

ΣΤΟΧΟΣ

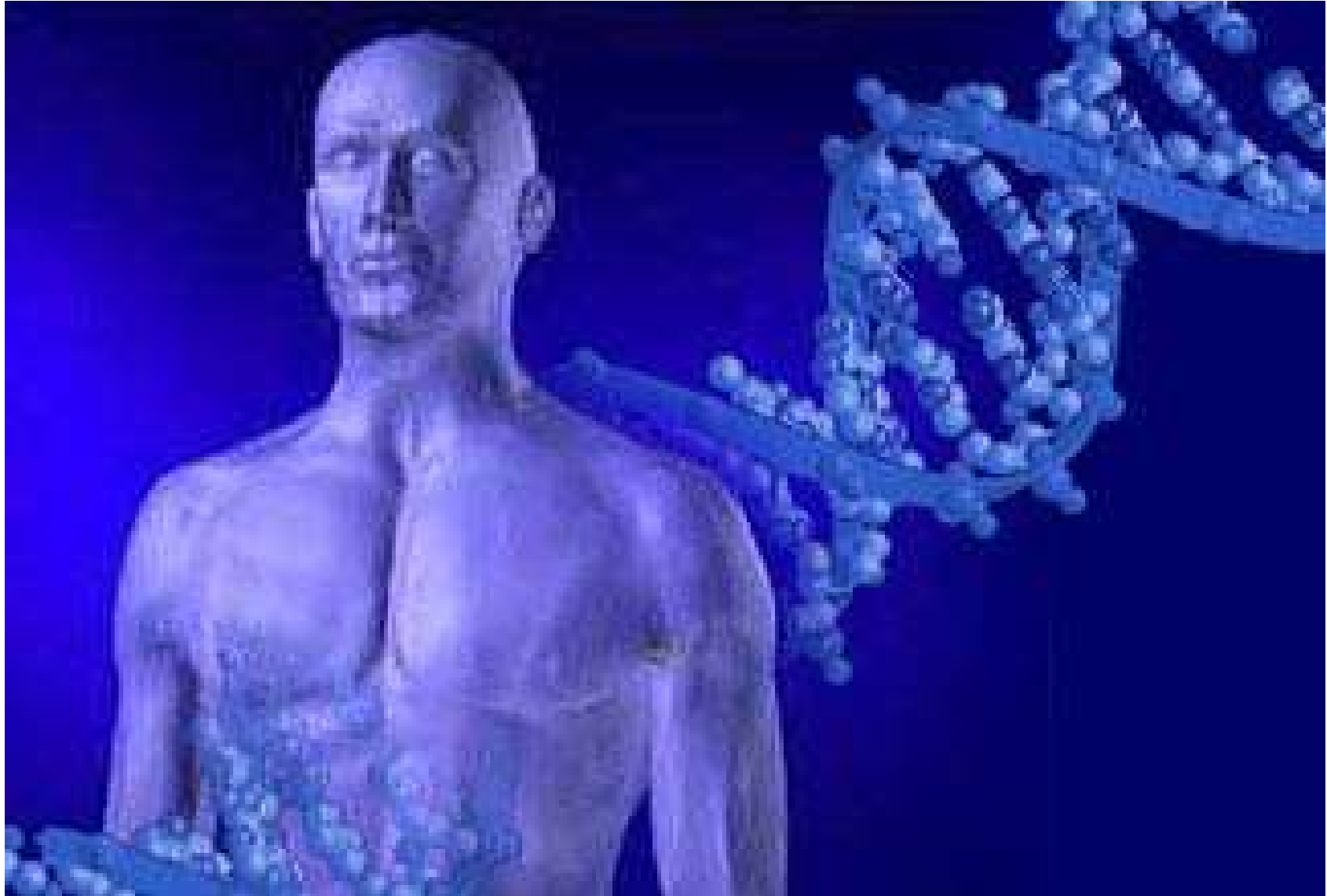
Πώς επιτυγχάνεται η γενετική σταθερότητα;

