

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

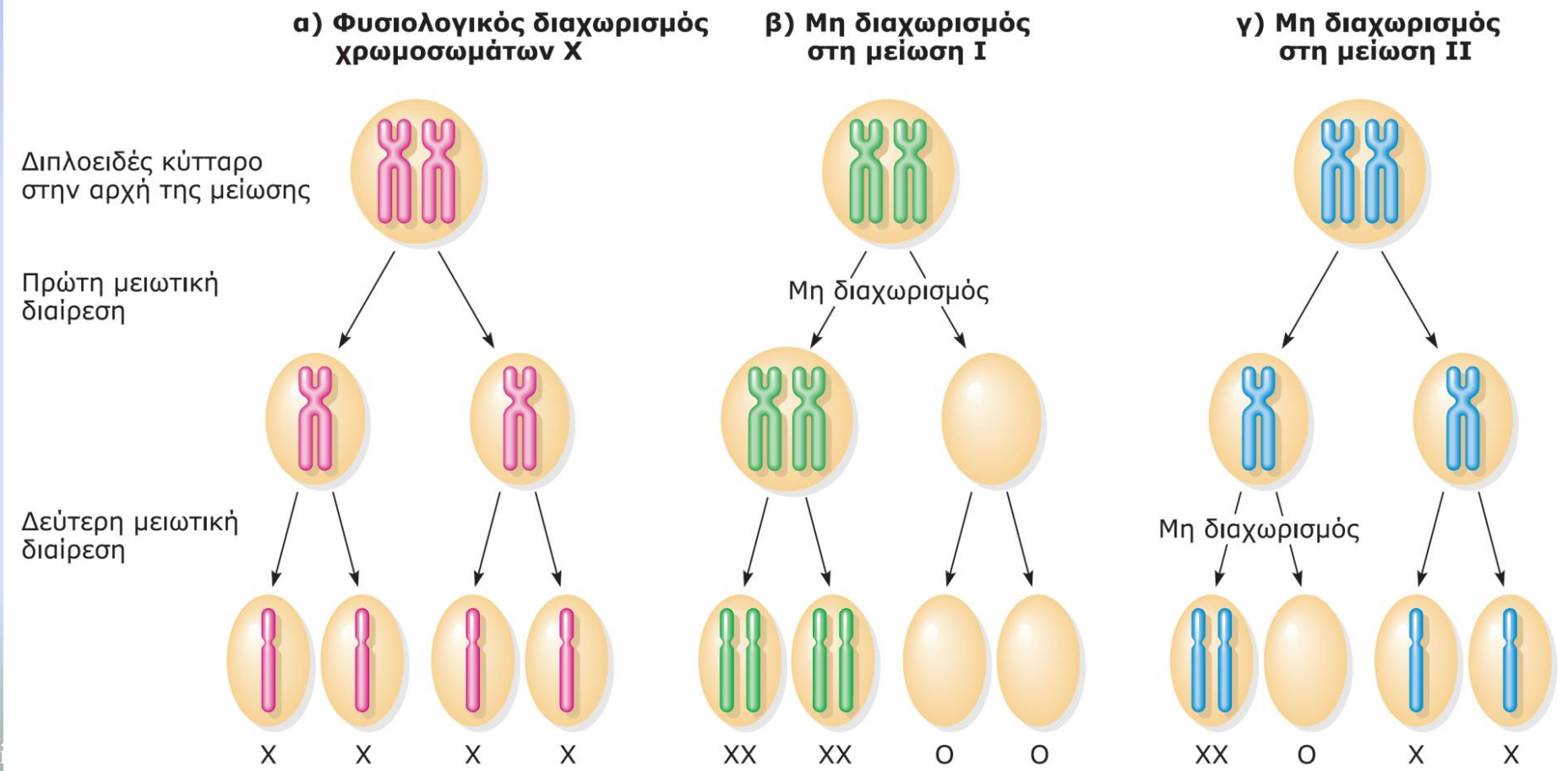
Παρουσίαση 6 Γενετική Non Mendelian

Μπράλιου Γεωργία
Τμήμα Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

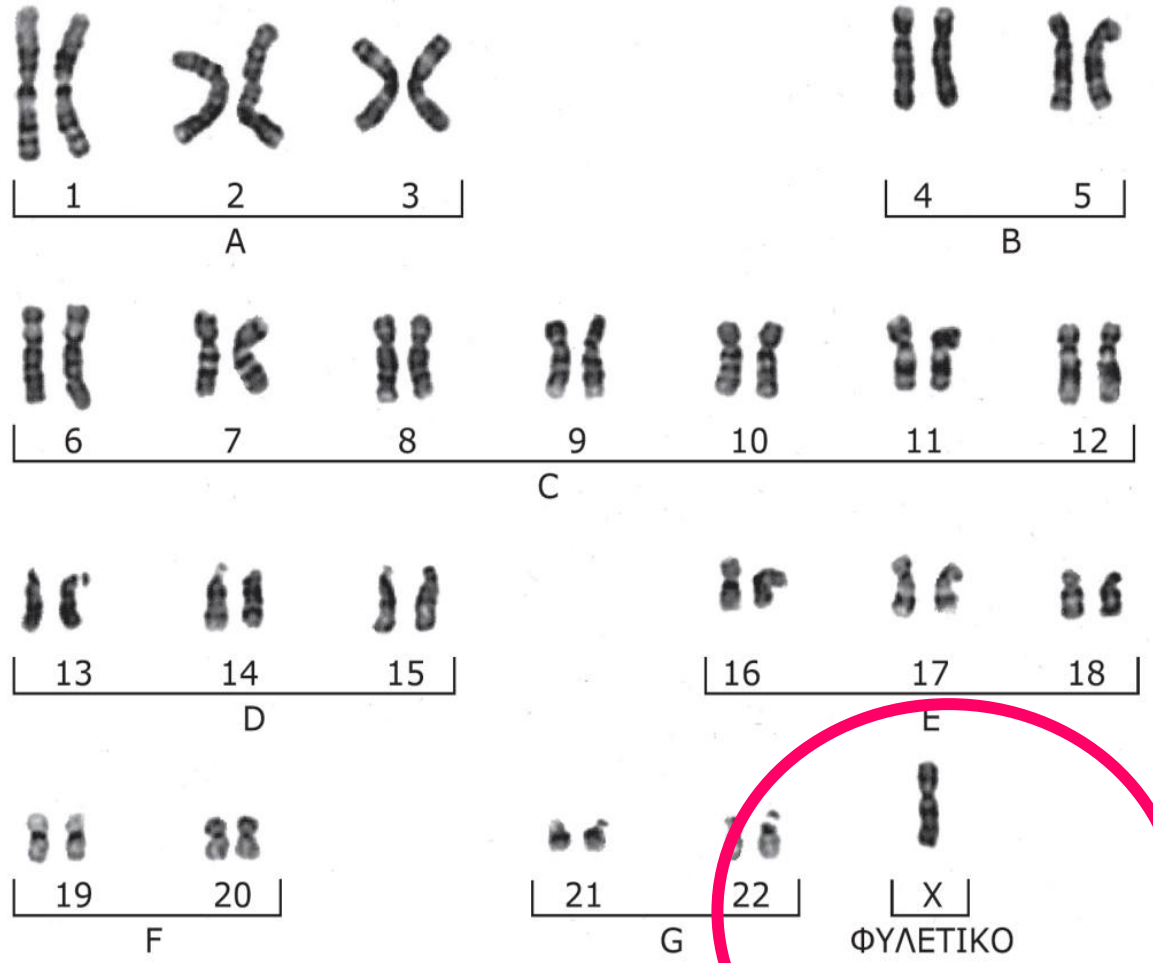
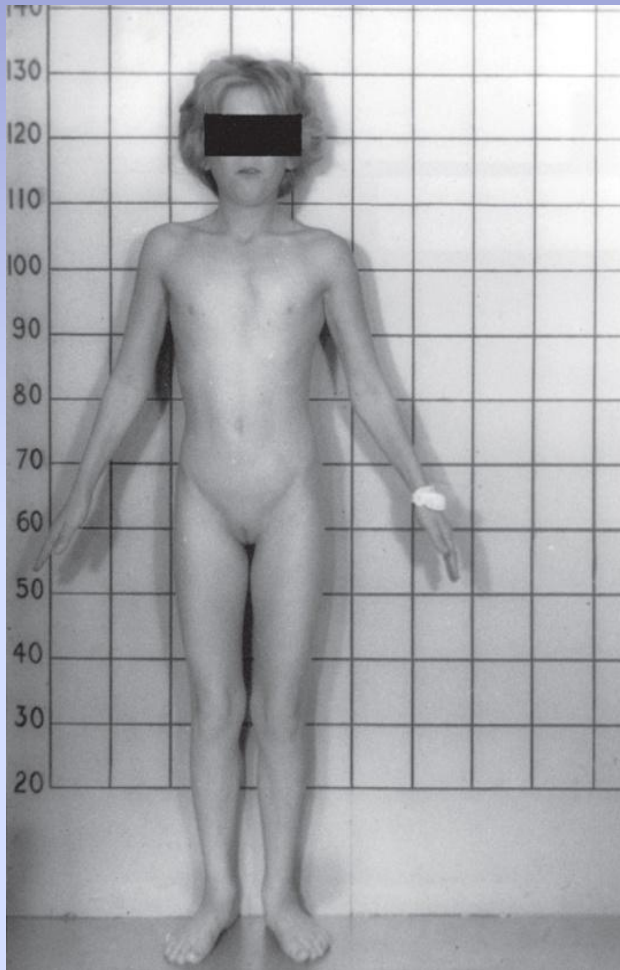
Μη διαχωρισμός στη μείωση που περιλαμβάνει το χρωμόσωμα X.

(α) Φυσιολογικός διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων X στη μείωση. (β) Μη διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων X στη μείωση I. (γ) Μη διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων X στη μείωση II.

