαινοτυπικά είναι θηλυκά, αλλά τα γεννητικά τους όργανα δεν αναπτύσσονται κατά την εφηβεία. Επίσης, ούτε οι δευτερεύοντες χαρακτηρισμοί του φύλου εμφανίζονται. Τα άτομα αυτά είναι στείρα και έχουν χαμηλό ανάστημα. Συνήθως δεν παρατηρείται πνευματική καθυστέρηση.

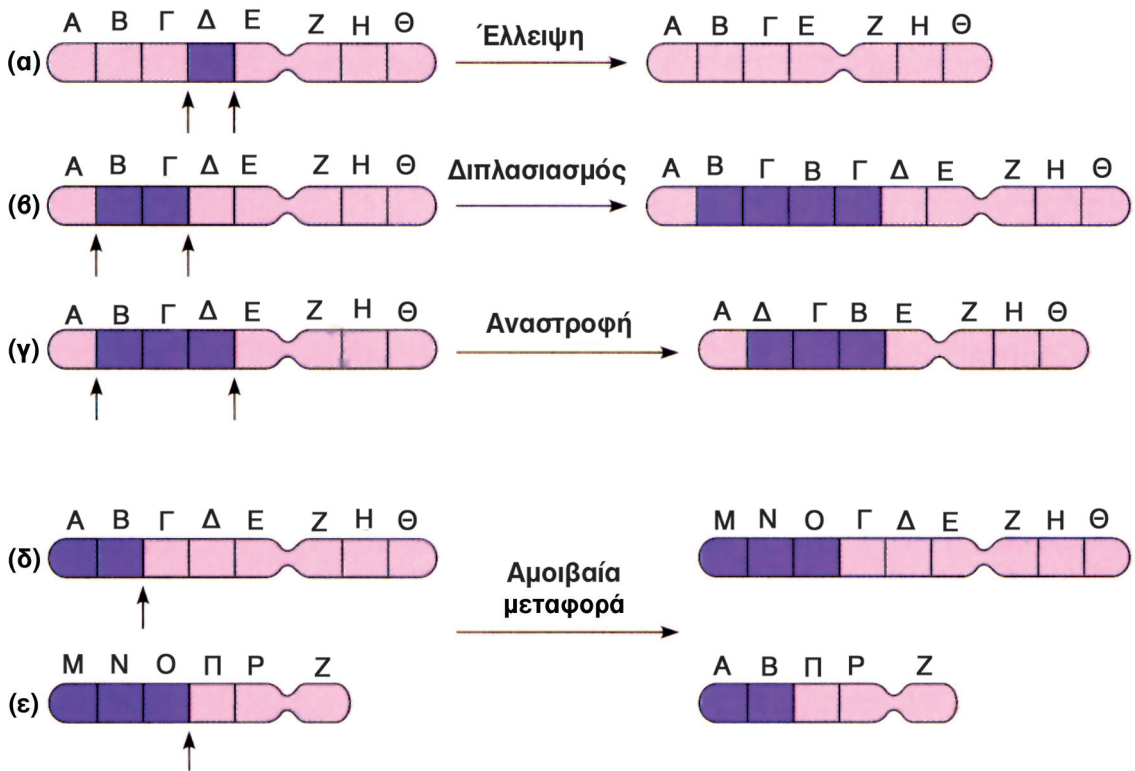


Εικ.14.29 Σύνδρομο Turner

Αριστερά, γυναίκα με σύνδρομο Turner. Το ύψος της δεν ξεπερνά τα 150 cm ενώ διακρίνεται και ένα άλλο χαρακτηριστικό αυτών των ατόμων, η χαμηλή γραμμή των μαλλιών που βρίσκεται πιο κάτω από τους λοβούς των αυτιών.

Δεξιά, η μικρή Μπιάνκα, που αντιμετωπίζει το σύνδρομο με πολύ θάρρος και αισιοδοξία για το μέλλον.

Αλλαγές στη δομή των χρωμοσωμάτων – Δομικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες



Εικ. 14.30 Μηχανισμοί δημιουργίας δομικών χρωμοσωματικών αλλαγών.