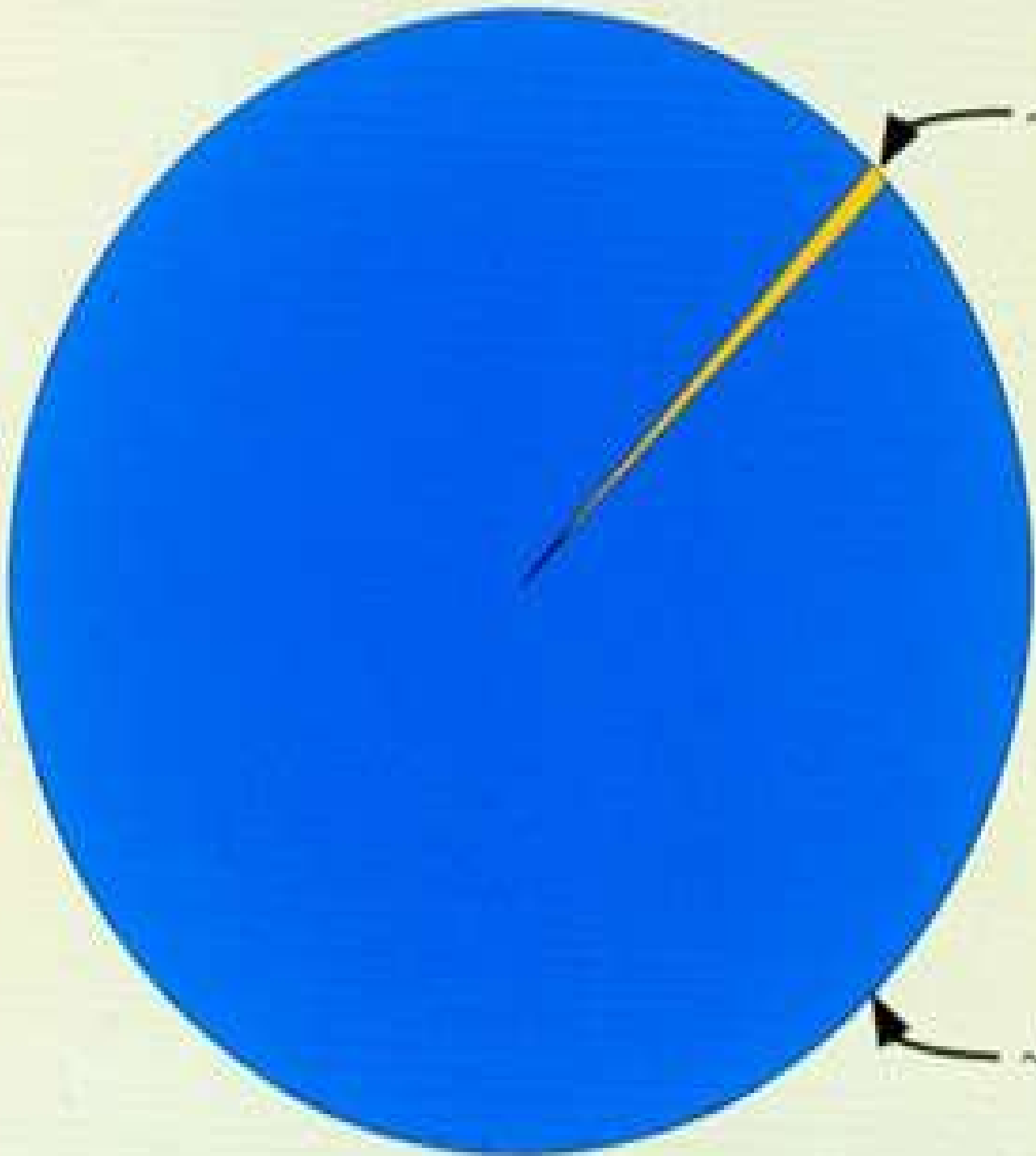
Πώς δημιουργούνται (ή αποφεύγεται η δημιουργία) μεταλλάξεων;

**Ποια η επίπτωση των μεταλλάξεων για το κύτταρο, το είδος,
τον έμβιο κόσμο;**

Τι καλούμε μετάλλαξη;

Πόσο διαφέρει το γονιδίωμα μεταξύ των ανθρώπων;





