

ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΟΜΩΝ ΤΟΥ Mendel – μέρος III



Π. Πάσχου, PhD, DABMG

ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΌΜΩΝ ΤΟΥ Mendel

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

Γενετική βάση νοσημάτων

- Παραδοσιακοί μηχανισμοί
 - Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
 - Μονογονιδιακά νοσήματα
 - Πολυγονιδιακά/πολυπαραγοντικά νοσήματα
- Ασυνήθιστοι μηχανισμοί
 - Μωσαϊκισμός
 - Γονεϊκή αποτύπωση (imprinting)
 - Μονογονεϊκή δισωμία - Uniparental disomy (UPD)
 - Μητρική ή πατρική επίδραση - Parent of origin effects
 - Ασταθές DNA (trinucleotide repeat disorders)
 - Μητρική (κυτταροπλασματική) κληρονομικότητα

Δυναμικές μεταλλάξεις

- Μια μετάλλαξη που αλλάζει από γενιά σε γενιά
- Νοσήματα τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων
 - Τρία νουκλεοτίδια επαναλαμβάνονται περισσότερες φορές από το κανονικό
 - π.χ. CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG

Τρινουκλεοτιδικές επαναλήψεις

- Προκαλούν ασθένεια όταν ξεπεράσουν το φυσιολογικό όριο
- Κάτω από ένα όριο είναι σταθερές στη μίτωση και τη μείωση
- Πάνω από ένα όριο είναι ασταθείς

Νοσήματα τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων

- ❖ Γενετική προσδοκία (Anticipation):
 - ❖ Η παρατήρηση ότι τα συμπτώματα μιας νόσου χειροτερεύουν από γενιά σε γενιά. Επίσης η νόσος εμφανίζεται προοδευτικά σε μικρότερη ηλικία
 - ❖ Οφείλεται στην ασταθή φύση των τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων

Νοσήματα που οφείλονται σε απώλεια λειτουργίας (loss of function mutations)

- Υπολειπόμενα ή φυλοσύνδετα υπολειπόμενα
- Η επανάληψη είναι σε μη κωδικοποιούσα περιοχή
 - Ιντρόνιο 1 του FRDA
 - 5' UTR του FMR1
- Χαρακτηρίζονται από πολύ μεγάλο αριθμό επαναλήψεων
- Το μήκος των επαναλήψεων σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ασθένειας
- Μείωση ή καταστολή της μεταγραφής του γονιδίου – (Transcriptional silencing - loss of function)

Fragile X

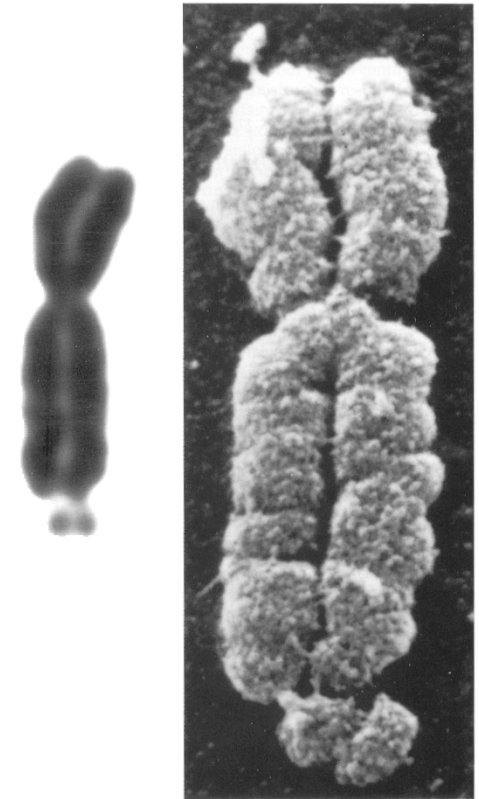
κλινικά χαρακτηριστικά φυλοσύνδετο υπολειπόμενο

- άνδρες:
 - Μεγάλα αυτιά
 - Προτεταμένο μέτωπο και σαγόι
 - μακροορχιδισμός
 - Ήπια ως σοβαρή νοητική καθυστέρηση
 - 20% των ανδρών με μετάλλαξη δεν εμφανίζουν τη νόσο
- γυναίκες:
 - Δυσκολία στη μάθηση
 - Ήπια νοητική καθυστέρηση
 - Ντροπαλή συμπεριφορά
 - Κάποιοι φορείς παρουσιάζουν συμπτώματα

Fragile X Syndrome

(ανωμαλίες τρινουκλεοτιδικών επαναλήψεων)

- δεύτερη αιτία νοητικής υστέρησης (μετά το Down)
- 1 / 3600 άνδρες και 1 / 5000 γυναίκες
- FMR1 γονίδιο
- περιοχή επαναλήψεων *CGG*
- φυσιολογικά άτομα μέχρι 56 *CGG* επαναλήψεις
- 60-200 *CGG* επαναλήψεις προμετάλλαξη
- πάνω από 200 επαναλήψεις πλήρης μετάλλαξη
- μεθυλίωση του γονιδίου
- απώλεια της λειτουργίας του FMR1

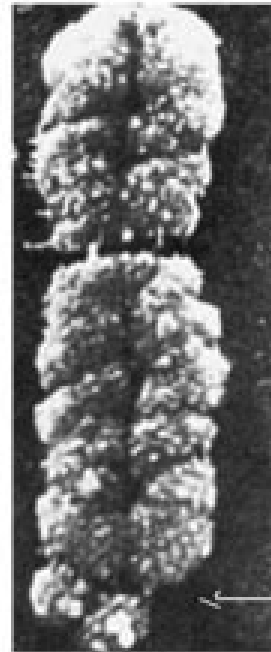




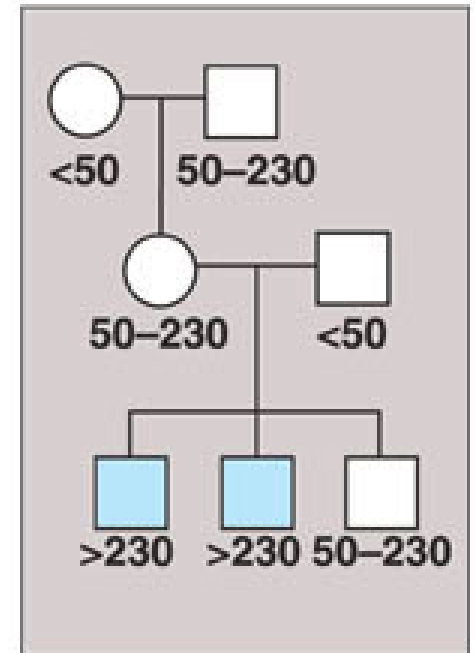
a. Young person with fragile X syndrome

Same individual when mature

Fragile X syndrome



b. Fragile X chromosome



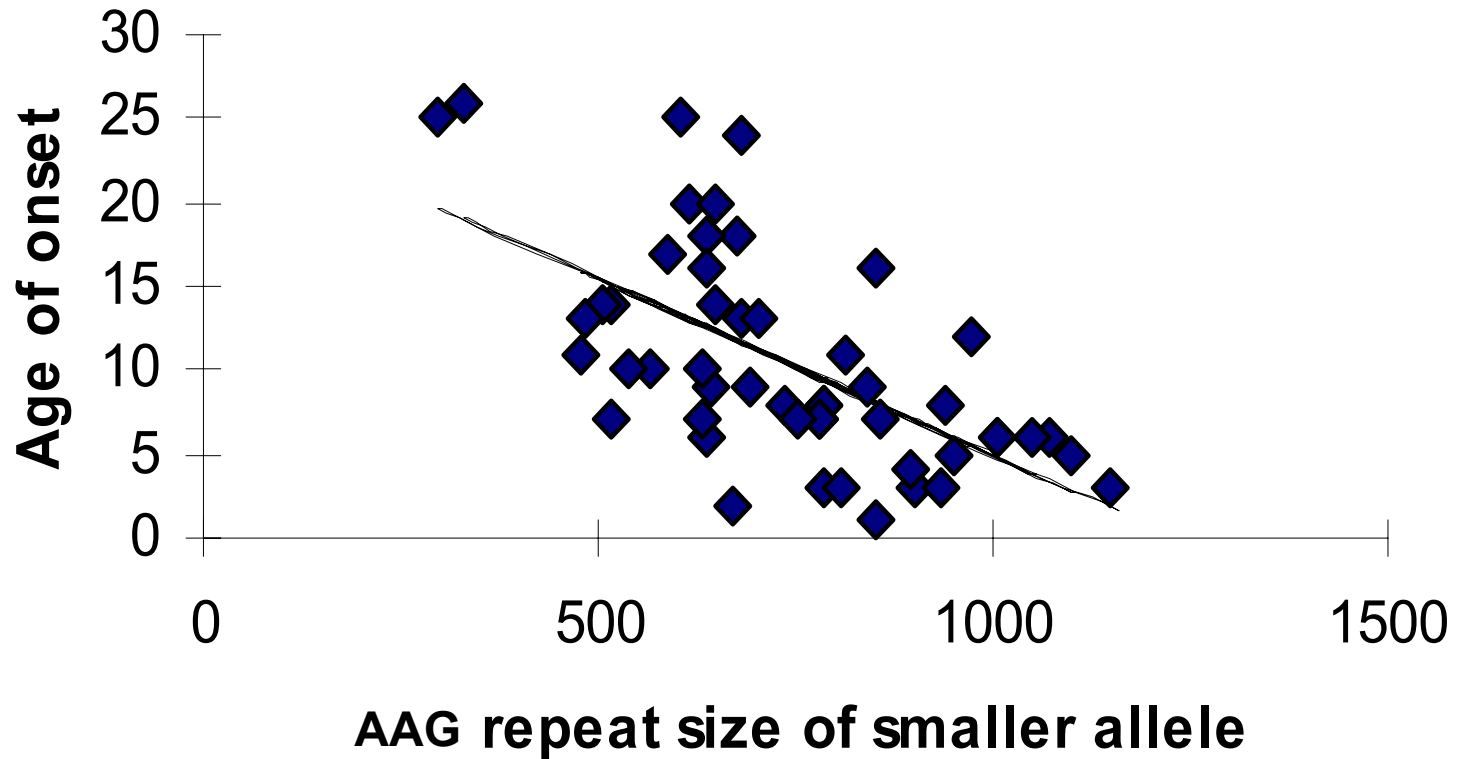
c. Inheritance pattern for fragile X syndrome

Αταξία του Friedreich

- Η πιο συχνή κληρονομούμενη αταξία
- 2-4/100000, συχνότητα φορέων 1/60-1/100
- Έναρξη νόσου: ηλικία 4-40
- 96% των ασθενών είναι ομόζυγοι για μια επιμήκυνση AAG (expansion) (100-1200 επαναλήψεις)
- 4% έχουν ένα αλληλόμορφο με πολλές επαναλήψεις και ένα αλληλόμορφο με μια σημειακή μετάλλαξη

Friedreich Ataxia

Age Of Onset V AAG Size Smaller Allele



Μυοτονική δυστροφία

© Κλινικά χαρακτηριστικά:

- Αδυναμία των μυών του προσώπου, των άκρων, του λαιμού, μυοτονία, καταράκτες, ατροφία γονάδων, καρδιομυοπάθεια, διαβήτης
- Σοβαρή μορφή (συνήθως κληρονομείται από τη μητέρα): Συγγενής μυοτονική δυστροφία, πολύ σοβαρή μυοπάθεια και νοητική καθυστέρηση από τη γέννηση
- συχνότητα: 5 - 10/100000
- κληρονομικότητα: αυτοσομικό επικρατές με μητρική γενετική προσδοκία, (πιο σοβαρή νόσος από γενιά σε γενιά)

Γενετική προσδοκία στη μυοτονική δυστροφία



Μυοτονική δυστροφία

Χρωμόσωμα: 19q13

Γονίδιο: μυοτονίνη

Μετάλλαξη: αυξημένος αριθμός επαναλήψεων CTG στην περιοχή 3' UTR του γονιδίου

Μείωση του ποσοστού μεταγραφής του γονιδίου

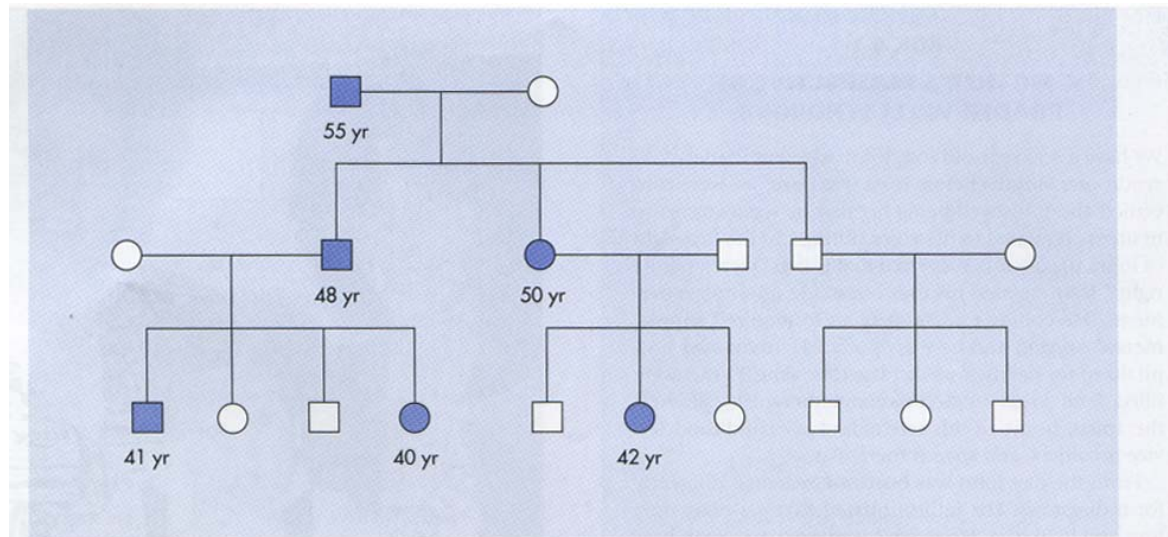
Διαθέσιμος γενετικός έλεγχος φορέων: PCR και Southern blot test

Μυοτονική δυστροφία (DM)

- Μυική αδυναμία / καταράκτης / μυοτονία / υπογονιμότητα
- Επαναλήψεις CTG
 - <37- φυσιολογικό
 - >50- εμφάνιση νόσου
 - 50-100- ήπια συμπτώματα
 - Σοβαρή συγγενής μορφή >1000
- Η συγγενής μορφή (παρούσα από τη γέννηση) κληρονομείται σχεδόν πάντα από τη μητέρα

DM:

Γενετική προσδοκία



900

175

<20

B

FIG. 4-21 **A**, Myotonic dystrophy pedigree illustrating anticipation. In this case, the age of onset for family members affected with an autosomal dominant disease is lower in more recent generations. **B**, An autoradiogram from a Southern blot analysis of the myotonic dystrophy gene in three individuals. Individual A is homozygous for a four- to five-repeat allele and is normal. Individual B has one normal allele and one disease allele of 175 repeats; this individual has myotonic dystrophy. Individual C is also affected with myotonic dystrophy and has one normal allele and a disease-causing allele of approximately 900 repeats.

(B, Courtesy Dr. Kenneth Ward and Dr. Elaine Lyon, University of Utah Health Sciences Center.)

