

Επιδιόρθωση DNA

Δρ. Γκατζίδου Ελισάβετ

Μέλος Ε.ΔΙ.Π

Εργαστήριο Βιολογίας

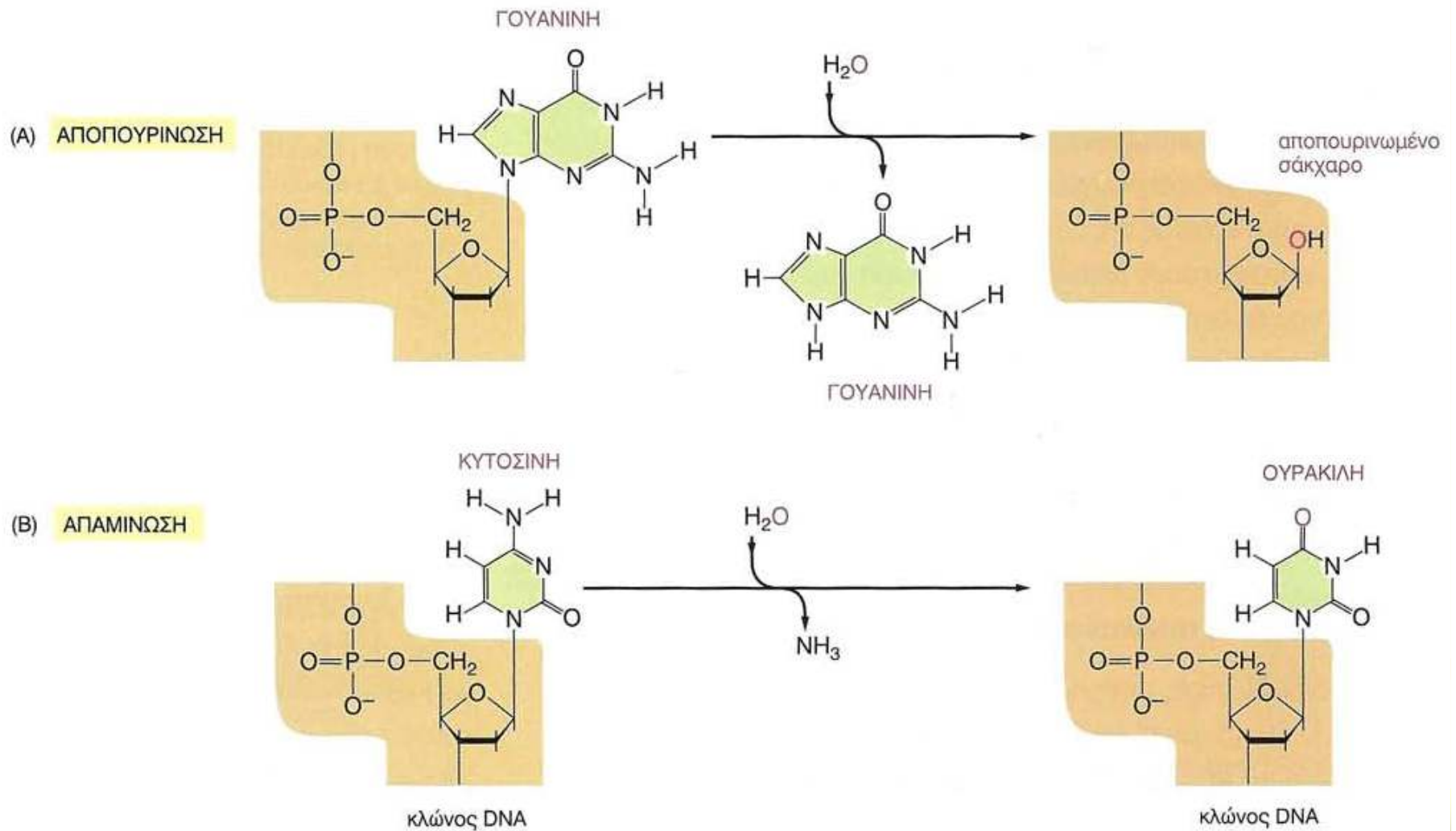
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

- Η επιβίωση και η αναπαραγωγή των οργανισμών εξαρτάται από τη γενετική τους σταθερότητα.
- Επιτυγχάνεται μέσω της λειτουργίας:
 1. Του εξαιρετικά ακριβούς μηχανισμού της αντιγραφής του DNA
 2. Των διάφορων πρωτεϊνικών μηχανών που συνεχώς παρακολουθούν το γονιδίωμα, ανιχνεύουν τις βλάβες του και τις επιδιορθώνουν

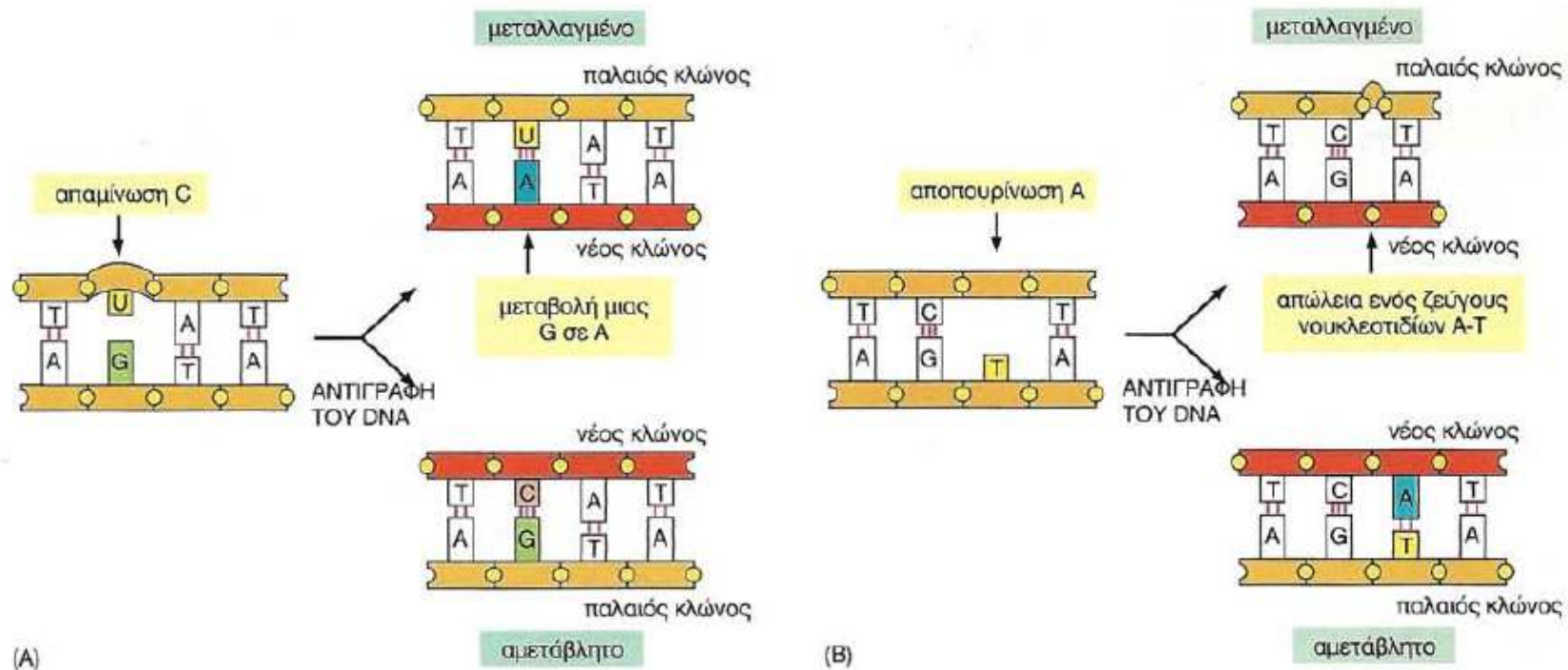
Βλάβες μέσα στα κύτταρα

- Αποπουρίνωση
- Απαμίνωση
- Δραστικά παραπροϊόντα του μεταβολισμού → τροποποιούν τις βάσεις του DNA ώστε να μεταβάλλονται οι ιδιότητες τους στο σχηματισμό ζευγών.
- Διμερή θυμίνης