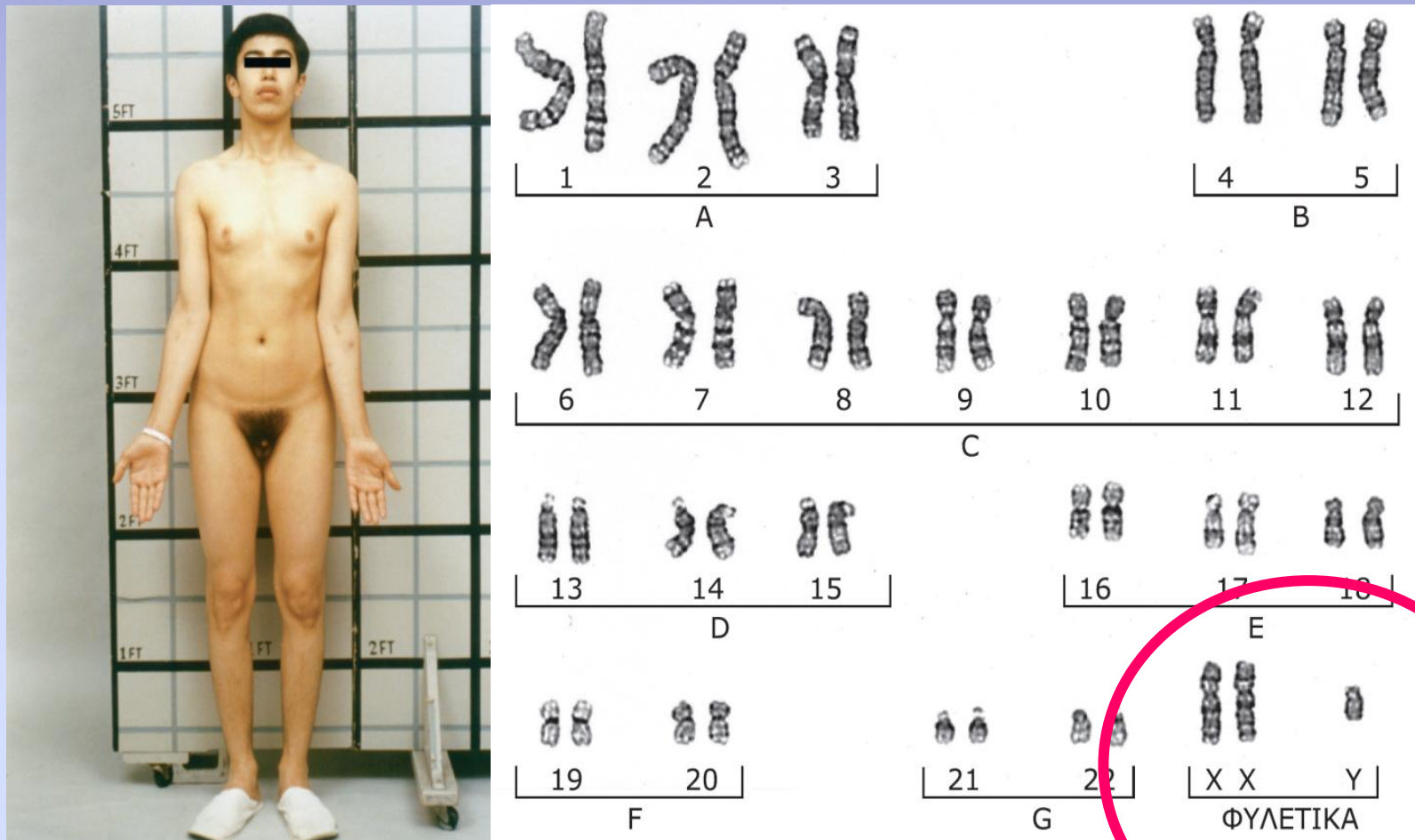


Σύνδρομο Turner (XO).

Ένα άτομο με σύνδρομο Turner (αριστερά) και ο καρυότυπός του (δεξιά).



Σύνδρομο Klinefelter (XXY).
Ένα άτομο με σύνδρομο Klinefelter (αριστερά) και ο καρυότυπός του (δεξιά).