A B C

Νοσήματα που προκαλούνται από νέα λειτουργία – gain of function mutations

- Αυτοσωμικά επικρατή
- Αύξηση αριθμού επαναλήψεων CAG, σε περιοχές που εκφράζονται
- Πολυγλουταμινικά νοσήματα
- Σχετικά μικρή αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων
- Συνήθως νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Χορεία του Huntington

Κλινικά χαρακτηριστικά

- Χορεία
- άνοια
- Δυσκολία στο λόγο
- Προοδευτική επιδείνωση
- Μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης 30-40 έτη

Huntington's

- Μια μεγάλη οικογένεια από τη Βενεζουέλα με πολλούς ασθενείς χρησιμοποιήθηκε για τη χαρτογράφηση του γονιδίου
 - 1993 – το πρώτο γονίδιο που χαρτογραφήθηκε με κλωνοποίηση θέσης
- 4p – γονίδιο **Huntingtin gene**
- Τα αλληλόμορφα που προκαλούν νόσο έχουν πολλές επαναλήψεις μιας αλληλουχίας CAG στο εξόνιο 1

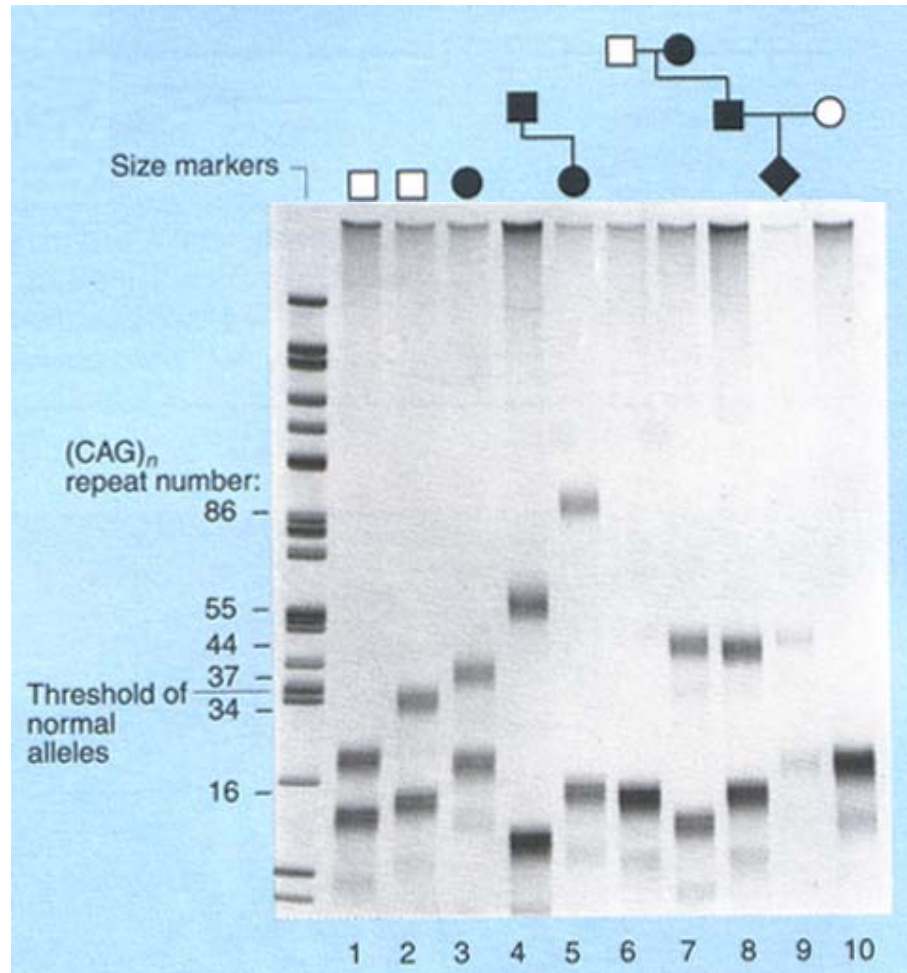
Νόσος του Huntington

- Νευροεκφυλιστική νόσος
- 1:10 000
- Αυτοσωμική επικρατής

- Επανάληψη CAG → Polyglutamine
- Επαναλήψεις >29 ασταθής μετάλλαξη
- >40 πλήρης νόσος
 - Πιο συχνά κληρονομείται από τον πατέρα
 - Η σοβαρή νεανική μορφή κληρονομείται πάντα από τον πατέρα

- πρωτεΐνη = Huntingtin – άγνωστη λειτουργία
- Η αύξηση των επαναλήψεων της προσδίδει άγνωστη τοξική λειτουργία

Huntington's disease



Huntington Disease

Αριθμός επαναλήψεων →

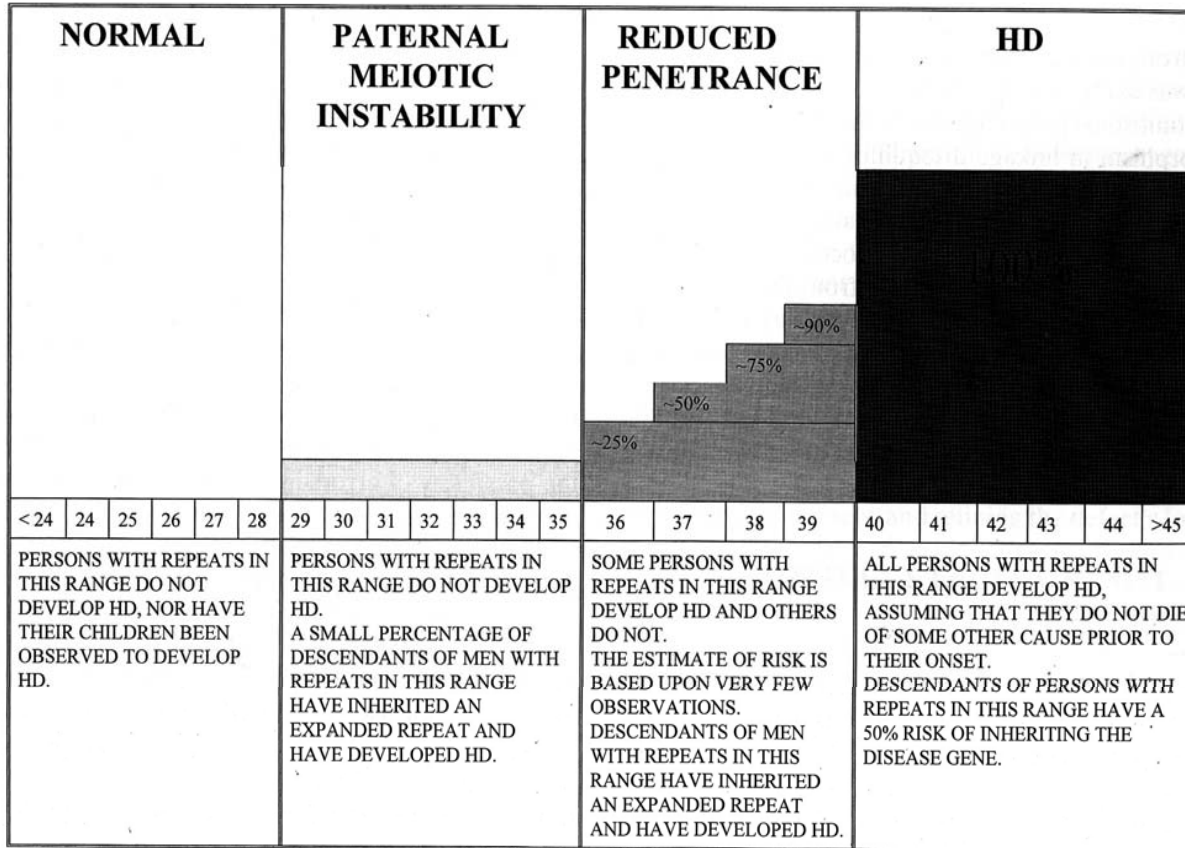
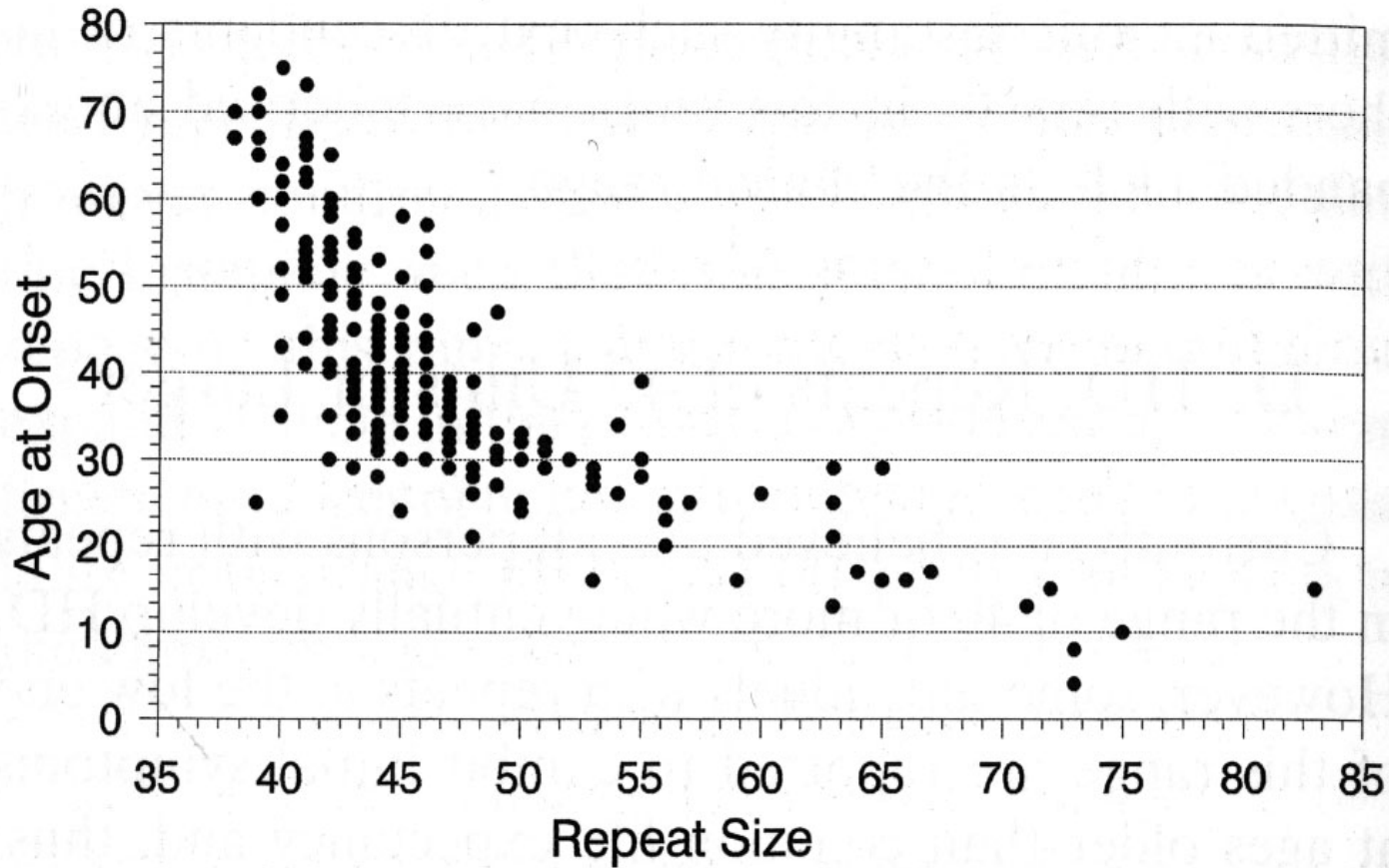


FIGURE 23-2 Repeat size and Huntington's disease risk.

συμπτώματα

Νόσος του Huntington: μέγεθος επαναλήψεων και ηλικία έναρξης



Σπονδυλοπαρεγκεφαλιδική αταξία I – Spinocerebellar ataxia I (SCA I)

- ⊙ Κλινικά χαρακτηριστικά: εμφάνιση σε ενήλικες (ηλικία 35) προοδευτική αταξία, περιφερική νευροπάθεια, 10-15 % των κληρονομούμενων αταξιών
- ⊙ Αυτοσωμική επικρατής με πατρική γενετική προσδοκία
- ⊙ χρωμόσωμα: 6p23
- ⊙ μετάλλαξη: αύξηση επαναλήψεων CAG σε μια περιοχή του γονιδίου ataxin – πρωτεΐνη με άγνωστη λειτουργία

Σπονδυλοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες - SCAs

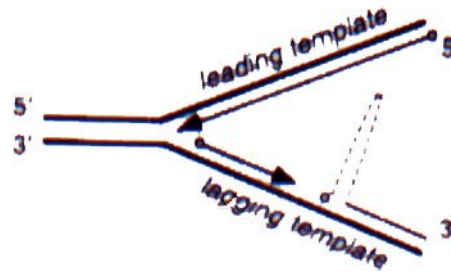
- Συνήθως εμφάνιση σε ενήλικες
- Προοδευτικός εκφυλισμός και θάνατος συνήθως 10-30 χρόνια μετά την έναρξη
- Οφείλονται σε αύξηση επαναλήψεων σε γονίδια που ονομάζονται αταξίνες - “ataxins”
- Αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των επαναλήψεων και την ηλικία έναρξης
- Όλες οφείλονται σε επαναλήψεις CAG εκτός από την SCA 8 (CTG)
- Γενετική προσδοκία από την πατρική κληρονομηση

Spinocerebellar Ataxias (SCAs)

| SCA | CHR | Normal Range | Expanded Range | FEATURE |
|--------|-----|-----------------------------|----------------|----------------------------------|
| SCA 1 | 6p | 6-44 | 39-83 | |
| SCA 2 | 12q | 13-33 | 32-77 | Slow saccades |
| SCA 3 | 14q | 12-40 | 54-89 | |
| SCA4 | 16q | | | Sensory neuropathy |
| SCA5 | 11 | pure | | |
| SCA 6 | 19p | 4-18 | 20/21-33 | Older age of onset |
| SCA 7 | 3p | 4-35 | 37-306 | Macular dystrophy, Younger onset |
| SCA 8 | 13q | ? | ? | |
| SCA9 | ? | ? | | |
| SCA10 | 22q | 5 nucleotide repeat (ATTCT) | | Epilepsy |
| SCA11 | 15q | | | Pure |
| SCA 12 | 5 | 7-28 | >65 | Tremor |
| SCA13 | 19q | | | Childhood onset, mild MR |
| SCA14 | 19q | | | Late onset pure SCA |
| SCA15 | 3p | | | Slowly progressive pure SCA |
| SCA16 | 8q | | | Pure SCA |
| SCA17 | 6q | TBP gene | | Complicated SCA |

Τι προκαλεί την αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων;

1- Λάθος στον διπλασιασμό του DNA πριν από τη μίτωση



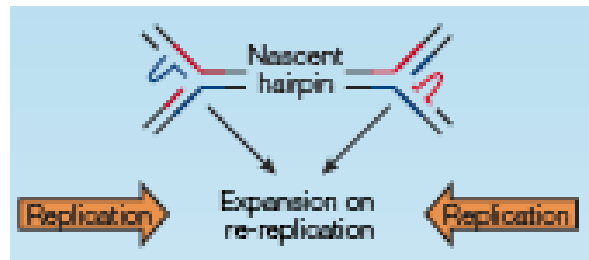
2- Λάθος στην επιδιόρθωση



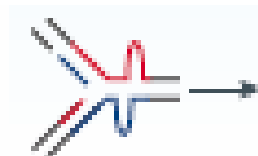
3- Άνισος επιχιασμός κατά τη μείωση

Λάθη στον διπλασιασμό

Hairpin formation after the passage of the replication fork
(Origin switch model)

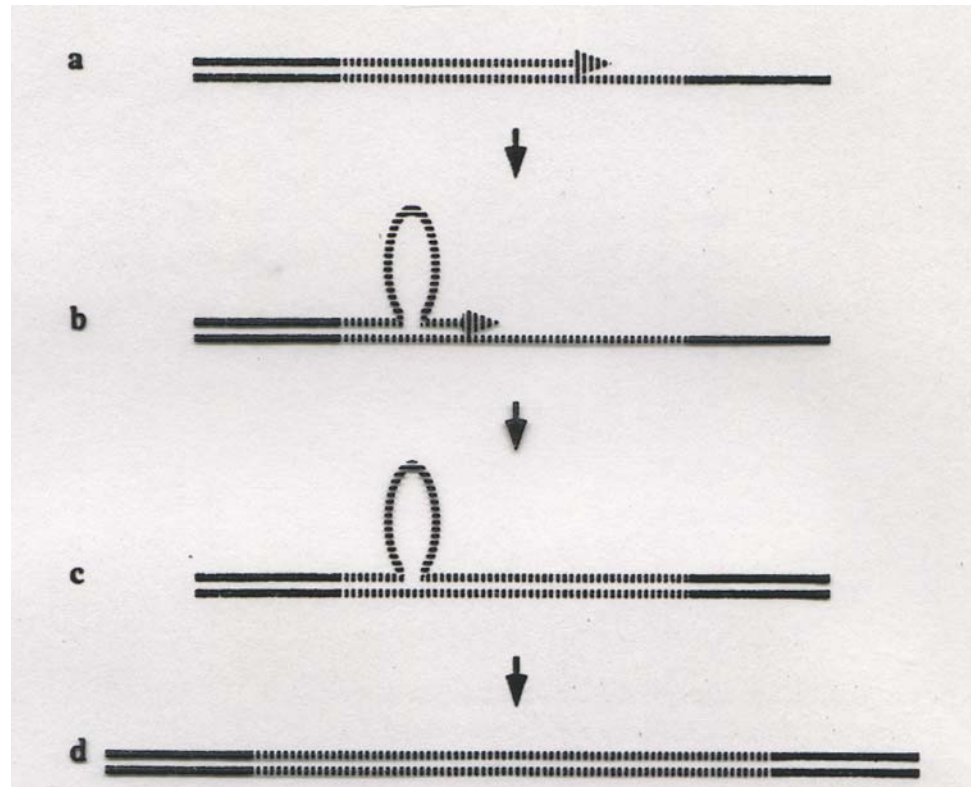


Hairpin formation before fork passage
(Fork shift model)