Οι δομικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες είναι αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων. Οι δομικές αλλαγές μπορεί να αφορούν μερικά γονίδια ή μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος. Η δημιουργία δομικών χρωμοσωματικών αλλαγών είναι αποτέλεσμα διάφορων μηχανισμών, όπως φαίνεται στην εικόνα 14.30.

Η **έλλειψη** (α, στο πιο πάνω σχεδιάγραμμα) εμφανίζεται, όταν ένα μέρος του χρωμοσώματος χάνεται κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης. Από το χρωματόσωμα λείπουν ορισμένα γονίδια. Το σύνδρομο «**φωνή της γάτας**» (cri-du-chat) οφείλεται στην έλλειψη ενός μεγάλου τμήματος του μικρού βραχίονα από το χρωματόσωμα 5. Το σύνδρομο ονομάζεται έτσι, γιατί το κλάμα των νεογέννητων με τη χρωμοσωματική αυτή ανωμαλία μοιάζει με το κλάμα της γάτας. Επίσης, τα άτομα με το σύνδρομο παρουσιάζουν και διανοητική καθυστέρηση. Η συχνότητα της ανωμαλίας αυτής δεν είναι μεγάλη, περίπου 12 άτομα στο ένα εκατομμύριο. Η διάγνωση γίνεται με ανάλυση DNA ή ανάλυση καρυότυπου.

Σε μερικές περιπτώσεις, το μέρος του χρωμοσώματος που αποκόπηκε ενώνεται με το ομόλογο χρωματόσωμα, με αποτέλεσμα να δημιουργείται **διπλασιασμός** (β).

Μπορεί, επίσης, να επανενωθεί με το χρωματόσωμα από το οποίο αποκόπηκε, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο **αναστροφή** (γ).

Και μια τέταρτη περίπτωση αφορά τη σύνδεση του τμήματος που αποκόπηκε με ένα μη ομόλογο χρωματόσωμα. Η περίπτωση αυτή ονομάζεται **μεταφορά** (τα δ, ε δείχνουν αμοιβαία μεταφορά). Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις έχουμε «ανταλλαγή» χρωμοσωματικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα και δε χάνεται γενετικό υλικό. Τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο. Έχουν

όμως αυξημένες πιθανότητες να αποκτήσουν απογόνους με χρωματοσωματικές ανωμαλίες, επειδή κατά το ζευγάρωμα των χρωματοσωμάτων κατά τη μείωση προκύπτουν και μη φυσιολογικοί γαμέτες.

Ελλείψεις και διπλασιασμοί μπορούν να συμβούν και κατά τη χιασματυπία. Οι χρωματίδες που χιάζονται αποκόπτονται σε διαφορετικά σημεία με αποτέλεσμα το ένα χρωματόσωμα να παίρνει λιγότερα γονίδια από όσα δίνει. Έτσι, τελικά το ένα χρωματόσωμα παρουσιάζει έλλειψη και το άλλο διπλασιασμό.

Συνήθως, οι ελλείψεις σε ομόζυγη κατάσταση δημιουργούν γενετική ανισορροπία και είναι θνησιγόνες, όπως επίσης και η έλλειψη στο X χρωματόσωμα αρσενικού απόμου. Ο διπλασιασμός και η μεταφορά είναι, επίσης, πολύ επικίνδυνες περιπτώσεις. Στην αμοιβαία μεταφορά (δ) και στην αναστροφή (γ) η ισορροπία των γονιδίων δε διασταλείται, καθώς όλα τα γονίδια υπάρχουν στις σωστές «δόσεις». Εντούτοις, μπορούν να επηρεάσουν το φαινότυπο, αφού η γονιδιακή έκφραση επηρεάζεται και από τα γειτονικά γονίδια.

## ΕΝΘΕΤΟ

### Αυτόματες αποβολές και χρωματοσωματικές μεταλλάξεις

Αυτόματη αποβολή είναι η διακοπή της κύησης πριν από την εικοστή τέταρτη εβδομάδα. Οι περισσότερες αποβολές, περίπου το 75%, συμβαίνουν πριν από την 16η εβδομάδα και παρατηρούνται στο 12% των κυήσεων.