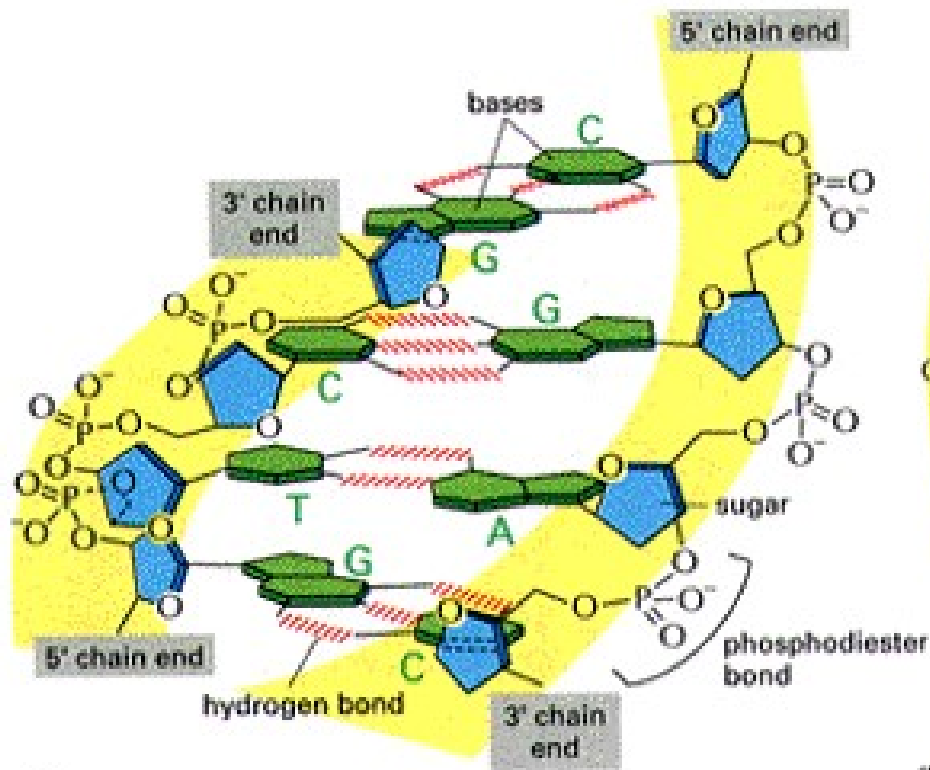
-0.1% different

-99.9% same

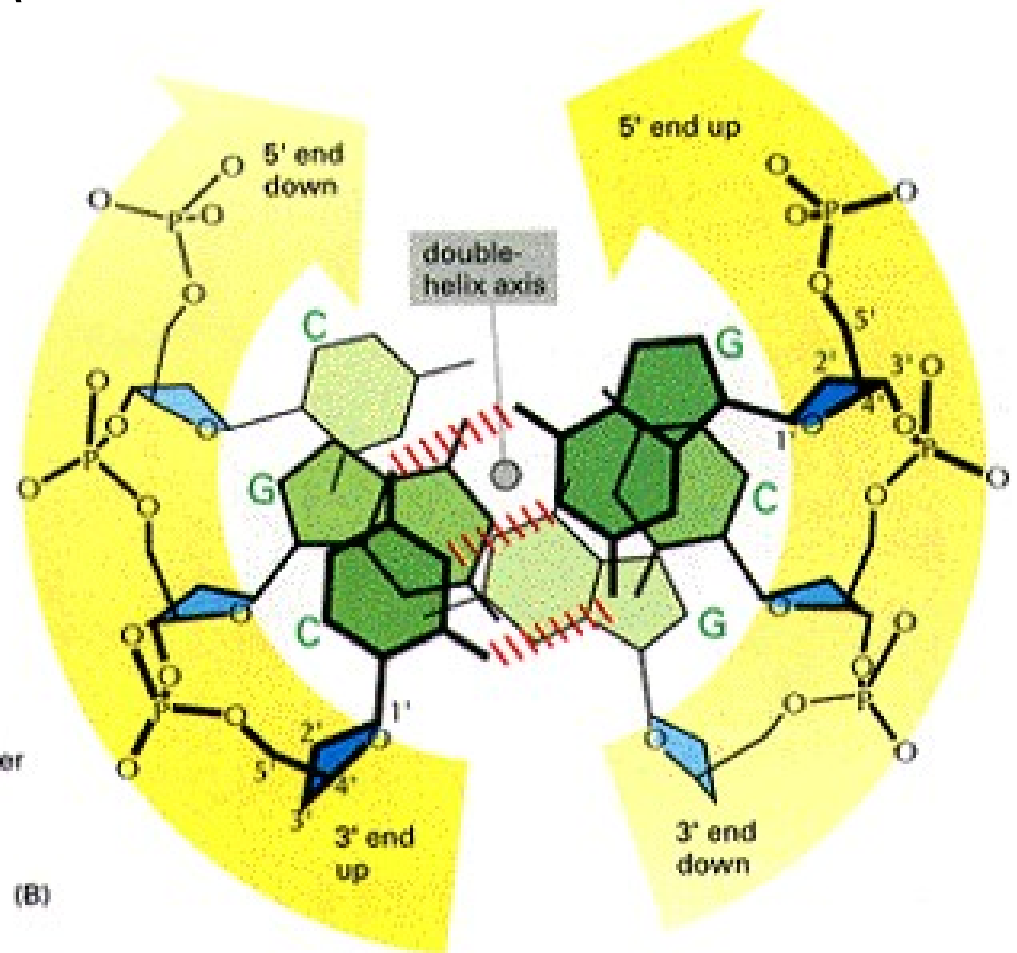


Είναι το DNA γενικά σταθερό μόριο;

Η δομή του DNA



(A)



(B)

Χαρακτηριστικά που προσδίδουν σταθερότητα στο DNA

Δομή διπλής έλικας (υδρόφοβες βάσεις στο εσωτερικό)

Δεσοξυριβόζη

Stacking βάσεων

ηλεκτροστατική άπωση

Δεσμοί υδρογόνου ανάμεσα στις βάσεις

**Υφίσταται το DNA αλλαγές κατά τη ζωή ενός κυττάρου;
Από ποιους παράγοντες;
Σε τι οδηγούν;**

Υφίσταται το DNA αλλαγές κατά τη ζωή ενός κυττάρου;

30,000 αλλοιώσεις κάθε μέρα!!!!