Αποπουρίνωση και Απαμίνωση

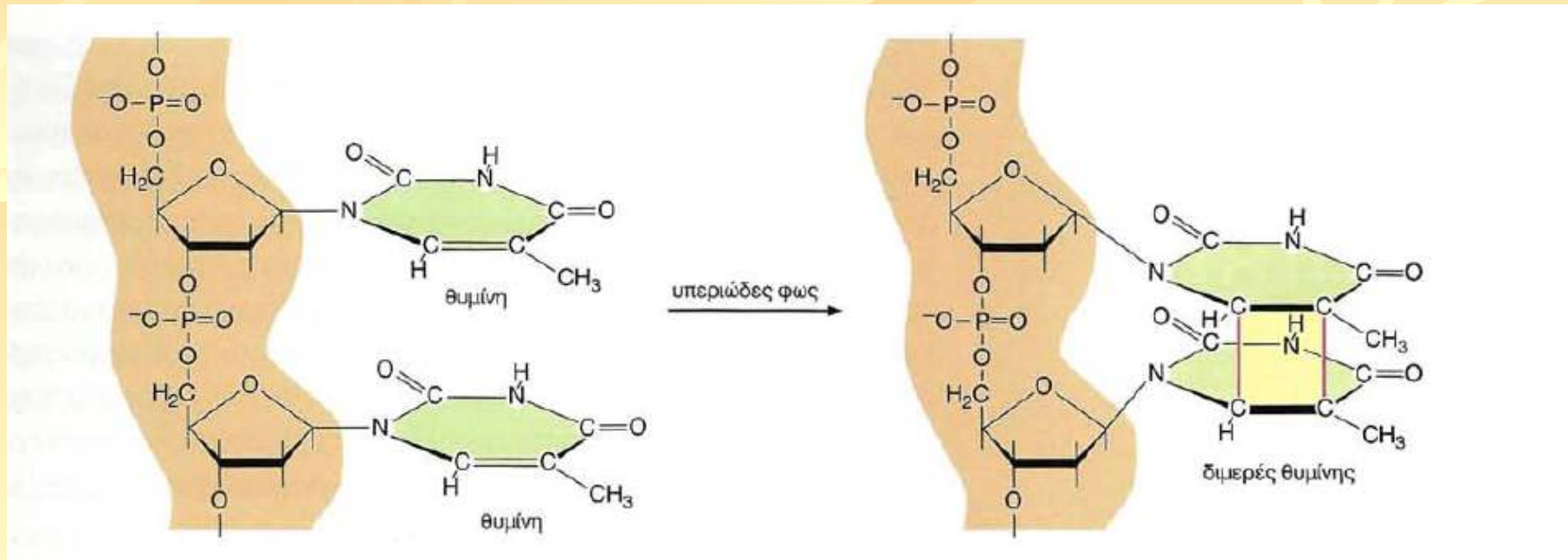


Αποπουρίνωση και Απαμίνωση



Εικόνα 6-25. Οι χημικές τροποποιήσεις των νουκλεοτιδίων προκαλούν μεταλλάξεις εάν δεν διορθωθούν. (A) Η απαμίνωση της κυτοσίνης, αν δεν επιδιορθωθεί, οδηγεί σε αντικατάσταση μιας βάσης από μια άλλη κατά την αντιγραφή του DNA. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 6-23, από την απαμίνωση της κυτοσίνης παράγεται ουρακίλη. Η ουρακίλη επιλέγει διαφορετικό «ταίρι» από την κυτοσίνη και, συγκεκριμένα, ζευγαρώνει κατά προτίμηση με την αδενίνη. Επομένως, το σύστημα αντιγραφής του DNA όταν θα συναντά μια ουρακίλη πάνω στον κλώνο-εκμαγείο θα ενσωματώνει μια αδενίνη. (B) Η αποπουρίνωση, αν δεν επιδιορθωθεί, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ενός ζεύγους νουκλεοτιδίων. Μόλις το σύστημα αντιγραφής φτάσει σε μια θέση του κλώνου-εκμαγείου από την οποία λείπει μια πουρίνη, μπορεί να την παρακάμψει και να μετακινηθεί στο επόμενο άθικτο νουκλεοτίδιο και έτσι να προκαλέσει τη διαγραφή ενός νουκλεοτιδίου στον νεοσυντιθέμενο κλώνο.

Διμερή Θυμίνης



Εικόνα 6-24. Οι βλάβες που προκαλούνται στο DNA από την υπεριώδη ακτινοβολία του ηλιακού φωτός. Δύο γειτονικές βάσεις θυμίνης συνδέονται ομοιοπολικά μεταξύ τους και σχηματίζουν ένα διμερές θυμίνης. Τα δερματικά κύτταρα, τα οποία είναι εκτεθειμένα στο ηλιακό φως, είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε αυτό το είδος βλάβης του DNA.



Βλάβες στο DNA που δεν έχουν επιδιορθωθεί μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη αντιγραφή του DNA και δημιουργία μεταλλάξεων.

Διαφορετικοί μηχανισμοί Επιδιόρθωσης

Χωρίζονται σε δύο γενικές κατηγορίες:

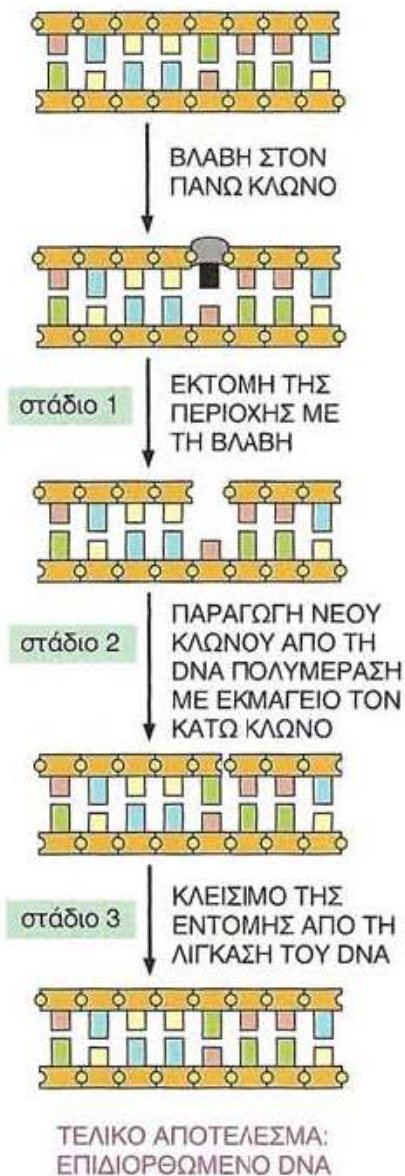
1. Άμεση αντιστροφή της χημικής αντίδρασης που ευθύνεται για τη βλάβη
2. Απομάκρυνση των τροποποιημένων μη φυσιολογικών βάσεων και αντικατάστασή τους με νέες
 - Επιδιόρθωση με εκτομή βάσης – base excision repair (BER)
 - Επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίου – nucleotide excision repair (NER)
 - Επιδιόρθωση αταίριαστου ζεύγους βάσεων – mismatch repair (MMR)
 - Επιδιορθώσεις δίκλωνων ρήξεων

1. Άμεση αντιστροφή της βλάβης

- Ορισμένες βλάβες μπορούν να επιδιορθωθούν με άμεση αντιστροφή τους.

- Τύποι βλαβών:
 1. Διμερή πυριμιδίνης που προκαλούνται από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία
 2. Αλκυλιωμένες γουανίνες που προκύπτουν από την προσθήκη μεθυλομάδων ή αιθυλομάδων στη θέση O⁶ του πουρινικού δακτυλίου.

Μηχανισμός Επιδιόρθωσης του DNA



Εικόνα 6-26. Ο βασικός μηχανισμός επιδιόρθωσης του DNA περιλαμβάνει τρία στάδια: εκτομή, ανασύνθεση και συνένωση. Στο βήμα 1, η βλάβη αποκόπτεται και αφαιρείται με τη δράση μιας νουκλεάσης, η οποία διαφέρει ανάλογα με το είδος της βλάβης. Στα στάδια 2 και 3, η αρχική αλληλουχία αποκαθίσταται με τη δράση μιας DNA πολυμεράσης επιδιόρθωσης, η οποία καλύπτει το κενό που δημιουργήθηκε από την εκτομή. Η εγκοπή που απομένει στον σακχαρο-φωσφορικό σκελετό του επιδιορθωμένου κλώνου κλείνει από τη λιγκάση του DNA. Στην τελευταία αυτή αντίδραση, η οποία απαιτεί ενέργεια που προέρχεται από την υδρόλυση του ATP, ανασχηματίζεται ο φωσφοδιεστερικός δεσμός που είχε διασπαστεί προηγουμένως. Ορισμένα είδη βλαβών του DNA (π.χ. η απαμίνωση της κυτοσίνης, βλ. Εικόνα 6-23), περιλαμβάνουν αντικατάσταση ενός μόνο νουκλεοτιδίου. Κατά την επιδιόρθωση άλλων βλαβών του DNA, όπως τα διμερή της θυμίνης (βλ. Εικόνα 6-24), από τον κλώνο που έχει υποστεί τη βλάβη αφαιρείται ένα μακρύτερο τμήμα (μήκους 10-20 νουκλεοτιδίων).