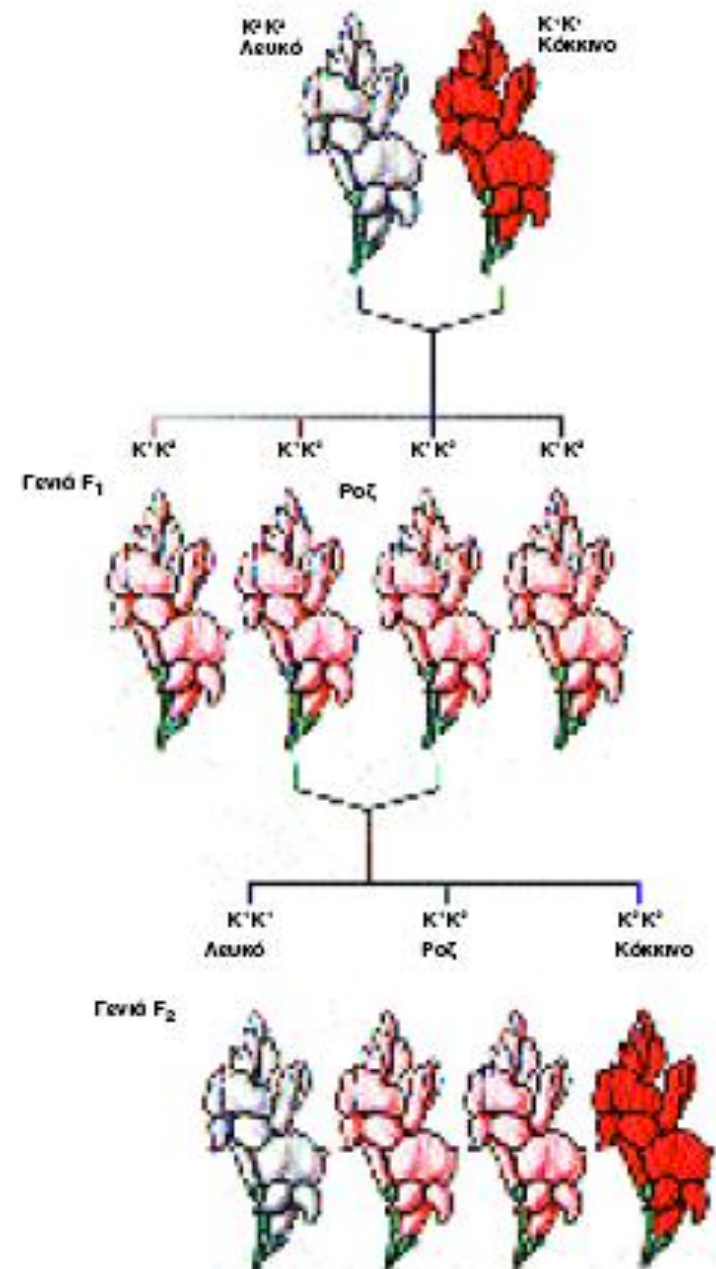


Μεντελική Κληρονομικότητα

Περιπτώσεις που φαίνεται να μην ακολουθούν τον κανόνα

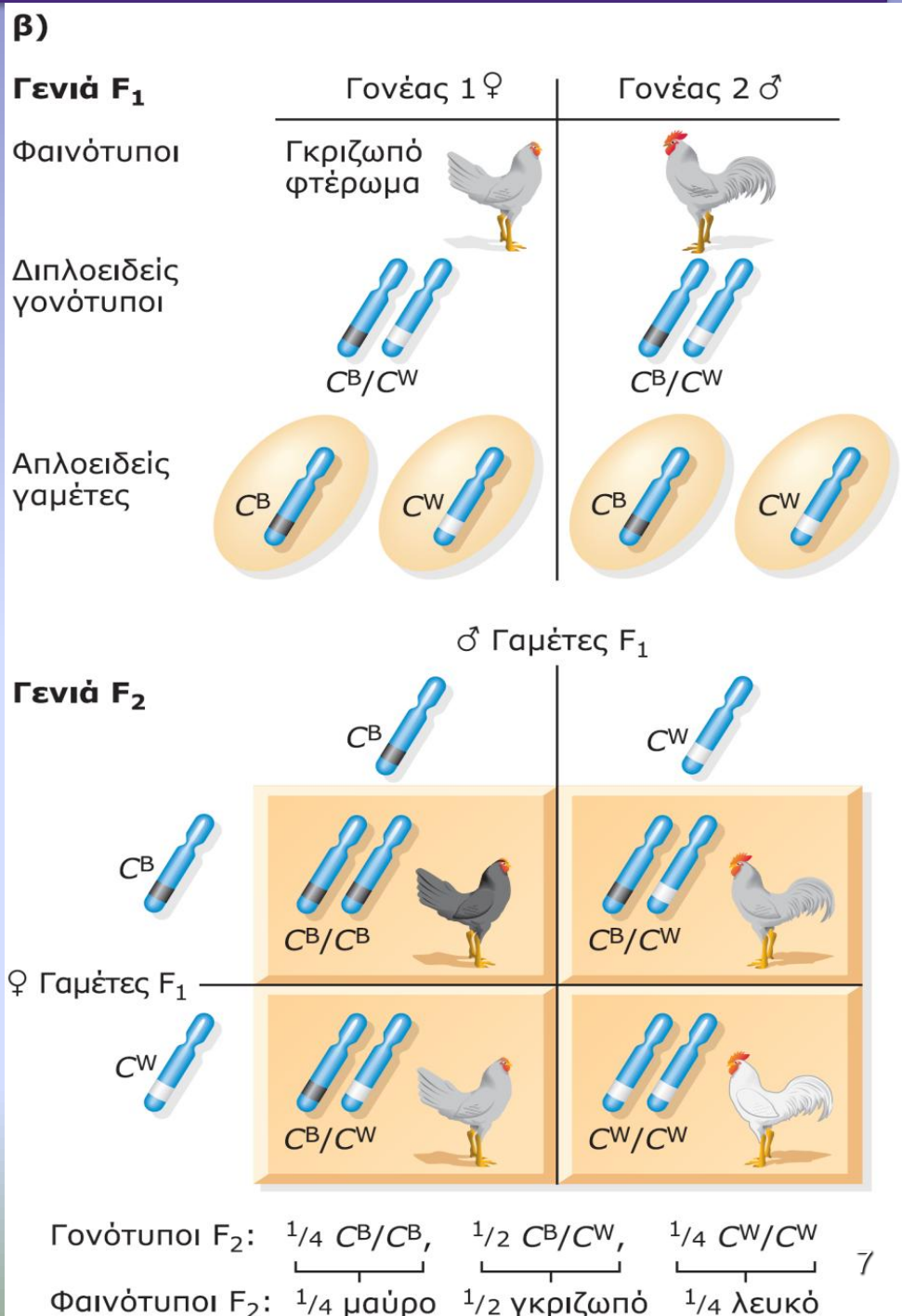
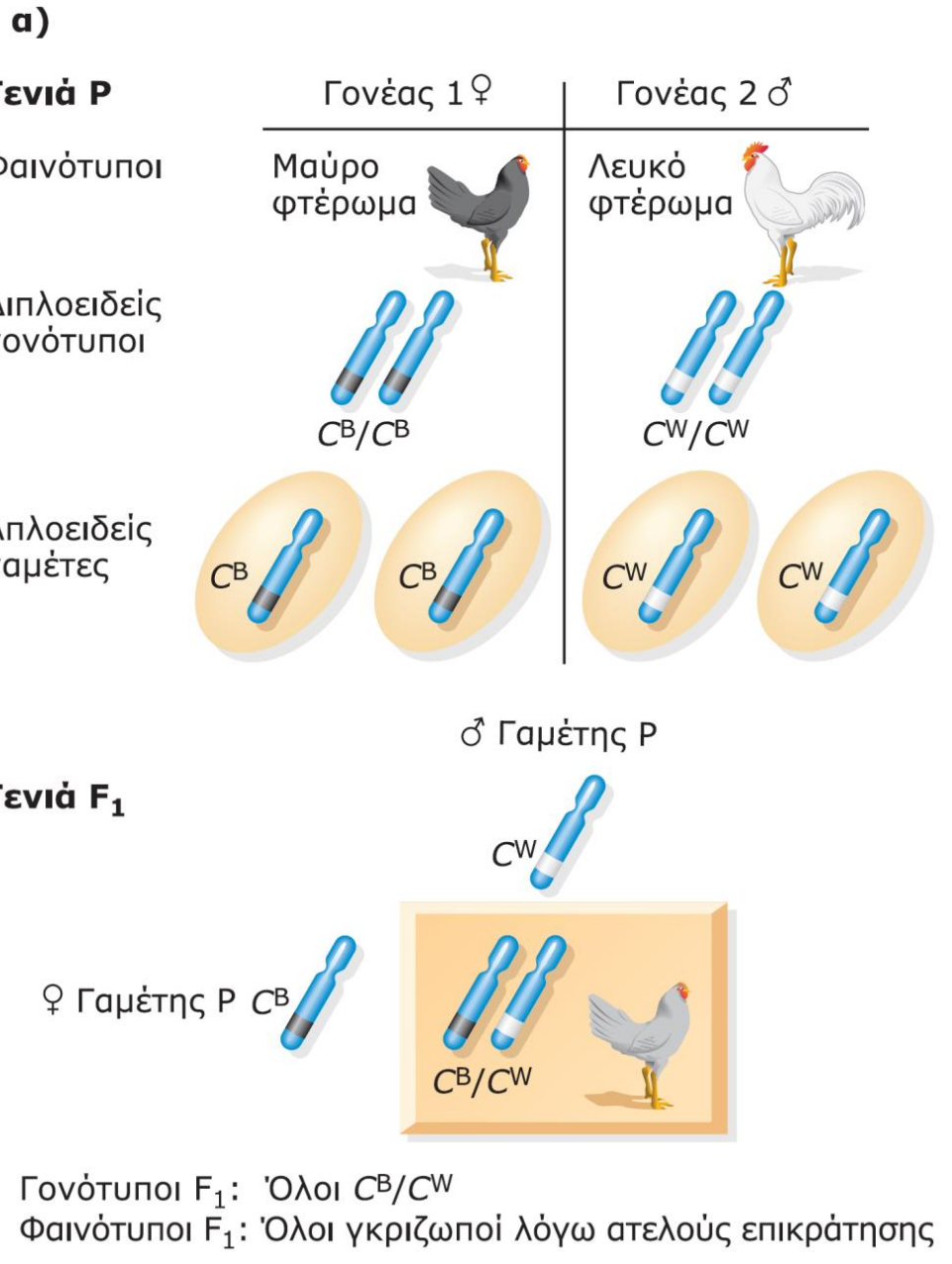
Ατελώς Επικρατή Χαρακτηριστικά

	K1	K2
K1	K1K1 άσπρο	K1K2 ρόζ
K2	K1K2 ρόζ	K2K2 κόκκινο



Εικόνα 5.9. Ατελώς επικρατή γονίδια που καθορίζουν το χρώμα ανθέων στο φυτό σκουλάκι. Από τη διασταύρωση ενός ομόζυγου επικρατούς φυτού με κόκκινα άνθη (K²K²) με ένα ομόζυγο υπολειπόμενο φυτό με λευκά άνθη (K¹K¹) προκύπτουν στην F₁ γενιά φυτά με ροζ άνθη (K¹K²). Στην F₂ γενιά δημιουργούνται φυτά με κόκκινα (K²K²), ροζ (K¹K²) και λευκά (K¹K¹) άνθη, σε αναλογία 1:2:1.

Ατελώς επικρατή χαρακτηριστικά



Συνεπικρατή Χαρακτηριστικά Πολλαπλά αλληλόμορφα

- Ομάδες αίματος
- Αλληλόμορφα: I^A , I^B , i

Ομάδα αίματος (φαινότυπος)	Γονότυπος
A	$I^A I$ ή $I^A I^A$
B	$I^B I$ ή $I^B I^B$
AB	$I^A I^B$
O	$i i$

Ένας άντρας με ομάδα αίματος O αποκτά δυο παιδιά με μια γυναίκα που έχει AB . Στην ίδια οικογένεια ανήκουν δυο ακόμα παιδιά. Το ένα έχει υιοθετηθεί ενώ το άλλο προέρχεται από προηγούμενο γάμο του άντρα. Οι ομάδες αίματος των 4 παιδιών είναι A , B , AB και O . Ποιοι είναι οι πιθανοί γονότυποι της προηγούμενης γυναίκας του;

Η ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη αποτελείται από 2 πολυπεπτιδικές αλυσίδες τύπου α και 2 τύπου β. Το φυσιολογικό αλληλόμορφο γονίδιο που κωδικοποιεί για τη β αλυσίδα συμβολίζεται ως β και εδράζεται στο χρωμόσωμα 11. Ένα υπολειπόμενο αλληλόμορφο του γονιδίου αυτού, το οποίο συμβολίζεται ως β^s, είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση μιας ασθένειας που ονομάζεται δρεπανοκυτταρική αναιμία. Από υγιείς γονείς με ομάδα αίματος Α γεννιέται ένα παιδί με ομάδα αίματος Ο το οποίο πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία

Α) ποιοι είναι οι γονότυποι των δυο γονέων;

Β) Ποια η πιθανότητα το δεύτερο παιδί να είναι υγιές και να έχει ομάδα αίματος Α;

(Δίνεται ότι ο γονιδιακός τόπος για τα αλληλόμορφα που καθορίζουν την ομάδα αίματος στο σύστημα ΑΒΟ, εδράζεται στο χρωμόσωμα 9)

Η αχονδροπλασία είναι μια μορφή νανισμού που οφείλεται στο επικρατές αλληλόμορφο A ενός γονιδίου. Τα φυσιολογικά άτομα έχουν γονότυπο aa . Έμβρυα με γονότυπο AA , σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη (που εσείς θα θεωρήσετε ως δεδομένη), αποβάλλονται στα πρώτα στάδια της κύησης. Έστω ότι ένα ζευγάρι ατόμων που πάσχουν από αχονδροπλασία αποκτούν απογόνους. Με βάση τις παραπάνω πληροφορίες:

A) Να συμπληρώσετε στο διπλανό σχήμα το τετράγωνο του Punnett για τη διασταύρωση αυτή. (Στους κύκλους να σημειώσετε τους γαμέτες και στα παραλληλόγραμμα τους γονότυπους.)

B) Ποια είναι η πιθανότητα για κάθε παιδί που αποκτούν οι δυο ασθενείς να πάσχει επίσης από αχονδροπλασία;

?	?	○	○
○	□	□	
○	□	□	

Δυο θηλυκά ποντίκια μαύρου χρώματος διασταυρώνονται με το ίδιο αρσενικό που έχει καφέ χρώμα. Συνολικά μετά από πολλές γέννες το θηλυκό Χ παράγει 9 άτομα μαύρου χρώματος και 7 καφέ, ενώ το θηλυκό Υ παράγει 14 άτομα με μαύρο χρώμα. Ποιος είναι ο μηχανισμός κληρονομής του μαύρου και του καφέ στο τρίχωμα του ποντικού; ποιοι είναι οι γονότυποι των γονέων;

Επίσταση

- Το φαινόμενο της αλληλεπίδρασης μεταξύ 2 γενετικών τόπων για την εκδήλωση συγκεκριμένου φαινότυπου κατά την οποία ένας γενετικός τόπος εμποδίζει ή τροποποιεί τη φαινοτυπική έκφραση ενός άλλου γενετικού τόπου.
- Το γονίδιο που εμποδίζει τη φαινοτυπική έκφραση του άλλου γονιδίου ονομάζεται **επιστατικό**
- Το γονίδιο του οποίου η φαινοτυπική έκφραση εμποδίζεται ονομάζεται **υποστατικό**

Υποτελής επίσταση



Αριστερά: Μαύρο λαμπραντόρ, γονότυπος $B/- E/-$. Μέση: Κίτρινο λαμπραντόρ, γονότυπος $-/- e/e$. Δεξιά: Σοκολατί λαμπραντόρ, γονότυπος $b/b E/-$.