Μελέτες απέδειξαν ότι στο 50% των αποβολών τα έμβρυα έχουν χρωματοσωματικές ανωμαλίες. Από αυτές σε μεγαλύτερη συχνότητα εμφανίζονται οι τρισωμίες. Είναι φανερό ότι η αυθόρμητη αποβολή του εμβρύου λειτουργεί ως είδος «αμυντικού μηχανισμού», ο οποίος αποτρέπει τη γέννηση παιδιού που φέρει σημαντικές χρωματοσωματικές ανωμαλίες.

### • Γονιδιακές μεταλλάξεις

Παρ' όλο που τα γονίδια έχουν αξιοσημείωτα σταθερή σύσταση και μεταβιβάζονται με τα γεννητικά κύτταρα στις επόμενες γενιές με μεγάλη πιστότητα, είναι δυνατόν κάποτε να παθαίνουν ξαφνικές αλλαγές. Οι χημικές μεταβολές που παρουσιάζονται στη σύσταση του DNA των γονιδίων ονομάζονται **γονιδιακές μεταλλάξεις** (βλέπε εικόνα 14.31). Τεράστια σημασία έχουν οι μεταλλάξεις που γίνονται στα γεννητικά κύτταρα, γιατί μπορούν να κληροδοτηθούν στους απογόνους.

Η μεταβολή της χημικής σύστασης του DNA αφορά τη μεταβολή στη σειρά των νουκλεοτιδίων του τμήματος του DNA που αντιστοιχεί στο γονίδιο και οφείλεται σε λάθη στη ζεύξη των νουκλεοτιδίων κατά τη διάρκεια του αυτοδιπλασιασμού του DNA. Η γονιδιακή μετάλλαξη έχει αντίκτυπο στη χημική σύσταση της πρωτεΐνης που σχηματίζεται από τη δράση του γονιδίου (επειδή αλλάζουν κάποια αμινοξέα) και γι' αυτό έχει επιπτώσεις στο χαρακτήρα που καθορίζεται από την πρωτεΐνη. Στην περίπτωση των σιωπηλών και ουδέτερων μεταλλάξεων δεν υπάρχουν επιπτώσεις στο φαινότυπο.

Γονιδιακές μεταλλάξεις μπορεί να προκληθούν με **αντικατάσταση, έλλειψη, προσθήκη** ενός νουκλεοτιδίου ή **αντιστροφή** δύο νουκλεοτιδίων.

Φυσιολογική αλληλουχία των βάσεων					
C A T	T C A	C C T	G T A	C C A	μη μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
G T A	A G T	G G A	C A T	G G T	μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
Αντικατάσταση					
C A T	<b>G</b> C A	C C T	G T A	C C A	μη μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
G T A	<b>C</b> G T	G G A	C A T	G G T	μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
Έλλειψη					
C A T	C A C	C T G	T A C	C A •	μη μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
G T A	G T G	G A C	A T G	G T •	μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
Προσθήκη					
C A T	<b>G</b> T C	A C C	T G T	A C C	A • • μη μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
G T A	<b>C</b> A G	T G G	A C A	T G G	T • • μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
Αντιστροφή					
C A T	<b>C T</b> A	C C T	G T A	C C A	μη μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA
G T A	<b>G A</b> T	G G A	C A T	G G T	μεταγραφόμενη αλυσίδα DNA

Εικ. 14.31 Γονιδιακές μεταλλάξεις

Μεγάλος αριθμός κληρονομικών ασθενειών (πέραν των 4000) οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Τέτοια παραδείγματα είναι ο αλφισμός, οι θαλασσαιμίες (α και β), η φαινυλκετονουρία (PKU) κ.ά. Λεπτομέρειες για τις θαλασσαιμίες και τον αλφισμό αναφέρονται σε άλλα κεφάλαια του βιβλίου.

Η **φαινυλκετονουρία** είναι μια ασθένεια η οποία προκαλείται από την έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλανανίνη σε τυροσίνη με αποτέλεσμα τη συσσώρευση φαινυλαλανίνης. Αυτό οφείλεται στη μετάλλαξη του φυσιολογικού επικρατούς γονιδίου σε υπολειπόμενο παθολογικό γονίδιο.