Μηχανισμός Επιδιόρθωσης του DNA

Η βασική οδός περιλαμβάνει 3 στάδια:

- Εκτομή
- Επανασύνθεση
- Συνένωση

Μηχανισμός Επιδιόρθωση του DNA – Στάδιο 1

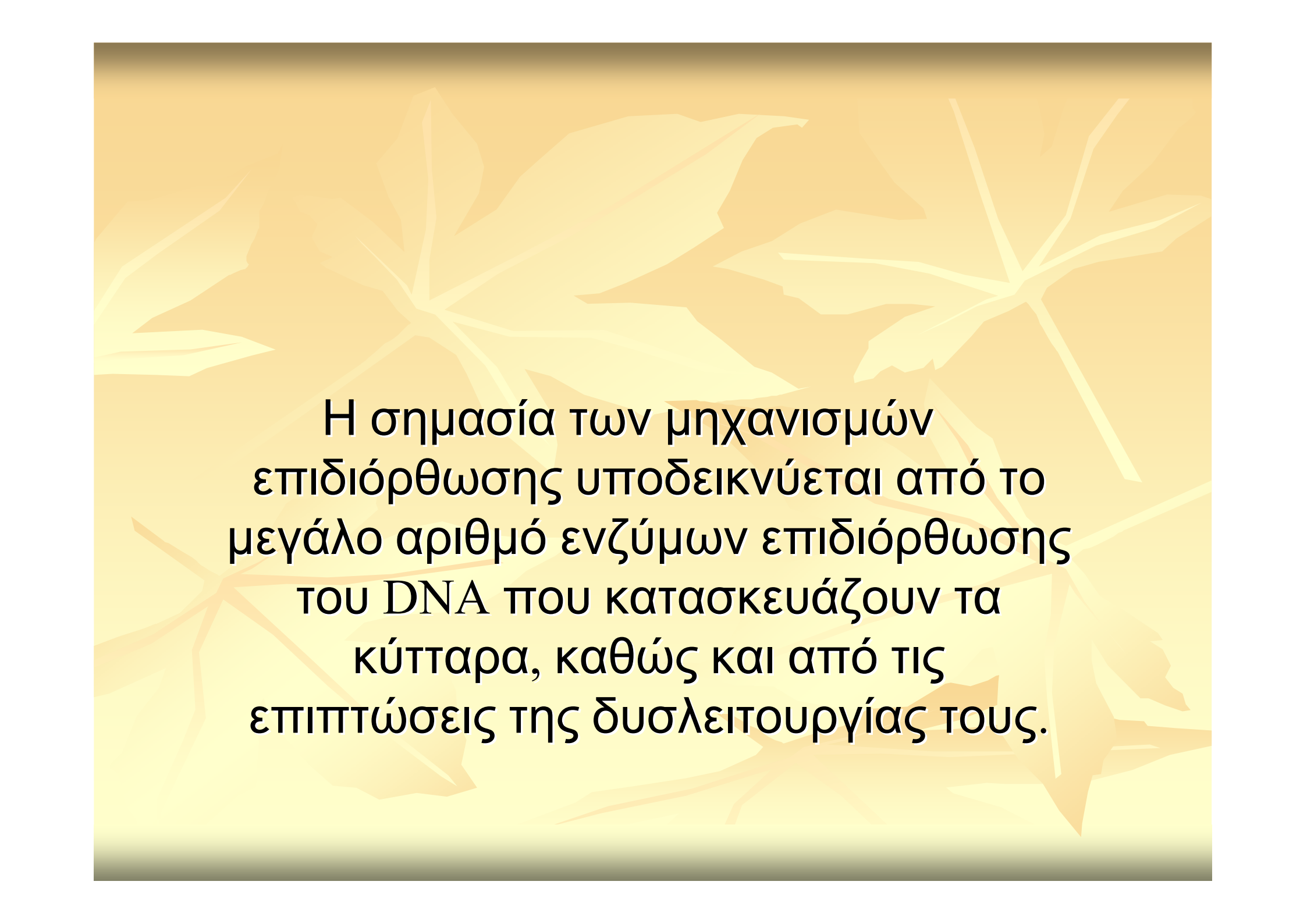
- Το DNA που έχει υποστεί βλάβη αναγνωρίζεται και αφαιρείται.
- Νουκλεάσες: διασπούν τους ομοιοπολικούς δεσμούς που συνδέουν το ελαττωματικό νουκλεοτίδιο με το υπόλοιπο μόριο του DNA, αφήνοντας ένα μικρό κενό στον ένα κλώνο της διπλής έλικας του DNA στην περιοχή της βλάβης.

Μηχανισμός Επιδιόρθωση του DNA – Στάδιο 2

- Μία DNA πολυμεράση επιδιόρθωσης συνδέεται με το 3'-OH άκρο του κομμένου κλώνου DNA.
- Συμπληρώνει το κενό δημιουργώντας ένα συμπληρωματικό αντίγραφο των πληροφοριών οι οποίες είναι αποθηκευμένες στον ακέραιο κλώνο.

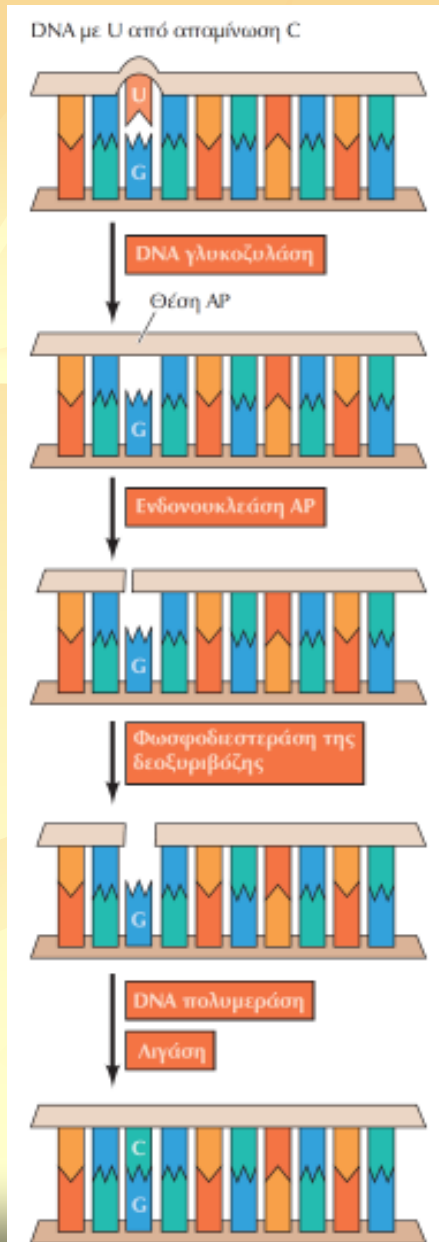
Μηχανισμός Επιδιόρθωση του DNA – Στάδιο 3

- Όταν η DNA πολυμεράση επιδιόρθωσης συμπληρώσει το κενό, παραμένει μία εγκοπή στον σάκχαρο – φωσφορικό σκελετό του επιδιορθωμένου κλώνου.
- Λιγάση του DNA: κλείνει την εγκοπή.