Υποτελής επίσταση

B = μαύρο

β = καφέ

E = επιτρέπει έκφραση B ή b

e = εμποδίζει έκφραση B ή b

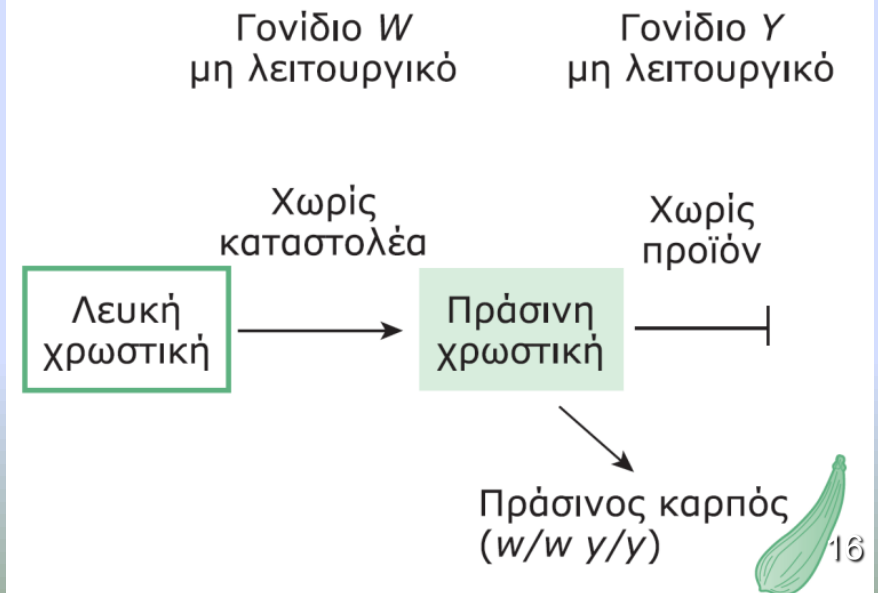
9: 3 : 4

	BE	Be	bE	be
BE	BBEE Μαύρο	BBEe Μαύρο	BbEE Μαύρο	BbEe Μαύρο
Be	BBEe Μαύρο	Bbee κίτρινο	BbEe Μαύρο	Bbee κίτρινο
bE	BbEE Μαύρο	BbEe Μαύρο	bbEE καφέ	bbEe καφέ
be	BbEe Μαύρο	Bbee κίτρινο	bbEe καφέ	bbee κίτρινο

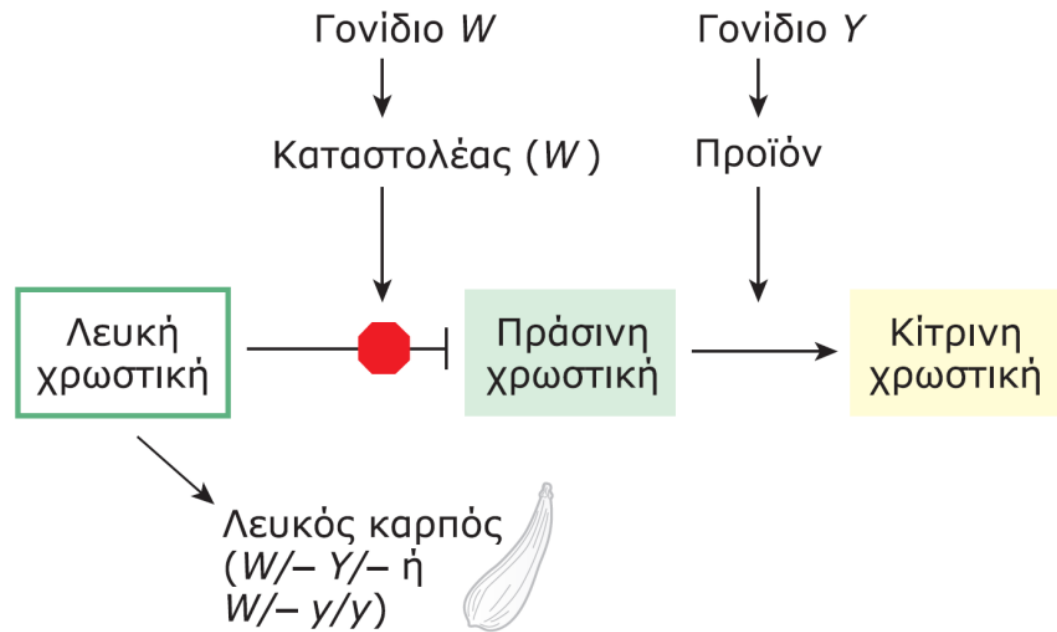
Επικρατής επίσταση

Υποθετικό μονοπάτι που εξηγεί την αναλογία χρώματος στην κολοκύθα. 12 φυτά με λευκούς καρπούς : 3 με κίτρινους : 1 με πράσινους σε καλοκαιρινές κολοκύθες της γενιάς F2. Μοριακός μηχανισμός που οδηγεί στην εμφάνιση φυτών με: (α) λευκού χρώματος καρπούς, (β) κίτρινου χρώματος καρπούς, (γ) πράσινου χρώματος καρπούς.

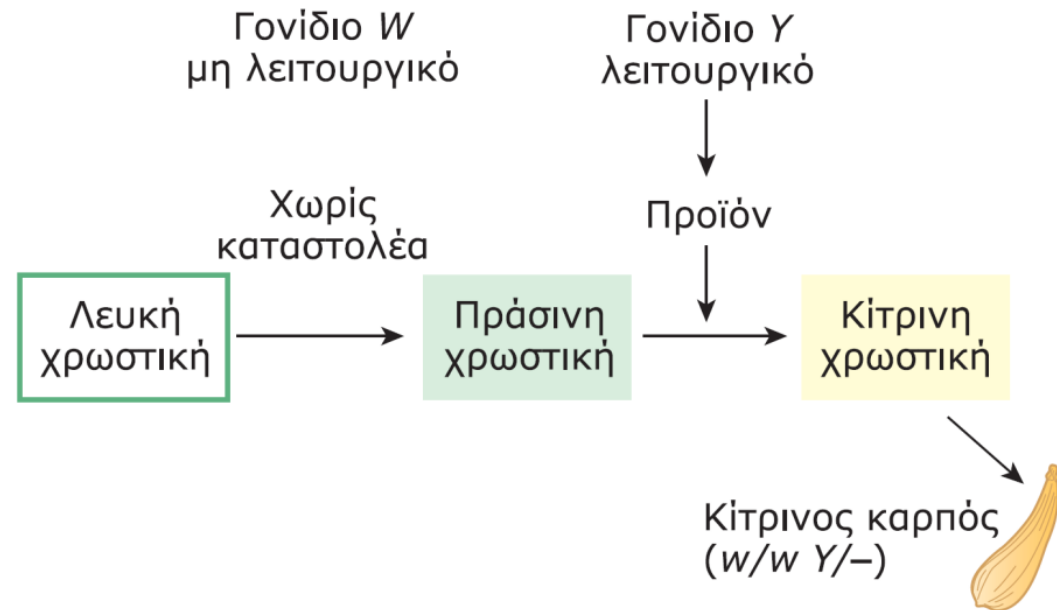
γ) Μονοπάτι για παραγωγή πράσινου καρπού



α) Μονοπάτι για παραγωγή λευκού καρπού



β) Μονοπάτι για παραγωγή κίτρινου καρπού



Επικρατής επίσταση

W = άσπρο

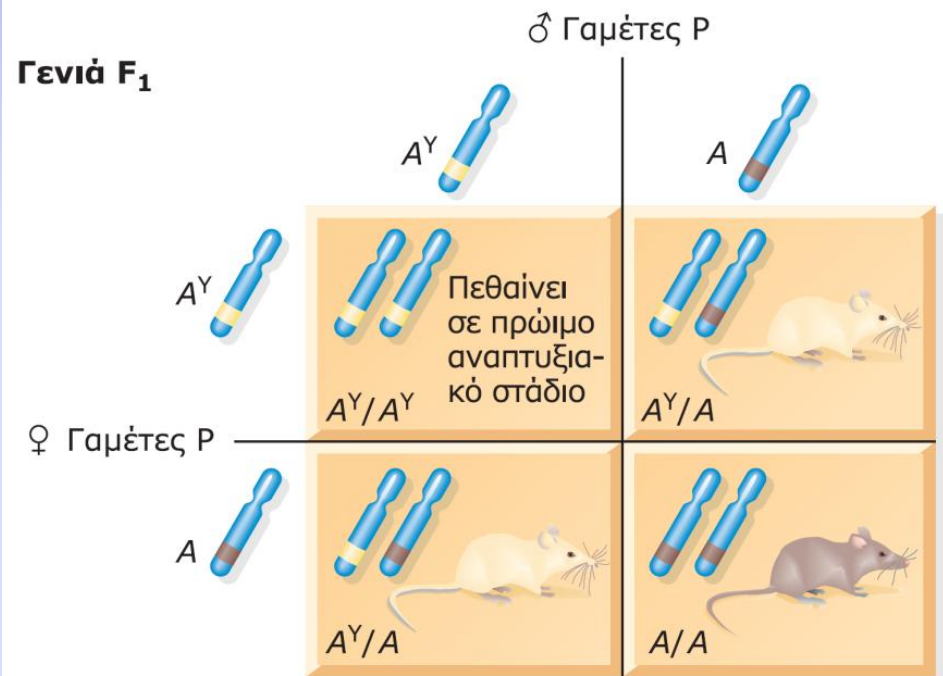
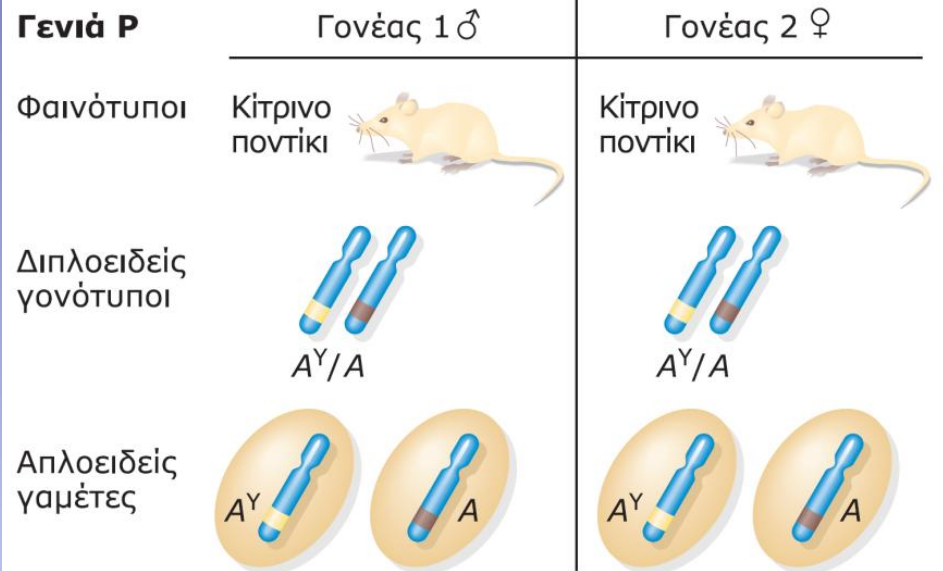
w = κίτρινο αν Υ ή πράσινο αν γ