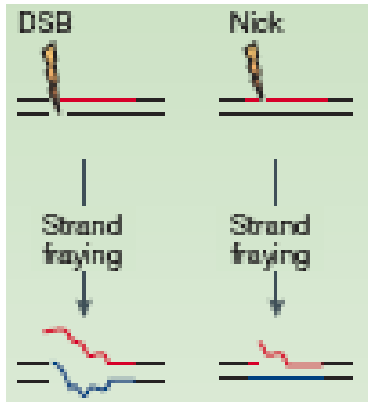


Fork stalling leads to double strand breaks and expansion during repair

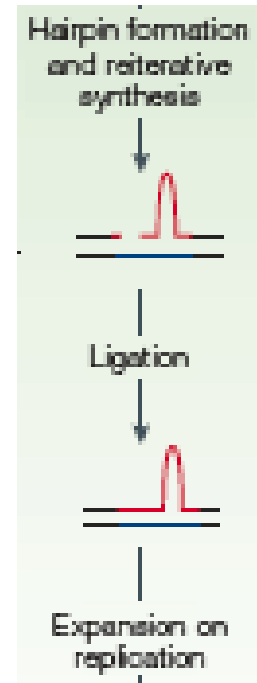
Replication Slippage



Λάθη στην επιδιόρθωση του DNA

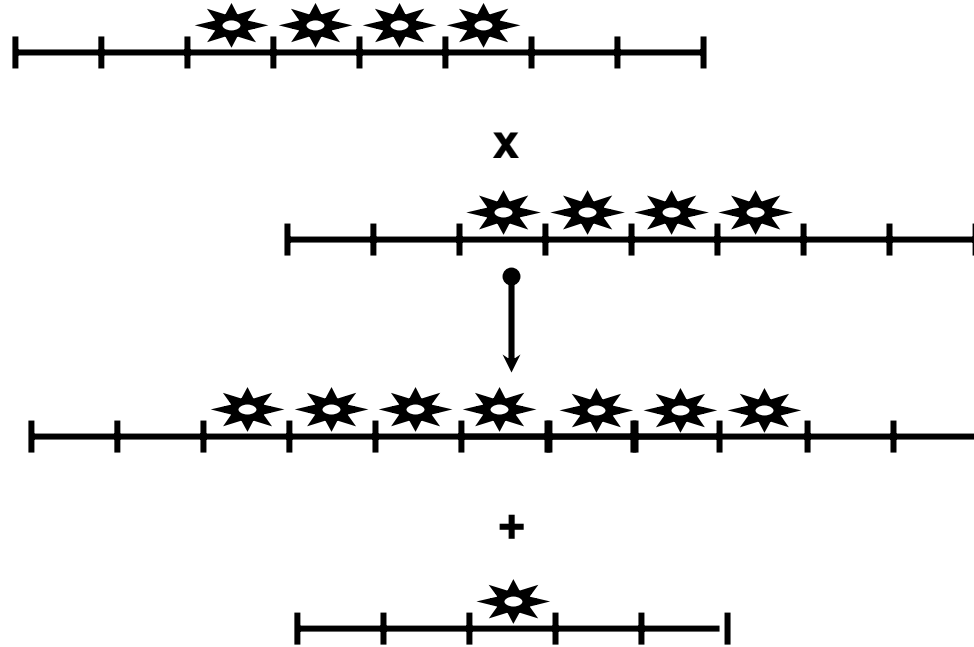


Breaks in the vicinity of a repeat allow hairpin formation and gaps thus created are filled in by mismatch repair



KO mice with mutations in MMR proteins (MSH2, MSH3 and PMS2) show stabilisation and/or contractions of CAG/CTG repeats

Άνισος επιχιασμός



Άνισος επιχιασμός

Recombination between sequences flanking repeats is rare in most disorders.

Loss of recombination proteins has little effect on instability

Recombination does appear to be a major source of instability with interrupted repeats

e.g. in 50% of de novo inherited cases of facioscapulohumeral muscular dystrophy

Περίληψη – δυναμικές μεταλλάξεις

- Ασταθία από γενιά σε γενιά
 - Ο αριθμός των επαναλήψεων αλλάζει από γονείς σε παιδιά
 - Το φύλο του γονέα με τη μετάλλαξη έχει σημασία
 - Σε κάποιες περιπτώσεις είναι πιο ασταθείς μεταλλάξεις από τη μητέρα – σε άλλες από τον πατέρα
- Γενετική προσδοκία
 - Σοβαρότερος φαινότυπος από γενιά σε γενιά
 - Καλύτερο παράδειγμα: μυοτονική δυστροφία
- Προμεταλλάξεις
 - Μέγεθος επαναλήψεων που είναι ασταθές στην κληρονόμησή του αλλά δεν δίνει φαινότυπο
 - Παράδειγμα: Εύθραυστο X
- Σχέση γονότυπου-φαινότυπου
 - Όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των επαναλήψεων τόσο μικρότερη η ηλικία έναρξης και πιο σοβαρά τα συμπτώματα

Diseases caused by expansion of non-coding trinucleotide repeats (HMG 9:909)

| Disease | Gene/ locus | tnr | Location | Disease mechanism |
|-----------------------------------|------------------------|------------|---------------------|-------------------------------|
| Fragile X(A) | FMR1 Xq27.3 | CGG | 5' untranscribed | Loss of FMR1 function |
| Fragile X(E) | FMR2 Xq28 | GCC | 5' untranscribed | Loss of FMR2 function |
| Friedreich ataxia (recessive!) | X25 9q13-21.1 | GAA | Intron 1 | Loss of frataxin function |
| Myotonic dystrophy | DMPK 19q13 | CTG | 3' untranslated | Loss of function |
| Spinocerebellar ataxia type 8 | SCA8 13q21 | CTG | 3' untranslated | ? RNA effects (no protein) |
| Spinocerebellar ataxia type 12 | SCA12 5q31-33 | CAG | 5' untranscribed | ? Loss of function |

Diseases caused by expansion of expressed trinucleotide repeats (HMG 9:909)

| Disease | Gene/ locus | locus | protein | CAG repeat size | |
|-------------------|----------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|
| | | | | Normal | Disease |
| SBMA (Kennedy) | AR | Xq13-21 | Androgen receptor | 9-36 (intermediate alleles!) | 38-62 |
| Huntington's | HD | 4p16.3 | Huntingtin | 6-35 | 36-121 |
| DRPLA | DRPLA | 12p13.3 1 | Atrophin-1 | 6-35 | 49-88 |
| SCA type 1 | SCA1 | 6p23 | Ataxin-1 | 6-44* | 39-82 |
| SCA 2 | SCA2 | 12q24.1 | Ataxin-2 | 15-31 | 36-63 |
| SCA 3 | SCA3 (MJD1) | 14q32.1 | Ataxin-3 | 12-40 | 55-84 |
| SCA 6 | SCA6 | 19p13 | calcium channel protein | 4-18 | 21-33 |
| SCA 7 | SCA7 | 13p12-13 | Ataxin-7 | 4-35 | 37-306 |

Dynamic Mutations

| REPEAT | DISEASES | INHERITANCE | PARENTAL GENDER BIAS |
|---------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| CGG/GCC | FRAX A, E | XL | MATERNAL |
| GAA | FRIEDREICH ATAXIA | AR | MATERNAL |
| CTG | MYOTONIC DYSTROPHY, SCA8 | AD | MATERNAL |
| CAG | HD, DRPLA, SCA 1,2,3,6,7, SBMA | AD, XL | PATERNAL |
| 12 MER | PROGRESSIVE MYOCLONUS EPILEPSY | AD | |

Table 1 | **Inheritance patterns and clinical features of unstable repeat expansion disorders**

| Disease | Inheritance | OMIM number | Main clinical features |
|---------|-------------|-------------|---|
| FRDA | AR | 229300 | Sensory ataxia, cardiomyopathy, diabetes |
| FRAXA | XL | 309550 | Mental retardation, macroorchidism, connective tissue dysplasia, attentional and behavioural abnormalities |
| FRAXE | XL | 309548 | Mild mental retardation or learning impairment |
| SCA1 | AD | 164400 | Ataxia, slurred speech, spasticity, cognitive impairment |
| SCA2 | AD | 183090 | Ataxia, slow saccades, decreased reflexes, polyneuropathy, motor neuropathy, infantile variant |
| SCA3 | AD | 109150 | Ataxia, parkinsonism, severe spasticity |
| SCA6 | AD | 183086 | Ataxia, dysarthria, nystagmus, tremor |
| SCA7 | AD | 164500 | Ataxia, retinal degeneration, cardiac involvement in infantile variant |
| SCA17 | AD | 607136 | Ataxia, behavioural changes or psychosis, intellectual deterioration, seizures |
| DRPLA | AD | 125370 | Ataxia, epilepsy, choreoathetosis, dementia |
| SBMA | XL | 313200 | Motor weakness, swallowing difficulty, gynecomastia, hypogonadism |
| HD | AD | 143100 | Severe movement abnormalities, chorea, dystonia, cognitive decline, psychiatric features |
| DM1 | AD | 160900 | Myotonia, weakness, wasting, cardiac conduction abnormalities, testicular atrophy, insulin resistance, cataracts, congenital form, potentially severe CNS involvement with mental retardation |
| DM2 | AD | 602668 | Similar to DM1*, no congenital form |
| FXTAS | XL | 309550 | Tremor/ataxia, parkinsonism, cognitive deficits |
| SCA8 | AD | 608768 | Ataxia, slurred speech, nystagmus |
| SCA12 | AD | 604326 | Tremor, ataxia, dementia |
| SCA10 | AD | 603516 | Ataxia and seizures |
| HDL2 | AD | 606438 | Similar to HD |

*Dystrophia myotonica 1 (DM1) differs from DM2 in that it also has a congenital form, and potentially severe CNS involvement with mental retardation. AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; DRPLA, dentatorubral-pallidoluysian atrophy; FRDA, Friedreich ataxia; FXTAS, Fragile X tremor/ataxia syndrome; HD, Huntington disease; HDL2, Huntington disease-like 2; SBMA, spinal and bulbar muscular atrophy; SCA, spinocerebellar ataxia; XL, X-linked.

Γονεϊκή αποτύπωση - Imprinting

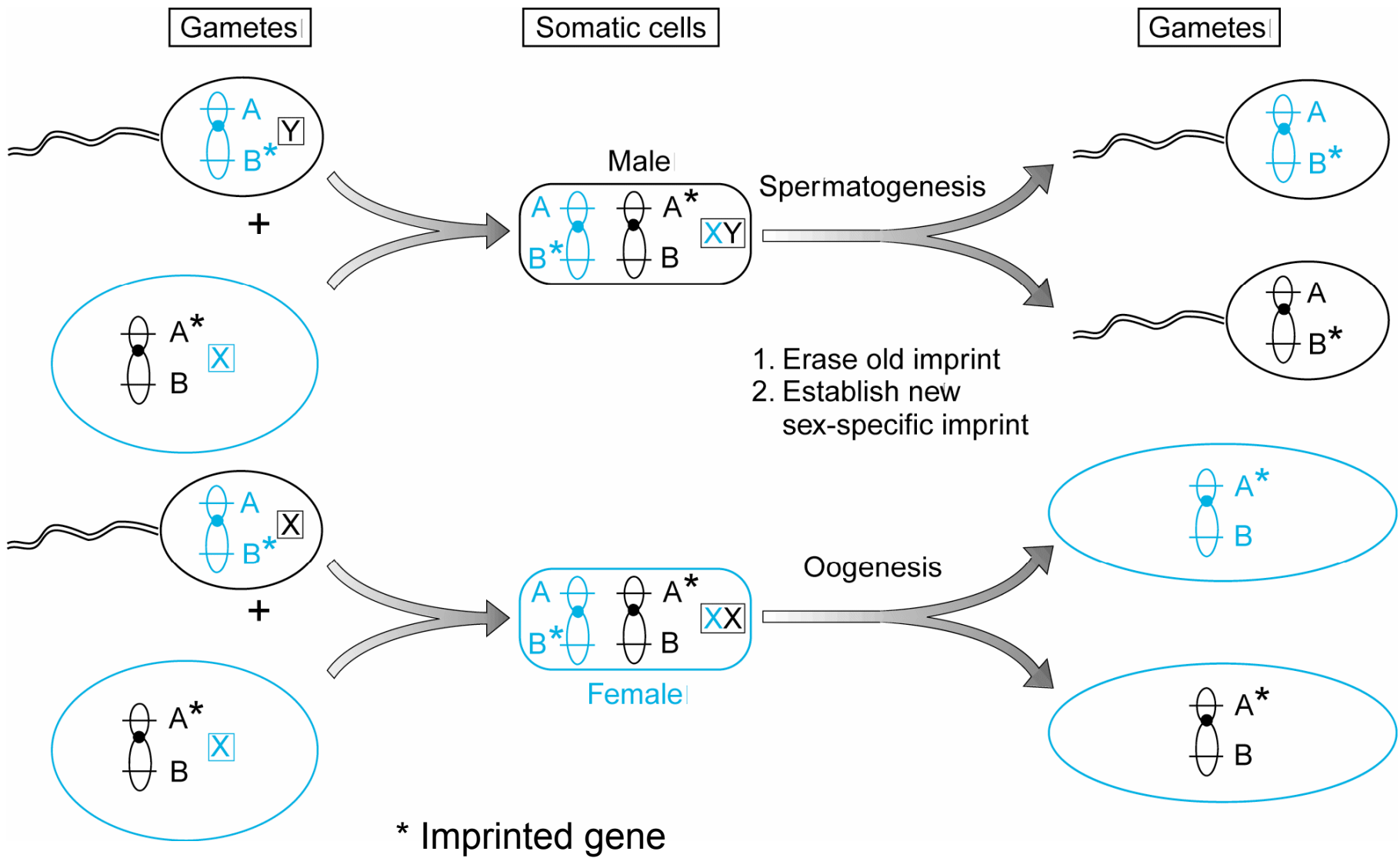
- Για τα περισσότερα γονίδια εκφράζεται και το πατρικό και το μητρικό αλληλόμορφο
- Γονεϊκή αποτύπωση είναι η επιγενετική σήμανση ενός γονιδίου κατά τη γαμετογένεση ανάλογα με τον γονέα στον οποίο γίνεται η γαμετογένεση και ως αποτέλεσμα η έκφραση μόνο του ενός αλληλομόρφου στους απογόνους
- Καταστέλλεται δηλαδή η έκφραση του μητρικού ή του πατρικού αλληλομόρφου
- Ο μηχανισμός περιλαμβάνει τη μεθυλίωση κυτοσινών και αναιρείται κατά τη γαμετογένεση