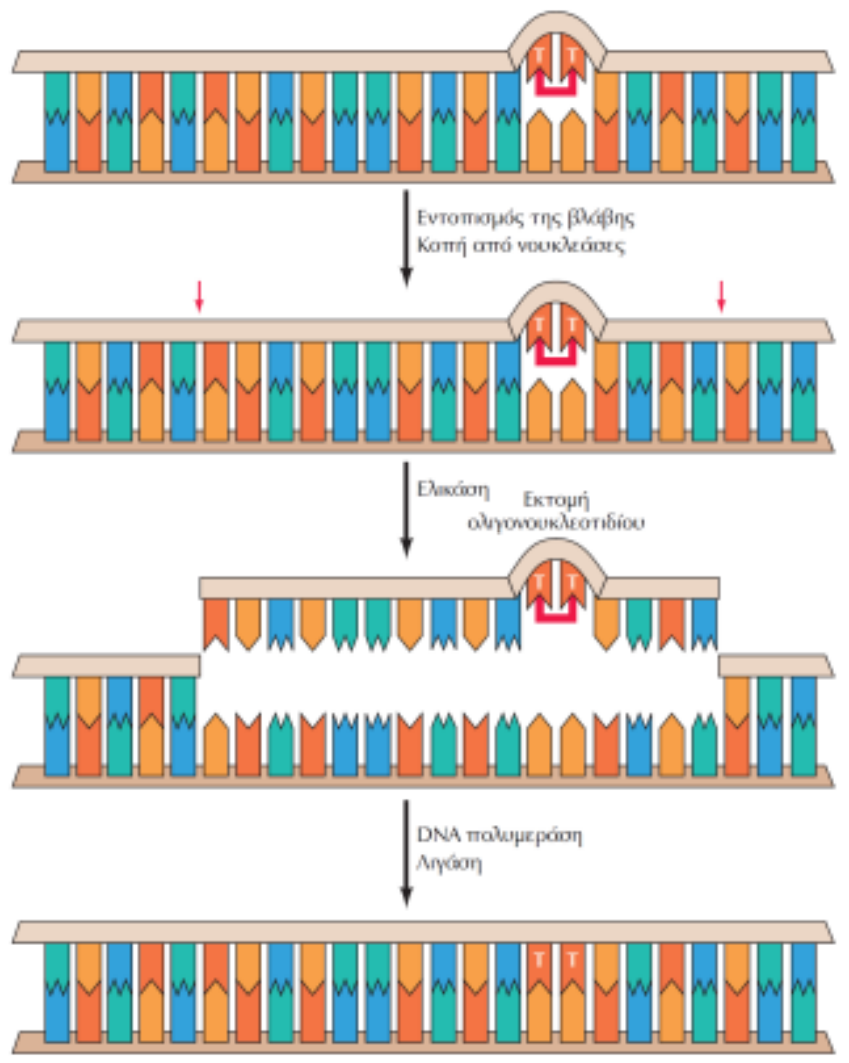
Η σημασία των μηχανισμών
επιδιόρθωσης υποδεικνύεται από το
μεγάλο αριθμό ενζύμων επιδιόρθωσης
του DNA που κατασκευάζουν τα
κύτταρα, καθώς και από τις
επιπτώσεις της δυσλειτουργίας τους.

Επιδιόρθωση με εκτομή βάσης



ΕΙΚΟΝΑ 6.21 *Επιδιόρθωση με εκτομή βάσης.* Σε αυτό το παράδειγμα έχει σχηματιστεί ουρακίλη (U) από την απαμίνωση κυτοσίνης (C), με αποτέλεσμα να υπάρχει μια ουρακίλη απέναντι από μια γουανίνη (G) της συμπληρωματικής αλυσίδας του DNA. Ο δεσμός μεταξύ της ουρακίλης και της δεοξυριβόζης κόβεται από μια DNA γλυκοζυλάση, αφήνοντας στο DNA ένα σάκχαρο που δε συνδέεται με βάση (μια θέση AP). Η θέση αυτή εντοπίζεται από την ενδονουκλεάση AP, η οποία κόβει την αλυσίδα του DNA. Η δεοξυριβόζη απομακρύνεται από τη φωσφοδιεστεράση της δεοξυριβόζης (*deoxyribose phosphodiesterase*). Το κενό που δημιουργείται αποκαθίσταται αρχικά με τη δράση της DNA πολυμεράσης που προσθέτει τη σωστή βάση (C) και κατόπιν με τη δράση της λιγάσης.

Επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίου



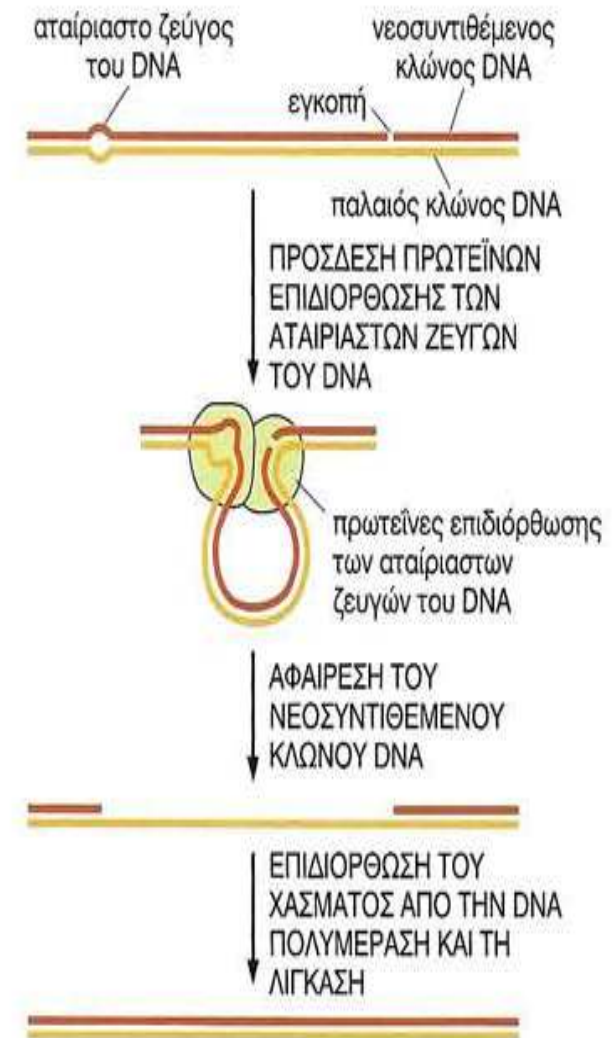
ΕΙΚΟΝΑ 6.22 Επιδιόρθωση διμερών θυμίνης με εκτομή νουκλεοτιδίου. Το DNA που έχει υποστεί τη βλάβη εντοπίζεται και κόβεται και στις δύο πλευρές του διμερούς θυμίνης από νουκλεάσες. Ακολουθεί η αποπεριέλιξη του από μια ελικάση, ώστε να επιτευχθεί η εκτομή ενός ολιγονουκλεοτιδίου που περιέχει τις βάσεις που έχουν υποστεί βλάβη. Το χάσμα που δημιουργείται αποκαθίσταται από την DNA πολυμεράση και τη λιγάση.

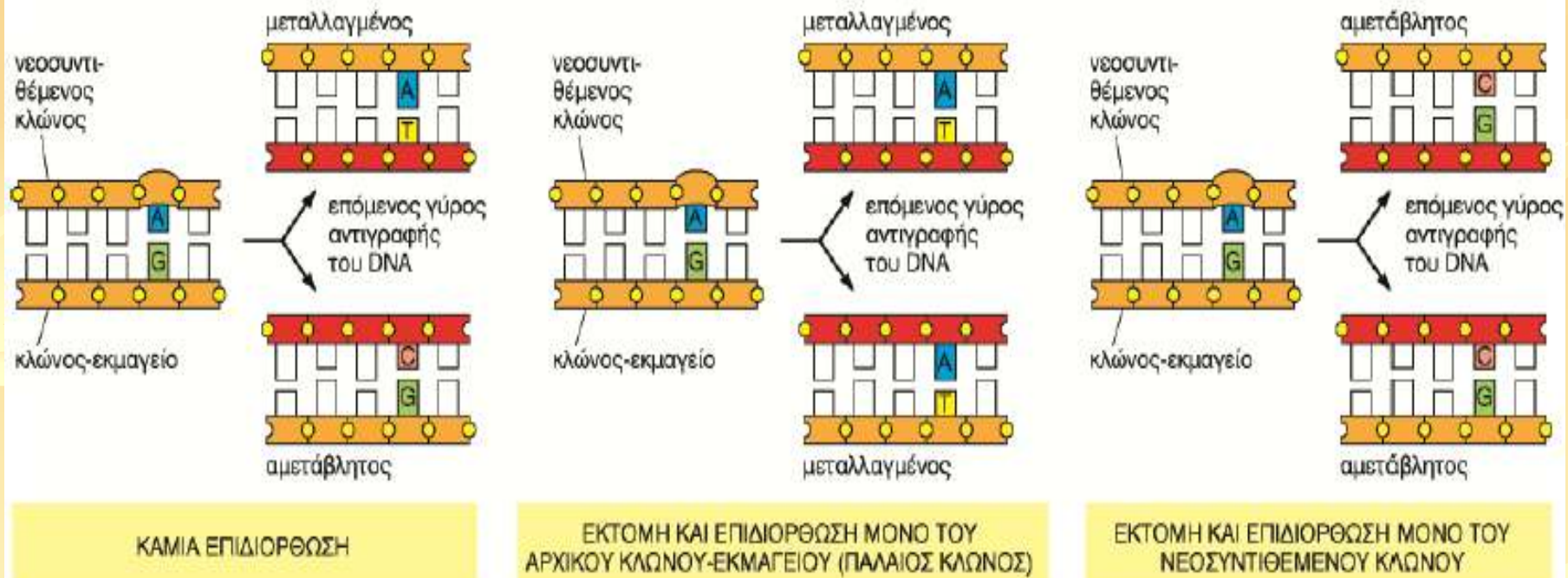
Σύστημα Επιδόρθωσης Αταίριαστων Βάσεων -Mismatch Repair System

- Η αντιγραφική μηχανή διαπράττει περίπου ένα λάθος ανά 10^7 αντιγραφόμενα νουκλεοτίδια.
- Επιδιορθώνει το 99% αυτών των λαθών, αυξάνοντας τη συνολική πιστότητα στο επίπεδο του ενός λάθους ανά 10^9 αντιγραφόμενα νουκλεοτίδια.