Υ = κίτρινο (τελικό χρώμα)

γ = πράσινο (ενδιάμεσο χρώμα)

	WY	Wy	wY	wy
WY	WWYY	WWYy	WwYY	WwYy
Wy	WWYy	WWyy	WwYy	Wwyy
wY	WwYY	WwYy	wwYY	wwYy
wy	WwYy	Wwyy	wwYy	wwyy

Απαραίτητα γονίδια και θνησιγόνα αλληλόμορφα



Γονότυποι F₁: $\frac{1}{4} A^Y/A^Y$, $\frac{1}{2} A^Y/A$, $\frac{1}{4} A/A$

Φαινότυποι F₁: $\frac{1}{4}$ πεθαίνουν $\frac{1}{2}$ κίτρινοι $\frac{1}{4}$ μη κίτρινοι

Βιώσιμοι απόγονοι:
 $\frac{2}{3}$ κίτρινοι, $\frac{1}{3}$ μη κίτρινοι

ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Περιπτώσεις που φαίνεται να μην ακολουθούν τον κανόνα

Γονιδιακή έκφραση και περιβάλλον

- Σποραδικότητα
- Γενετική Ετερογένεια
- Ποικίλη Εκφραστικότητα
- Επίσπευση

ΣΠΟΡΑΔΙΚΟΤΗΤΑ:

αν και επικρατής νόσος ο ασθενής δεν έχει πάσχοντα γονέα

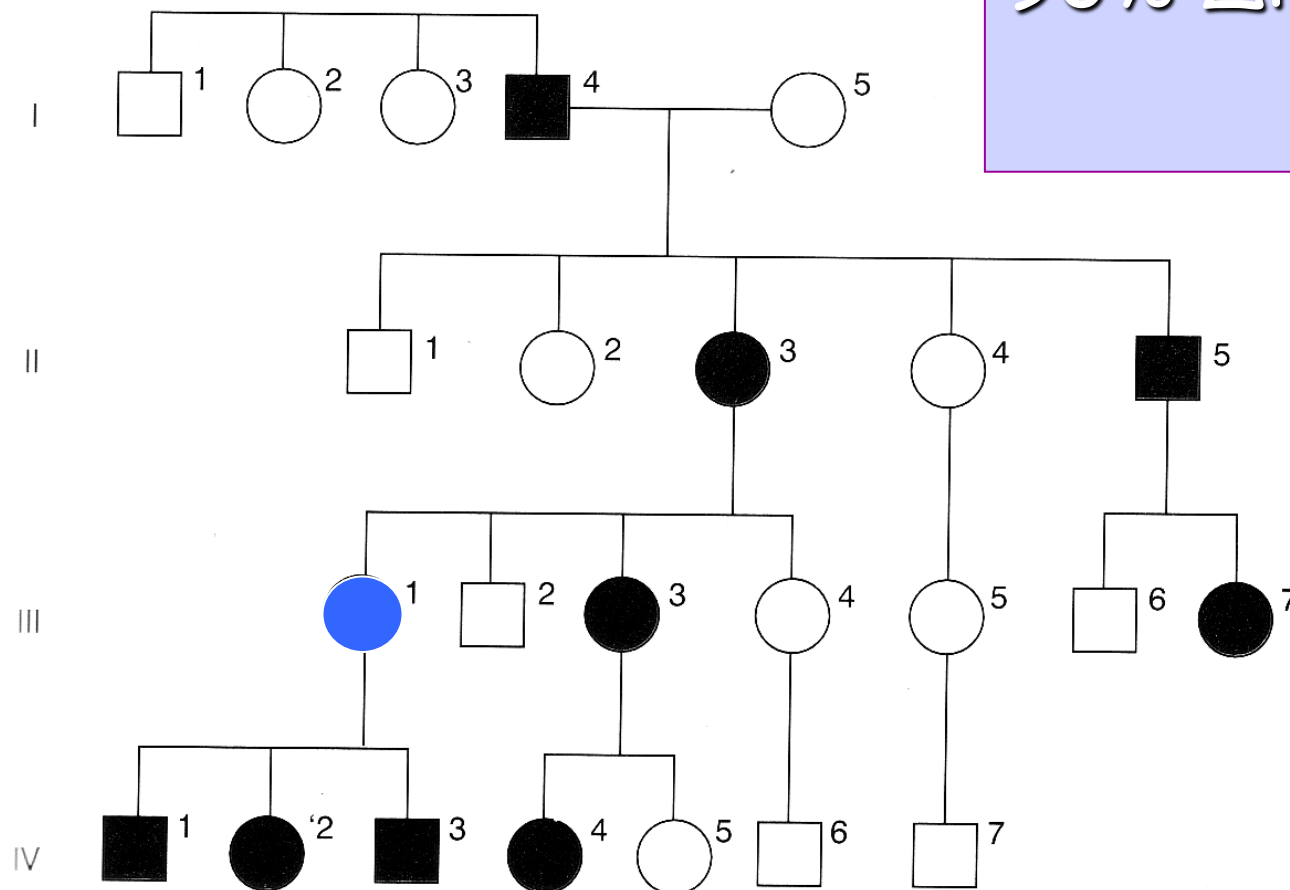
- Τυχαίες νέες μεταλλάξεις - αχονδροπλασία
- Ελαττωμένη διεισδυτικότητα παθολογικού γονιδίου - φαινόμενο «όλου ή μηδενός»
- Καθυστερημένη έναρξη συμπτωμάτων - Χορεία Huntington
- Μωσαϊκισμός Γαμετικών κυττάρων - μετάλλαξη στα πρόδρομα γαμετοκύτταρα κατά την εμβρυϊκή ηλικία
- Υποτιθέμενος πατέρας \neq Πραγματικός πατέρας

Πλήρης ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΤΗΤΑ (100%) όταν:

- Όλα τα ομόζυγα ως προς το υπολειπόμενο γονίδιο άτομα έχουν ίδιο φαινότυπο
- Όλα τα ομόζυγα ως προς το επικρατές γονίδιο άτομα έχουν ίδιο συγκεκριμένο φαινότυπο
- Όλα τα ετερόζυγα άτομα είναι όμοια

ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΗ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΤΗΤΑ παθολογικού γονιδίου

9 στους 10 ασθενούν
90% Διεισδυτικότητα



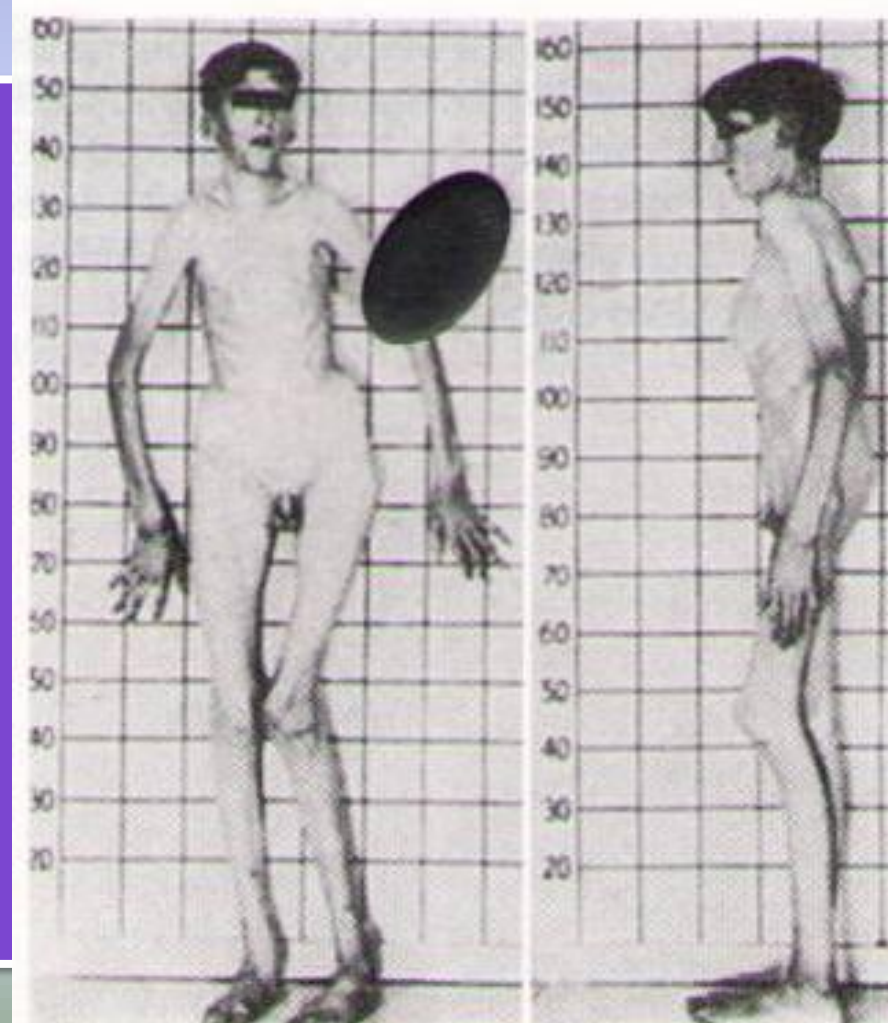
ΠΟΙΚΙΛΗ ΕΚΦΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Δηλώνει τη φύση και τη βαρύτητα της νόσου