αποτυπωμένα γονίδια – Imprinted genes

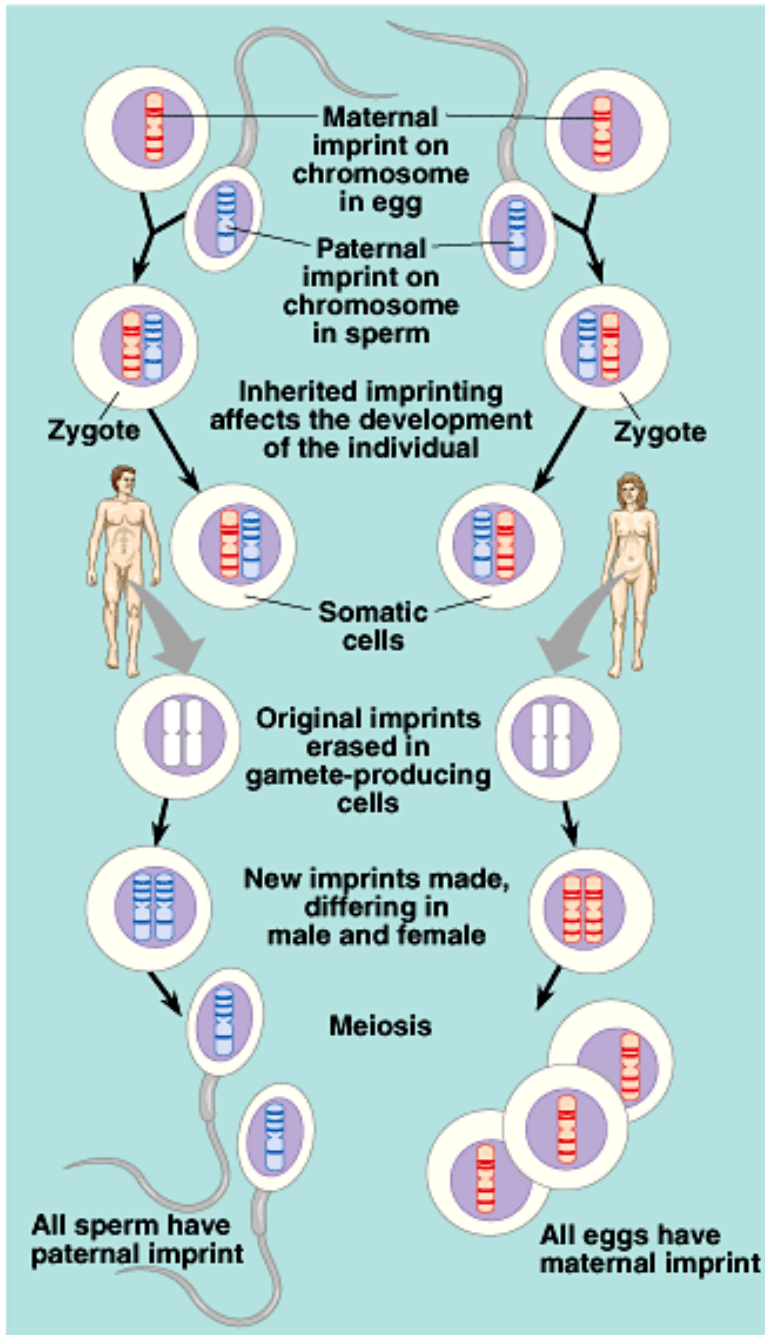
- Πιστεύεται ότι υπάρχουν 100-200
- Εμπλέκονται σε πολλές φάσεις της ανάπτυξης
 - Εμβρυική ανάπτυξη
 - Κυτταρική αύξηση
 - Ανάπτυξη του εγκεφάλου
 - Ενήλικη συμπεριφορά

Γονεϊκή αποτύπωση

- Ο Mendel έδειξε ότι με αμοιβαίες διασταυρώσεις είχε τα ίδια αποτελέσματα.
- Εξαίρεση: γονεϊκή αποτύπωση
- Ο φαινότυπος των αποτυπωμένων (σιωπηλών) γονιδίων εξαρτάται από τη γονεϊκή προέλευση
- Τα γονίδια μητρικής προέλευσης εκφράζονται διαφορετικά από τα γονίδια πατρικής προέλευσης
- Οφείλεται στη δομή της χρωματίνης (μεθυλίωση)
- Το αποτύπωμα «σβήνεται» και ξαναδημιουργείται σε κάθε γενιά
- Στα παιδιά μιας γυναίκας, η γενετική πληροφορία από τον πατέρα της (τον παππού) συμπεριφέρεται σύμφωνα με το μητρικό αποτύπωμα



Γονεϊκή αποτύπωση ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ



Πατρικό αποτύπωμα



Μητρικό αποτύπωμα

Παράδειγμα: Το γονίδιο που προκαλεί το φαινότυπο είναι πάντα σιωπηλό (imprinted) όταν κληρονομείται από το ωάριο. Παραμένει ενεργό όταν κληρονομείται από το σπέρμα.

Η μετάλλαξη είναι επικρατής



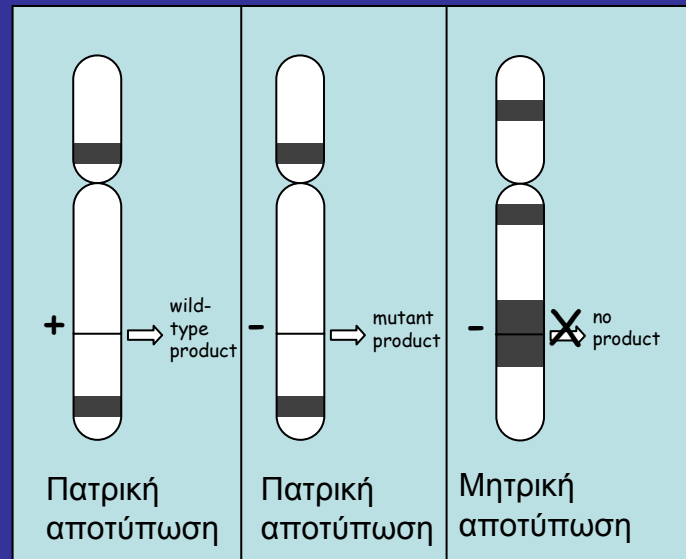
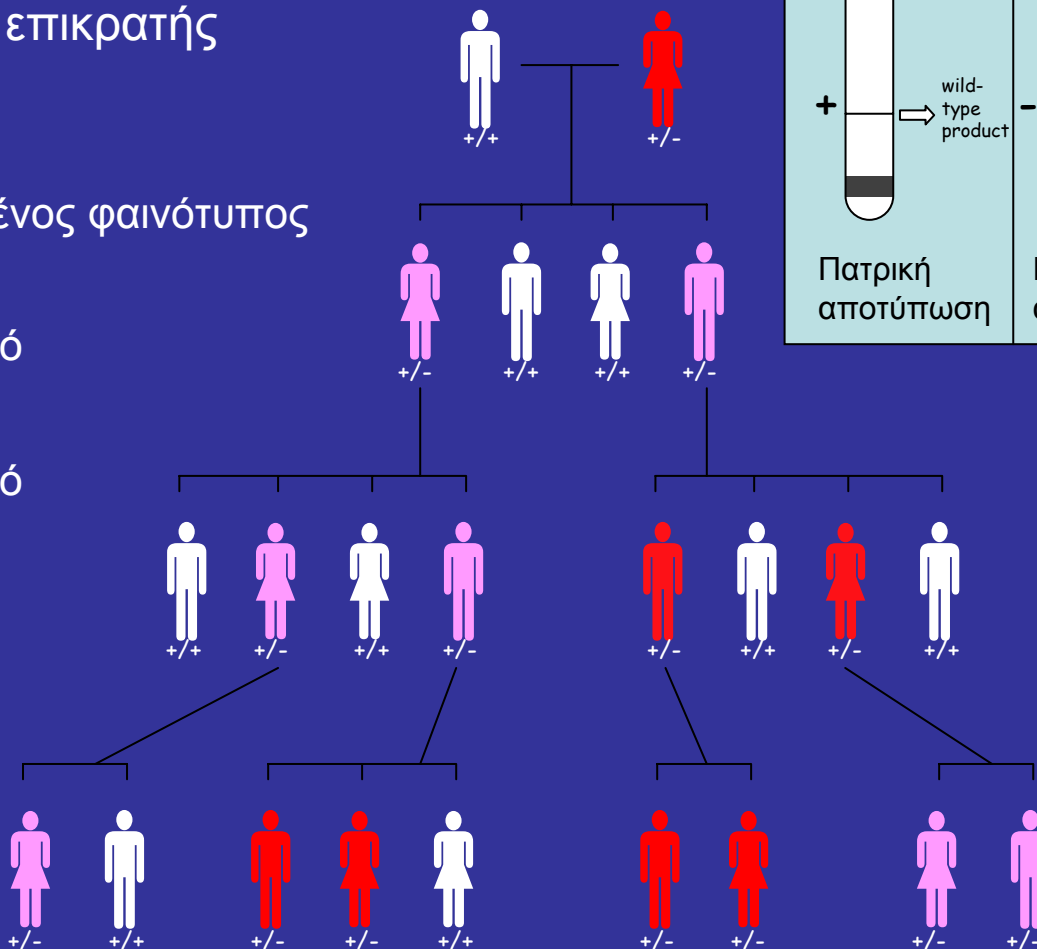
= μεταλλαγμένος φαινότυπος



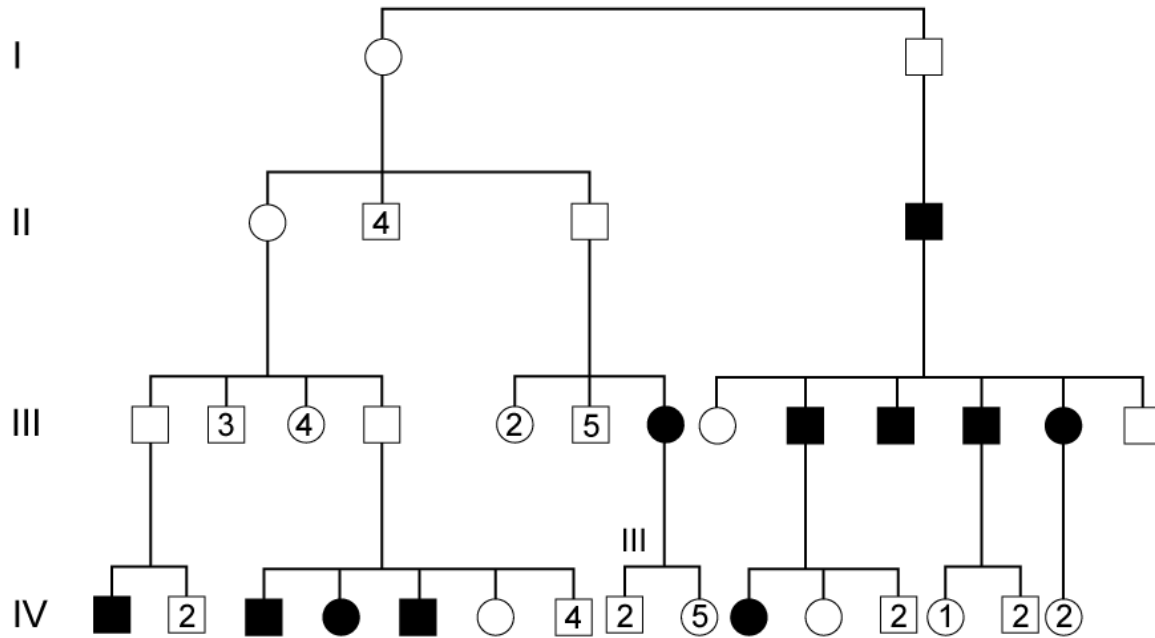
= φυσιολογικό



= φυσιολογικό

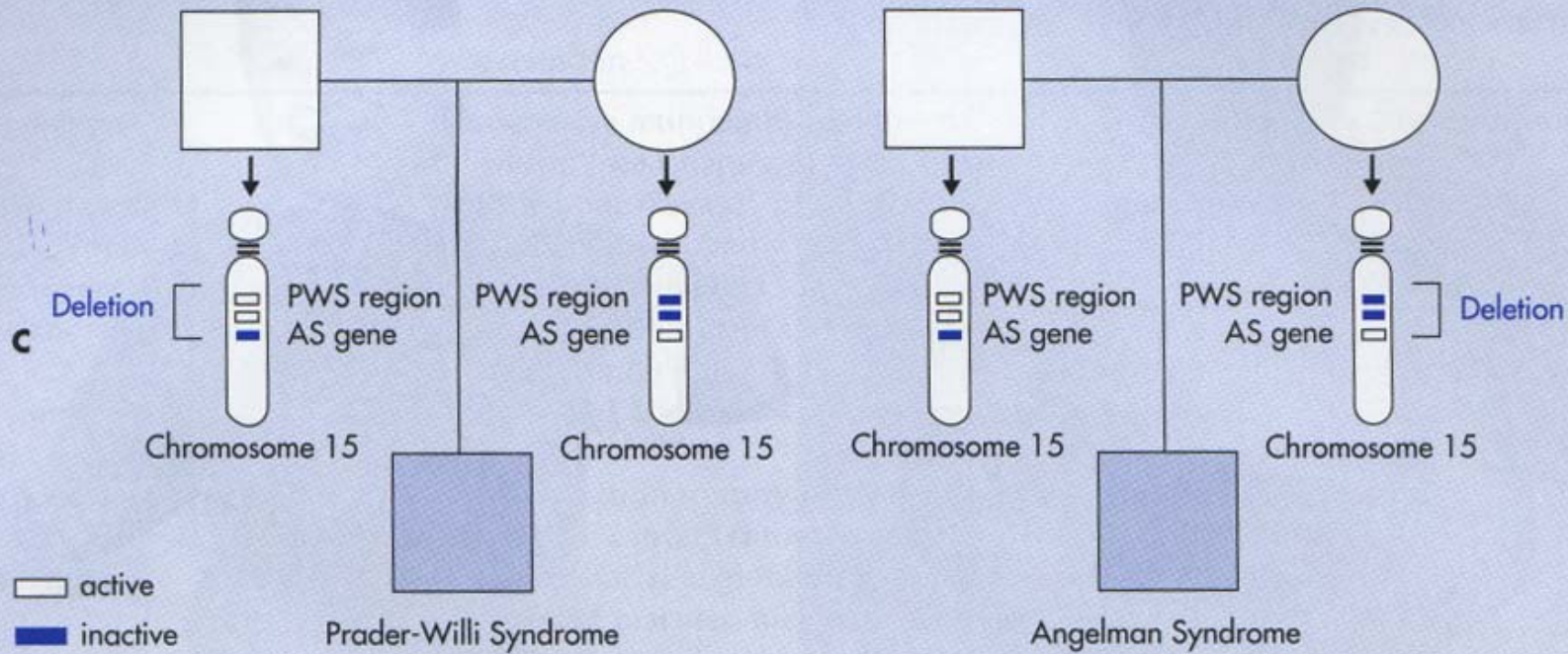


Imprinting

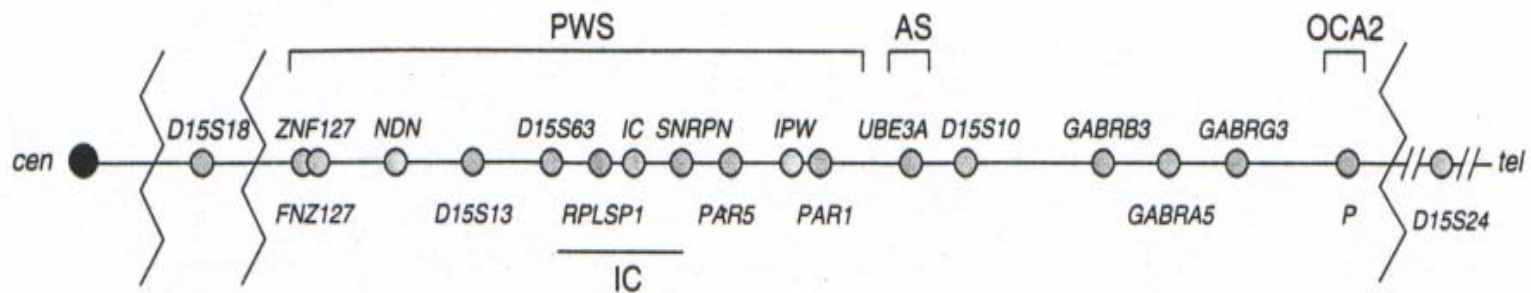


Γονεϊκή αποτύπωση στις γενετικές ασθένειες

- Μπορεί να οφείλονται σε
 - Έλλειψη της περιοχής στο χρωμόσωμα που κληρονομήθηκε από τον ένα γονιό
 - Απώλεια της αποτύπωσης – εκφράζονται και τα δύο αλληλόμορφα
 - Μονογονεϊκή δισωμία - Uniparental disomy
 - Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome
 - Beckwith-Wiedemann syndrome, Russell-Silver syndrome