Στα άτομα που είναι ομόζυγα για το υπολειπόμενο μεταλλαγμένο γονίδιο παρεμποδίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου, με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση. Αν η ασθένεια διαγνωσθεί νωρίς, κατά τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτήν μπορεί να αποφευχθεί με την υιο-

θέτηση, εφ' όρου ζωής, κατάλληλου διαιτολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλανανίνης.

Με την εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής (αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος κ.ά.) είναι δυνατόν να γίνει έγκαιρα διάγνωση διαφόρων γενετικών ασθενειών. Αυτό προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής (όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας) ή εντοπισμό φορέων (π.χ. μεσογειακή αναιμία).

Η διάγνωση των γενετικών ασθενειών μπορεί να γίνει (βλέπε πίνακα 14.2):

- Με τη μελέτη του καρυότυπου
- Με διάφορες βιοχημικές μεθόδους
- Με την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA

Πιν. 14.2 Γενετικές ασθένειες και μέθοδοι με τις οποίες πραγματοποιείται η διάγνωση

Γενετική ασθένεια	Μέθοδος
Σύνδρομο Down (τρισωμία 21)	Ανάλυση καρυότυπου
Σύνδρομο Klinefelter	Ανάλυση καρυότυπου
Σύνδρομο Turner	Ανάλυση καρυότυπου
Σύνδρομο Patau (τρισωμία 13)	Ανάλυση καρυότυπου
Σύνδρομο Edwards (τρισωμία 18)	Ανάλυση καρυότυπου
Ρετινοβλάστωμα	Ανάλυση καρυότυπου
Φαινυλκετονουρία	Βιοχημικές μέθοδοι
Κυστική ίνωση	Ανάλυση DNA (PCR)
Έλλειψη α <sub>1</sub> -αντιθρυψίνης	Ανάλυση DNA (PCR)
Αιμορροφιλία Α	Ανάλυση DNA (PCR)
Αιμορροφιλία Β	Ανάλυση DNA (PCR)
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Ανάλυση DNA (PCR)
β-θαλασσαιμία	Ανάλυση DNA (PCR)
α-θαλασσαιμία	Ανάλυση DNA (PCR)

PCR: Polymerase Chain Reaction (Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης)

### 14.5 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ

Με τη γενετική καθοδήγηση, ειδικοί επιστήμονες δίνουν πληροφορίες σε μεμονωμένα άτομα, ζευγάρια και οικογένειες που πάσχουν από κάποια γενετική ασθένεια ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να την εμφανίσουν. Οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες για τους ενδιαφερόμενους, επειδή τους βοηθούν στη λήψη αποφάσεων, κυρίως σχετικά με την απόκτηση υγιών απογόνων.

Για παράδειγμα, η συμβουλή που θα δοθεί αν διαπιστωθεί ότι δύο γονείς είναι ετερόζυγοι για το γονίδιο β<sup>S</sup>, θα είναι ότι υπάρχει 25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί που πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία (ομόζυγο για το γονίδιο β<sup>S</sup>).

Αν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να πάσχει από κάποια ανωμαλία, τότε είναι απαραίτητη η διενέργεια προγεννητικού ελέγχου. Με βάση τα αποτελέσματα του ελέγχου καλούνται οι γονείς να αποφασίσουν, στην περίπτωση που το έμβρυο πάσχει από σοβαρή γενετική ανωμαλία, τη συνέχιση ή μη της κύησης.

Η απόφαση της συνέχισης ή μη της κύησης επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες που διαφέρουν από κοινωμία σε κοινωμία και μπορεί να σχετίζονται με τις θρησκευτικές-ηθικές αντιλήψεις κ.ά.