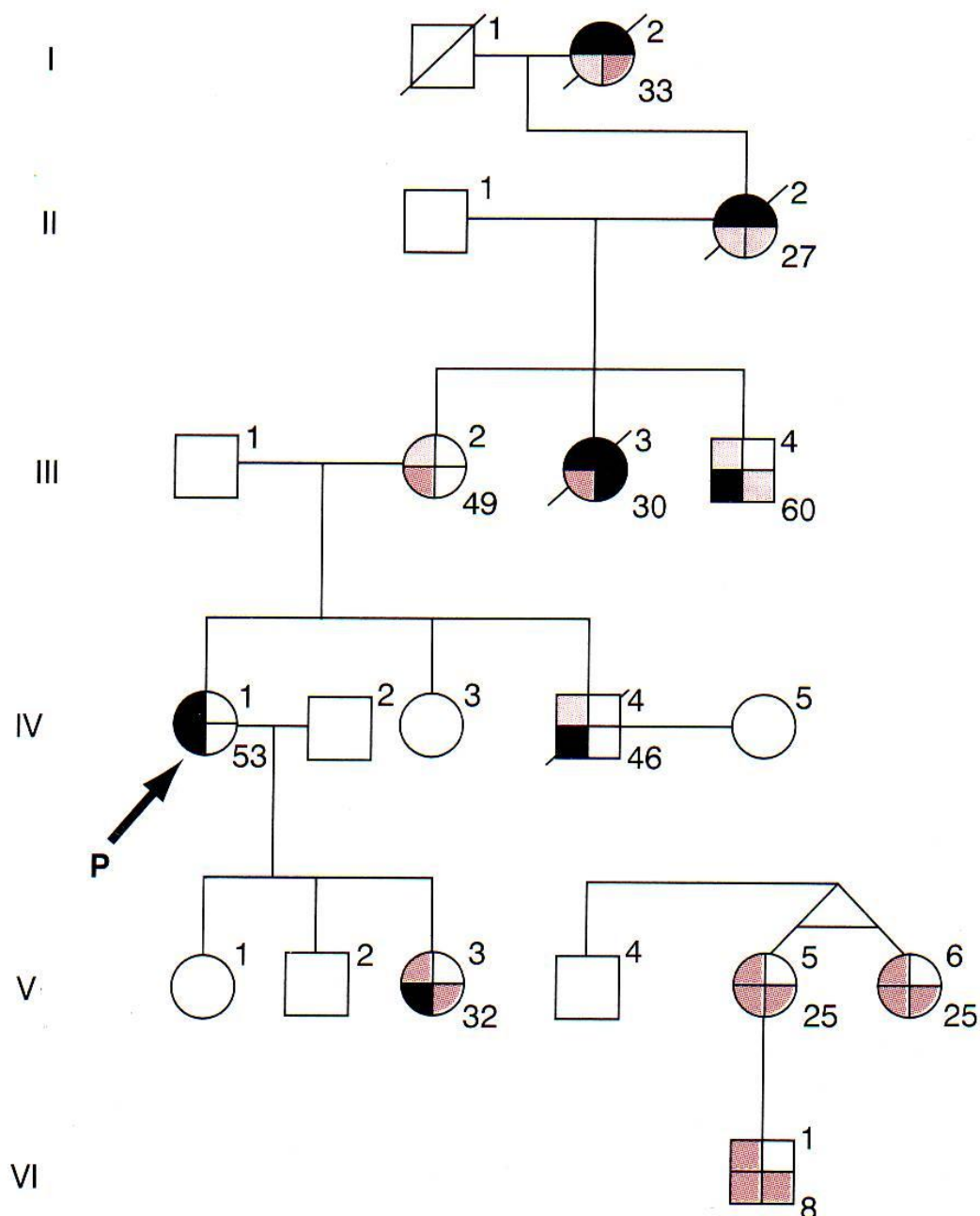
Πιθανόν να οφείλεται σε περιβαλλοντικές επιρροές

ή / και στη δράση άλλων γονιδίων

- Σύνδρομο Marfan
- Ερειστικό ιστό
- Μάτι
- Καρδιά



Σύνδρομο Marfan



	ΚΑΡΔΙΑ	ΣΚΕΛΕΤΟΣ	ΟΦΘΑΛΜΟΣ
■ ΣΟΒΑΡΗ	ΑΟΡΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΣΗ	ΣΚΟΛΙΩΣΗ ΣΤΕΡΝΟΥ	ΠΑΡΕΚΤΟΠΙΣΗ ΦΑΚΩΝ
■ ΗΠΙΑ	ΠΡΟΠΤΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	ΧΑΛΑΡΟΤΗΤΑ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ ΑΡΑΧΝΟΔΑΚΤΥΛΙΑ	ΜΥΩΠΙΑ
■ ΑΓΝΩΣΤΗ			
□ ΑΠΟΥΣΑ			

ΘΑΝΑΤΟΣ ΛΟΓΩ ΔΙΑΤΟΜΗΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ

ΑΤΕΛΗ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΕΚΦΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

■ Νευροϊνωμάτωση 1 (NF1)



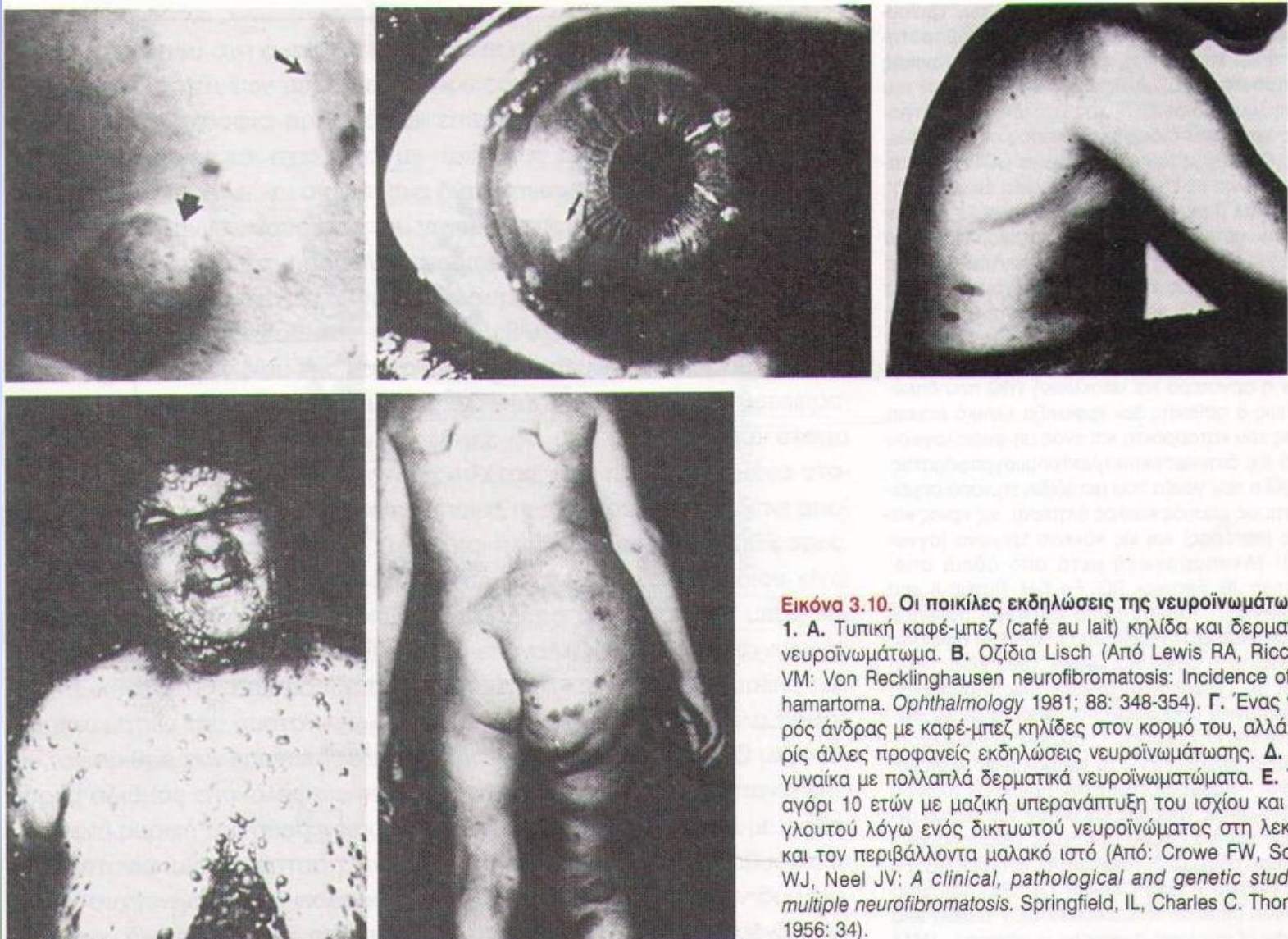
Μεταβλητή εκφραστικότητα σε άτομα με νευροϊνωμάτωση.

Επάνω: Κηλίδα *café-au-lait*. Μέση: Κηλίδα *café-au-lait* και φακίδες. Κάτω: Μεγάλος αριθμός επιδερμικών νευρινωμάτων (νεοπλασίες).