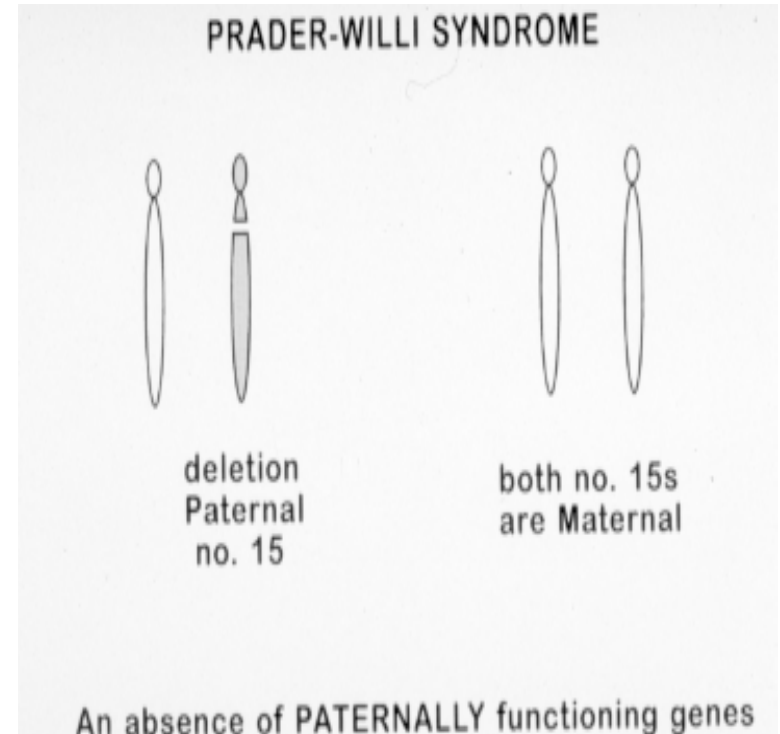
(a)



| Expression | Paternal | Maternal | D15S18 | ZNF127 | NDN | D15S63 | IC | SNRPN | IPW | UBE3A | D15S10 | GABRB3 | GABRG3 | GABRA5 | P | D15S24 |
|------------|----------|----------|--------|--------|-----|--------|----|-------|-----|-------|--------|--------|--------|--------|---|--------|
| Paternal | + | - | + | + | + | + | + | + | + | +/- | + | + | + | + | + | + |
| Maternal | - | + | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + |

0 200 kb

Σύνδρομο Prader-Willi



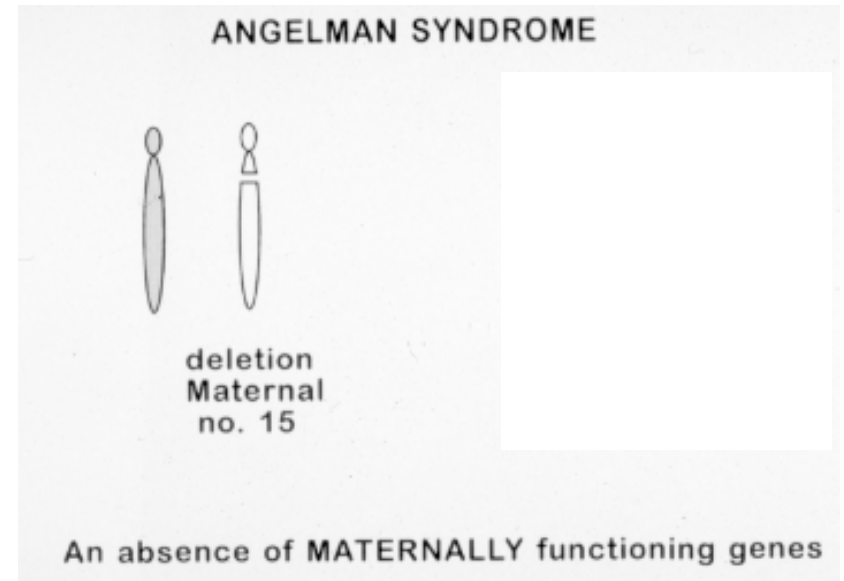
- 70% έχουν μια έλλειψη στο πατρικό 15q12
- 25% έχουν και τα δύο χρωμοσώματα 15 από τη μητέρα τους (maternal UPD)

Prader-Willi

κλινικά χαρακτηριστικά

- Νοητική καθυστέρηση
- παχυσαρκία
- πολυφαγία
- Αλλοιώσεις του δέρματος
- Μικρά χέρια και πόδια
- Κρυπτοορχιδισμός
- Μικρά γεννητικά όργανα
- 70% Έλλειψη 15q11-q13 από τον πατέρα)

Σύνδρομο Angelman

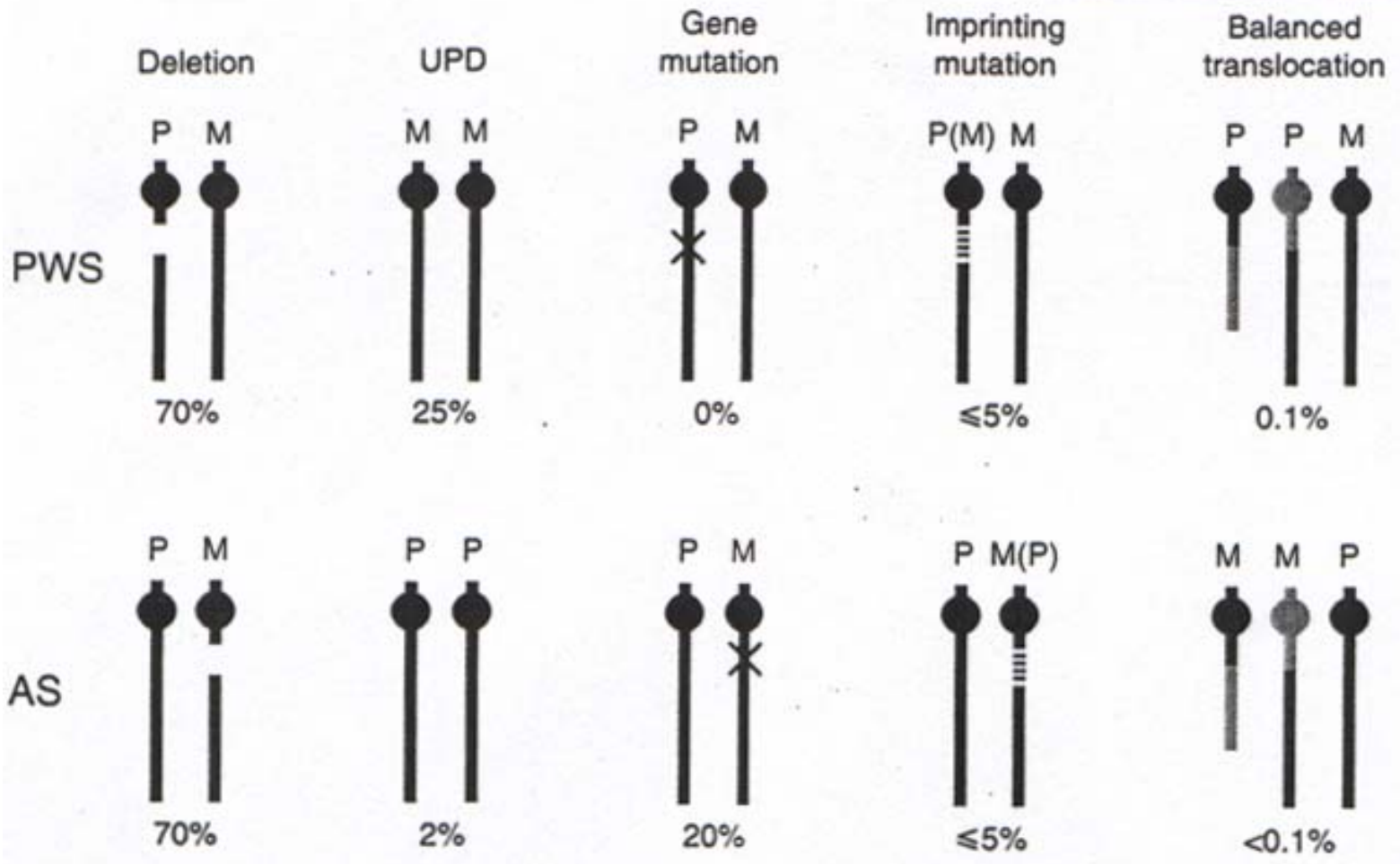


- 70% Έλλειψη των μητρικών γονιδίων στο 15
 - 20% μετάλλαξη των μητρικών γονιδίων στο 15
- Άλλη αιτία?

Angelman

κλινικά χαρακτηριστικά

- Βαριά νοητική καθυστέρηση
- Απρεπές και υπερβολικό γέλιο
- επιληψία
- αφασία
- 70% Έλλειψη μητρικού 15q11-q13



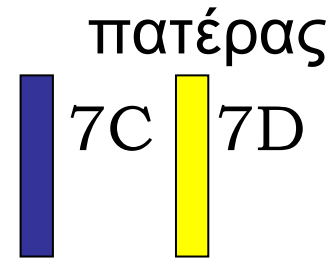
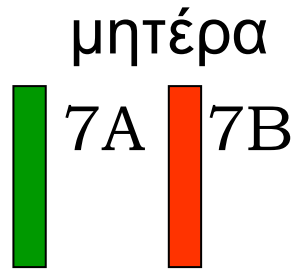
Μονογονεϊκή δισωμία *Uniparental disomy (UPD)*

❖ και τα δύο ομόλογα προέρχονται από τον ένα γονιό

π.χ.: 2 χρωμοσώματα 7 από τη μητέρα και κανένα από τον πατέρα

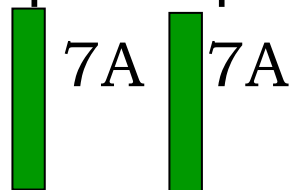
❖ Ισοδισωμιά και ετεροδισωμιά

Uniparental disomy (UPD)

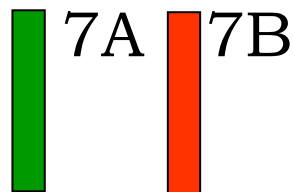


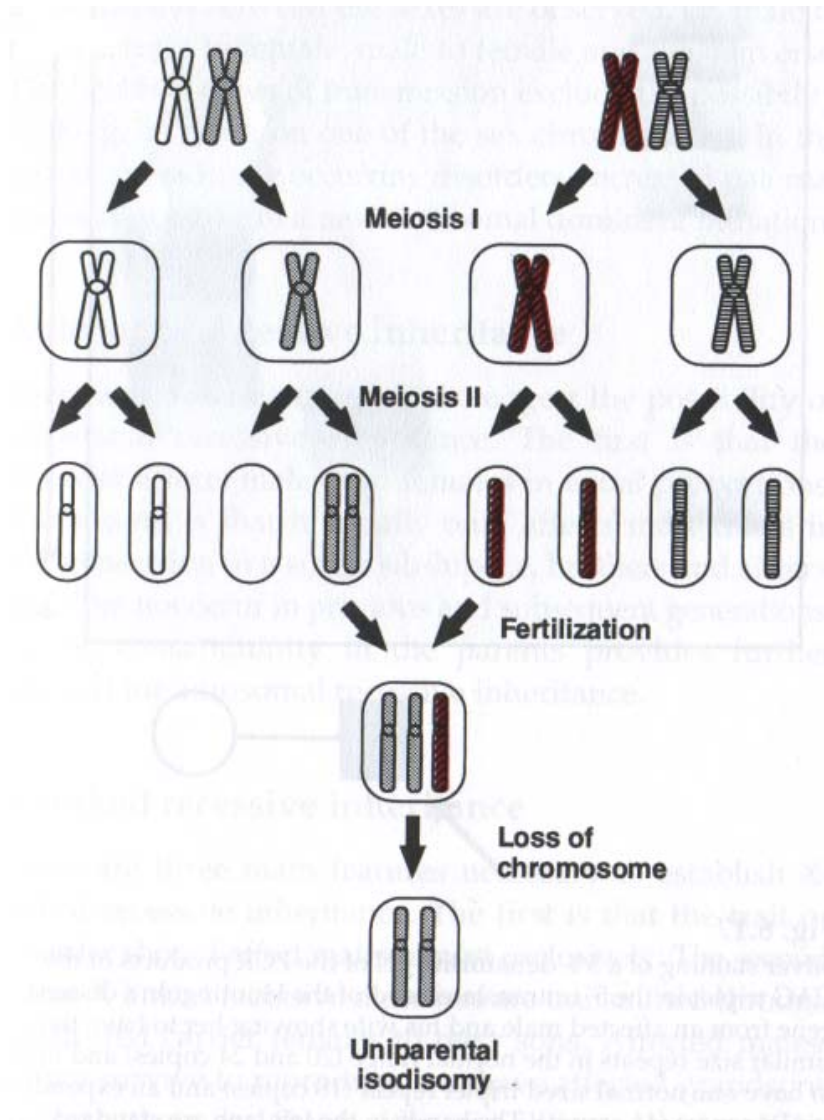
Παιδιά με μονογονεϊκή δισωμία από τη μητέρα

Ισοδισωμία



Ετεροδισωμία

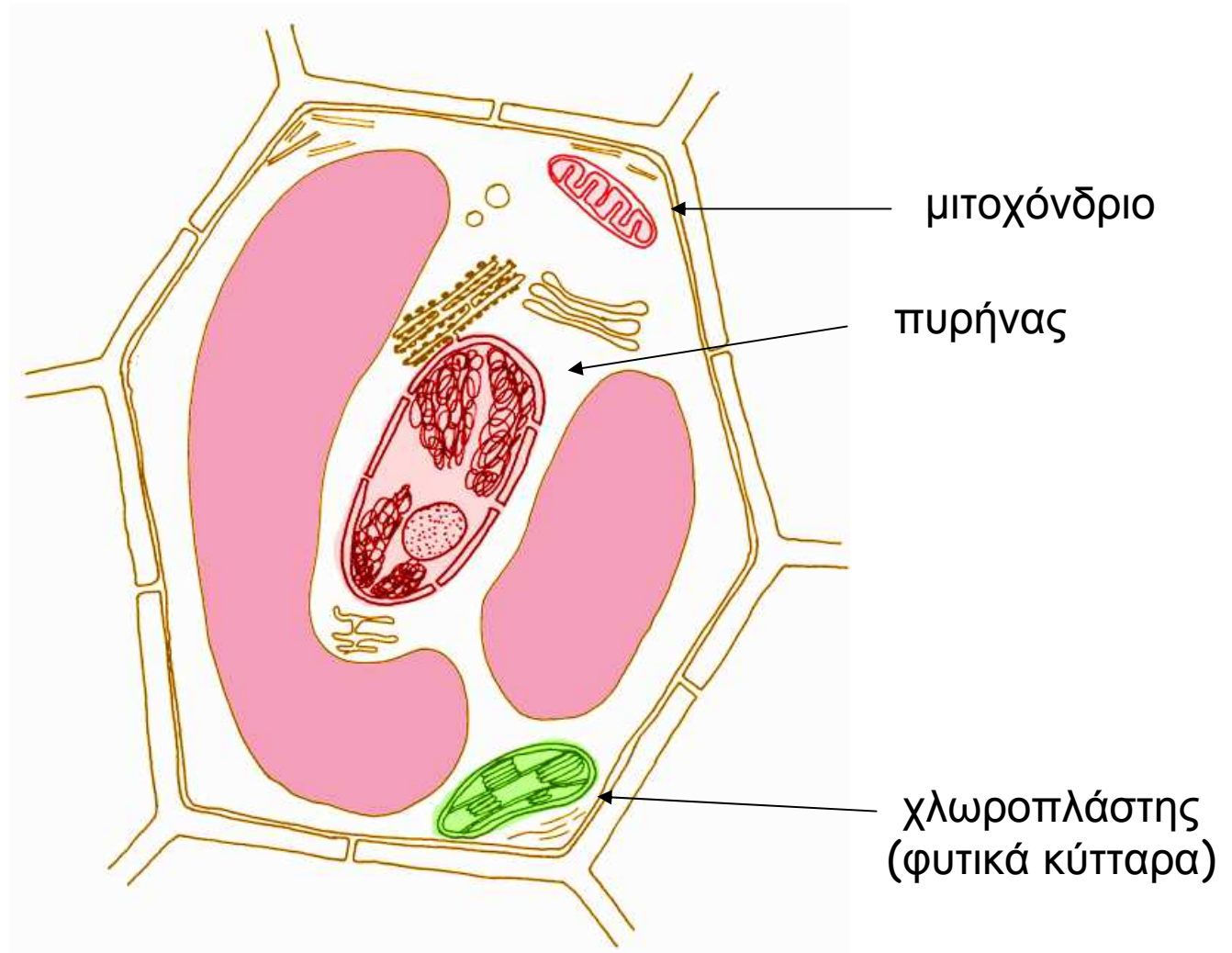




Μονογονεϊκή δισωμία

- ❖ Γιατί είναι πρόβλημα αν και τα δύο ομόλογα προέρχονται από τον ένα γονιό?