Επιδιόρθωση των Αταίριαστων Βάσεων

Εικόνα 6-22. Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης των αταίριαστων ζευγών βάσεων στους ευκαρυώτες. Η παρουσία ενός αταίριαστου ζεύγους βάσεων διαταράσσει τη γεωμετρία της διπλής έλικας του DNA. Η διαταραχή αυτή αναγνωρίζεται από τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης των αταίριαστων ζευγών του DNA, οι οποίες αφαιρούν το νεοσυντιθέμενο DNA. Το κενό που δημιουργείται συμπληρώνεται από μια DNA πολυμεράση με διορθωτική δράση και η συνέχεια του κλώνου εξασφαλίζεται από τη σύνδεση των επιμέρους τμημάτων με τη δράση της λιγκάσης του DNA. Όπως υποδηλώνεται στην εικόνα, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το σήμα που επιτρέπει στις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης των αταίριαστων ζευγών να διακρίνουν τον κλώνο του νεοσυντιθέμενου DNA (ο οποίος περιέχει το λάθος) από τον κλώνο του παλαιού DNA είναι μια εγκοπή. Τέτοιες εγκοπές είναι γνωστό ότι συμβαίνουν στους καθυστερημένους κλώνους (βλ. Εικόνα 6-12) όπως επίσης (πολύ σπανιότερα) και στους προπορευόμενους κλώνους. Οι εγκοπές αυτές διατηρούνται για πολύ λίγο χρόνο μετά τη διέλευση μιας διχάλας αντιγραφής (βλ. Εικόνα 6-16 ή 6-17). Συνεπώς, η επιδιόρθωση των αταίριαστων ζευγών πρέπει να πραγματοποιείται γρήγορα.





(Α)

(Β)

(Γ)

Εικόνα 6-21. Τα λάθη που συμβαίνουν κατά την ανγραφή του DNA επιδιορθώνονται από το κύτταρο. (Α) Αν δεν επιδιορθωθεί το αταίριαστο ζεύγος, το ένα από τα δύο μόρια του DNA που θα παραχθούν από τον επόμενο γύρο αντιγραφής θα περιέχει μια μόνιμη μετάλλαξη. (Β) Αν η βλάβη «επιδιορθωθεί» χρησιμοποιώντας ως εκμαγείο τον νεοσυντιθέμενο κλώνο, τότε και τα δύο μόρια του DNA που θα παραχθούν στον επόμενο γύρο αντιγραφής θα περιέχουν τη μετάλλαξη. (Γ) Αν η βλάβη επιδιορθωθεί χρησιμοποιώντας ως εκμαγείο τον αρχικό κλώνο-εκμαγείο (παλιός κλώνος), τότε η πιθανότητα της μετάλλαξης εκμηδενίζεται. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 6-22, τα κύτταρα επιδιορθώνουν τα αταίριαστα ζεύγη χρησιμοποιώντας τον μηχανισμό που παρουσιάζεται στο (Γ).

Σύστημα Επιδόρθωσης Αταίριαστων Βάσεων -Mismatch Repair System

- Ένα σύμπλοκο πρωτεϊνών επιδιόρθωσης αναγνωρίζει τ' αταίριαστα ζεύγη νουκλεοτιδίων του DNA.
- Αφαιρεί με εκτομή τον έναν από του δύο κλώνους του DNA που συμμεχεί στο λάθος.
- Ανασυνθέτει το τμήμα που λείπει.

Για να επιδιορθώνει αποτελεσματικά τα λάθη της αντιγραφής, αυτό το σύστημα πρέπει πάντα να εκτέμνει μόνο το αταίριαστο νουκλεοτίδιο από το νεοσυντιθέμενο κλώνο του DNA.

Διατομές στη διπλή έλικα

- Ιδιαίτερα επικίνδυνη βλάβη του DNA
- Μπορεί να προκληθεί:
 1. Ιοντίζουσα ακτινοβολία
 2. Ατυχήματα στη διχάλα αντιγραφής
 3. Ισχυροί οξειδωτικοί παράγοντες
 4. Μεταβολίτες που παράγονται μέσα στα κύτταρα

Αν δεν επιδιορθωθούν, θα οδηγήσουν σε κατακερματισμό του χρωμοσώματος και απώλεια γονιδίων όταν το κύτταρο διαιρεθεί.

Αδυναμία επιδιόρθωσης οδηγεί σε αστάθεια του γονιδιώματος η οποία συνδέεται με τη καρκινογένεση.

Μηχανισμοί Επιδιόρθωσης Δίκλωνων Ρήξεων

1. Μηχανισμός σύνδεσης μη ομόλογων ελεύθερων άκρων – Non Homologous end joining (NHEJ)
2. Μηχανισμός επιδιόρθωσης εξαρτώμενος από τον ομόλογο ανασυνδυασμό – Homologous recombinational repair

1. Συνένωση Μη Ομόλογων Άκρων

- Τα δύο άκρα που έχουν κοπεί συμπλησιάζουν από μία ομάδα εξειδικευμένων ενζύμων και ενώνονται με συρραφή του DNA.
- Κύριος τρόπος για επιδιόρθωση των δίκλωνων εντομών σε κύτταρα θηλαστικών κατά τη φάση G1 – δεν υπάρχουν οι αδερφές χρωματίδες.
- «Γρήγορος και χονδροειδής» μηχανισμός
- Είναι επιρρεπής σε σφάλματα (χάνονται νουκλεοτίδια στο σημείο της επιδιόρθωσης)

2. Ομόλογος Ανασυνδυασμός

- Ανταλλαγή γενετικών πληροφοριών μεταξύ ενός ζεύγους 2 ομόλογων μορίων DNA, δηλαδή 2 διπλών ελίκων DNA που έχουν πανομοιότυπη ή παρεμφερή αλληλουχία νουκλεοτιδίων.

Που χρησιμοποιείται:

- Στη επιδιόρθωση
- Δημιουργία γενετικής ποικιλότητας κατά τη μείωση

2. Ομόλογος Ανασυνδυασμός

1. Ξεκινά όταν η διπλή έλικα σπάσει λίγο μετά την αντιγραφή ενός τμήματος DNA.
2. Μία νουκλεάση δημιουργεί μονόκλωνες άκρες «τρώγοντας» προς τα πίσω έναν από τους συμπληρωματικούς κλώνους του DNA.
3. Με τη βοήθεια εξειδικευμένων ενζύμων, ένας από αυτούς τους δύο μονούς κλώνους εισβάλλει στο ομόλογο δίκλωνο DNA, δημιουργώντας ζεύγη βάσεων με το συμπληρωματικό κλώνο.

Αν αυτή η δειγματοληπτική ένωση οδηγήσει σε εκτεταμένη σύζευξη βάσεων, θα δημιουργηθεί ένα σημείο διακλάδωσης όπου οι 2 κλώνοι DNA, ένας από κάθε ζεύγος διασταυρώνονται.