Απώλεια βάσεων (αποπουρίνωση)

τροποποίηση βάσεων (απαμίνωση, μεθυλίωση)

Αταίριαστες βάσεις (πχ από λάθη στην αντιγραφή)

Θραύσεις

Παραμόρφωση διπλής έλικας

Από ποιους παράγοντες;

Ενδογενείς

λάθη κατά την αντιγραφή

φυσιολογικά προϊόντα μεταβολισμού

θερμική διάσπαση

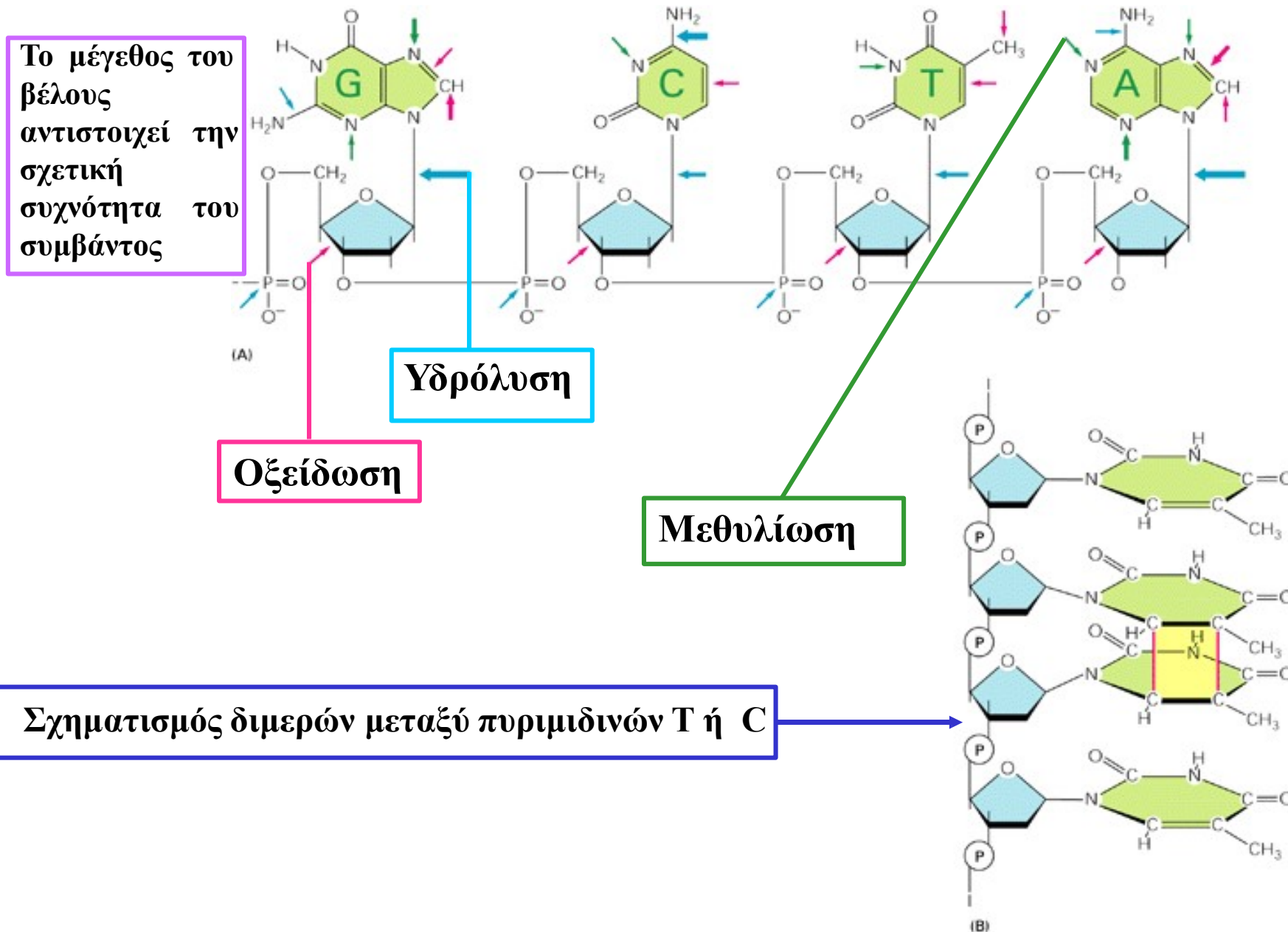
ταυτομερισμός

Εξωγενείς

Ακτινοβολίες

Χημικά

Λάθη από φυσικές τροποποιήσεις βάσεων, που προέρχονται από:



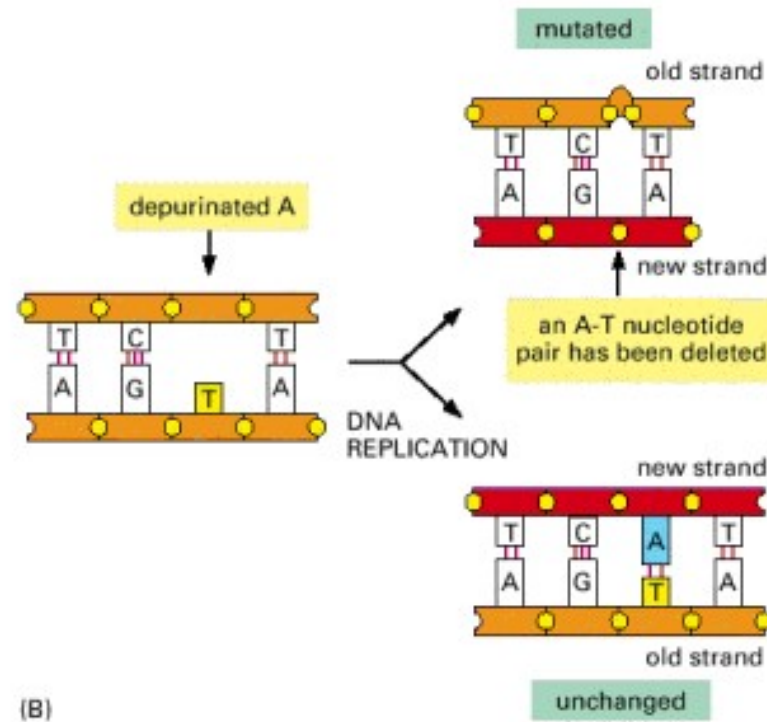
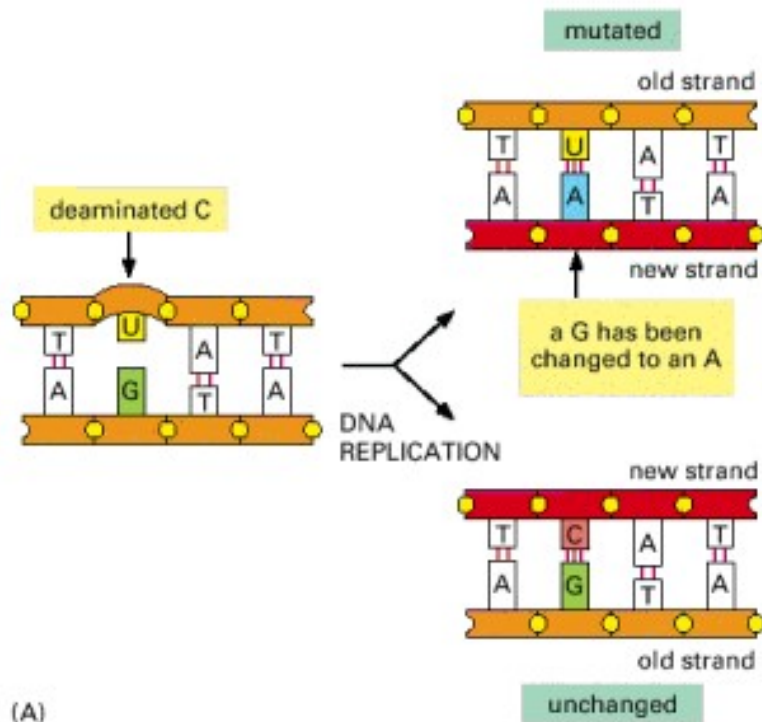
Σε τι οδηγούν;