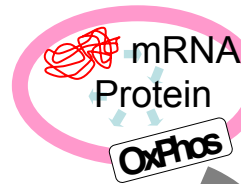
Εξωπυρηνική κληρονομικότητα



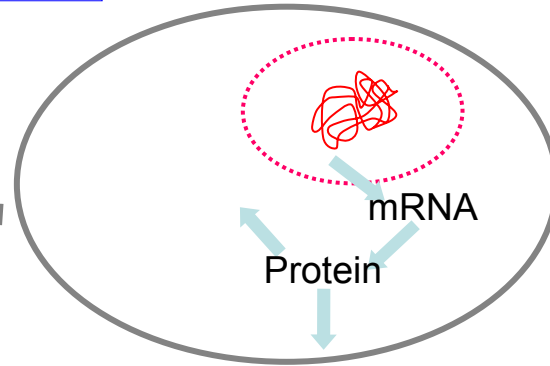
Μιτοχονδριακά γονίδια

- Τα μιτοχόνδρια είναι οργανίδια που παράγουν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας στα ευκαρυωτικά κύτταρα (αερόβιος μεταβολισμός - κύκλος του Krebs και αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων)
- Τα μιτοχόνδρια έχουν ένα μικρό κυκλικό μόριο DNA όπως τα βακτήρια
- Σύμφωνα με την ενδοσυμβιωτική θεωρία (Lynn Margulis) τα μιτοχόνδρια (και οι χλωροπλάστες) προέρχονται από βακτήρια που συμβιώσαν στο εσωτερικό ευκαρυωτικών κυττάρων
- Με το πέρασμα του χρόνου τα περισσότερα βακτηριακά γονίδια μεταφέρθηκαν στον πυρήνα αλλά περίπου 30 από αυτά έχουν παραμείνει στο μιτοχονδριακό γονιδίωμα

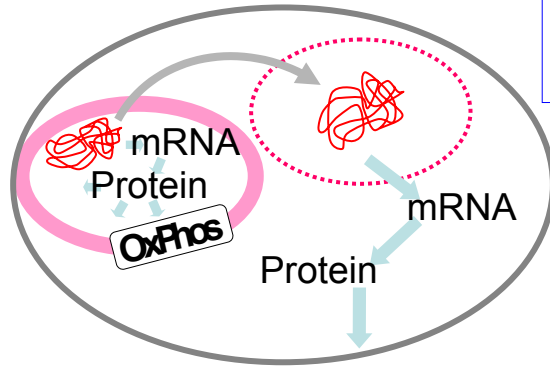
Αερόβιο προκαρυωτικό κύτταρο



Ενδοκυττάρωση



Αναερόβιο πρόδρομο
ευκαρυωτικό κύτταρο

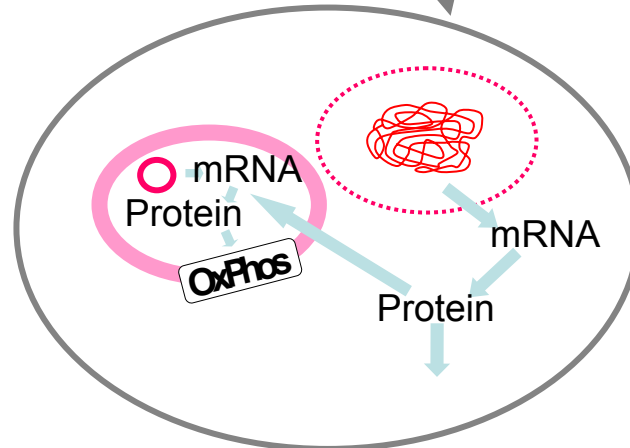


Μεταφορά γονιδίων

Ενδοσυμβιωτική

Θεωρία

Αερόβιο ευκαρυωτικό
κύτταρο



Αποδείξεις για την ενδοσυμβιωτική θεωρία



- Ομολογία αλληλουχίας οργανιδίων με προκαρυωτικά κύτταρα
 - Μιτοχόνδρια – α-πορφυρά βακτήρια
 - Χλωροπλάστες – κυανοβακτήρια
- Χρειάζονται τόσο τα δικά τους όσο και πυρηνικά γονιδιακά προϊόντα για το σχηματισμό τους
- Το γονιδίωμά τους μοιάζει περισσότερο με προκαρυωτικό παρά με ευκαρυωτικό: μικρό κυκλικό - χωρίς ιστόνες
- Ο μηχανισμός παραγωγής πρωτεϊνών μοιάζει περισσότερο με προκαρυωτικό:
 - rRNA και ριβοσώματα
 - fMet, και όχι Met, είναι το πρώτο αμινοξύ
- Αντιδρούν διαφορετικά σε αντιβιοτικά και αναστολείς της πρωτεϊνικής σύνθεσης (η ριφαμπικίνη για παράδειγμα αναστέλλει την RNA πολυμεράση στα βακτήρια και τα μιτοχόνδρια αλλά όχι στον πυρήνα)

Εξωπυρηνική κληρονομικότητα

- **Μη Μενδελιανή κληρονομικότητα:** Δε γίνεται διαχωρισμός εξαρτημένος από τις ίνες της μιτωτικής ατράκτου. Δηλαδή τα γονίδια που βρίσκονται έξω από τον πυρήνα (μιτοχονδριακό και χλωροπλαστικό γονιδιώμα) κληρονομούνται ανεξάρτητα από τα πυρηνικά γονίδια
- Συνήθως επικρατεί ο γονότυπος που προέρχεται **μόνο από τον ένα** από τους δύο γονείς ενώ στα ανώτερα ζώα τα μιτοχόνδρια κληρονομούνται μόνο από τις μητέρες
- Διαμερισματοποίηση
 - Η έκφραση και η ρύθμιση των γονιδίων των κυτταροπλασματικών οργανιδίων γίνεται ανεξάρτητα από τα γονίδια του πυρήνα

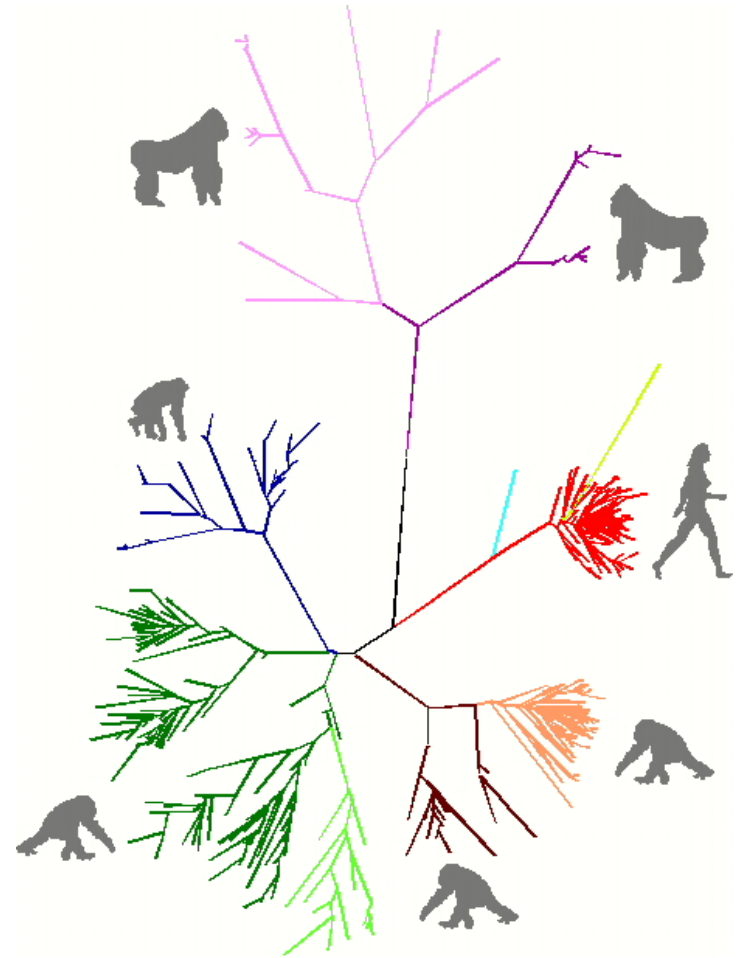
τα γονίδια αυτά μεταγράφονται και το mRNA τους μεταφράζεται μόνο μέσα στο οργανίδιο

Τα γονίδια του γονιδιώματος ενός οργανιδίου:

- Εξωπυρηνικά
- Μεταγράφονται και μεταφράζονται στο ίδιο κυτταρικό διαμέρισμα
 - Τα πυρηνικά γονίδια εκφράζονται με κυτταροπλασματική σύνθεση
- Διαφορετικό σύστημα αντιγραφής
- Διαφορετικός ρυθμός λαθών κατά την αντιγραφή
- Διαφορετικός ρυθμός μεταλλάξεων από το πυρηνικό DNA
 - Μιτοχόνδρια 
 - Χλωροπλάστες 

Μιτοχονδριακό πρότυπο κληρονομικότητας

- Τα μιτοχόνδρια κληρονομούνται μόνο από τη μητέρα
- Έτσι οι μιτοχονδριακοί χαρακτήρες που εμφανίζονται στη μητέρα, εμφανίζονται και στα παιδιά
- Με τον τρόπο αυτό ήταν δυνατό ναδειχθεί ότι το ανθρώπινο είδος πρωτοεμφανίστηκε στην Αφρική και η κοινή μητέρα όλων μας έζησε πριν από 100-200000 χρόνια.



Mitochondrial Genome Size Variations in Eucaryotic Kingdom

| Kingdom | Range of Mitochondrial Genome Sizes (kb) | Geometry | Gene Organization |
|--------------------------------|---|-----------------|--------------------------|
| Animals | | | |
| Vertebrates | 16.5 - 17.6 | Circular | Compact |
| Invertebrates | 14.3 - 39.3 | Circular | Mainly compact |
| Plants | 100 - >2000 | Mainly circular | Non-compact |
| Fungi (yeasts + moulds) | 17.6 - >100 | Mainly circular | Semi-compact |

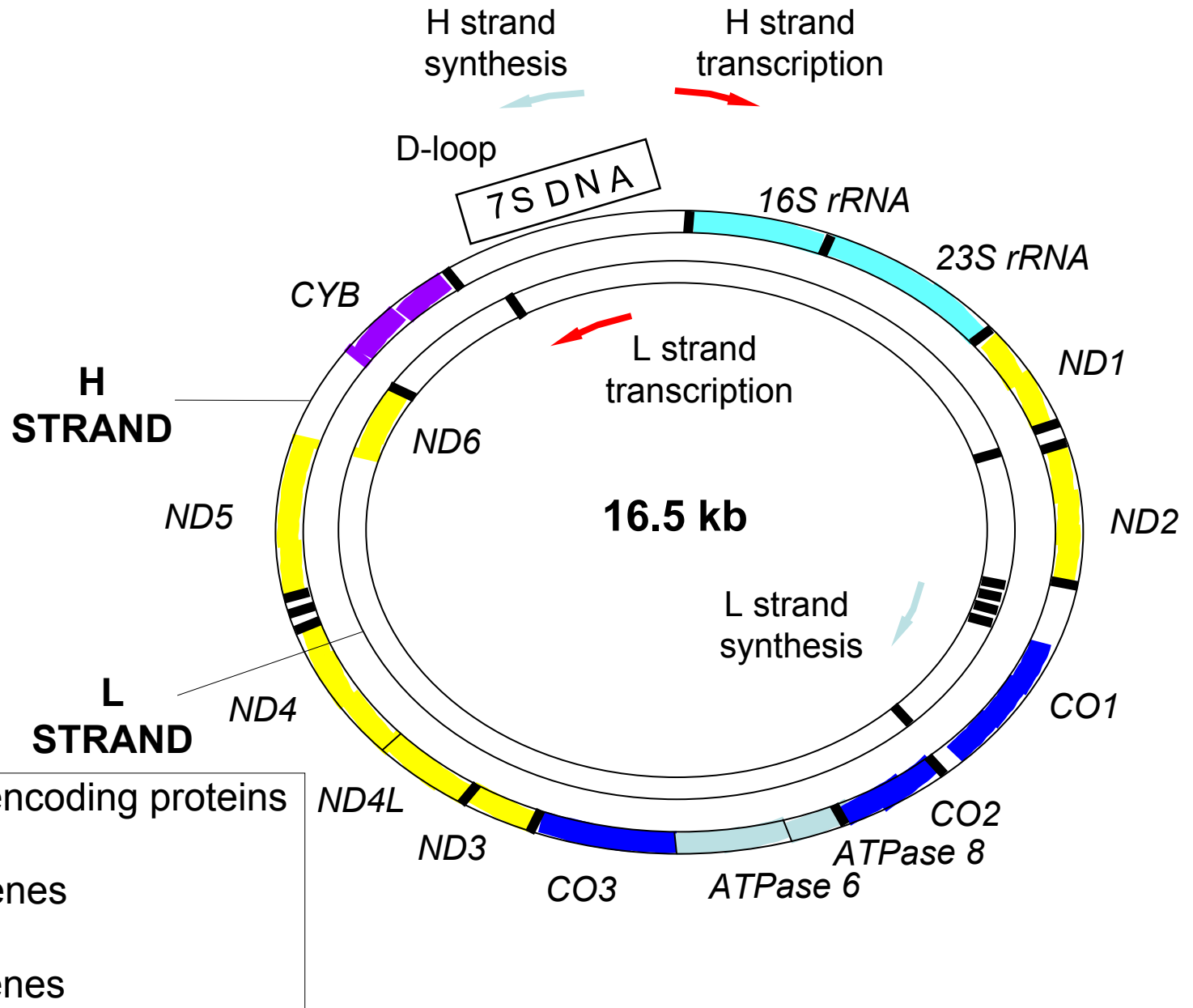
Το μιτοχόνδριο....