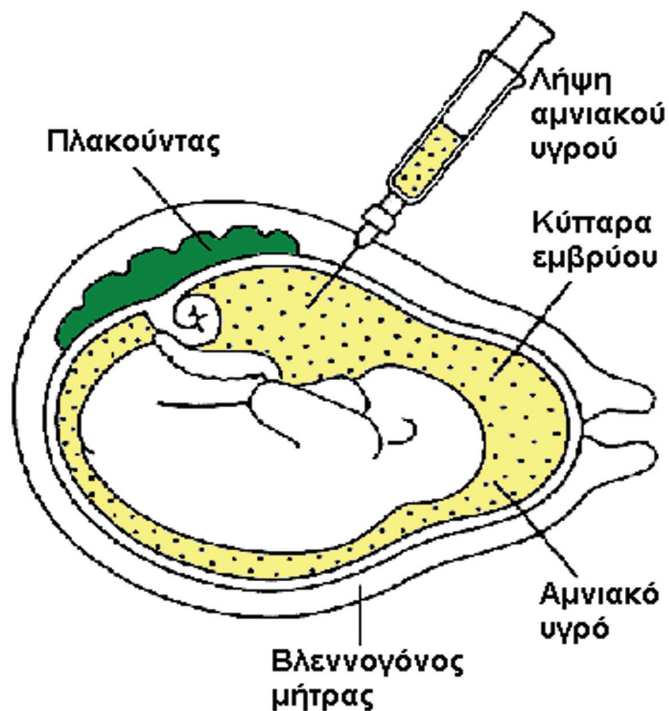
Παρ' ότι γενετική καθοδήγηση μπορεί να ζητήσουν όλοι οι υποψήφιοι γονείς, υπάρχουν ομάδες ατόμων οι οποίες είναι απαραίτητο να απευθυνθούν σε ειδικούς πριν προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων. Σ' αυτές περιλαμβάνονται:

- Άτομα φορείς γενετικών ασθενειών.
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών.
- Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω.
- Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές.

### **Ο προγεννητικός έλεγχος**

Στις περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να εμφανίσει κάποια γενετική ανωμαλία, τότε συνιστάται η διενέργεια προγεννητικού ελέγχου.

Με την **αμνιοκέντηση** λαμβάνεται από τον αμνιακό σάκο, με τη βοήθεια βελόνας, μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού. Μέσα σ' αυτό βρίσκονται εμβρυϊκά κύτταρα. Τα κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση DNA και τη βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας. Επίσης, ύστερα από καλλιέργεια τα εμβρυϊκά αυτά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση χρωματοσωματικών ανωμαλιών, με μελέτη του καρυότυπου.