Νευροϊνωμάτωση 1 (NF1) ή νόσος του Recklinghausen

- Καφετιές κηλίδες στο δέρμα
- Οζίδια στην ίριδα του ματιού (Lisch)
- Υπο-δερματικά νευροϊνώματα



Εικόνα 3.10. Οι ποικίλες εκδηλώσεις της νευροϊνωμάτωσης 1. **Α.** Τυπική καφέ-μπεζ (café au lait) κηλίδα και δερματικό νευροϊνωμάτωμα. **Β.** Οζίδια Lisch (Από Lewis RA, Riccardi VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis: Incidence of iris hamartoma. *Ophthalmology* 1981; 88: 348-354). **Γ.** Ένας νεαρός άνδρας με καφέ-μπεζ κηλίδες στον κορμό του, αλλά χωρίς άλλες προφανείς εκδηλώσεις νευροϊνωμάτωσης. **Δ.** Μια γυναίκα με πολλαπλά δερματικά νευροϊνωμάτωμα. **Ε.** Ένα αγόρι 10 ετών με μαζική υπερανάπτυξη του ισχίου και του γλουτού λόγω ενός δικτυωτού νευροϊνώματος στη λεκάνη και τον περιβάλλοντα μαλακό ιστό (Από: Crowe FW, Schuchman WJ, Neel JV: *A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1956: 34).

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ

Διαφορετικές μεταλλάξεις προκαλούν
απαράλλακτο ή παρόμοιο φαινότυπο

- Ετερογένεια αλληλομόρφων = διαφορετικές μεταλλάξεις στον ίδιο γενετικό τόπο
- Ετερογένεια γενετικών τόπων = μεταλλάξεις σε διαφορετικούς γενετικούς τόπους

• Σύνδρομο ατελούς οστεογένεσης

• Κληρονομικός καρκίνος παχέος εντέρου

• Και οι περισσότερες κληρονομικές κατά Mendel ανθρώπινες νόσοι

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ ΚΑΙ

ΕΠΙΣΠΕΥΣΗ = πιο πρώιμη ηλικία έναρξης και μεγαλύτερη σοβαρότητα νόσου σε διαδοχικές γενιές

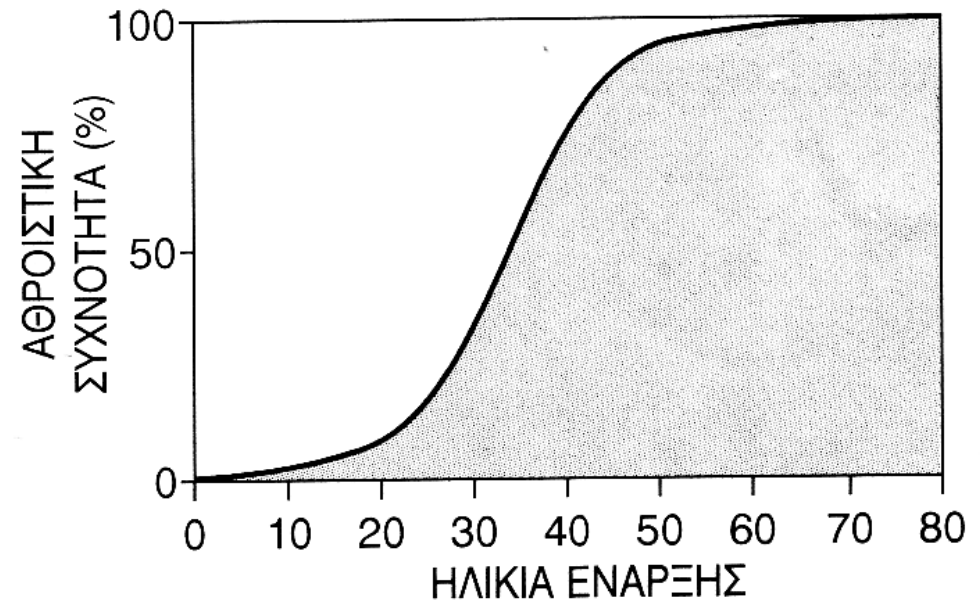
■ Μυοτονική δυστροφία- γονίδιο μυοτονίνης

■ Σύνδρομο εύθραυστου X



Καθυστερημένη έναρξη συμπτωμάτων

- Χορεία Huntington
- Πολυκυστική νόσος των νεφρών
- Όψιμη ηλικία έναρξης => εξάπλωση γονιδίου στον πληθυσμό



Εικόνα 3.7. Ηλικία έναρξης της νόσου Huntington. Το 50% των ασθενών σ' αυτή τη μελέτη είχαν έναρξη της νόσου έως την ηλικία των 35 ετών. (Από Conneally PM, Wallace MR, Gusella JF, Wexler NS: Huntington disease: Estimation of heterozygote status using linked genetic markers. Genet Epidemiol 1984; 1: 81-88.)

Χρονικά προγραμματισμένη ενεργοποίηση και απενεργοποίηση γονιδίων

- Ανδρογενής αλωπεκία (20+)
- Μυϊκή δυστροφία Duchene(2-5)
- Γκριζάρισμα μαλλιών

ΟΜΟΖΥΓΩΤΕΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΡΑΤΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ

- Εντονότερα συμπτώματα
Οικογενής Υπερχολεστερολαιμία,
Σύνδρομο Marfan
- Σπανιότερη εμφάνιση
- Συνηθέστερα πεθαίνουν
- Σε κάποιες ασθένειες οι ομοζυγώτες δεν εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα
(χορεία Huntington)

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

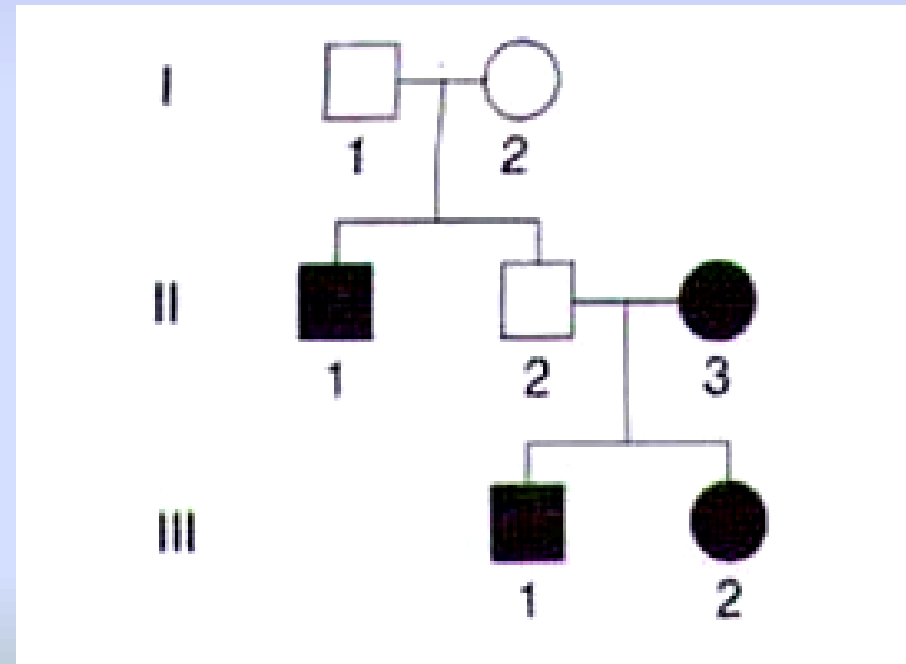
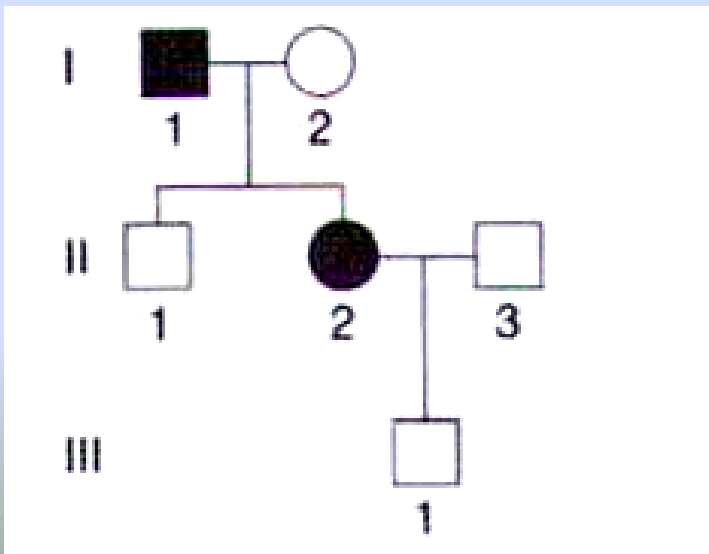
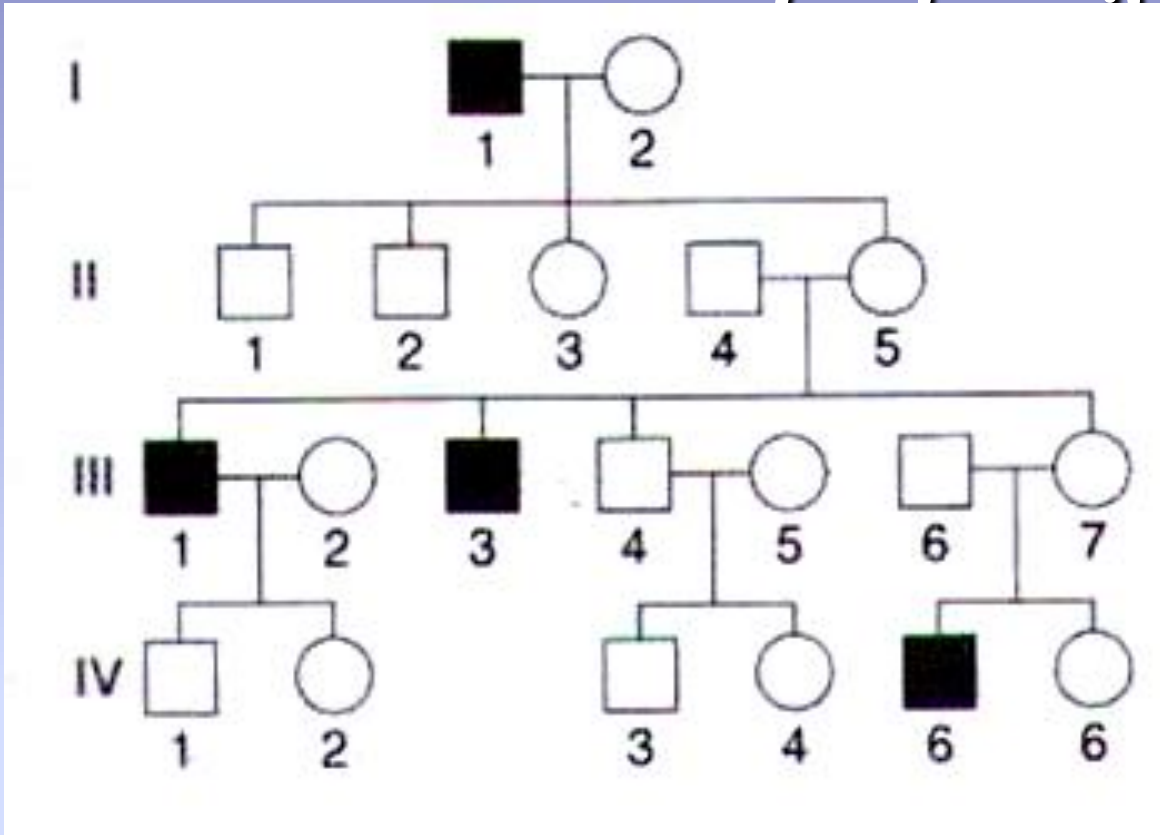
- Μόνο μητρική προέλευση
- Βρόγχος D χρήσιμος για ανίχνευση ανθρώπινων φυλών
- Ρυθμός μετάλλαξης mtDNA =
20 Ρυθμός μετάλλαξης πυρηνικού
 - ↑ ελεύθερες ρίζες Οξυγόνου
 - ↓ ικανότητα επιδιόρθωσης