σε πρωτογενείς αλλοιώσεις

είναι τυχαίες

εάν δεν επιδιορθωθούν θα οδηγήσουν σε μετάλλαξη

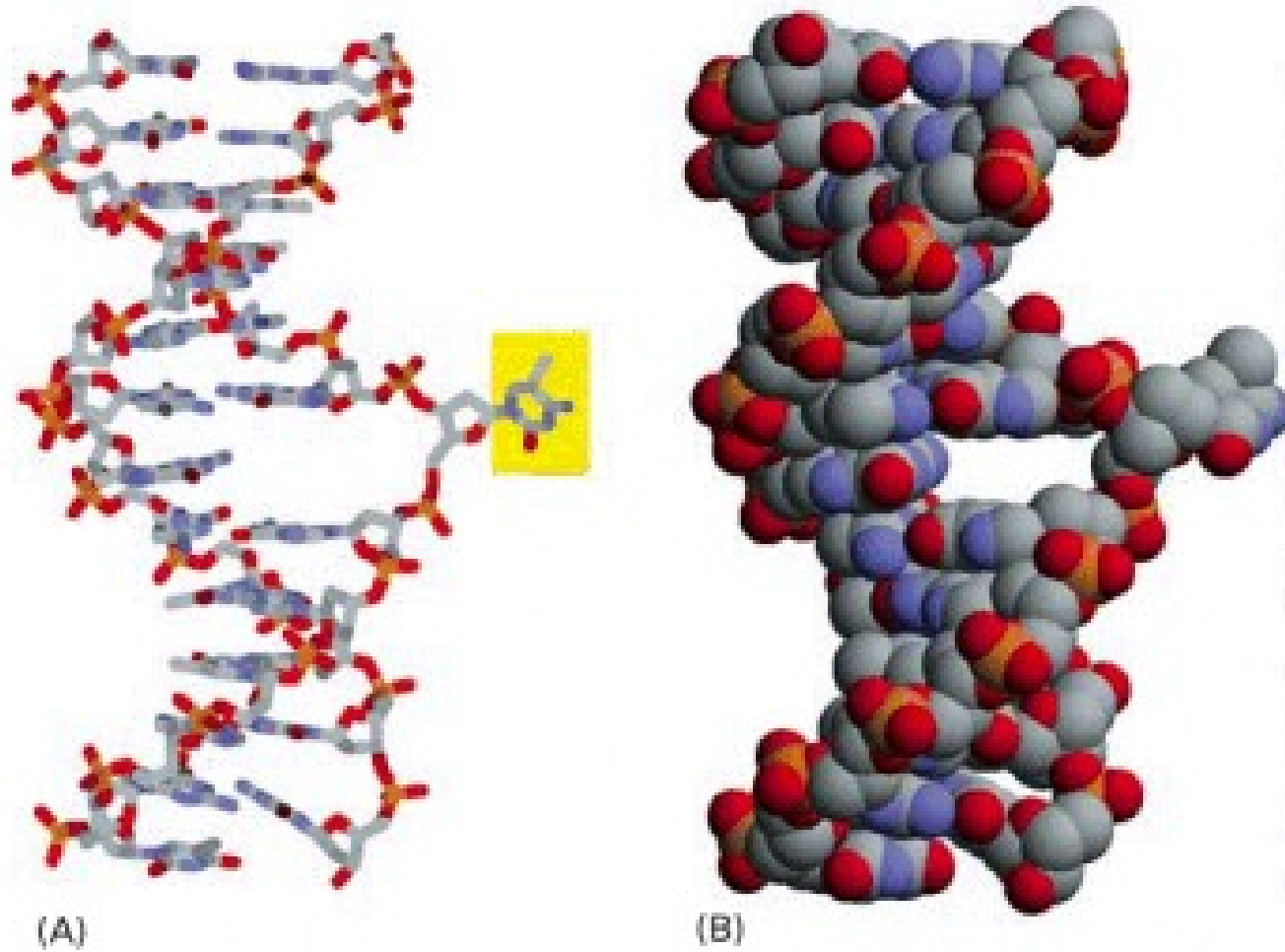
Πρωτογενείς αλλοιώσεις της δομής του DNA \Rightarrow ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ



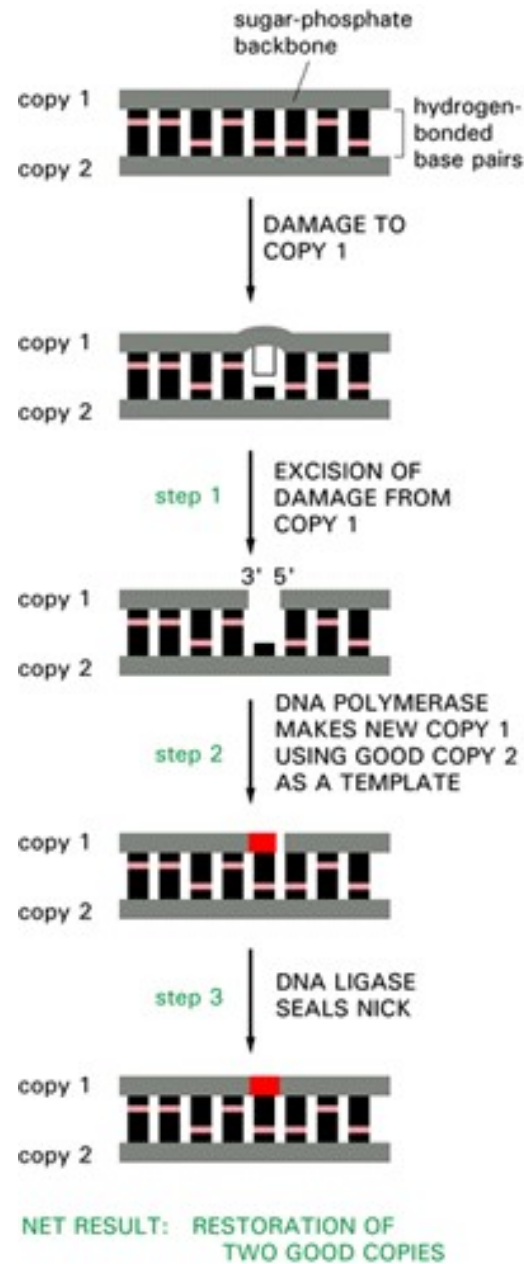
Μηχανισμοί επιδιόρθωσης

Πάνω από **130** πρωτεΐνες του ανθρώπου
συμμετέχουν στην επιδιόρθωση βλαβών στο DNA

Συνεχής ΣΑΡΩΣΗ του γονιδιώματος από τις πρωτεΐνες φρουρούς
Εντοπισμός αλλαγής σχήματος στον χώρο



Επιδιόρθωση του DNA: Τα τρία κοινά στάδια



Εκτομή

Επιδιόρθωση

Κλείσιμο

Πρωτογενείς αλλοιώσεις που διαφεύγουν των μηχανισμών επιδιόρθωσης εγκαθίσταται ως μόνιμες μεταλλάξεις