2. Ομόλογος Ανασυνδυασμός

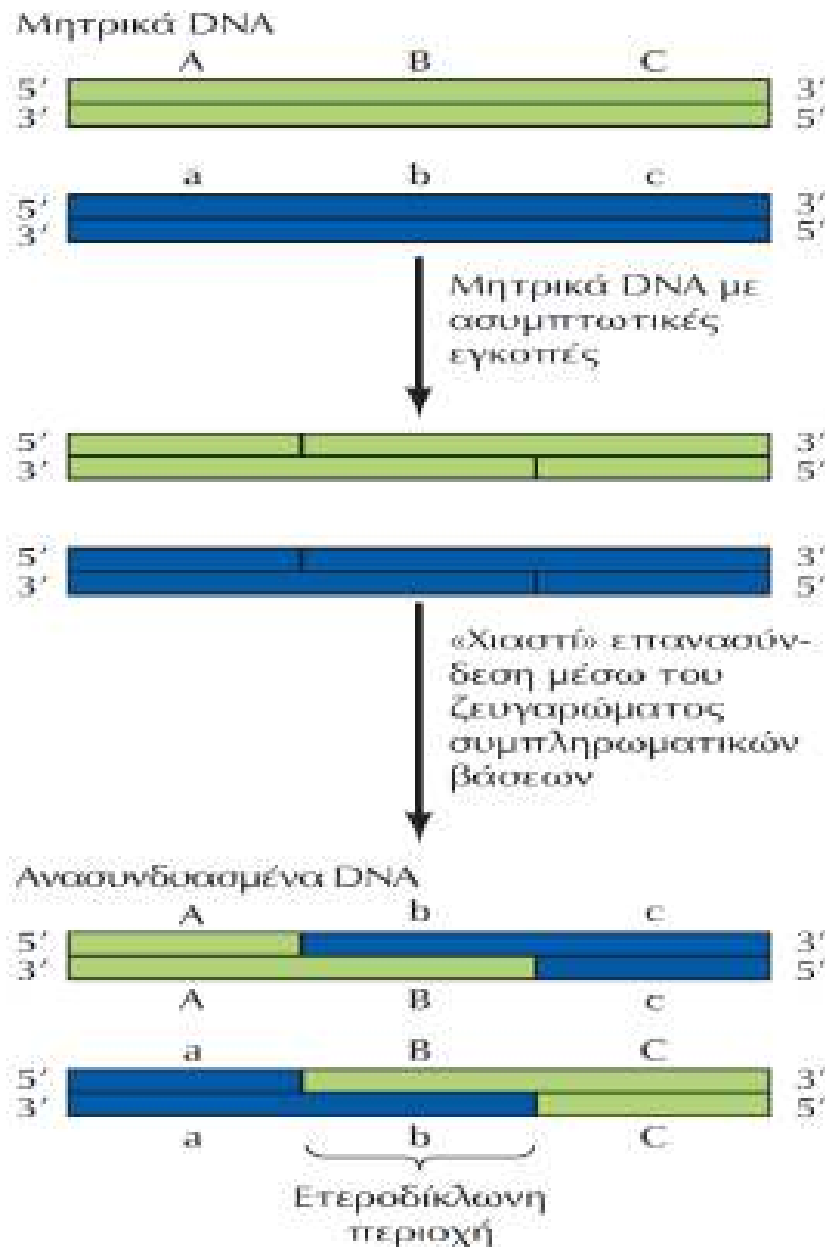
4. Ο εισβάλλον κλώνος επιμηκύνεται από επιδιορθωτική DNA πολυμεράση, η οποία χρησιμοποιεί το συμπληρωματικό κλώνο ως εκμαγείο.
5. Το σημείο διακλάδωσης «μεταναστεύει» καθώς τα ζεύγη των βάσεων που συγκρατούν τους δύο κλώνους σπάζουν και δημιουργούνται καινούρια.

Ομόλογος Ανασυνδυασμός

6. Η επιδιόρθωση ολοκληρώνεται με σύνθεση επιπλέον DNA, ακολουθούμενη από σύνδεση του DNA.

Το τελικό αποτέλεσμα είναι δύο ακέραια δίκλιωνα DNA, όπου οι γενικές πληροφορίες από το ένα χρησιμοποιήθηκαν ως εκμαγείο για την επιδιόρθωση του άλλου.

Ομόλογος Ανασυνδυασμός

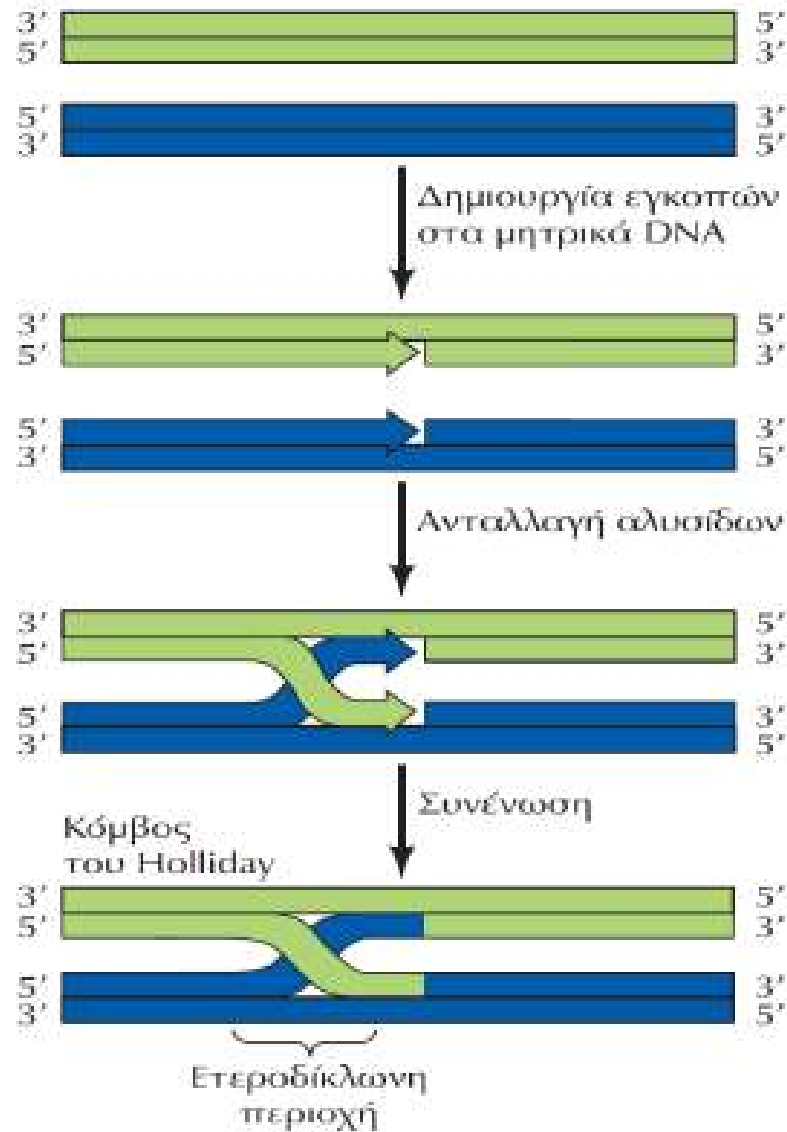


ΕΙΚΟΝΑ 6.29 Ομόλογος ανασυνδυασμός με ζευγάρωμα συμπληρωματικών βάσεων. Αρχικά, δημιουργούνται ταυτόσημες ασυμπτωτικές εγκοπές στα δύο μητρικά μόρια DNA. Κατόπιν, η μονόκλωνη περιοχή κάθε χρωμοσώματος ζευγαρώνει με τη συμπληρωματική της μονόκλωνη περιοχή του άλλου χρωμοσώματος. Έτσι δημιουργείται μια ετεροδίκλωνη περιοχή (δηλαδή μια περιοχή στην οποία οι δύο αλυσίδες του DNA προέρχονται από διαφορετικά μητρικά μόρια), ενώ παράλληλα ανταλλάσσονται τμήματα των ευπλεκόμενων μορίων.

Ομόλογος Ανασυνδυασμός κατά τη Μείωση



Εικόνα 6-29. Ο ομόλογος ανασυνδυασμός αρχίζει με μια δίκλωνη εγκόπη σ' ένα χρωμόσωμα. Στη συνέχεια ένα ένζυμο που πέπτει το DNA δημιουργεί προεξέχοντα 3' άκρα τα οποία βρίσκουν την ομόλογη περιοχή ενός δεύτερου χρωμοσώματος. Το «κοινό» μόριο που σχηματίζεται τελικά διαχωρίζεται με επιλεκτικές εντομές στους δύο κλώνους: έτσι παράγονται δύο χρωμοσώματα που έχουν επιχιαστεί.