- Το ανθρώπινο μιτοχονδριακό γονιδίωμα είναι ~ 17 kb με 37 γονίδια
- Κύρια λειτουργία η παραγωγή ΑΤΡ με οξειδωτική φωσφορυλίωση
- Χρησιμοποιεί γονίδια τόσο από το δικό του γονιδίωμα όσο και από τον πυρήνα

Το μιτοχονδριακό γονιδίωμα

- Το μιτοχονδριακό γονιδίωμα είναι 16.6kb
 - 22 γονίδια tRNA
 - 13 γονίδια για πολυπεπτίδια της αναπνευστικής αλυσίδας
 - 2 γονίδια rRNA
- Τροποποιημένος γενετικός κώδικας.
 - UGA= Tryptophan και όχι stop
 - AUA= Methionine και όχι Isoleucine όπως στον πυρήνα

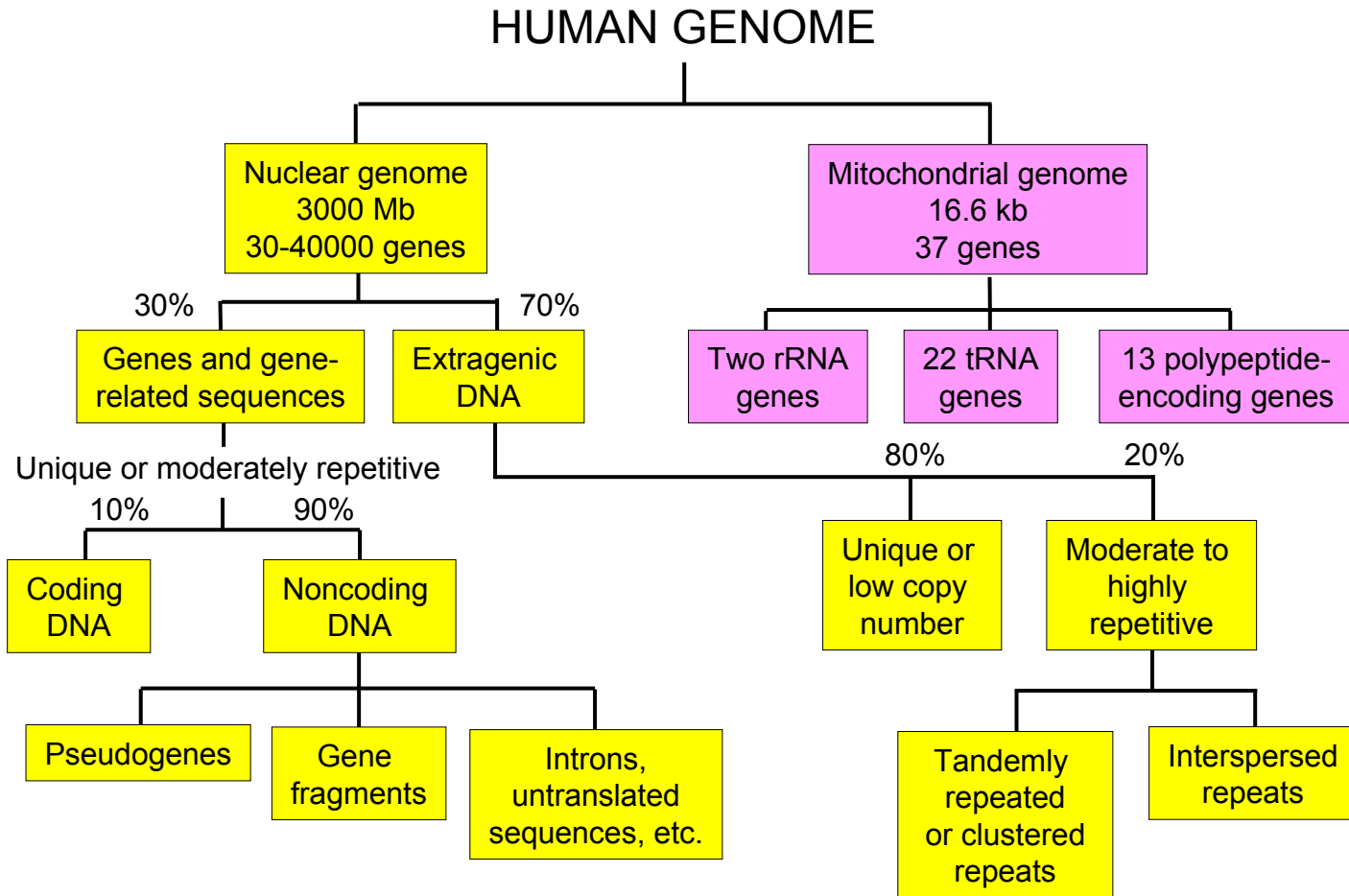
Human Mitochondrial DNA



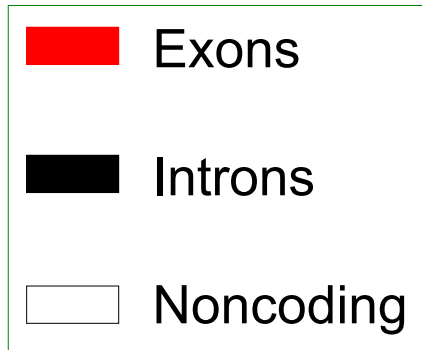
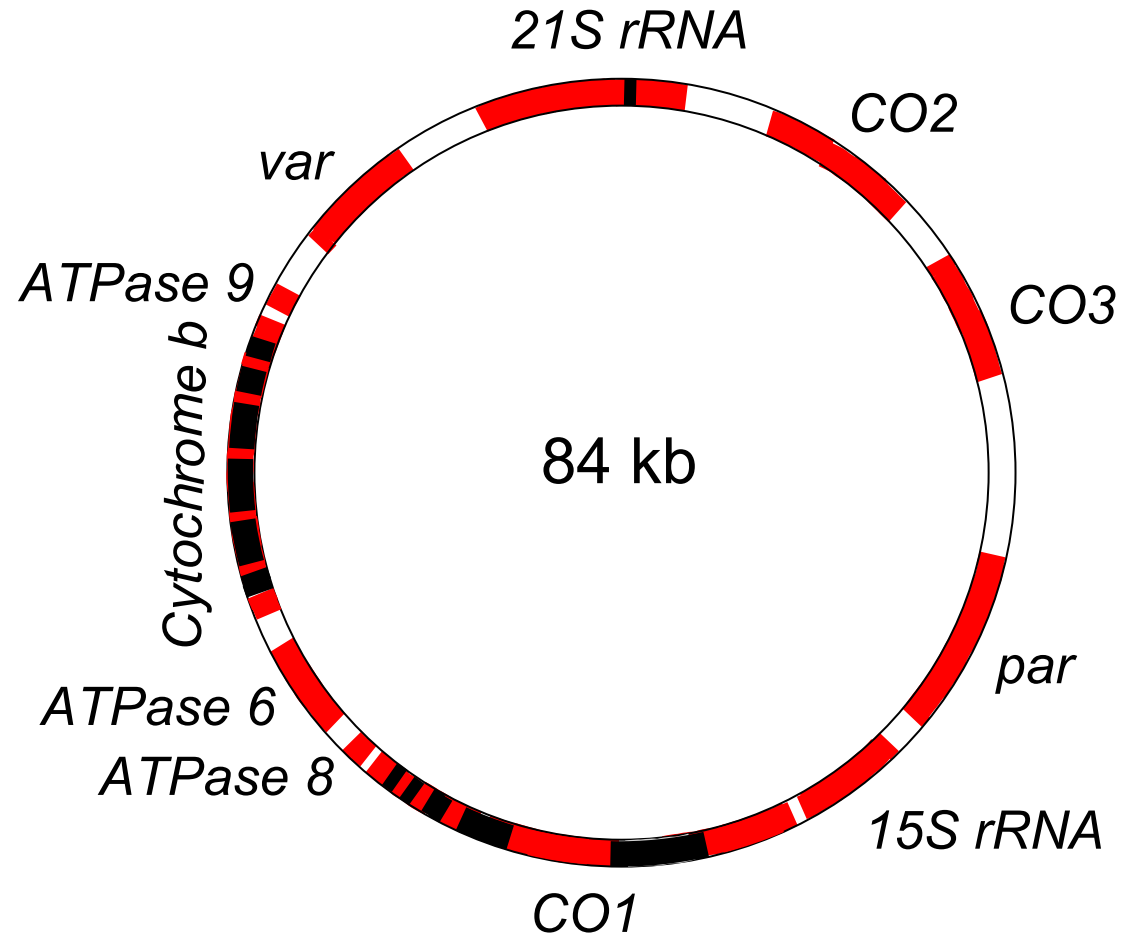
Οι περισσότερες πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων μεταφράζονται στο κυτταρόπλασμα από πυρηνικά γονίδια και μεταφέρονται στο μιτοχόνδριο

| Protein Complex | Encoded by mitochondrial genome | Encoded by nuclear genome |
|-------------------------------------|--|---|
| Oxidative phosphorylation | | |
| NADH dehydrogenase | 7 subunits | >41 subunits |
| Succinate CoQ reductase | 0 subunits | 4 subunits |
| Cytochrome <i>b-c</i> 1 complex | 1 subunit | 10 subunits |
| Cytochrome <i>c</i> oxidase complex | 3 subunits | 10 subunits |
| ATP synthase complex | 2 subunits | 14 subunits |
| Protein synthesis apparatus | 2 rRNAs 22 tRNAs (13 mRNAs) | All mitochondrial ribosomal proteins (~70 in total) |
| Other mitochondrial proteins | None | All, e.g., mitochondrial DNA polymerase, RNA polymerase, other enzymes, structural proteins, Etc. |

Human Genome Organization



Genetic Organization of Yeast Mitochondrial DNA



Εξωπυρηνικό DNA...

- Τα ευκαρυωτικά γονιδιώματα περιλαμβάνουν εξωπυρηνικό DNA (μιτοχόνδρια και χλωροπλάστες)
- Ο τρόπος με τον οποίο κληρονομείται το DNA αυτό δεν ακολουθεί τους νόμους του Mendel
- Μητρική κληρονομικότητα
- Ανθρώπινο μιτοχονδριακό DNA: κυκλικό μόριο 37 γονίδια: 13 πολυπεπτίδια, 22 tRNAs, 2 rRNAs
- Το μιτοχόνδριο δομείται από πρωτεΐνες από δύο γονιδιώματα
- Ενδοσυμβιωτική θεωρία για την εξέλιξη του μιτοχονδριακού DNA

Χλωροπλάστες

- Το γονιδίωμά τους έχει διαφορετικό μέγεθος από είδος σε είδος - *Arabidopsis* ~150 kb με ~130 γονίδια
- Κύρια λειτουργία η φωτοσύνθεση
- Χρησιμοποιούν γονίδια από το δικό τους γονιδίωμα και από το πυρηνικό DNA

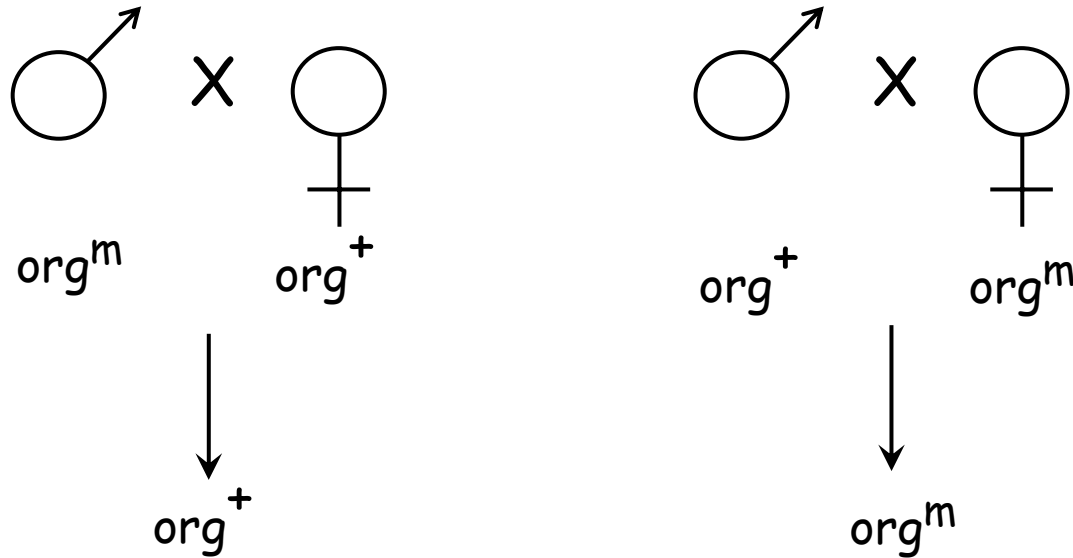
Χλωροπλάστες

| Chloroplasts have >100 genes |
|------------------------------|
| Genes |
| RNA-coding |
| 16S rRNA |
| 23S rRNA |
| 4.5S rRNA |
| 5S rRNA |
| tRNA |
| Gene Expression |
| r-proteins |
| RNA polymerase |
| Others |
| Chloroplast functions |
| Rubisco & thylakoids |
| NADH dehydrogenase |
| Total |

©virtualtext www.ergito.com

- Μέγεθος; 120-190kb, 87-183 γονίδια
- Παρόμοια με το mt.
- Τα γονίδια rRNA σχετίζονται με τα αντίστοιχα βακτηριακά
- 50% των γονιδίων συμμετέχουν στην πρωτεϊνική σύνθεση
- Όπως και το mt.; Μέρος κάποιων πρωτεϊνών κωδικοποιείται από τον πυρήνα
- Άλλες πρωτεΐνες κωδικοποιούνται πλήρως από το δικό τους γονιδίωμα

Μονογονεϊκή κληρονομικότητα (uniparental inheritance)



Συχνά ο θηλυκός γαμέτης είναι ο μοναδικός που παρέχει κυτταρόπλασμα κατά τη γονιμοποίηση οπότε κληρονομούνται μόνο τα μητρικά οργανίδια

Loblolly Pine Cytoplasmic Inheritance



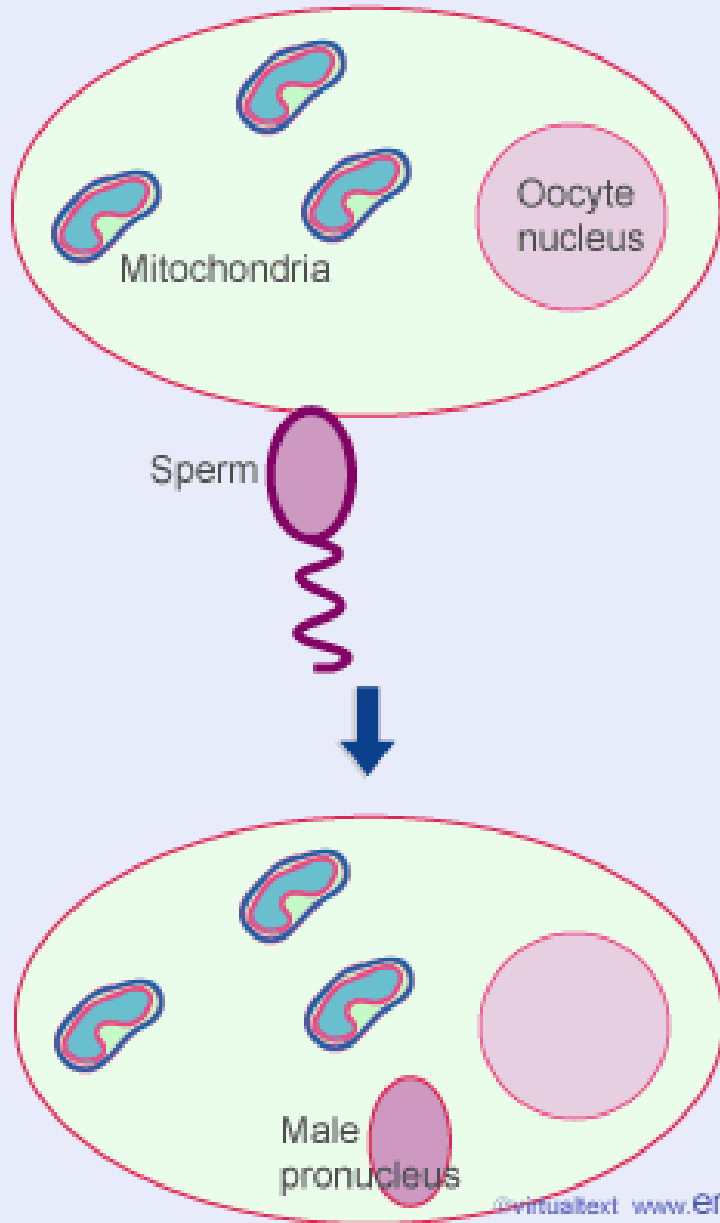
Τα μιτοχόνδρια κληρονομούνται από τη μητέρα