Ετεροπλασμία

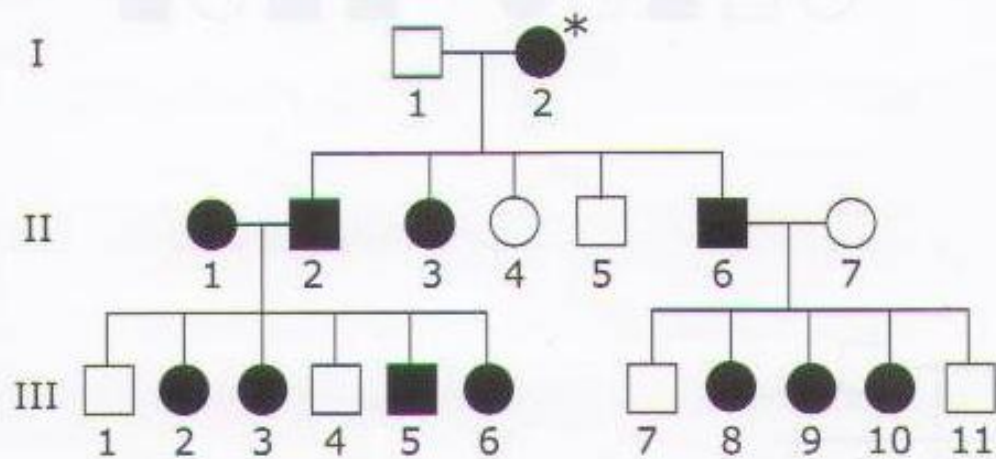
= ετερογένεια mtDNA λόγω μεταλλάξεων σε διαφορετικά σωματικά κύτταρα ίδιου οργανισμού

- ↓ οξειδωτικής φωσφορυλίωσης με ηλικία
 - Νευρικό ιστό
 - Μυϊκό ιστό
 - Εγκέφαλο
- Εκφυλιστικές νόσοι (οπτική ατροφία Leber)

Προβλήματα



Γενιά:

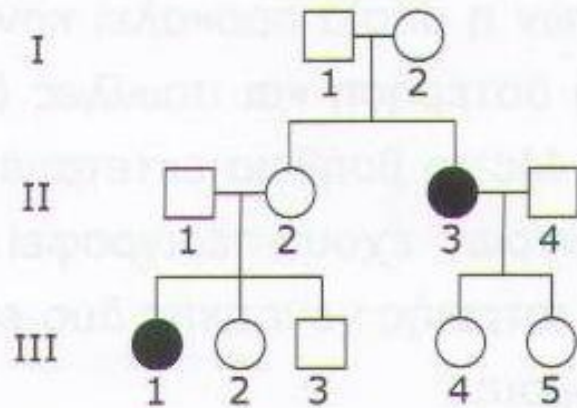


Προσδιορίστε τον πιθανό τρόπο κληρονομικότητας για το χαρακτηριστικό που φαίνεται στα προσβεβλημένα άτομα (σκιασμένα σύμβολα) απαντώντας στις ακόλουθες ερωτήσεις (υποθέστε πως το κληρονομούμενο χαρακτηριστικό οφείλεται σε ένα μόνο γονίδιο):

- Μπορεί να απορριφθεί αμέσως η πιθανότητα κληρονομικότητας που είναι συνδεδεμένη με το Υ. Ποιοι είναι οι άλλοι δύο μηχανισμοί κληρονομικότητας που αποκλείονται οπωσδήποτε; Γιατί;
- Από τους εναπομείναντες μηχανισμούς κληρονομικότητας, ποιος είναι ο πιο πιθανός; Γιατί;

3.40 Στην εικόνα που ακολουθεί φαίνεται ένα γενεαλογικό δέντρο τριών γενεών για ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό του ανθρώπου:

Γενιά:



- α.** Ποιος είναι ο μηχανισμός κληρονομικότητας;
- β.** Ποια άτομα στο γενεαλογικό αυτό δέντρο μπορούμε να συμπεράνουμε ότι είναι ετερόζυγα για το χαρακτηριστικό;
- γ.** Τι πιθανότητα υπάρχει το άτομο III-2 να είναι φορέας (ετερόζυγος);
- δ.** Αν τα άτομα III-3 και III-4 παντρευτούν, τι πιθανότητα υπάρχει το πρώτο τους παιδί να εκδηλώσει το χαρακτηριστικό;

***3.42** Μια γενετική ασθένεια προκαλείται από ένα αυτοσωμικό επικρατές αλληλόμορφο. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθής και ποια λανθασμένη; Γιατί;

- α.** Πατέρας που νοσεί έχει μόνο παιδιά που νοσούν.
- β.** Μητέρα που νοσεί δεν έχει ποτέ γιους που νοσούν.
- γ.** Αν και οι δύο γονείς νοσούν, όλοι οι απόγονοί τους νοσούν.
- δ.** Αν ένα παιδί νοσεί, ένας από τους παππούδες ή τις γιαγιάδες του είχε την ασθένεια.

***3.43** Μια γενετική ασθένεια κληρονομείται ως αυτοσωμική υποτελής. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθής και ποια λανθασμένη; Γιατί;

- α.** Δύο άτομα που νοσούν δεν έχουν ποτέ υγιές παιδί.
- β.** Δύο άτομα που νοσούν έχουν αρσενικούς απογόνους που νοσούν, αλλά δεν έχουν θηλυκούς απογόνους που νοσούν.

Μια γυναίκα κατηγορείται από τον άνδρα της για μοιχεία επειδή γέννησε εξαδάκτυλο παιδί. Τόσο ο σύζυγος όσο και η ίδια έχουν κανονικό αριθμό δακτύλων. Η κυρία για να αποδείξει την αθωότητά της επικαλείται το γεγονός ότι η μητέρα της ήταν εξαδάκτυλη. Ποια είναι η γνώμη σας δεδομένου ότι η εξαδακτυλία ακολουθεί τον επικρατή αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας.

3. Ένας υγιής εργαζόμενος στο Κέντρο Πυρηνικών Ερευνών ο Δημόκριτος, απόκτησε έναν αιμορροφιλικό γιο. Κατέθεσε αγωγή εναντίον του Κέντρου ζητώντας αποζημίωση για τη γέννηση του αιμορροφιλικού του γιου. Θα δικαιωθεί; (Η αιμορροφιλία οφείλεται σε φυλοσύνδετο υπολειπόμενο γονίδιο).

2. Ο κυαμισμός είναι μια ασθένεια που οφείλεται σε υπολειπόμενο φυλοσύνδετο γονίδιο κ. Ποια η πιθανότητα μια γυναίκα χωρίς φαινομενική ανωμαλία που ο πατέρας της είχε δαλτωνισμό και η μητέρα της κυαμισμό, να δώσει θηλυκά και αρσενικά άτομα φυσιολογικά αν παντρευτεί άνδρα φυσιολογικό και για τις δύο ιδιότητες; Πόσα από αυτά θα είναι φορείς κάποιου από τα γονίδια του δαλτωνισμού ή του κυαμισμού;

4. Μια κοπέλα με Α ομάδα αίματος γέννησε ένα παιδί ΑΒ ομάδας και διεκδικεί την πατρότητα από νεαρό Α ομάδας. Θα δικαιωθεί;

6. Σε μια οικογένεια ο πατέρας είναι δαλτονικός και το μοναδικό τους παιδί είναι επίσης δαλτονικό. Ποιοι είναι οι πιθανοί γονότυποι των γονέων; (Ο δαλτωνισμός οφείλεται σε υπολειπόμενο φυλοσύνδετο γονίδιο).

■ Στα πρόβατα, το λευκό χρώμα μαλλιού (W) είναι επικρατές ως προς το μαύρο χρώμα (w) και η εμφάνιση κεράτων (H) είναι επικρατής ως προς τη μη εμφάνισή τους (h) στα αρσενικά άτομα, αλλά υποτελής στα θηλυκά άτομα. Αν ένα ομόζυγο αρσενικό πρόβατο με κέρατα και λευκό χρώμα μαλλιού ζευγαρώσει με ένα ομόζυγο θηλυκό πρόβατο χωρίς κέρατα και μαύρο χρώμα, ποιος θα είναι ο φαινότυπος των απογόνων τους της γενιάς F1 και της γενιάς F2;

■ ♂ 9ΛΚ, 3ΛΧ, 3ΜΚ, 1ΜΧ

■ ♀ 3ΛΚ, 9ΛΧ, 1ΜΚ, 3ΜΧ