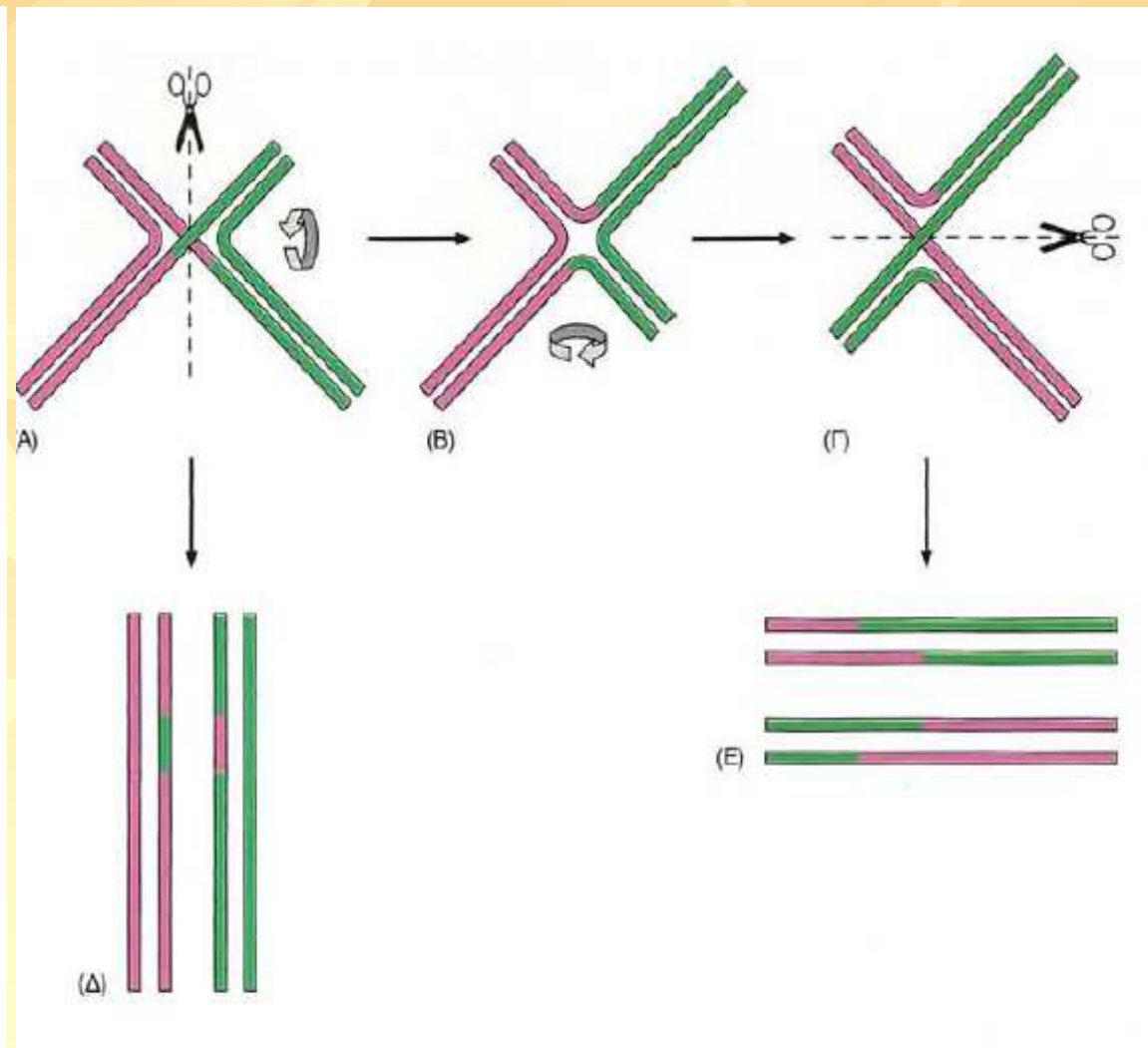


Το μοντέλο του Holliday

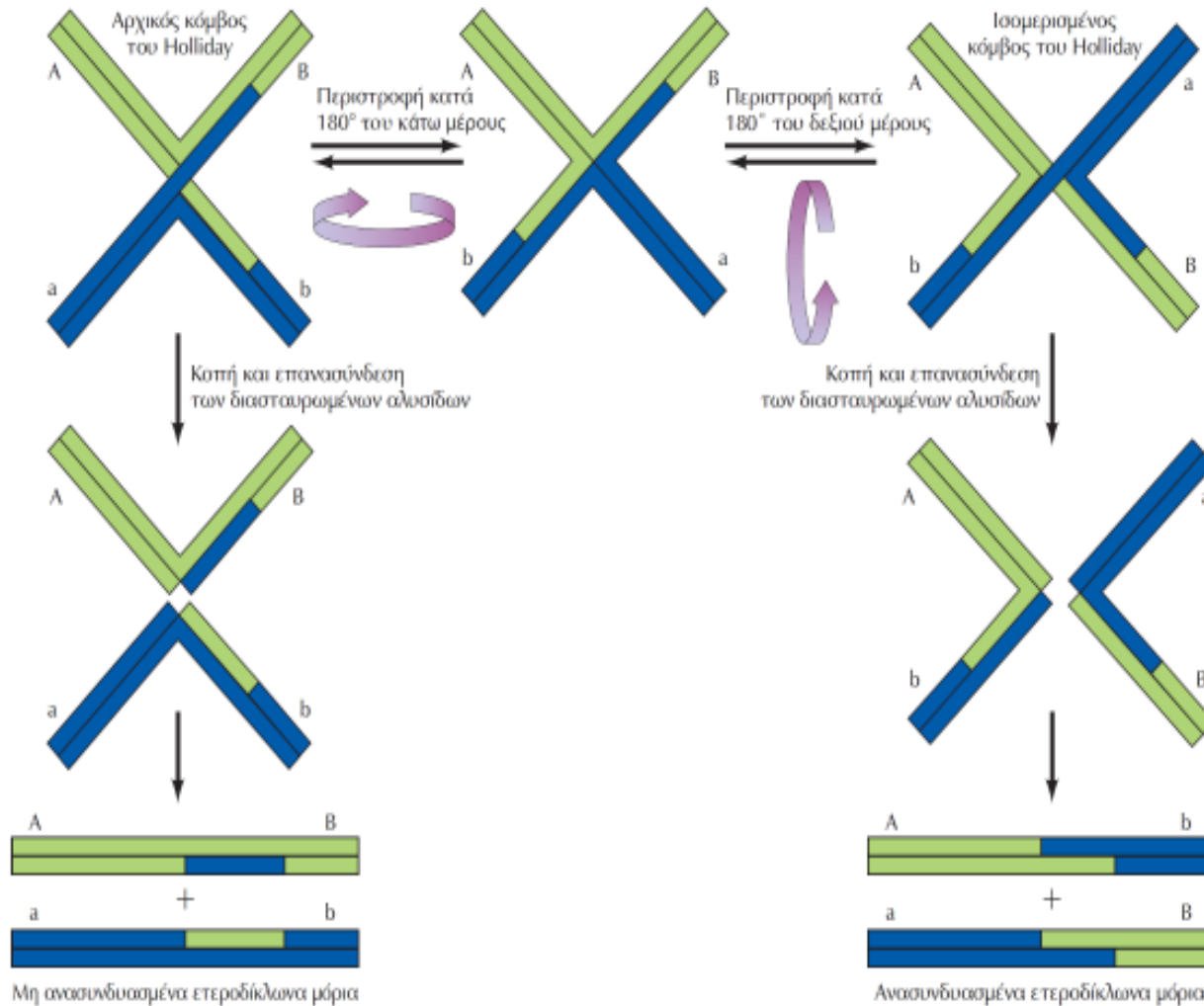
ΕΙΚΟΝΑ 6.30 Το μοντέλο του Holliday για τον ομόλογο ανασυνδυασμό. Αρχικά, δημιουργείται μια μονόκλωνη εγκοπή στην ίδια θέση σε καθένα από τα μητρικά μόρια. Ακολούθως, τα δύο μόρια ανταλλάσσουν τις αλυσίδες με την εγκοπή. Στη συνέχεια, οι δύο εγκοπές κλείνουν με τη δράση της DNA λιγάσης και σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο μόριο, ο κόμβος του Holliday, στο οποίο διασταυρώνονται οι δύο αλυσίδες που ανταλλάχθηκαν.

Σύνδεση Holliday

Εικόνα 6-30. Η περιστροφή μιας συμβολής Holliday επιτρέπει να συμβεί ομόλογος ανασυνδυασμός. Στο βήμα Α έχει σχηματιστεί μια δομή ανταλλαγής διασταυρούμενων κλώνων (βλ. Εικόνα 6-29). (Α) Αν δεν συνέβαινε περιστροφή (επίσης αποκαλείται και ισομερείωση), το κόψιμο των δύο διασταυρούμενων κλώνων θα τερμάτιζε την ανταλλαγή, οπότε δεν θα συνέβαινε γενετικός ανασυνδυασμός (Δ). Μετά από περιστροφή (βήματα Β και Γ), το κόψιμο των δύο διασταυρούμενων κλώνων δημιουργεί δύο μόρια DNA τα οποία ανταλλάξει τμήματα του DNA (Ε). Στους κλώνους DNA της εικόνας όλη η δομή έχει περιστραφεί για να δώσει τη δομή ανταλλαγής διασταυρούμενων κλώνων που παρουσιάζεται στο Γ. Για να σχηματιστεί η δομή Β, οι κλώνοι που βρίσκονται στην αριστερή πλευρά του Α παραμένουν ακίνητοι, ενώ οι κλώνοι της δεξιάς πλευράς περιστρέφονται κατά την κατεύθυνση που υποδηλώνεται στο σχήμα. Αντιστοίχως από την περιστροφή των κλώνων στο κάτω μέρος της δομής Β προκύπτει η δομή Γ. Ωστόσο, στην πραγματικότητα, για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα αρκεί απλώς να περιστραφούν οι περιοχές που βρίσκονται ακριβώς δίπλα από τον επιχiasμό.



Σύνδεση Holliday



ΕΙΚΟΝΑ 6.32 Ισομερισμός και λύση των κόμβων του Holliday. Οι κόμβοι του Holliday λύνονται με κοπή και επανασύνδεση των διασταυρωμένων αλυσίδων. Όταν διασταυρώνονται μεταξύ τους οι αλυσίδες που είχαν υποστεί τις εγκοπές στην αρχή της διαδικασίας του ανασυνδυασμού, προκύπτουν ετεροδίκλινα μόρια τα οποία δεν εμφανίζουν ανασυνδυασμό των γενετικών δεικτών που βρίσκονται εκατέρωθεν της ετεροδίκλινης περιοχής. Ωστόσο, με δύο περιστροφές παράγεται ένα ισομερές στο οποίο διασταυρώνονται οι μητρικές αλυσίδες που δεν υπέστησαν αρχικά εγκοπές. Στην περίπτωση αυτή, από την κοπή και επανασύνδεση των διασταυρωμένων αλυσίδων προκύπτουν ανασυνδυασμένα ετεροδίκλινα μόρια.

Πίνακας 15.1 Μερικά παραδείγματα φυσικών μεταλλάξεων ανθρώπινων κυττάρων με ελαττωματική αντιγραφή ή επιδιόρθωση DNA

Ασθένεια και τρόπος κληρονομής	Συμπτώματα	Λειτουργίες που επηρεάζονται	Χρωμοσωμική θέση ¹ και αριθμός OMIM
Μελαγχρωματική ξηροδερμία (XP, Xeroderma Pigmentosum) – αυτοσωμικό υποτελές	Ευαισθησία στο φως, δημιουργία φακίδων και όγκων στο δέρμα, μπορεί να οδηγήσει σε πρόωμο θάνατο λόγω των κακοήθων όγκων.	Επιδιόρθωση του DNA που έχει υποστεί βλάβες από ακτινοβολία UV ή χημικές ουσίες.	9q34.1 – 278700
Αταξία-τελαγγειεκτασία (AT, Ataxia-Telangiectasia) – αυτοσωμικό υποτελές	Ελαττωματικός μυϊκός συντονισμός, τάση για μολύνσεις του αναπνευστικού, μεγάλο ποσοστό των πασχόντων εμφανίζουν σταδιακή μυϊκή ατροφία στη δεύτερη ή στην τρίτη δεκαετία της ζωής τους, ιδιαίτερη υπερευαισθησία στην ιονίζουσα ακτινοβολία, προδιάθεση για καρκίνο, υψηλή συχνότητα χρωμοσωμικών ρήξεων που οδηγούν σε μετατοπίσεις και αναστροφές.	Επιδιορθωτική αντιγραφή του DNA.	11q22.3 – 208900

Πίνακας 15.1 Μερικά παραδείγματα φυσικών μεταλλάξεων ανθρώπινων κυττάρων με ελαττωματική αντιγραφή ή επιδιόρθωση DNA

Ασθένεια και τρόπος κληρονομιάς	Συμπτώματα	Λειτουργίες που επηρεάζονται	Χρωμοσωμική θέση ¹ και αριθμός OMIM
Αναιμία Fanconi (AF, Fanconi Anemia) – αυτοσωμικό υποτελής	Απλαστική αναιμία ² , αλλαγές στο χρωματισμό του δέρματος, δυσπλασίες της καρδιάς, των νεφρών και των άκρων, λευχαιμία που μπορεί να αποβεί θανατηφόρα, αναπαραγωγικές ανωμαλίες στους άντρες, αυθόρμητες χρωμοσωμικές ρήξεις.	Επιδιορθωτική αντιγραφή του DNA. Διμερή πυριμιδινών που επάγονται από ακτινοβολία UV και άλλες χημικές αλλοιώσεις δεν επιδιορθώνονται. Πιστεύεται ότι τα άτομα που πάσχουν από την ασθένεια έχουν ανωμαλίες που σχετίζονται με μια επιδιορθωτική εξονουκλεάση, με την DNA λιγάση και με τη μεταφορά των ενζύμων επιδιόρθωσης DNA.	16p24.3 – 227650
Σύνδρομο Bloom (BS, Bloom Syndrome) – αυτοσωμικό υποτελής	Προγεννητική και μεταγεννητική καθυστέρηση της ανάπτυξης, φωτοευαίσθητο δέρμα, προδιάθεση σε κακοήθειες ασθένειες, χρωμοσωμική αστάθεια, συχνά εμφανίζεται σακχαρώδης διαβήτης στη δεύτερη ή στην τρίτη δεκαετία της ζωής.	Επιμήκυνση των αλυσίδων του DNA κατά την αντιγραφή. Το γονίδιο που πιθανολογείται πως είναι υπεύθυνο για την ασθένεια είναι ομόλογο προς αυτό της ελικάσης Q της <i>E. coli</i> .	15p26.1 – 210900

Πίνακας 15.1 Μερικά παραδείγματα φυσικών μεταλλάξεων ανθρώπινων κυττάρων με ελαττωματική αντιγραφή ή επιδιόρθωση DNA

Ασθένεια και τρόπος κληρονομής	Συμπτώματα	Λειτουργίες που επηρεάζονται	Χρωμοσωμική θέση [†] και αριθμός OMIM
Σύνδρομο Cockayne (CS, Cockayne Syndrome) – αυτοσομικό υποτελής	Νανισμός, προγήρια (πρόωρη γεροντική εμφάνιση), οπτική ατροφία, κόφωση, ευαισθησία στο ηλιακό φως, νοητική υστέρηση, δυσανάλογα μακριά άκρα, στρεβλοποδία, πρόιμος θάνατος.	Δεν είναι γνωστό το ακριβές ελάττωμα, πιστεύεται όμως ότι αφορά τη συνδεόμενη με τη μεταγραφή επιδιόρθωση (transcription-coupled repair), έναν τύπο επιδιόρθωσης που ενεργοποιείται όταν κατά τη μεταγραφή η RNA πολυμεράση II συναντά βλάβες στο DNA.	5 – 216400
Οικογενής μη πολυποδιασικός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC, Hereditary Non-polyposis Colon Cancer) – αυτοσομικό επικρατές	Κληρονομούμενη προδιάθεση σε καρκίνο του ορθού που δε σχηματίζει πολύποδες.	Εμφανίζονται ελαττώματα στην επιδιόρθωση αταίριαστού ζεύγους σε φορείς του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου ενός γονιδίου, όταν συμβεί σωματική μεταλλαγή και στο δεύτερο, άγριου τύπου, αλληλόμορφό τους. Η ασθένεια προκύπτει όταν μεταλλαχθούν και τα δύο αλληλόμορφα κάποιου από τα τέσσερα γονίδια <i>hMSH2</i> , <i>hMLH1</i> , <i>hPMS1</i> και <i>hPMS2</i> , τα οποία είναι γνωστά γονίδια-μεταλλάκτες.	22p22-p21 – 114500

[†] Αν υπάρχουν πολλές ομάδες συμπληρωματικότητας, δίνεται η θέση όπου εντοπίζεται συνήθως το ελάττωμα.

[‡] Τα άτομα με απλαστική ανααιμία παράγουν ελάχιστα ή και καθόλου ερυθρά αιμοσφαίρια.

Βιβλιογραφία

- Alberts et.al. Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας – Κεφάλαιο 6
- Cooper GM και Hausman RE, Το κύτταρο, Τόμος 1, Κεφάλαιο 6



Ευχαριστώ