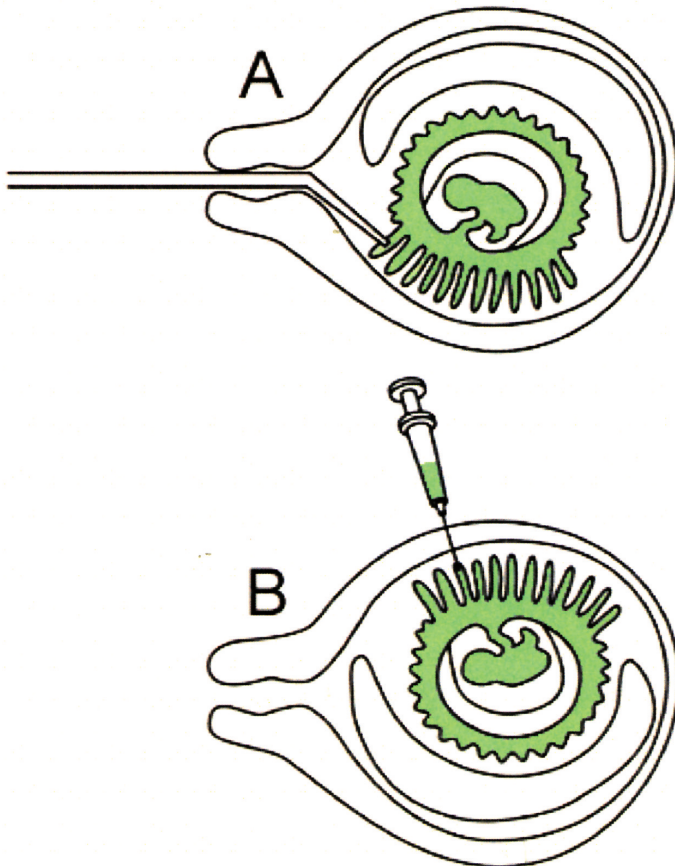
Εικ. 14.32 Αμνιοκέντηση

Η αμνιοκέντηση πραγματοποιείται από τη 12η-16η εβδομάδα της κύησης και αποτελεί ένα ασφαλές και αξιόπιστο τρόπο διάγνωσης των γενετικών ανωμαλιών (με αυτό τον τρόπο μπορεί να ελεγχθεί η ύπαρξη περισσότερων από 100 ανωμαλιών).

Εναλλακτική μέθοδος προγεννητικού ελέγχου είναι η **λήψη χοριακών λαχνών**. Πραγματοποιείται συνήθως την 9η-12η εβδομάδα της κύησης και

περιλαμβάνει τη λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από τις προεκβολές (λάχνες) του χόριου (εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα). Η λήψη των χοριακών λαχνών μπορεί να γίνει διαμέσου του κόλπου ή με τη βοήθεια βελόνας, ανάλογα με τη θέση του πλακούντα. Τα κύτταρα από τις χοριακές λάχνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τον έλεγχο των χρωματοσωμάτων (καρυότυπος) όσο και για βιοχημικές αναλύσεις και ανάλυση DNA όπως στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η αμνιοκέντηση, σε σχέση με τη λήψη χοριακών λαχνών, παρέχει τη δυνατότητα παρασκευής χρωματοσωμάτων καλύτερης ποιότητας. Αντίθετα, η λήψη χοριακών λαχνών δίνει τη δυνατότητα πιο έγκαιρης διάγνωσης.



Εικ. 14. 33 Λήψη χοριακών λαχνών

Στο σχεδιάγραμμα A, λόγω της θέσης του πλακούντα είναι δυνατόν να ληφθούν χοριακές λάχνες μέσω του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας.

Η θέση του πλακούντα στο σχεδιάγραμμα B είναι τέτοια που δεν επιτρέπει τη λήψη των χοριακών λαχνών μέσω του κόλπου, που είναι και η πιο ανώδυνη διαδικασία. Σ' αυτή την περίπτωση η λήψη των χοριακών λαχνών γίνεται με τη βοήθεια βελόνας, όπως και στην περίπτωση της αμνιοκέντησης.

Σε περίπτωση διάγνωσης, με τον προγεννητικό έλεγχο, σοβαρών γενετικών ανωμαλιών είναι δυνατή η διακοπή της κύησης χωρίς να δημιουργεί πρόβλημα υγείας στη μητέρα.

### Ο καρκίνος

Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων ενός ιστού. Αυτά σχηματίζουν μάζες κυττάρων (καρκινικοί όγκοι) ή μεταναστεύουν στο αίμα, όπως στις διάφορες μορφές λευχαιμιών. Αποτελέσματα μελετών έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από μεταλλάξεις γονιδίων σωματικών κυττάρων.

Υπάρχουν δύο τύποι γονιδίων που σχετίζονται με την καρκινογένεση. Τα **ογκογονίδια** και τα **ογκοκατασταλτικά γονίδια**. Τα αποτελέσματα σχετικών ερευνών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα:

- Μετατροπής πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια.
- Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
- Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.

Τα ογκογονίδια «προέρχονται» από γονίδια που υπάρχουν φυσιολογικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα και ονομάζονται **πρωτο-ογκογονίδια**. Για ποιο λόγο όμως το κάθε κύτταρο να φέρει γονίδια τα οποία κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες θα οδηγήσουν στην καταστροφή του; Βρέθηκε ότι όλα τα πρωτο-ογκογονίδια έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, ενεργοποιώντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, σε περιπτώσεις που αυτός είναι απαραίτητος, όπως στην επούλωση τραυμάτων. Όμως, διάφορα είδη μεταλλάξεων, που μπορεί να προκληθούν από μεταλλαξογόνους παράγοντες, μετατρέπουν τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια, τα οποία υπερλειτουργούν και οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και δημιουργία καρκίνου. Η μετατροπή ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας γονιδιακής μετάλλαξης ή μιας χρωματοσωματικής ανωμαλίας, συνήθεστερα μετατόπισης.