Φυσιολογικά σε χαμηλή συχνότητα (10-20 αλλαγές/γαμετικό κύτταρο/έτος, $1/10^9$ νουκλεοτίδια ανά διαίρεση)

Η συχνότητα αυξάνεται όταν οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί υπολειπούνται

Ποιες οι επιπτώσεις συσσώρευσης μεταλλάξεων

-στα σωματικά κύτταρα

-στα γαμετικά κύτταρα



Μελαχρωματική Ξηροδερμία



Συχνότητα	Τρόπος κληρονόμησης	Χρόνος επιβίωσης (έτη)	Παθολογικός φαινότυπος
<1/1000000 Ιαπωνία 1/40000	Υπολειπόμενη αυτοσωμική	Εξαρτάται Αρχή συμπτωμάτων από 2 ετών	Κακόηθες μελάνωμα, καρκίνοι του επιθηλίου. Κακοήθεις όγκοι εγκεφάλου, πνευμόνων, στομάχου, λευχαιμίες κ.α

Cocayne Syndrome

Συχνότητα	Τρόπος κληρονόμησης	Χρόνος επιβίωσης έτη	Παθολογικός φαινότυπος
<1/100000	Υπολειπόμενη αυτοσωμική	20	Λεπτά μαλλιά, καχεξία, καταρράκτης, κόφωση, αποικοδόμηση νευρώνων



Cockayne syndrome sufferers have multi-systemic disorders due to a defect in the ability of cells to repair DNA that is being transcribed. [Photograph by D. Atherton. Reproduced from Lehmann, A.R. (1995) Trends Biochem. Sci. 20, 402-405, with permission.]

WERNER SYNDROME



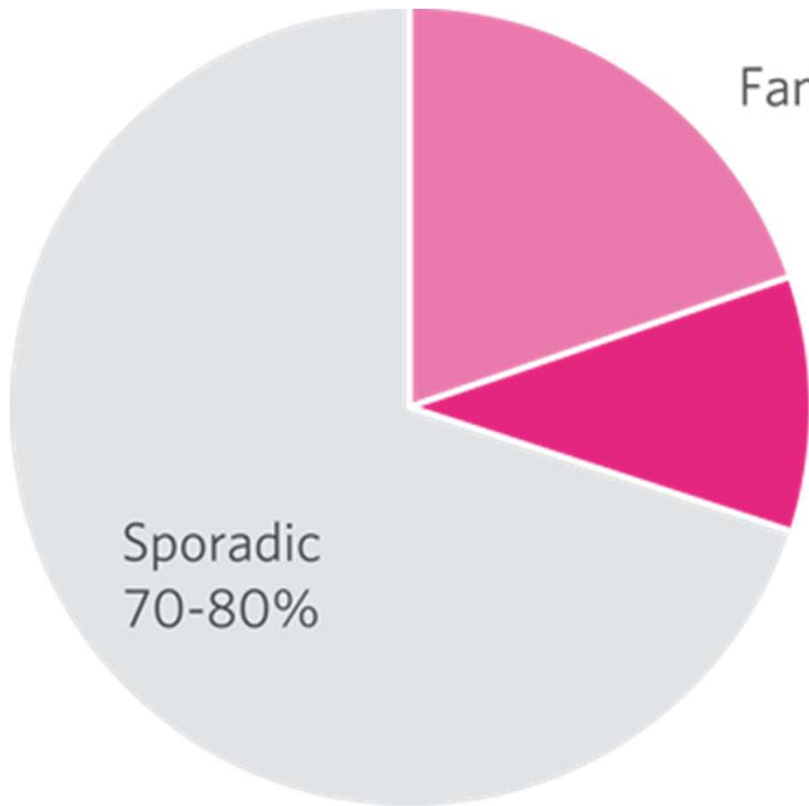
WS patient age 15 yrs



WS patient age 48 yrs

Συχνότητα	Τρόπος κληρονόμησης	Χρόνος επιβίωσης (έτη)	Παθολογικός φαινότυπος
< 1/100000	Υπολειπόμενη αυτοσωμική	50	Αλωπεκία, οστεοπόρωση, κακοήθειες, αρτηριοσκληρόνωση, διαβήτης, κ αταρράκτης, δερματική ατροφία, άσπρισμα μαλλιών