Οι χλωροπλάστες κληρονομούνται από τον πατέρα

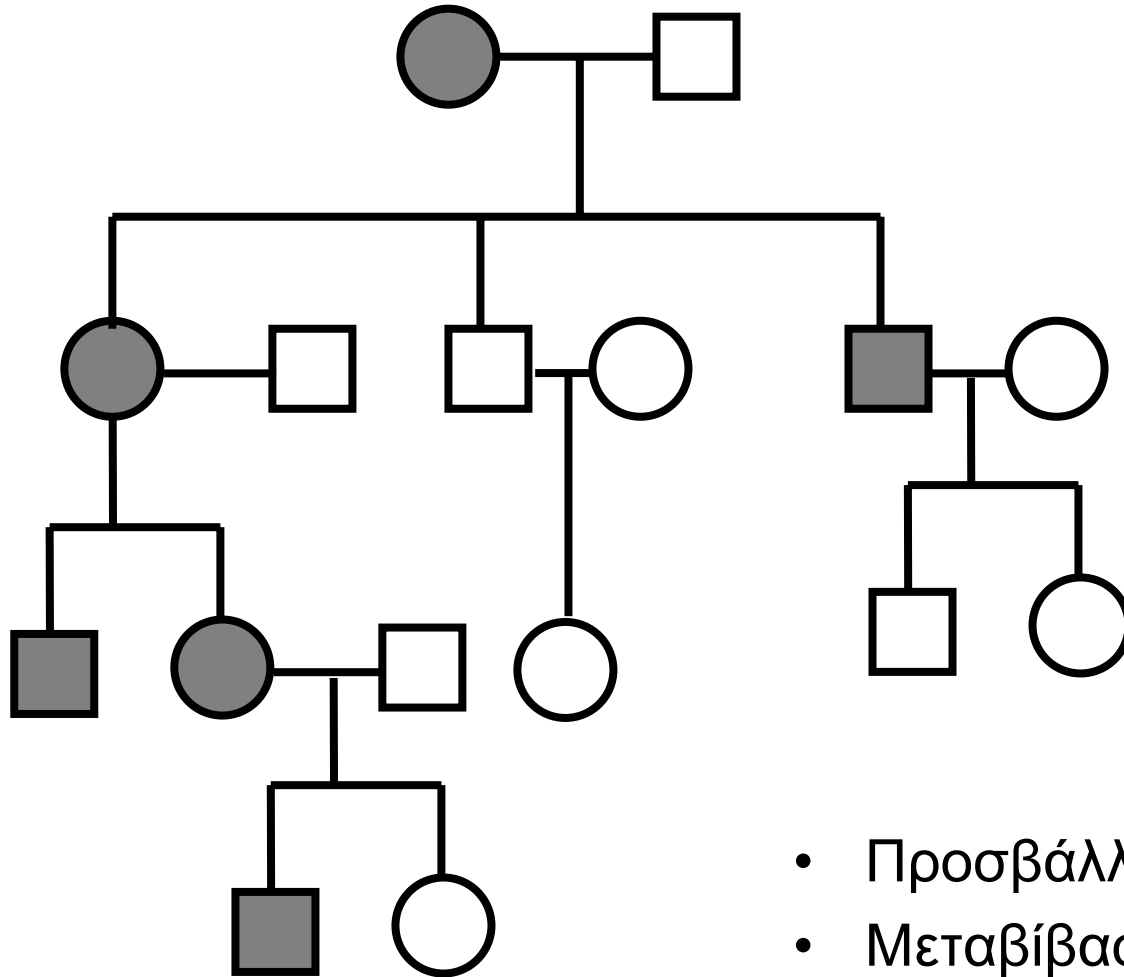
- Κατά το σχηματισμό του ζυγωτού:
 - Η συμβολή των δύο γονιών δεν είναι ισοδύναμη
 - Συμβάλλει μόνο ο ένας γονιός
- Η μη μενδελιανή κληρονομικότητα προκύπτει από την παρουσία των γονιδιωμάτων των μιτοχονδρίων και των χλωροπλαστών, τα οποία κληρονομούνται ανεξάρτητα από τα πυρηνικά γονίδια

Animal mtDNA is inherited from the mother



- Στον άνθρωπο...
- Κατά τη γονιμοποίηση ενός ωαρίου, μόνο μιτοχόνδρια από το ωάριο συμμετέχουν στο σχηματισμό του ζυγωτού
- Τα μιτοχόνδρια από το σπερματοζωάριο δε συμμετέχουν
- Οι παθήσεις που οφείλονται σε μιτοχονδριακές μεταλλάξεις κληρονομούνται από τις μητέρες

Μητρική κληρονομικότητα



- Προσβάλλονται και τα δύο φύλα
- Μεταβίβαση μόνο από τις μητέρες

Ομοπλασμία και ετεροπλασμία

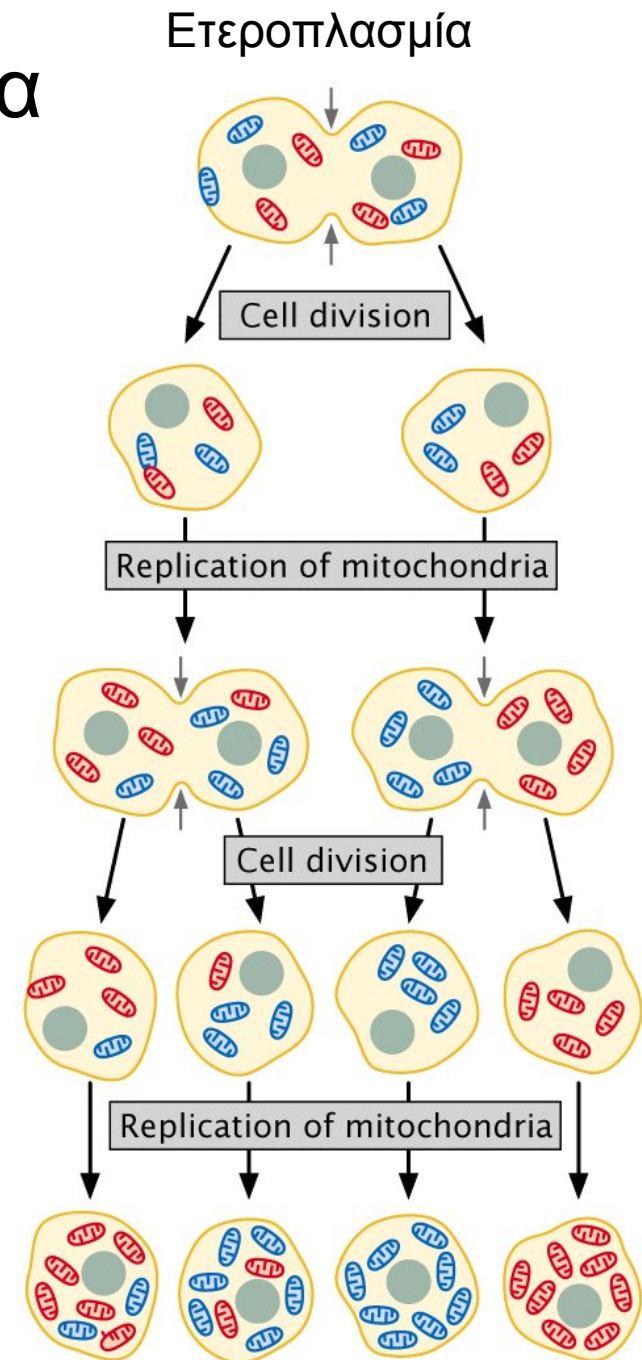
•Κάποιες φορές ένα άτομο έχει περισσότερα από ένα είδος μιτοχονδρίων – αυτό ονομάζεται ετεροπλασμία.

•Αφού τα μιτοχόνδρια μοιράζονται τυχαία στα θυγατρικά κύτταρα κατά την κυτταρική διαίρεση, διαφορετικά κύτταρα παίρνουν διαφορετικές αναλογίες των ειδών των μιτοχονδρίων που υπάρχουν στο αρχικό κύτταρο.

•Αν ο ένας τύπος μιτοχονδρίου φέρει μια μετάλλαξη, τότε η έκφραση των συμπτωμάτων θα διαφέρει από ιστό σε ιστό ανάλογα με την αναλογία μεταλλαγμένων και μη μεταλλαγμένων μιτοχονδρίων.

Γενετική παρέκκλιση- Random drift – κατά τύχη επικρατεί το μεταλλαγμένο μιτοχόνδριο

Φαινοτυπικός ουδός - Threshold Effect – Η φαινοτυπική έκφραση εξαρτάται από το βαθμό ομοπλασμίας ή ετεροπλασμίας



Μιτοχονδριακές παθήσεις στον άνθρωπο

- Οι μιτοχονδριακές μεταλλάξεις γενικά επηρεάζουν τους ιστούς εκείνους που έχουν υψηλές απαιτήσεις για ενέργεια (οξειδωτική φωσφορυλίωση)
- Συχνά επηρεάζεται το νευρομυϊκό και προκαλείται εγκεφαλοπάθεια, μυοπάθεια, αταξία, αμφιβληστροειδοπάθεια, και απώλεια της λειτουργίας των εξωτερικών οφθαλμικών μυών

μιτοχονδριακές ασθένειες

- ❖ ο φαινότυπος εξαρτάται από:
 - ❖ τα γονίδια που εμπλέκονται
 - ❖ τον τύπο της μετάλλαξης
(missense/nonsense/deletion)
 - ❖ το ποσοστό των μεταλλαγμένων και φυσιολογικών μιτοχονδρίων
 - ❖ τον ιστό

Clinical Features of Mitochondrial disease 2: Features suggestive of mitochondrial illness

Neuromuscular

- External ophthalmoplegia
- Ptosis
- Deafness
- Neuropathy
- Migraine
- Seizures
- Encephalomyopathy
- Dementia
- Ataxia
- Stroke-Like episodes
- Spastic paraparesis
- Neuropathy
- Pigmentary retinopathy
- Optic atrophy
- Dystonia

Cardiac

HCOM
Heart Block

Endocrine

Diabetes Mellitus
Hypogonadism
Infertility

GIT

Dysphagia
Vomiting
Pseudo-obstruction
Pancreatic failure
Liver failure

Haematological

Sideroblastic anaemia
Pancytopenia

Psychiatric

Depression
Psychosis

Dermatological

Lipomatosis

Renal

Aminoaciduria
Tubule dysfunction
Fanconi syndrome

Μιτοχονδριακές παθήσεις στον άνθρωπο

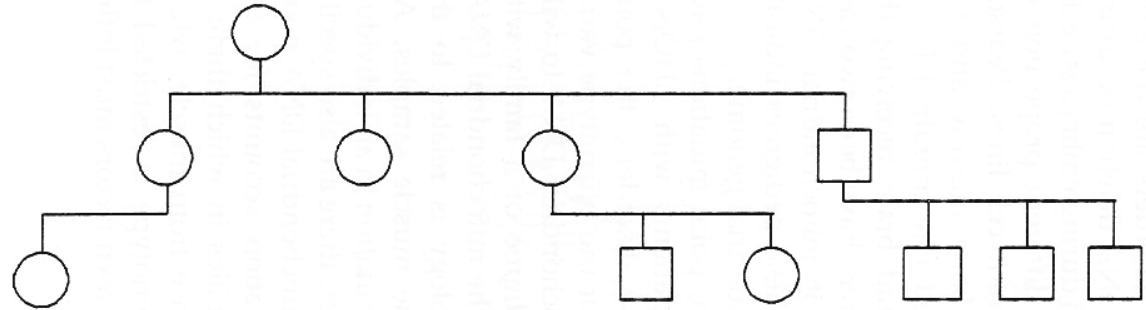
- Κληρονομική οπτική νευροπάθεια του **Leber**: συνεχής φθορά του οπτικού νεύρου – απώλεια της όρασης
- Σύνδρομο **MERRF** (Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers): Επιληπτικές κρίσεις, κώφωση, αταξία
- **MELAS** (Μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια, γαλακτική οξείδωση και επεισόδια αποπληξίας)
- **NARP** (νευρογενής μυϊκή αδυναμία, αταξία και μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια)
- **Kearns-Sayre**: Προοδευτική απώλεια όρασης και ακοής, καρδιακές ανωμαλίες
- **CPEO**: Χρόνια εξελικτική εξωτερική οφθαλμοπληγία

Myoclonic Encephalopathy with Ragged Red Fibers (MERRF)

κλινικά χαρακτηριστικά

- άταξία
- επιληψία
- υποτονία
- Μυϊκή αδυναμία
- Λακτική οξείδωση
- Μυϊκή βιοψία – κόκκινες ίνες (ragged red fibers)
- Ανώμαλος μεταβολισμός ενέργειας στα μυϊκά κύτταρα

MERRF



| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|-----|-----|
| % mutant mDNA | 94 | 94 | 73 | 97 | 96 | 96 | 85 | 90 | 0 | 0 | 0 |
| % normal mDNA | 6 | 6 | 27 | 3 | 4 | 4 | 15 | 10 | 100 | 100 | 100 |
| Clinical Features | | | | | | | | | | | |
| EEG | +++ | +++ | + | ++ | +++ | + | + | ++ | - | - | - |
| VER | +++ | ++ | ++ | + | + | + | + | + | - | - | - |
| Mito. Myop. | +++ | ++ | ++ | ++ | + | + | + | - | - | - | - |
| deafness | + | + | + | + | + | - | - | + | - | - | - |
| myoclonic epilepsy | ++ | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| dementia | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Figure 3. Pedigree and clinical characteristics of a family with MERRF. (Modified from Shoffner J, Lott MJ, Lezza AMS, et al: Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA-lys mutation. *Cell* 61:931, 1990; Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation disease disorders of two genomes. In Harris H, Hirschhorn K (eds): *Advances in Human Genetics*. New York, Plenum Press, 1990, p 267.)

Μητρική επίδραση

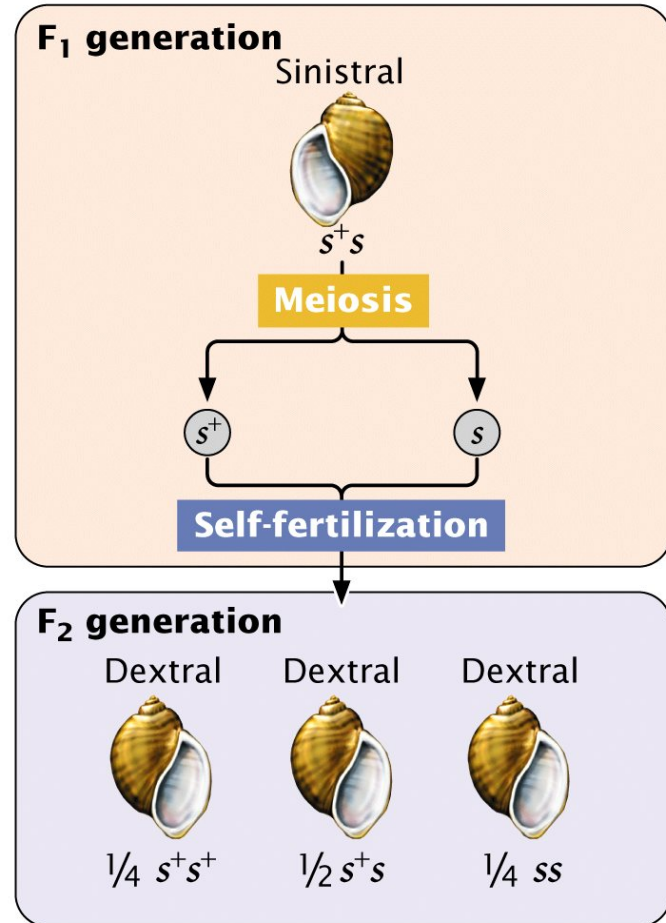
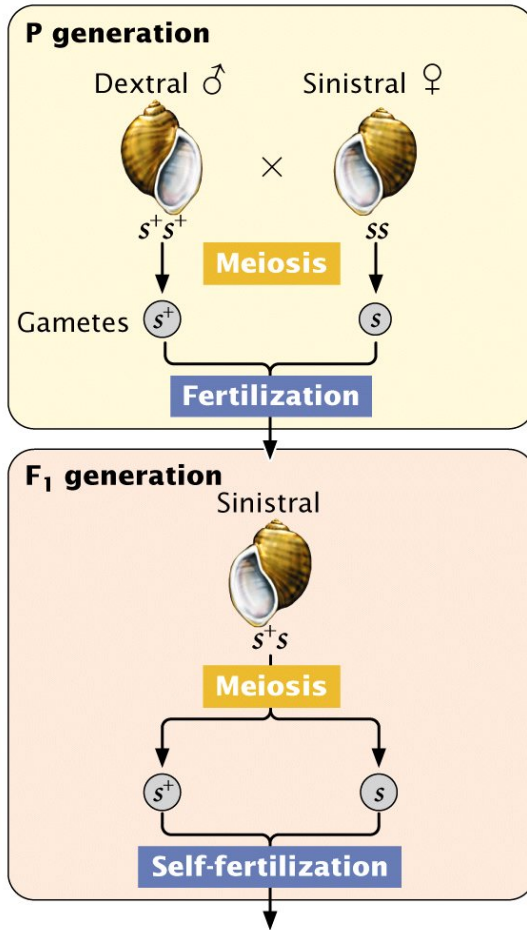
Ο μητρικός γονότυπος καθορίζει το φαινότυπο των απογόνων

- Το ωάριο δίνει στο ζυγωτό πολλές πρωτεΐνες και RNA που μπορούν να αλλάξουν το φαινότυπό του

(ο μητρικός φαινότυπος δεν έχει σημασία)

(ο γονότυπος των απογόνων δεν έχει σημασία)

Μητρική επίδραση στο σαλιγκάρι



Ο μητρικός γονότυπος καθορίζει τον φαινότυπο των απογόνων

Μητρική επίδραση

- Ο γονότυπος της μητέρας καθορίζει τον φαινότυπο των απογόνων
- Συνήθως επικρατή-υπολειπόμενα χαρακτηριστικά