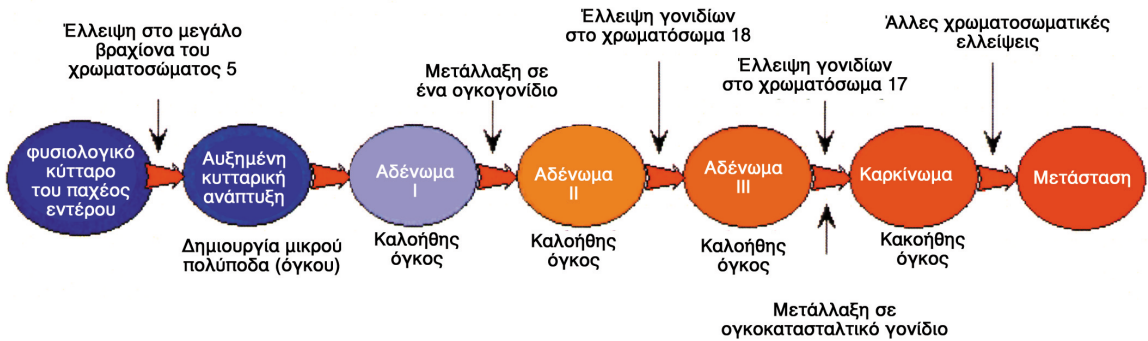
Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντας την, όποτε είναι απαραίτητο. Η αναστολή της δράσης τους που είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης, κυρίως έλλειψης, αφαιρεί από το κύτταρο τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού και οδηγεί σε καρκινογένεση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του αμφιβληστροειδούς (ρετινοβλάστωμα) που είναι αποτέλεσμα έλλειψης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου, το οποίο βρίσκεται στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 13.

Βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Τα άτομα, για παράδειγμα, που πάσχουν από μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων του δέρματος, κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται στην ακτινοβολία του ήλιου, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Είναι γνωστό ότι η ασθένεια δημιουργείται από ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την υπερϊώδη ακτινοβολία λόγω μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα επιδιορθωτικά ένζυμα.

Όπως έγινε φανερό, ο καρκίνος σχετίζεται με αλλαγές στο γενετικό υλικό. Εντούτοις δεν κληρονομείται ως απλός μενδελικός χαρακτήρας, αλλά είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η πολυπλοκότητα της ασθένειας αυτής σχετίζεται με τα παρακάτω αίτια:

- Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη αλλά από τη «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως η ακτινοβολία ή ορισμένες χημικές ουσίες.
- Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Για παράδειγμα, στον καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ότι συμμετέχουν περισσότερα από επτά γονίδια και των δύο τύπων, τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις.





## 14.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Πολλές φορές οι μεταλλάξεις εμφανίζονται αιφνίδια μέσα στον πληθυσμό λόγω λαθών που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά την κυτταρική διαίρεση. Αυτές είναι οι **αυτόματες** μεταλλάξεις.

Μεταλλάξεις, όμως, προκαλούνται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες που ονομάζονται **μεταλλαξογόνοι** παράγοντες. **Οι ιονίζουσες ακτινοβολίες (ακτίνες X, ραδιενέργεια γ, ακτινοβολία α και β και η κοσμική ακτινοβολία), καθώς και μη ιονίζουσες ακτινοβολίες, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), αποτελούν γνωστούς μεταλλαξογόνους παράγοντες.** Ορισμένες χημικές ουσίες προκαλούν μεταλλάξεις, όπως είναι **οι αρωματικοί κυκλικό υδρογονάνθρακες, φυτοφάρμακα, πρόσθετα τροφίμων, εξαρτησιογόνες ουσίες, όπως το χάπι «έκσταση», καθώς και ορισμένες χρωστικές ουσίες.** Στον αριθμό των γνωστών μεταλλαξογόνων ουσιών προστίθενται όλο και νέες ουσίες των οποίων η μεταλλαξογόνος δράση περνούσε απαρατήρητη για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Οι ιονίζουσες ακτινοβολίες δημιουργούν στον οργανισμό **ελεύθερες ρίζες**, δηλαδή μόρια ή τμήματα μορίων. Οι ελεύθερες ρίζες είναι υψηλής δραστηριότητας μόρια οξυγόνου και ρίζες οξυγόνου, που περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια και γι' αυτό μπορούν να γίνουν εξαιρετικά δραστικές και να τροποποιήσουν ζωικά βιολογικά μόρια, όπως τα λίπη, οι πρωτεΐνες και το DNA. Είναι δηλαδή αντιδρώντα και δυνητικά καταστροφικά μόρια, που κυκλοφορούν στον οργανισμό και γίνονται τοξικά λόγω του μετασχηματισμού του ενεργειακού τους δυναμικού. Ο μετασχηματισμός αυτός οφείλεται στην προσθήκη ενός ηλεκτρονίου, το οποίο φορτίζει το μόριο αρνητικά και το αποστασιοποιεί. Το ασταθές αυτό μόριο οξειδώνεται και προσβάλλει και τα γύρω του μόρια, τα οποία με τη σειρά τους οξειδώνονται και αυτά. Στην πραγματικότητα οι ελεύθερες ρίζες είναι φυσικά μέσα άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού. Το πρόβλημα δημιουργείται, όταν οι ελεύθερες ρίζες έχουν τοξική προέλευση, όπως από ιονίζουσα ακτινοβολία.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι πολύ δραστικές χημικές ουσίες. Όταν βρίσκονται σε περίσσεια στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι πολύ επικίνδυνες. Οδηγούν σε πρόωρο γήρας και προκαλούν, έμμεσα ή άμεσα, πάρα πολλές ασθένειες, όπως καρκίνο, καρδιοπάθειες, διαβήτη, άνοιες, καταρράκτη, λοιμώδη νοσήματα κ.ά. Πίσω από σχεδόν κάθε ασθένεια κρύβεται κάποια περίσσεια ελεύθερων ριζών. Την επιζήμια περίσσεια των ελεύθερων ριζών την εξουδετερώνουν τα αντιοξειδωτικά. Σημαντική αντιοξειδωτική δράση έχουν τα ιχνοστοιχεία. Η έλλειψη ιχνοστοιχείων στον οργανισμό μας, έστω και σε ελάχιστες ποσότητες, προξενεί σοβαρές ασθένειες που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο.

*Εικ. 14.34 Στάδια δημιουργίας καρκίνου του παχέος εντέρου. Περιλαμβάνουν διαδοχική απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ενεργοποίηση ογκογονιδίων.*



Εικ. 14.35 Ο Στέφαν με τη σύζυγό του Χρίστα

### ΕΝΘΕΤΟ

#### Μιλήστε με το Στέφαν

Ο Στέφαν υποφέρει από το σύνδρομο του klinefelter, η διάγνωση όμως έγινε όταν ο Στέφαν ήταν ήδη 25 ετών. Οι γιατροί του είπαν ότι το σύνδρομο εμφανίζεται μια φορά στους 500 άνδρες. Ο Στέφαν παρουσίαζε προβλήματα προσαρμογής στο σχολείο και εξετάστηκε από πολλούς γιατρούς, ψυχολόγους και ψυχιάτρους, προτού γίνει η σωστή διάγνωση.

Ο Στέφαν κατάφερε να φοιτήσει σε κολέγιο και εργάστηκε σε εταιρείες ανάπτυξης λογισμικών προγραμμάτων. Αυτή είναι και σήμερα η εργασία του.

Στις 7 Οκτωβρίου 2001 νυμφεύτηκε την Χρίστα η οποία είχε δύο παιδιά από προηγούμενο γάμο, το ένα από τα οποία παρουσίασε ακριβώς το ίδιο σύνδρομο όπως ο Στέφαν. Μπορείτε να μιλήσετε με το Στέφαν στην ηλεκτρονική διεύθυνση: [Stefan13@cox.net](mailto:Stefan13@cox.net)