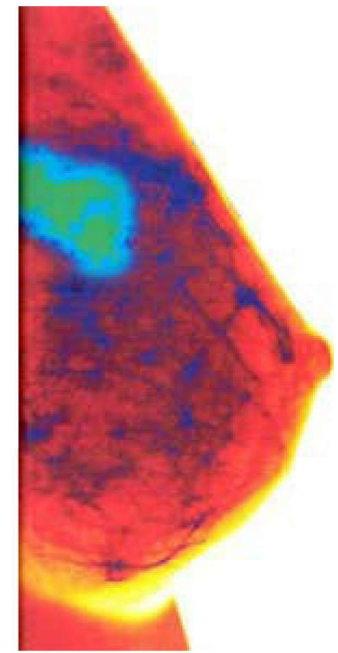
Causes of Breast Cancer



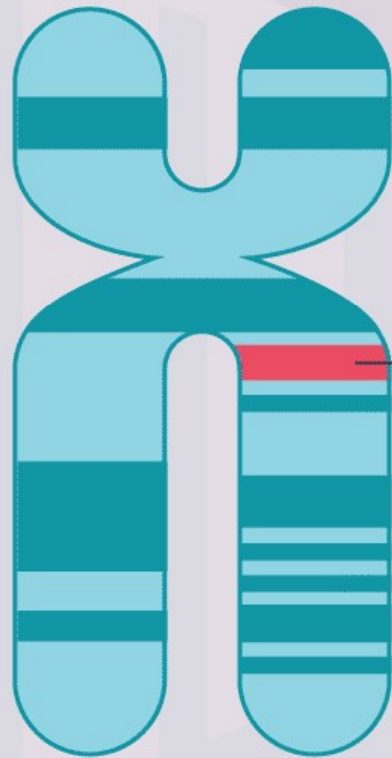
Familial, 15-20%

Hereditary, 5-10%

BRCA1 and BRCA2 are the most common causes of hereditary breast and hereditary ovarian cancer



Where Are Your BRCA Genes?



BRCA 1

Chromosome 17



BRCA 2

Chromosome 13

Mutations in Cancer Susceptibility Genes

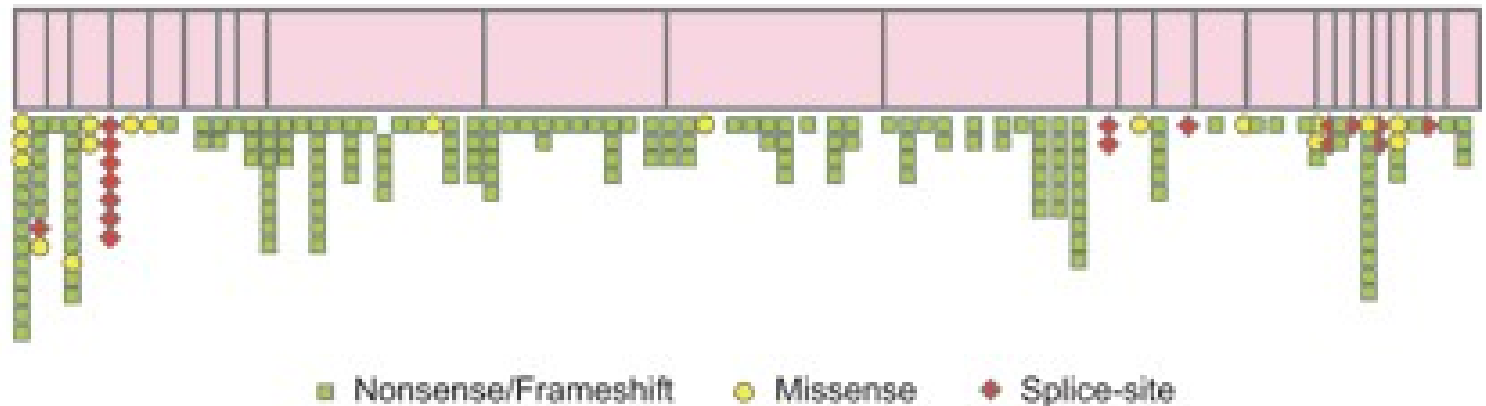
BRCA2

- On chromosome 13
- Autosomal dominant transmission
- Protein has role in genomic stability
- ~300 different mutations reported



BRCA1

- On chromosome 17
- Autosomal dominant transmission
- Protein has role in genomic stability
- ~500 different mutations reported



NAME	PHENOTYPE	ENZYME OR PROCESS AFFECTED
MSH2, 3, 6, MLH1, PMS2	colon cancer (HNPCC)	mismatch repair
Xeroderma pigmentosum (XP) groups A–G	skin cancer, cellular UV sensitivity, neurological abnormalities	nucleotide excision-repair
XP variant	cellular UV sensitivity	translesion synthesis by DNA polymerase δ
Ataxia–telangiectasia (AT)	leukemia, lymphoma, cellular γ-ray sensitivity, genome instability	ATM protein, a protein kinase activated by double-strand breaks
BRCA-2	breast and ovarian cancer	repair by homologous recombination
Werner syndrome	premature aging, cancer at several sites, genome instability	accessory 3'-exonuclease and DNA helicase
Bloom syndrome	cancer at several sites, stunted growth, genome instability	accessory DNA helicase for replication
Fanconi anemia groups A–G	congenital abnormalities, leukemia, genome instability	DNA interstrand cross-link repair
46 BR patient	hypersensitivity to DNA-damaging agents, genome instability	DNA ligase I

Κληρονομούμενα σύνδρομα με βλάβες σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης