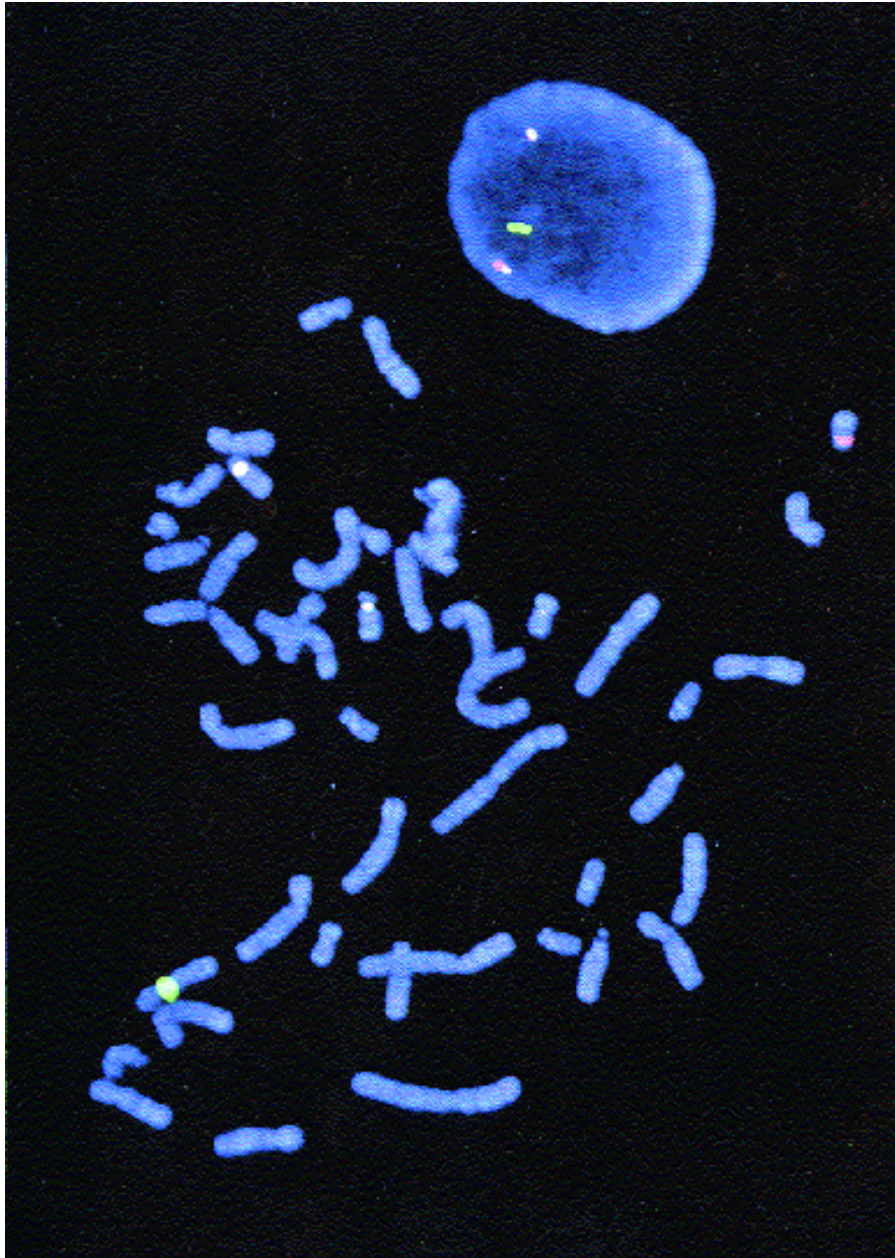


# Μεταλλάξεις



Ανάλυση χρωμοσωμάτων με τη μέθοδο FISH.

κεφάλαιο

6



## 6. Μεταλλάξεις

Το γενετικό υλικό μπορεί να υποστεί αλλαγές με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Το γεγονός αυτό δεν προκαλεί έκπληξη. Σκεφθείτε με πόσους τρόπους μπορεί να αλλάξουν οι λέξεις που υπάρχουν σ' αυτή τη σελίδα. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, που ονομάζονται **μεταλλάξεις**, δημιουργούν συνήθως ένα διαφορετικό φαινότυπο, χωρίς όμως αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Αυτό εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο η αλλαγή επιδρά στο γονιδιακό προϊόν, δηλαδή στην πρωτεΐνη.

Οι γενετιστές κατατάσσουν τις μεταλλάξεις σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Τις **γονιδιακές** και τις **χρωμοσωμικές**. Ο τυπικός αυτός διαχωρισμός σχετίζεται με την έκταση της αλλαγής. Αν αυτή αφορά μικρό αριθμό βάσεων, στις οποίες συμβαίνει αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη, τότε ονομάζεται γονιδιακή μετάλλαξη. Αν αφορά αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος, ονομάζεται χρωμοσωμική ανωμαλία.

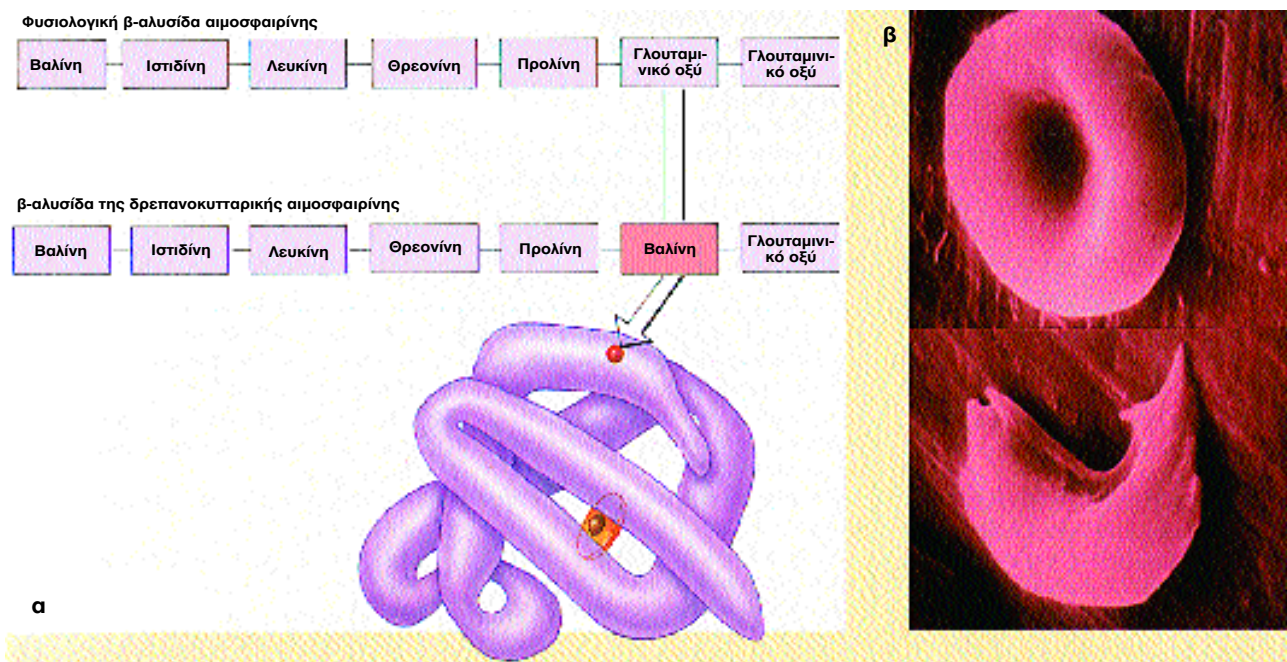
Οι μεταλλάξεις ευθύνονται για τη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό, για πολλές κληρονομικές ασθένειες, καθώς και για πολλές περιπτώσεις καρκίνου. Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε γεννητικό ή σωματικό κύτταρο. Μόνο οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων, εν τούτοις, μπορεί να μεταβιβαστούν από τη μια γενιά στην επόμενη και γι' αυτό είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία κληρονομικών ασθενειών. Αυτό όμως δε σημαίνει ότι οι σωματικές μεταλλάξεις είναι λιγότερο σημαντικές για

την υγεία. Στην πραγματικότητα αποτελούν την πλειονότητα των μεταλλάξεων, δεδομένου ότι ένας ενήλικος οργανισμός αποτελείται από  $10^{13}$  περίπου κύτταρα.

### Η μελέτη της δρεπανοκυταρικής αναιμίας αποειλήι σταθμό στη κατανόηση των μηχανισμών δημιουργίας των μεταλλάξεων

Η πρώτη γενετική ασθένεια που βρέθηκε ότι είναι αποτέλεσμα συγκεκριμένης γονιδιακής μετάλλαξης ήταν η **δρεπανοκυταρική αναιμία**. Η ασθένεια οφείλει την ονομασία της στο χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα που παίρνουν σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου τα ερυθροκύτταρα των ατόμων που πάσχουν. Τα δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία. Το 1949, ο Linus Pauling και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι η αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων, HbA, που αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, δύο α και δύο β, διέφερε στα φυσιολογικά άτομα σε σχέση με εκείνα που έπασχαν από δρεπανοκυταρική αναιμία. Η διαφορά εντοπίζεται στο έκτο αμινοξύ της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη. Η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται ως HbS. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα μίας γονιδιακής μετάλλαξης

**Εικόνα 6.1.** Η δρεπανοκυταρική αναιμία δημιουργείται από μια μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τη β πολυπεπτιδική αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης. α. Στο μοντέλο του μορίου της αιμοσφαιρίνης φαίνεται η ακριβής θέση της μετάλλαξης β. Φυσιολογικό ερυθροκύτταρο, επάνω και δρεπανοειδές ερυθροκύτταρο, κάτω.



στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ. Στο μόριο του DNA δηλαδή, αλλάζει μια βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο GAG, που κωδικοποιεί το γλουταμινικό, αντικαθίσταται από το GTG, που κωδικοποιεί τη βαλίνη. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, τα οποία παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα (Εικόνα 6.1).

Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο που συμβολίζεται με β<sup>s</sup>. Κατά συνέπεια παράγουν μόνο HbS, και καθόλου HbA. Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς), που έχουν ένα φυσιολογικό β γονίδιο και ένα μεταλλαγμένο, είναι κλινικά φυσιολογικά. Στα άτομα αυτά συμβαίνει δρεπάνωση μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο άνω των 3.000 m.

## Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων

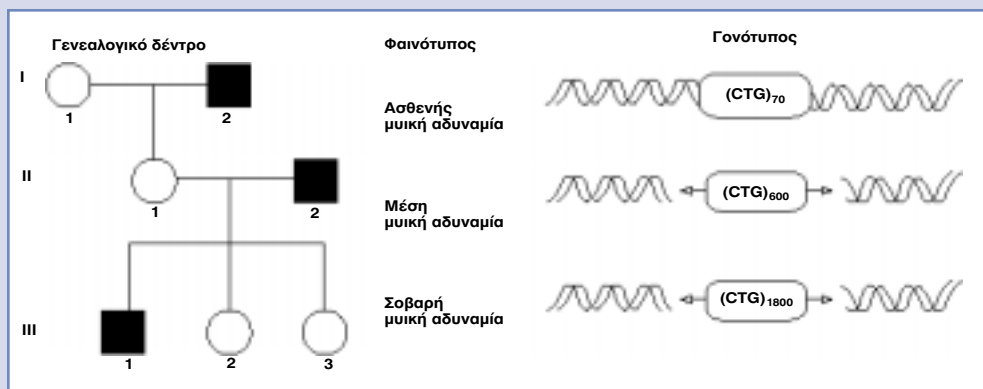
Το παράδειγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας δείχνει ότι μία ασθένεια μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αντικατάστασης μίας μόνο από τα δισεκατομμύρια βάσεων DNA! Αλλαγές αυτού του τύπου ονομάζονται **σημειακές μεταλλάξεις**, και μπορεί να έχουν ποικίλα αποτελέσματα στην πρωτεΐνη που παράγεται από το αντίστοιχο γονίδιο (Εικόνα 6.2). Στην περίπτωση που η διαφορετική τριπλέτα που προέκυψε κωδικοποιεί το ίδιο αμινοξύ (συνώνυμο κωδικόνιο) δεν αλλάζει η ακολουθία αμινοξέων στην παραγόμενη πρωτεΐνη.

Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις μια σημειακή μετάλλαξη δημιουργεί μια τριπλέτα που κωδικοποιεί ένα

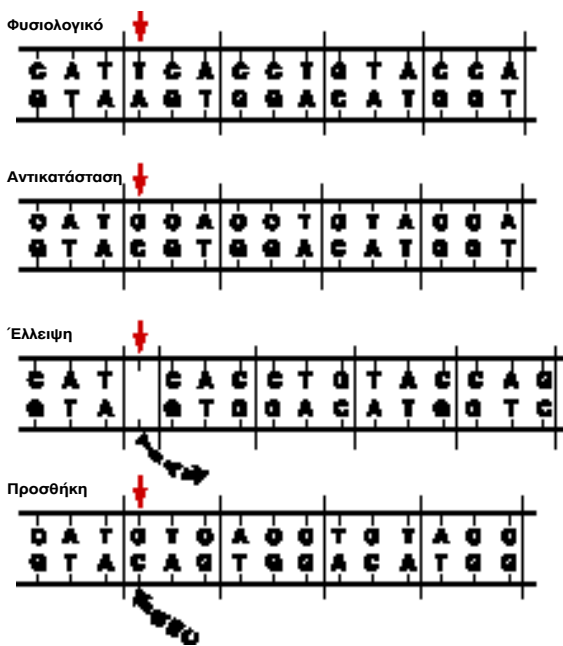
### Όταν το γονίδιο «μεγαλώνει» από γενιά σε γενιά

Ενας τύπος μετάλλαξης που ανακαλύφθηκε πρόσφατα είναι η τρινουκλεοτιδική επέκταση, κατά την οποία αυξάνεται ο αριθμός των επαναλήψεων μίας συγκεκριμένης τριπλέτας νουκλεοτιδίων από γενιά σε γενιά. Η τρινουκλεοτιδική επέκταση είναι το αίτιο της μυοτονικής δυστροφίας, μιας αυτοσωμικής επικρατούς μορφής μυϊκής δυστροφίας η οποία εμφανίζεται με σοβαρότερα συμπτώματα από τη μια γενιά στην επόμενη. Για παράδειγμα, ο παππούς μπορεί να εμφανίζει μόνο ήπια αδυναμία στα χέρια. Η κόρη μπορεί να έχει μέτρια αδυναμία σε χέρια και πόδια. Τα παιδιά της, εάν κληρονομήσουν το γονίδιο, μπορεί να εμφανίζουν σοβαρή μυϊκή αδυναμία. Για πολλά χρόνια η αιτιολογία αυτού του φαινομένου ήταν άγνωστη. Εντούτοις, μόλις προσδιορίστηκε η αλληλουχία του γονιδίου, αποκαλύφθηκε ότι η επιδείνωση των συμπτωμάτων οφείλεται στην αύξηση του μεγέθους του γονιδίου. Το γονίδιο που δημιουργεί την ασθένεια βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και εμφανίζει πολλές επαναλήψεις της τριπλέτας CTG. Ένα φυσιολογικό άτομο έχει 5 έως 37 επαναλήψεις της τριπλέτας, ενώ ένα άτομο που πάσχει εμφανίζει από 50 έως και χιλιάδες επαναλήψεις.

Το σύνδρομο εύθραυστου X είναι η δεύτερη σε συχνότητα, μετά το σύνδρομο Down, αιτία διανοητικής καθυστέρησης που σχετίζεται με γενετική ανωμαλία. Η ονομασία του οφείλεται στην θραύση, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, μικρού τμήματος του χρωμοσώματος X στους πάσχοντες. Ανάλυση του DNA έδειξε ότι το σύνδρομο του εύθραυστου X οφείλεται στο μεγάλο αριθμό επαναλήψεων της τριπλέτας CGG στην αλληλουχία βάσεων του DNA σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο (EMR1) του χρωμοσώματος X. Τα φυσιολογικά άτομα έχουν κατά μέσο όρο 30 επαναλήψεις της συγκεκριμένης τριπλέτας. Οι επαναλήψεις της τριπλέτας CGG στα άτομα που πάσχουν ξεκινούν από 200 και ξεπερνούν σε μερικές περιπτώσεις τις 1.300. Τα άτομα που πάσχουν έχουν κληρονομήσει το γονίδιο σε «λανθάνουσα μορφή», δηλαδή από άτομα που δεν πάσχουν αλλά φέρουν 50-200 επαναλήψεις της τριπλέτας CGG στο γονίδιο (προμετάλλαξη). Ο αριθμός των επαναλήψεων της τριπλέτας σε οικογένειες που φέρουν τη μετάλλαξη σε λανθάνουσα μορφή αυξάνεται από γενιά σε γενιά.







Εικόνα 6.2. Οι κύριες κατηγορίες γονιδιακών μεταλλάξεων. Στην έλλειψη και την προσθήκη αλλάζει το πλαίσιο ανάγνωσης.

διαφορετικό αμινοξύ και κατά συνέπεια μια αλλαγμένη πρωτεΐνη. Εάν το διαφορετικό αμινοξύ βρίσκεται στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου ή κοντά σε αυτό, τότε η ενεργότητά του, δηλαδή η ικανότητα κατάλυσης αντιδράσεων, μπορεί να ελαττωθεί ή και να μηδενισθεί. Επίσης, σε άλλα είδη πρωτεϊνών η μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή της δομής τους και συνεπώς και της λειτουργίας τους, όπως στην περίπτωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Σε ελάχιστες περιπτώσεις μια σημειακή μετάλλαξη μπορεί να μετατρέψει ένα κωδικόνιο, που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ, σε ένα κωδικόνιο λήξης, με αποτέλεσμα τον τερματισμό της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις καταστρέφεται η λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.

Ένας άλλος σημαντικός τύπος γονιδιακών μεταλλάξεων περιλαμβάνει **προσθήκη ή έλλειψη βάσεων** (Εικόνα 6.2). Αλλαγές στον αριθμό των βάσεων έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταλλαγμένων φαινοτύπων. Η προσθήκη ή η έλλειψη διαδοχικών βάσεων σε οποιοδήποτε αριθμό πολλαπλάσιο του τρία δημιουργεί, αντίστοιχα, προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα, που μπορεί να αλλάξει τη λειτουργικότητά της. Αν όμως ο αριθμός των βάσεων είναι διαφορετικός του τρία ή πολλαπλασίων του, τότε διαταράσσεται το πλαίσιο ανάγνωσης των τριπλετών. Συνεπώς η αλληλουχία των αμινοξέων δεν εμφανίζει πλέον πολλές ομοιότητες με την αρχική. Μια τέτοιου τύπου μετάλλαξη σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί ένα ένζυμο συνήθως οδηγεί σε απώλεια της ενεργότητάς του.

### Σκεφθείτε

Τι θα δημιουργήσει μεγαλύτερο πρόβλημα στον οργανισμό: Η έλλειψη μιας βάσης, ή τριών συνεχόμενων βάσεων;

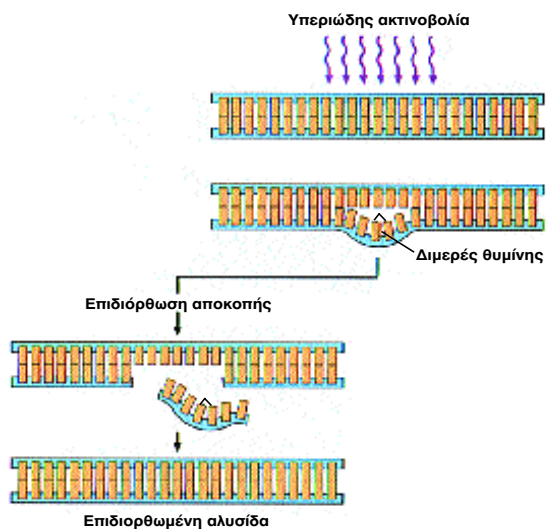
### Οι μεταλλάξεις δεν είναι πάντοτε βλαβερές

Μολονότι οι περισσότερες μεταλλάξεις οδηγούν σε αποτέλεσμα που δεν είναι ευνοϊκό για τον οργανισμό, μερικές από αυτές εμφανίζουν πλεονεκτήματα. Χωρίς τις μεταλλάξεις η γενετική ποικιλότητα θα περιοριζόταν αρκετά και η εξέλιξη, όπως τη γνωρίζουμε σήμερα, δε θα είχε συμβεί.

Οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις θεωρούνται επιβλαβείς, επειδή έχουν σοβαρή επίπτωση στον οργανισμό. Πολλές όμως δεν είναι επιβλαβείς και χαρακτηρίζονται ως ουδέτερες. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή ενός μόνο αμινοξέως μπορεί να έχουν ελάχιστη επίδραση στη στερεοδιάταξη και στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης. Οι αλλαγές που συμβαίνουν σ' ένα γονίδιο και δεν οδηγούν σε αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων της δημιουργούμενης πρωτεΐνης, λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα, ονομάζονται **σιωπηλές μεταλλάξεις**. Αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων παρατηρούνται όχι μόνο σε περιοχές του DNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες αλλά και στις υπόλοιπες περιοχές του, οι οποίες αποτελούν και το 95% του γενετικού μας υλικού. Η συχνότητα των αλλαγών σε περιοχές του DNA, εκτός των γονιδίων, είναι δεκαπλάσια σε σχέση με εκείνη που παρουσιάζεται μέσα στα γονίδια. Η διαφορά αυτή δεν πρέπει να προκαλεί έκπληξη γιατί οι κωδικοποιούσες περιοχές βρίσκονται υπό αυστηρή εξελικτική πίεση, και έτσι η συχνότητα μεταλλάξεων σε αυτές τις περιοχές κατά τη διάρκεια της εξέλιξης είναι χαμηλή.

### Ακτινοβολία και μεταλλάξεις

Ο ανθρώπινος πληθυσμός εκτίθεται με πολλούς τρόπους σε ακτινοβολίες π.χ. για ιατρικούς σκοπούς (ακτινοσκόπησεις, ακτινοθεραπεία) ή για επαγγελματικούς λόγους (ερευνητικά ή πυρηνικά εργαστήρια). Επίσης εκτίθεται στην κοσμική ακτινοβολία, που φθάνει στη γη από το διάστημα, και στην ακτινοβολία που εκπέμπουν τα ραδιενεργά κοιτάσματα. Κατά περιόδους εκτίθεται σε μεγάλα ποσά ακτινοβολίας που εκλύονται σε δοκιμές ατομικών βομβών και πυρηνικά ατυχήματα.



Εικόνα 6.3. Ένας από τους μηχανισμούς επιδιορθωσης του DNA (επιδιορθωση αποκοπής). Ένα διμερές πυριμιδινών καθώς και οι λίγες βάσεις που βρίσκονται κοντά του απομακρύνονται από τα επιδιορθωτικά ένζυμα και αντικαθίστανται.

## Ποιοι παράγοντες προκαλούν μεταλλάξεις

Οι μεταλλάξεις που εμφανίζονται αιφνίδια μέσα στον πληθυσμό ονομάζονται **αυτόματες** και θεωρείται ότι προέρχονται από λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά τη διαίρεση των χρωμοσωμάτων. Όλες οι μεταλλάξεις δε δημιουργούνται αυτόματα. Πολλοί τύποι μεταλλάξεων μπορεί να προκληθούν από παράγοντες του περιβάλλοντος, που ονομάζονται **μεταλλαξογόνοι**. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται διάφορες χημικές ουσίες καθώς και διάφοροι τύποι ιονιζουσών ακτινοβολιών, όπως η Χ και η γ-ακτινοβολία, καθώς και η κοσμική και η υπεριώδης ακτινοβολία.

Μερικές από τις χημικές ουσίες που έχουν μεταλλαξογόνο δράση είναι η φορμαλδεύδη, ορισμένες χρωστι-

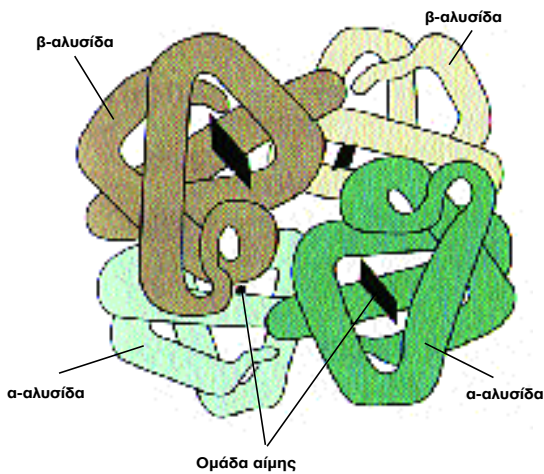
κές, αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες ακόμα και η καφεΐνη. Πολλές από αυτές τις ουσίες βρίσκονται σε γεωργικά, βιομηχανικά και φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται ευρύτατα. Πώς λοιπόν ένα κύτταρο μπορεί να διατηρήσει σταθερή μια αλληλουχία βάσεων απαραίτητη για τη ζωή υπερπηδώντας αυτές τις βλάβες που δημιουργούνται από τους διάφορους μεταλλαξογόνους παράγοντες; Η απάντηση είναι ότι τα κύτταρα περιέχουν πάρα πολλά ένζυμα, που αναγνωρίζουν την βλάβη και επιδιορθώνουν το DNA (Εικόνα 6.3). Θα μπορούσαμε λοιπόν να παρομοιάσουμε το κύτταρο με ένα αυτοκίνητο, το οποίο ενώ βρίσκεται διαρκώς σε κίνηση διαθέτει μια ομάδα μηχανικών, που επιδιορθώνει όλες τις βλάβες του, αμέσως μόλις προκύψουν και έτσι το αυτοκίνητο δε σταματά να λειτουργεί φυσιολογικά. Περισσότερο από 99.9 % των λαθών της αντιγραφής του DNA επιδιορθώνονται με αυτό τον τρόπο.

## Μεγάλος αριθμός ασθενειών στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων

Στη συνέχεια, αναφέρονται μερικές συχνά εμφανιζόμενες ασθένειες του ανθρώπου, που οφείλονται σε μεταλλάξεις. Οι περισσότερες δεν είναι αποτέλεσμα ενός μόνο τύπου μετάλλαξης. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα σημειακών μεταλλάξεων, ελλείψεων ή προσθηκών διαφορετικού αριθμού βάσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων ανάμεσα σε άτομα που πάσχουν από την ίδια ασθένεια.

### Η πιο αποτροπιαστική στιγμή στην ιστορία της ανθρωπότητας συνεισφέρει στην επιστημονική έρευνα

Η έκρηξη της ατομικής βόμβας στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι στο τέλος του δεύτερου παγκόσμιου πολέμου, στις 6 και 9 Αυγούστου 1945, έδωσε τη δυνατότητα μελέτης της μεταλλαξογόνου δράσης της ακτινοβολίας. Η έκρηξη αυτή, που σκότωσε 200.000 ανθρώπους σε δευτερόλεπτα, άφησε τα σημάδια της και στις επόμενες γενιές με τη μορφή καρκίνου ή μεταλλάξεων. Η συχνότητα εμφάνισης λευχαιμίας (καρκίνος του αίματος) αυξήθηκε στον πληθυσμό ύστερα από 10 χρόνια, ενώ η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου των πνευμόνων ύστερα από 20 χρόνια. Η αύξηση αυτή είναι πιθανά το αποτέλεσμα δράσης της ακτινοβολίας, η οποία αυξάνει τη συχνότητα δημιουργίας μεταλλάξεων στα σωματικά κυττάρα. Οι τελευταίες μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση των μορφών καρκίνου που αναφέρθηκαν. Επιπλέον οι ερευνητές υπολόγισαν την αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων σε κάποια γονίδια των κυττάρων του αίματος. Θα χρειαστεί να γίνει μελέτη και σε επόμενες γενιές, για να βρεθεί η επίδραση των υπολειπόμενων μεταλλάξεων, που δημιουργούνται από τη ραδιενεργό ακτινοβολία, εφόσον άτομα φορείς για την ίδια μετάλλαξη θα γεννήσουν παιδιά, κάποια από τα οποία θα είναι ομόζυγα και θα εκφράζουν το φαινότυπο.



Εικόνα 6.4. Το μόριο της αιμοσφαιρίνης, HbA, του ανθρώπου. Αποτελείται από δύο β και δύο α πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Στο εσωτερικό του μορίου βρίσκονται τέσσερις ομάδες αίμης.

### Γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου περιέχουν κυρίως μια πρωτεΐνη, την αιμοσφαιρίνη. Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης, που έχει σφαιρικό σχήμα στο χώρο, αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, ανά δύο όμοιες, καθεμιά από τις οποίες περιέχει μια ομάδα αίμης (Εικόνα 6.4). Οι αιμοσφαιρίνες του ενήλικου ατόμου διαφέρουν από τις αντίστοιχες του εμβρύου. Η κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την εμβρυϊκή ηλικία είναι η αιμοσφαιρίνη F (HbF) με σύσταση  $\alpha_2\gamma_2$ , δηλαδή αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και από δύο γ. Κατά την ενήλικη ζωή η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι η HbA με σύσταση  $\alpha_2\beta_2$ , ενώ ανιχνεύονται και μικρές ποσότητες μιας άλλης αιμοσφαιρίνης, της HbA<sub>2</sub>, με σύσταση  $\alpha_2\delta_2$ . Τα ενήλικα άτομα επίσης συνθέτουν πολύ μικρή ποσότητα (λιγότερο από 1%) της HbF.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες των αιμοσφαιρινών εμφανίζουν πολλές μεταλλάξεις, που δημιουργούν τις αιμοσφαιρινοπάθειες. Στο γονίδιο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β έχουν βρεθεί περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις. Εάν μια μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα σημαντικά για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης, όπως αυτά που βρίσκονται κοντά στην περιοχή πρόσδεσης της αίμης, τότε δημιουργείται σοβαρό πρόβλημα για τον οργανισμό. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που περνούν σχεδόν απαρατήρητες ή που δημιουργούν μόνον ήπια αναιμία. Τέτοιες είναι οι μεταλλάξεις που αφορούν περιοχή της αλυσίδας που δεν είναι σημαντική για τη λειτουργία του μορίου.

Μια από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες είναι η

θαλασσαιμία, που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση είτε των α είτε των β αλυσίδων και οδηγεί αντίστοιχα σε α- ή β-θαλασσαιμία. Η **β-θαλασσαιμία** χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια. Προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων όπως σημειακές μεταλλάξεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων. Τα συμπτώματα της ασθένειας διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα μεταξύ διαφόρων ατόμων και σχετίζονται με το είδος της μετάλλαξης που τα προκαλεί. Τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από σοβαρή αναιμία (παντελής έλλειψη πολυπεπτιδικής αλυσίδας β, συνεπώς και HbA) έως λιγότερο σοβαρή αναιμία (ελάττωση σύνθεσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας β, συνεπώς σύνθεση HbA σε πολύ μικρή ποσότητα).

Τα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία εμφανίζουν σοβαρή αναιμία. Η αντιμετώπιση γίνεται με συχνές μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες όμως σταδιακά δημιουργούν πρόβλημα λόγω της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή (αποσιδήρωση). Στα ομόζυγα άτομα παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις αύξηση της HbF, η οποία υποκαθιστά μερικώς τη λειτουργία της HbA. Τα ετερόζυγα άτομα φορείς- εμφανίζουν ήπια αναιμία και αυξημένη σύνθεση HbA<sub>2</sub>, η οποία αποτελεί διαγνωστικό δείκτη. Η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Συνεπώς, όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της ασθένειας, ο κίνδυνος εμφάνισης της β-θαλασσαιμίας στους απογόνους τους είναι 25%.

Η συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία και β-θαλασσαιμία είναι αυξημένη σε περιοχές όπως οι χώρες της Μεσογείου, της Δυτικής και Ανατολικής Αφρικής και της Ν. Α. Ασίας, όπου εμφανιζόταν ελονοσία. Η αυξημένη συχνότητα οφείλεται στην ανθεκτικότητα των φορέων στην προσβολή από το πρωτόζωο που προκαλεί την ελονοσία, επειδή τα ερυθροκύτταρά τους δεν ευνοούν τον πολλαπλασιασμό του. Συνεπώς, η προστασία που προσδίδει η μετάλλαξη ως προς την ελονοσία αποτελεί ένα πλεονέκτημα, που τους παρέχει αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης και δυνατότητα αναπαραγωγής.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν την α- πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι διπλά δηλαδή υπάρχουν δύο γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα. Η **α-θαλασσαιμία** είναι αποτέλεσμα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, ελλείψεων ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την πολυπεπτιδική αλυσίδα α. Εφόσον σε κάθε άτομο υπάρχουν συνολικά τέσσερα γονίδια α, ελλείψεις μπορεί να δημιουργηθούν σε ένα, δύο, τρία, ή και στα τέσσερα από αυτά τα γονίδια. Όσο περισσότερα γονίδια α λείπουν τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας. Η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, επειδή η πολυπεπτιδική αλυσίδα α αποτελεί συστατικό όλων των αιμοσφαιρινών.

## Μειωμένες σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα δημιουργούν τις διαταραχές του μεταβολισμού

Οι μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο ακολουθούν ορισμένα στάδια, καθένα από τα οποία ελέγχεται από κάποιο ένζυμο. Έχουν περιγραφεί περίπου 200 διαταραχές του μεταβολισμού, οι οποίες αφορούν κυρίως τη λειτουργικότητα ενζύμων. Η δημιουργία μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν κάποια από αυτά τα ένζυμα προκαλεί διάφορες κληρονομικές ασθένειες όπως η φαινυλκετονουρία και ο αλφισμός, οι οποίες κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας.

### Ταξίδι στο χρόνο

Το **1956** οι Levan και Tjio βρίσκουν ότι τα διπλοειδή κύτταρα στον άνθρωπο περιέχουν 46 χρωμοσώματα.

Το **1956** οι Hamerton και Ford βρίσκουν ότι οι γαμέτες στον άνθρωπο περιέχουν 23 χρωμοσώματα.

Το **1959** ο Lejeune περιγράφει την πρώτη χρωμοσωμική ανωμαλία το σύνδρομο Down.

Η **φαινυλκετονουρία** (PKU=Phenyl Keton Urea) είναι μία ασθένεια η οποία προκαλείται από την έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη (Εικόνα 6.5), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση φαινυλαλανίνης. 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. Εάν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς, κατά τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτήν μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση, εφ' όρου ζωής, κατάλληλου διατροφολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.

Ο **αλφισμός** οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής

μελανίνης. Στα άτομα που πάσχουν από αλφισμό υπάρχει έλλειψη της χρωστικής στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα του οφθαλμού. Ο αλφισμός εμφανίζει ετερογένεια, δηλαδή άλλα άτομα εμφανίζουν παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου, ενώ άλλα εμφανίζουν μειωμένη ενεργότητα.

### Αυτόματες αποβολές και χρωμοσωμικές μεταλλάξεις

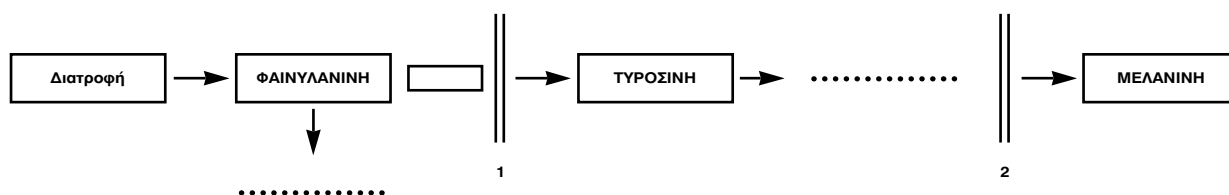
Αυτόματη αποβολή είναι η διακοπή της κύησης πριν από την εικοστή τέταρτη εβδομάδα. Οι περισσότερες αποβολές, περίπου το 75%, συμβαίνουν πριν από την 16η εβδομάδα και παρατηρούνται στο 12% των κυήσεων.

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

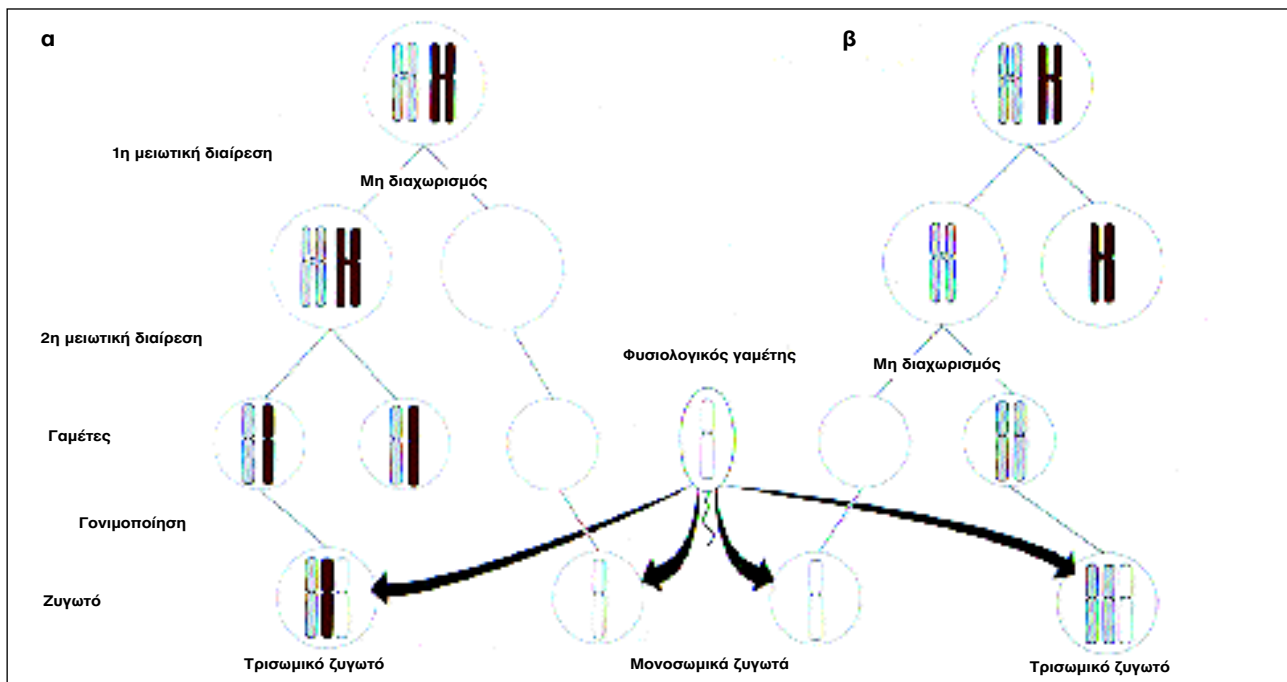
## Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, οι μεταλλάξεις είναι αλλαγές στην ακολουθία και στον αριθμό των βάσεων στο γονιδίωμα ενός οργανισμού. Οι μεγάλες σε έκταση αλλαγές αποτελούν τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η ανάλυση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών έγινε δυνατή μετά την ανάπτυξη τεχνικών που επιτρέπουν την παρατήρηση και τη λεπτομερή μελέτη των χρωμοσωμάτων. Οι αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων ονομάζονται **αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες**, ενώ οι αλλαγές στη δομή αποτελούν τις **δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες**. Οι αλλαγές αυτές έχουν συνήθως ως αποτέλεσμα την τροποποίηση του φαινοτύπου του ατόμου.

Εικόνα 6.5. Διάγραμμα στο οποίο φαίνονται, τα σημεία όπου υπάρχει, «εμπόδιο» και διακόπτει το μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης στην φαινυλκετονουρία (1) και στον αλφισμό (2). Το εμπόδιο δημιουργείται από έλλειψη των αντιστοίχων ενζύμων.







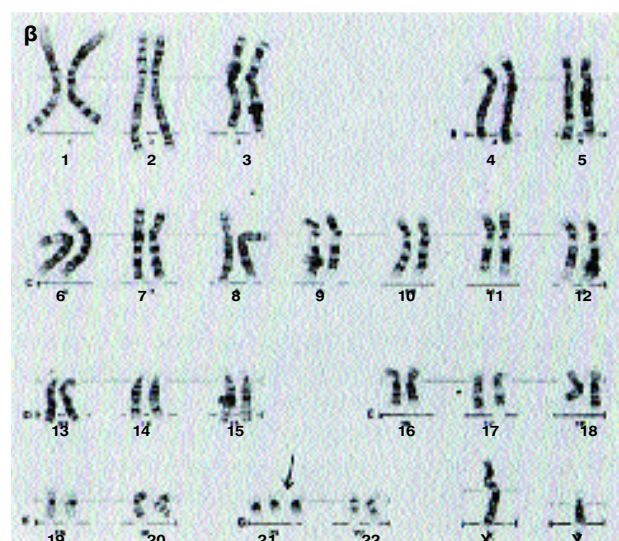
Εικόνα 6.6. Μη διαχωρισμός χρωμοσωμάτων α. κατά τη διάρκεια της 1ης και β. κατά τη διάρκεια της 2ης μειωτικής διαίρεσης. Γονιμοποίηση των γαμετών που προκύπτουν με φυσιολογικό γαμέτη έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτών με μη φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων.

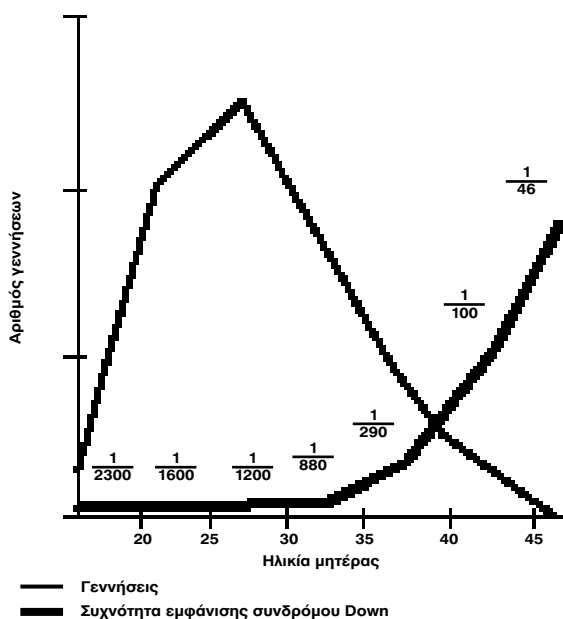
**Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα λαθών στην μειωτική διαίρεση**

Αν κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν πραγματοποιηθεί φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων, ένα φαινόμενο που ονομάζεται **μη-διαχωρισμός**, τότε δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογικών γαμετών, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με “λανθασμένη” ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο δεν αναπτύσσει-

Εικόνα 6.7. Τα περισσότερα άτομα με σύνδρομο Down έχουν τρία αντίγραφα του χρωμοσώματος 21.

- α. Άτομο με σύνδρομο Down που συμμετέχει στους Special Olympics.
- β. Καρυότυπος αρσενικού ατόμου με σύνδρομο Down.





Εικόνα 6.8. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Down σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας.

ται φυσιολογικά (Εικόνα 6.6). Τα άτομα που προκύπτουν και έχουν περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων ονομάζονται **ανευπλοειδή**. Η απουσία ενός μόνο χρωμοσώματος ονομάζεται **μονοσωμία**, ενώ η ύπαρξη ενός επιπλέον **τρισωμία**. Η μονοσωμία είναι συνήθως θανατηφόρος για τον οργανισμό, διότι τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν, με εξαίρεση τα φυλετικά, πρέπει να υπάρχουν σε δύο "δόσεις", για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού.

Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες δημιουργούνται στα αυτοσωμικά ή στα φυλετικά χρωμοσώματα. Στη συνέχεια αναφέρονται οι συχνότερα εμφανιζόμενες περιπτώσεις στον άνθρωπο.

Το **σύνδρομο Down** (Τρισωμία 21) είναι η πιο κοινή αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία με συχνότητα εμφάνισης

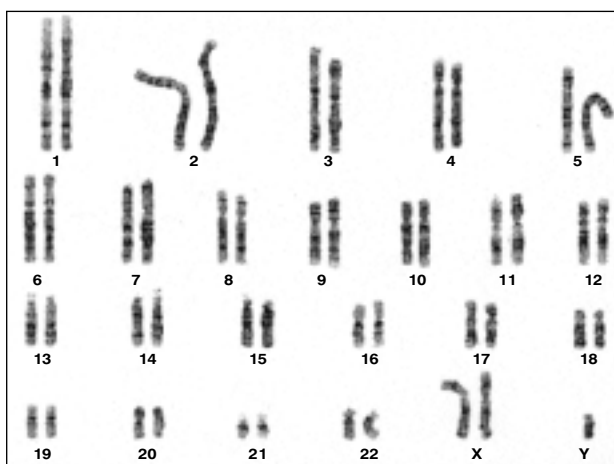
περίπου 1 στις 900 γεννήσεις. Τα άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικές δυσμορφίες στο πρόσωπο και διανοητική καθυστέρηση. Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν, σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, εμφανίζεται ένα επιπλέον χρωμόσωμα 21 (Εικόνα 6.7). Η ύπαρξη του επιπλέον χρωμοσώματος είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων του 21ου ζεύγους κατά την μείωση. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται ωάριο, και σε σχετικά λιγότερες περιπτώσεις σπερματοζώαριο, με δύο χρωμοσώματα 21. Γονιμοποίηση του γαμέτη που έχει το επιπλέον χρωμόσωμα 21 με έναν φυσιολογικό θα δημιουργήσει τρισωμία 21. Η πιθανότητα γέννησης παιδιού με σύνδρομο Down σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας. Μελέτες δείχνουν ότι μία μέλλουσα μητέρα ηλικίας 45 ετών έχει πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποκτήσει παιδί με σύνδρομο Down σε σχέση με μια μέλλουσα μητέρα ηλικίας 19 ετών (Εικόνα 6.8).

Άλλες σχετικά συχνές αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που αφορούν τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα είναι η **τρισωμία 13** και η **τρισωμία 18**. Τα άτομα που πάσχουν από αυτές εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από εκείνα που πάσχουν από σύνδρομο Down, πιθανόν επειδή τα χρωμοσώματα 13 και 18 είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και περιέχουν περισσότερα γονίδια.

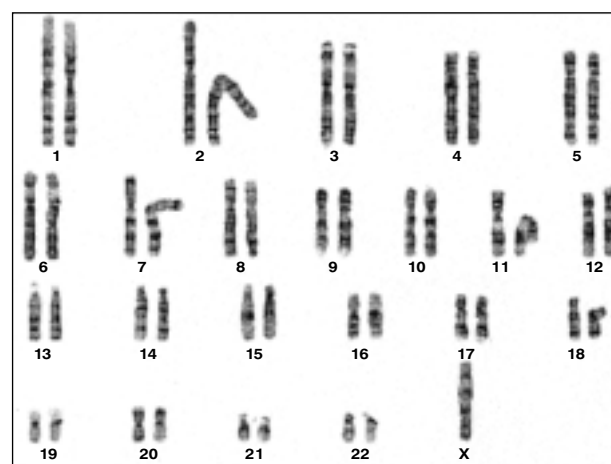
Εκτός από αριθμητικές ανωμαλίες που αφορούν τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα παρατηρούνται αριθμητικές ανωμαλίες και στα φυλετικά χρωμοσώματα.

Το **σύνδρομο Klinefelter** οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον φυλετικού χρωμοσώματος, συγκεκριμένα του X στα XY άτομα. Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα, τα XXY, αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY (Εικόνα 6.9). Τα άτομα αυτά έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου είναι όμως στείρα. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται μετά την εφηβεία. Εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 1 στις 1.000 γεννήσεις.

Εικόνα 6.9. Καρυότυπος ατόμου που πάσχει από σύνδρομο Klinefelter.



Εικόνα 6.10 Καρυότυπος ατόμου που πάσχει από σύνδρομο Turner.



Άλλο χαρακτηριστικό σύνδρομο που σχετίζεται με τα φυλετικά χρωμοσώματα είναι το σύνδρομο Turner. Τα άτομα που πάσχουν από το **σύνδρομο Turner** έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) αλλά μόνο ένα χρωμόσωμα X από το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (XO) (Εικόνα 6.10). Αυτή είναι η μοναδική μονοσωμία που έχει βρεθεί στον άνθρωπο. Τα άτομα αυτά δεν εμφανίζουν δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου παρ' όλο που έχουν φαινότυπο θηλυκού ατόμου και είναι στειρά.

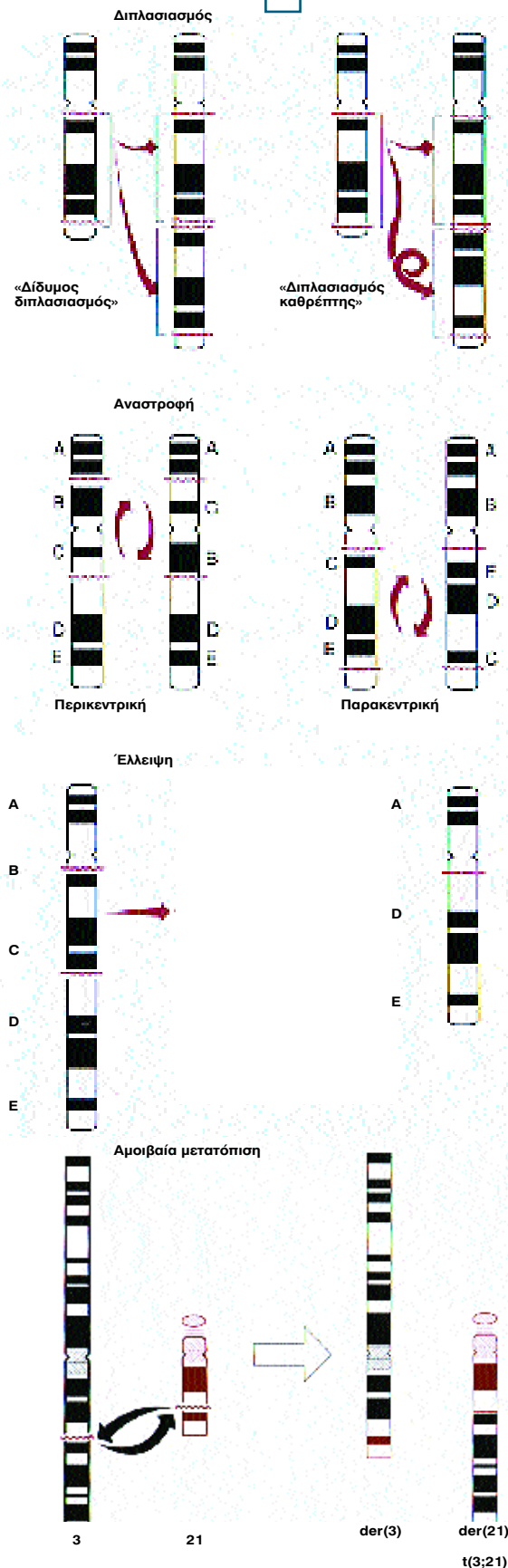
### Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλάζουν την μορφολογία των χρωμοσωμάτων

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων. Οι δομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα μπορεί να αφορούν, μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος. Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αποτέλεσμα διάφορων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Για παράδειγμα, η θραύση τμήματος από ένα η περισσότερα χρωμοσώματα και στη συνέχεια η λανθασμένη επανένωσή του μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έλλειψη, μετατόπιση ή κάποια άλλη χρωμοσωμική αναδιάταξη.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή στην ποσότητα ή στη διάταξη της γενετικής πληροφορίας στα χρωμοσώματα. Ανάλογα με το τύπο της αλλαγής διακρίνονται διάφορα είδη δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Εικόνα 6.11).

Η **έλλειψη** είναι η απώλεια γενετικού υλικού. Το **σύνδρομο φωνή της γάτας (cri-du-chat)** οφείλεται στην έλλειψη ενός μεγάλου τμήματος του μικρού βραχίονα από το χρωμόσωμα 5. Το σύνδρομο ονομάζεται έτσι, γιατί το κλάμα των νεογέννητων που πάσχουν μοιάζει με το κλάμα της γάτας (cri-du-chat). Τα άτομα που πάσχουν από το συγκεκριμένο σύνδρομο εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.

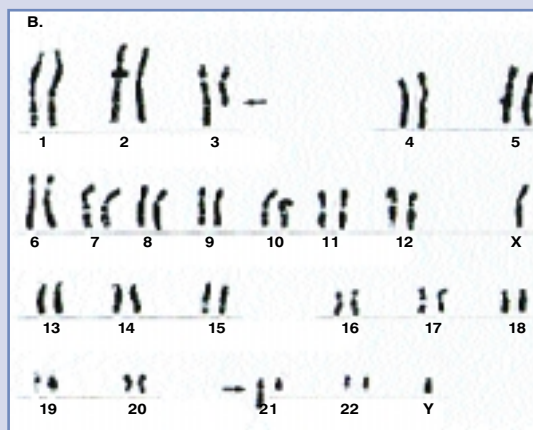
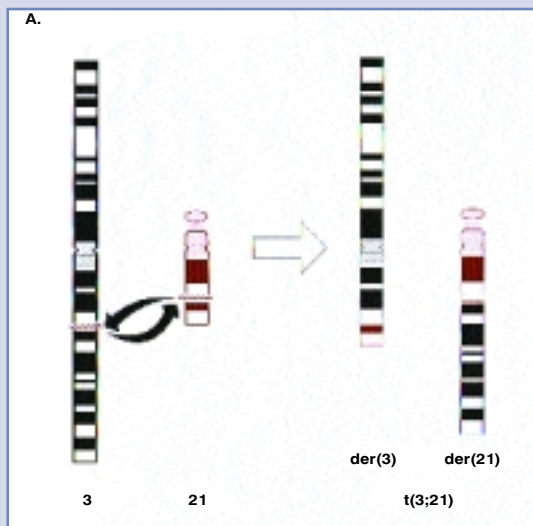
Ο **διπλασιασμός** είναι η επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα. Η **αναστροφή** δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και σε συνέχεια από επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή. Η αναστροφή έχει ως συνέπεια την αλλαγή της διάταξης των γονιδίων στο χρωμόσωμα. Τέλος, η **μετατόπιση** είναι αποτέλεσμα θραύσης ενός τμήματος του χρωμοσώματος και στη συνέχεια ένωσής του σε ένα άλλο μη-ομόλογο χρωμόσωμα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις έχουμε “ανταλλαγή” χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις δε χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο. Ταυτόχρονα όμως εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επειδή κατά το ζευγάρωμα των χρωμοσωμάτων στη μειωτική διαίρεση



Εικόνα 6.11 Είδη δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

## Άτομα με σύνδρομο Down και «φυσιολογικό» αριθμό χρωμοσωμάτων

Έχει υπολογιστεί ότι το 4% περίπου των ατόμων που εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Down έχουν φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων δηλαδή 46. Η εμφάνιση των χαρακτηριστικών του συνδρόμου Down οφείλεται στην παρουσία « τριών περίπου » αντιγράφων του χρωμοσώματος 21. Τα δύο αντίγραφα στον καρυότυπο αποτελούν το φυσιολογικό ζεύγος των χρωμοσωμάτων. Το επιπλέον αντίγραφο, που είναι συνήθως ο μεγάλος βραχίονας του χρωμοσώματος 21, είναι αποτέλεσμα μετατόπισης κάποιου άλλο χρωμόσωμα (στις περισσότερες περιπτώσεις στο χρωμόσωμα 14). Τα επιπλέον αντίγραφα των γονιδίων, που εντοπίζονται στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 21, φαίνεται να ευθύνονται για την εμφάνιση των συμπτωμάτων της συγκεκριμένης ασθένειας.



προκύπτουν και μη-φυσιολογικοί γαμέτες. Για τη διαπίστωση των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι απαραίτητη η χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στο χρωμόσωμα όπως ζώνες Giemsa.

## Τα επιτεύγματα της έρευνας στην Γενετική συνεισφέρουν στην ανάπτυξη μεθόδων για την διάγνωση των γενετικών ασθενειών

Οι γνώσεις που έχουμε αποκτήσει σε μοριακό επίπεδο για τους μηχανισμούς που δημιουργούν τις γενετικές ασθένειες μας έχουν προσφέρει τη δυνατότητα ανάπτυξης μεθόδων με τις οποίες ανιχνεύουμε γενετικές ανωμαλίες στα μέλη μίας οικογένειας ή στα άτομα ενός πληθυσμού. Η διάγνωση των γενετικών ασθενειών μας βοηθά:

- Στον όσο το δυνατόν πιο έγκαιρο εντοπισμό γενετικών ανωμαλιών στα άτομα που εξετάζονται,
- Στον εντοπισμό των φορέων κληρονομικών γενετικών ασθενειών,
- Στον προσδιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης μιας γενετικής ασθένειας στους απογόνους μιας οικογένειας στην οποία έχει παρουσιαστεί μια κληρονομική ασθένεια.

Η έγκαιρη διάγνωση μιας γενετικής ασθένειας προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής, έτσι που να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές της ασθένειας όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας (PKU). Ο έλεγχος για τον εντοπισμό των πιθανών φορέων, όπως στις περιπτώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και των θαλασσαιμιών, πραγματοποιείται με σκοπό τον υπολογισμό της πιθανότητας δημιουργίας απογόνων που πάσχουν από τις συγκεκριμένες κληρονομικές ασθένειες. Ακόμα, στην περίπτωση διάγνωσης γενετικών ανωμαλιών κατά τη διενέργεια του προγεννητικού ελέγχου δίνεται η δυνατότητα διακοπής της κύησης.

Η διάγνωση των γενετικών ασθενειών μπορεί να πραγματοποιηθεί (Πίνακας 6.1).

- Με τη μελέτη του καρυότυπου, όπως για παράδειγμα κατά τον προγεννητικό έλεγχο,
- Με διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες
- Με την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση).

Στη συνέχεια αναφέρονται δύο περιπτώσεις εφαρμογής της παραπάνω μεθοδολογίας για τη διάγνωση της φαινυλκετονουρίας και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Η εφαρμογή προγράμματος ελέγχου των νεογνών για την φαινυλκετονουρία έχει μειώσει σημαντικά τις περιπτώσεις διανοητικής καθυστέρησης από αυτή την ασθένεια. Ο έλεγχος για τη φαινυλκετονουρία πραγματοποιείται με τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της φαινυλαλαίνης στο αίμα των νεογνών.

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία από τις λίγες



γενετικές ασθένειες της οποίας ο μηχανισμός δημιουργίας έχει μελετηθεί διεξοδικά. Αυτό μας δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης της ασθένειας με τη χρησιμοποίηση πολλών διαφορετικών τεχνικών. Μια από αυτές είναι η παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών κυττάρων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Στην περίπτωση όπου το άτομο πάσχει, τα ερυθροκύτταρά του παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα (δοκιμασία δρεπάνωσης). Για τη διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας χρησιμοποιούνται επίσης τεχνικές που επιτρέπουν τον προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης HbS στα ερυθροκύτταρα όπως και τον εντοπισμό του μεταλλαγμένου γονιδίου β<sup>s</sup>.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.1: Γενετικές ασθένειες και μέθοδοι με τις οποίες πραγματοποιείται η διάγνωση.**

Γενετική ασθένεια	Μέθοδος
Σύνδρομο Down (τρισωμία 21)	Ανάλυση καρυοτύπου
Σύνδρομο Klinefelter	Ανάλυση καρυοτύπου
Σύνδρομο Turner	Ανάλυση καρυοτύπου
Σύνδρομο Patau	Ανάλυση καρυοτύπου
Σύνδρομο Edwards	Ανάλυση καρυοτύπου
Ρετινοβλάστωμα (13q 14.2)	Ανάλυση καρυοτύπου
Φαινυλκετονουρία	Μέτρηση ενεργότητας ενζύμου
Κυστική ίνωση	Ανάλυση DNA (PCR)
Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης	Ανάλυση DNA (PCR)
Αιμορροφιλία A	Ανάλυση DNA (PCR)
Αιμορροφιλία B	Ανάλυση DNA (PCR)
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Ανάλυση DNA (PCR)
β-θαλασσαιμία	Ανάλυση DNA (PCR)
α-θαλασσαιμία	Ανάλυση DNA (PCR)

## Η γενετική καθοδήγηση μειώνει τις πιθανότητες απόκτησης απογόνων με γενετικές ανωμαλίες

Η γενετική καθοδήγηση είναι μία διαδικασία κατά την οποία 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, γιατί τους βοηθούν στη λήψη αποφάσεων, κυρίως σχετικά με την απόκτηση υγιών απογόνων.

Ο ειδικός επιστήμονας είναι σε θέση να συμβουλέψει τους ενδιαφερόμενους, μόνο όταν διαθέτει τα απαραίτητα στοιχεία που του επιτρέπουν να γνωρίζει τη συγκεκριμένη γενετική ασθένεια, τη συχνότητα εμφάνισής της, τον τρόπο με τον οποίο κληρονομείται, τις επιπτώσεις στα άτομα που πάσχουν από αυτή, τους τρόπους αντιμετώπισής της κ.ά. Αν, για παράδειγμα, διαπιστωθεί ότι δύο γονείς είναι ετερόζυγοι για το γονίδιο β<sup>s</sup>, τότε ο σύμβουλος πληροφορεί τους μελλοντικούς γονείς ότι υπάρχει

25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί που πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία.

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

Η απόφαση για διακοπή ή μη της κύησης επηρεάζεται και από άλλες παραμέτρους, που διαφέρουν από κοινωνία σε κοινωνία και μπορεί να σχετίζονται με τις θρησκευτικές αντιλήψεις, ηθικές παραμέτρους 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.

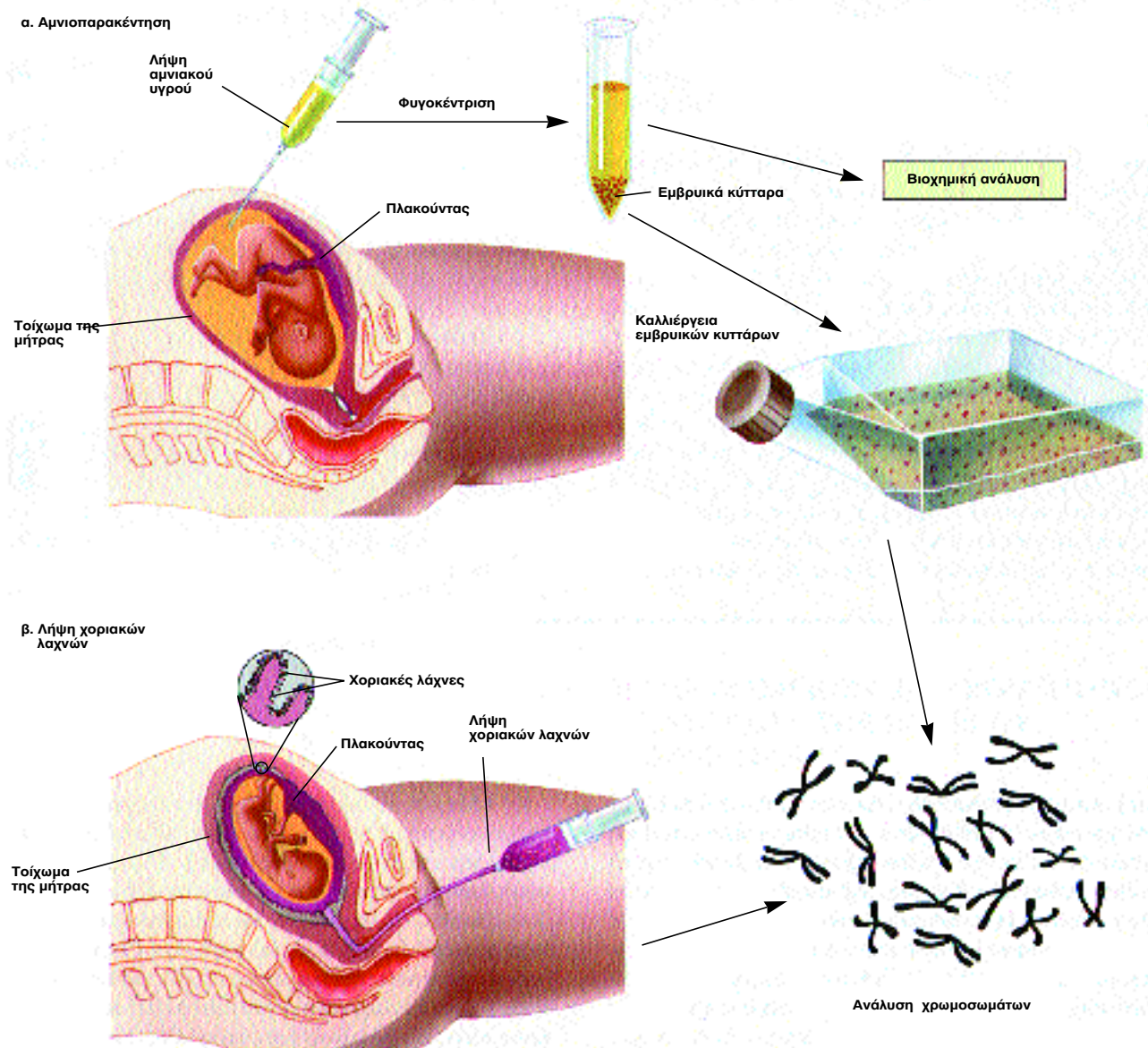
### Σκεφθείτε

Γιατί ποιούς λόγους νομίζετε ότι οι γυναίκες με πολλαπλές αποβολές πρέπει να καταφεύγουν σε γενετική συμβουλή;

## Με τον προγεννητικό έλεγχο μπορούν να εντοπιστούν γενετικές ανωμαλίες στα έμβρυα

Στις περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να εμφανίσει κάποια γενετική ανωμαλία, τότε επιβάλλεται ο προγεννητικός έλεγχος.

Με την αμνιοπαρακέντηση λαμβάνεται από τον αμνιακό σάκο, με τη βοήθεια βελόνας, μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού. Μέσα σε αυτό βρίσκονται εμβρυϊκά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση DNA και την βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας. Επίσης, ύστερα από καλλιέργεια τα εμβρυϊκά αυτά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, με μελέτη του καρυοτύπου (Εικόνα 6.12). Η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιείται από την 11-20 εβδομάδα της κύησης και αποτελεί έναν ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο διάγνωσης των γενετικών ανωμαλιών (με αμνιοπαρακέντηση μπορεί να ελεγχθεί η ύπαρξη περισσώτερων από 100 γενετικών ανωμαλιών (Πίνακας 6.1).



Εικόνα 6.12 Προγεννητικός έλεγχος:  
 α. με τη λήψη αμνιακού υγρού ή β. χοριακών λαχνών.

Εναλλακτική μέθοδος προγεννητικού ελέγχου είναι η λήψη χοριακών λαχνών. Πραγματοποιείται συνήθως την 9-12 εβδομάδα της κύησης και περιλαμβάνει τη λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από τις προεκβολές (λάχνες) του χόριου (εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα) (Εικόνα 6.12). Τα κύτταρα από τις χοριακές λάχνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τον έλεγχο των χρωμοσωμάτων (καρυότυπος) όσο και για βιοχημικές αναλύσεις και ανάλυση DNA όπως στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η αμνιοπαρακέντηση, σε σχέση με την λήψη χοριακών λαχνών, μας δίνει τη δυνατότητα παρασκευής χρωμοσωμάτων καλύτερης ποιότητας. Αντίθετα, η λήψη χοριακών λαχνών δίνει τη δυνατότητα πιο έγκαιρης διάγνωσης.

Στην περίπτωση διάγνωσης, με τον προγεννητικό έ-

λεγχο, σοβαρών γενετικών ανωμαλιών είναι δυνατή η διακοπή της κύησης χωρίς να δημιουργεί πρόβλημα υγείας στη μητέρα.

### Ο καρκίνος προκαλείται από μεταλλάξεις γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό

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 μεταλλά-

ξεις 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:

- Μετατροπή πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια
- Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και
- 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 σημειακής μετάλλαξης ή μιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας, συνηθέστερα μετατόπισης.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντάς την, οπότε είναι απαραίτητα. Η αναστολή της δράσης τους που είναι συνήθως 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 με-

γάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 13.

Τέλος, 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 υπεριώδη 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 χημικές ουσίες.
- Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Για παράδειγμα, στο καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ότι συμμετέχουν περισσότερα από επτά γονίδια και των δύο τύπων, τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις (Εικόνα 6.14).



Εικόνα 6.13. Στάδια δημιουργίας καρκίνου του παχέος εντέρου. Περιλαμβάνουν διαδοχική απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ενεργοποίηση ογκογονιδίων.

## Περίληψη

Μετάλλαξη είναι μια αλλαγή στην αλληλουχία του DNA. Ο αντίστοιχος φαινότυπος ονομάζεται μεταλλαγμένος. Οι μεταλλάξεις προκαλούνται τυχαία ή από μεταλλαξογόνους παράγοντες, που είναι χημικές ουσίες και ακτινοβολίες. Οι μεταλλάξεις μπορεί να είναι γονιδιακές ή χρωμοσωμικές. Όταν η αλλαγή αφορά μικρό αριθμό βάσεων, τότε η μετάλλαξη είναι γονιδιακή. Όταν σχετίζεται με αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος, ονομάζεται χρωμοσωμική ανωμαλία. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις είναι διαφόρων ειδών. Στη σημειακή μετάλλαξη αλλάζει μία μόνο βάση του DNA. Στην προσθήκη ή έλλειψη προστίθενται ή αφαιρούνται αντίστοιχα βάσεις. Η αλλαγή αυτή μπορεί να τροποποιήσει το πλαίσιο ανάγνωσης με δυσμενείς συνέπειες για τον οργανισμό...

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλάζουν τον αριθμό ή τη δομή των χρωμοσωμάτων. Ο άνθρωπος έχει 22 ζεύγη αυτοσωμάτων και ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων. Οι τρισωμίες (ένα επιπλέον χρωμόσωμα) εμφανίζονται συχνότερα από τις μονοσωμίες (έλλειψη ενός χρωμοσώματος) και προκαλούν λιγότερες βλάβες. Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων είναι λιγότερο σοβαρές από αυτές των αυτοσωμάτων. Δημιουργούνται από μη διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση.

Έλλειψη είναι απώλεια γενετικού υλικού από ένα χρωμόσωμα. Κατά την αμοιβαία μετατόπιση δύο μη ομόλογα χρωμοσώματα ανταλλάσσουν τμήματα. Αναστροφή είναι η λανθασμένη τοποθέτηση τμήματος χρωμοσώματος το οποίο έχει κοπεί και έχει τοποθετηθεί ύστερα από στροφή 180 μοιρών. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες μελετώνται με τη δημιουργία του καρυότυπου, που αποτελεί απεικόνιση των χρωμοσωμάτων του ατόμου που μελετάται.

## Ερωτήσεις

1. Ένας γενετιστής βρήκε ότι μια μετάλλαξη σε ένα γονίδιο δεν είχε επίδραση στην πολυπεπτιδική αλυσίδα που κωδικοποιείται αυτό. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη μπορεί να οφείλεται σε:

- ελλειψη μιας βάσης
- αλλαγή στο κωδικόνιο έναρξης
- προσθήκη μιας βάσης
- ελλειψη ολόκληρου του γονιδίου
- αντικατάσταση μιας βάσης

2. Η αλληλουχία αμινοξέων: Glu - Cys Met - Phe - Trp - Asp αποτελεί τμήμα μίας φυσιολογικής πρωτεΐνης. Προσδιορίστε τον τύπο μετάλλαξης, ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της αλληλουχίας ή / και του αριθμού των αμινοξέων σε κάθε μία από τις παρακάτω μεταλλαγμένες πρωτεΐνες; (συμβουλευτήτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα)

Φυσιολογική πρωτεΐνη		Glu - Cys Met - Phe - Trp - Asp
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη	A	Glu - Cys - Ile - Phe - Trp - Asp
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη	B	Glu - Val - Cys - Ser - Gly - Thr
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη	Γ	Glu - Cys - Met - Phe
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη	Δ	Glu - Met - Tyr - Val - Leu - Gly

3. Οι παρακάτω μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένη αντικατάσταση αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα. Πως πραγ-

ματοποιήθηκαν οι αλλαγές αυτές. (συμβουλευτήτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα)

Μεταλλαγμένη Αιμοσφαιρίνη	Αλυσίδα αιμοσφαιρίνης	Θέση	Αντικατάσταση αμινοξέος
Hb Hikari	β	61	Λυσίνη -> Ασπαργίνη
Hb I	α	16	Λυσίνη -> Γλουταμίνη
Hb D Idaban	β	87	Θρεονίνη -> Λυσίνη
Hb G Philadelphia	α	68	Ασπαργίνη -> Λυσίνη

4. Η αιμοσφαιρίνη C (HbC) δημιουργείται από μια μετάλλαξη στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A (HbA). Στην 6η θέση της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης C υπάρχει το αμινοξύ λυσίνη αντί του γλουταμινικού οξέος (HbA). Με ποίο γενετικό μηχανισμό μπορεί να ερμηνευτεί η αντικατάσταση του αμινοξέως; Να δοθεί απάντηση σε επίπεδο μακρομορίων. (συμβουλευτήτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).

5. Μία παθολογική αιμοσφαιρίνη που υπάρχει στον άνθρωπο είναι η Constant Spring. Η αλυσίδα α της αιμοσφαιρίνης αυτής αποτελείται από 172 αμινοξέα (η αλυσίδα α της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης έχει 141 αμινοξέα).

- περιγράψτε τον τύπο της αλλαγής η οποία μπορεί να δώσει αυτόν τον φαινότυπο.
- στην αιμοσφαιρίνη Constant Spring το 142ο αμινοξύ είναι η γλουταμίνη. Άλλες παραλλαγές της παθολογικής αυτής αιμοσφαιρίνης (αλυσίδα α από 172 αμινοξέα) έχουν στην θέση 142 σερίνη ή λυσίνη. Με



ποιό τρόπο δημιουργήθηκαν αυτά τα αμινοξέα και τι σχέση μπορούν να έχουν με την ύπαρξη περισσέτερων αμινοξέων στην αλυσίδα α;

γ. η ακολουθία αμινοξέων από την θέση 143 έως την 172 για όλες αυτές τις παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης Constant Spring είναι η ίδια. Τι συμπεράσματα βγαίνουν; (συμβουλευτήτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).

6. Ποιές από τις παρακάτω προτάσεις που αφορούν το φαινόμενο της ανευπλοειδίας είναι λάθος και γιατί:

- οφείλεται συνήθως στο μη διαχωρισμό ενός ζεύγους ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση
- υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα
- υπάρχει ένα λιγότερο χρωμόσωμα
- λείπει τμήμα ενός χρωμοσώματος

7. Τα χρωμοσώματα στα σωματικά κύτταρα του ανθρώπου είναι 46.

Πόσα χρωμοσώματα υπάρχουν αντίστοιχα στα πιο κάτω κύτταρα;

	A	B	Γ	Δ	Ε
Ζυγωτό	46	23	46	46	46
Κύτταρο γαμέτης	23	23	46	23	23
Σωματικό κύτταρο ατόμου μονοσωμικού	45	45	45	45	45
Σωματικό κύτταρο ατόμου τρισωμικού	47	47	47	47	24

8. Ποιο θα είναι το αποτέλεσμα στη σύνθεση πρωτεΐνης σε προκαρυωτικό κύτταρο αν στο γονίδιο που την κωδικοποιεί γίνει αντικατάσταση μίας βάσης;

9. Να σχηματίσετε τα σωστά ζευγάρια:

- |                         |                                      |
|-------------------------|--------------------------------------|
| α. Σύνδρομο cri du chat | 1. τρισωμία φυλετικών χρωμοσωμάτων   |
| β. Σύνδρομο Klinefelter | 2. τρισωμία αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων |
| γ. Σύνδρομο Down        | 3. μονοσωμία φυλετικών χρωμοσωμάτων  |
| δ. Σύνδρομο Turner      | 4. έλλειψη                           |

10. Για ποιο λόγο νομίζετε ότι οι τρισωμίες που παρατηρούνται με σχετικά μεγάλη συχνότητα αφορούν τα χρωμοσώματα 13, 18 και 21.

11. Ποιες από τις παρακάτω γενετικές ανωμαλίες μπορούν να ανιχνευθούν με τη βοήθεια του καρυστύπου; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας

- Δρεπανοκυταρική αναιμία
- Σύνδρομο Klinefelter
- Σύνδρομο Down
- Φαινυλκετονουρία
- β-Θαλασαιμία
- Σύνδρομο Turner

12. Ποιές από τις παρακάτω δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή του ποσού της γενετικής πληροφορίας; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας.

- έλλειψη
- αναστροφή
- διπλασιασμός
- αμοιβαία μετατόπιση

## Βιο... περίπατοι στο Διαδίκτυο (Internet)

Όνομα ιστοσελίδας	Περιγραφή	Διεύθυνση στο Internet
1. <b>Disease Genetics</b>	Μια εξαιρετική παρουσίαση των σχέσεων Γενετικής και Ασθενειών. Μια επίσκεψη θα σας πείσει.	<a href="http://raven.umnh.utah.edu/review/redo/diseasemenu.html">http://raven.umnh.utah.edu/review/redo/diseasemenu.html</a>
2. <b>Visible Embryo</b>	Πλούσιο φωτογραφικό υλικό σχετικά με τις τέσσερες πρώτες εβδομάδες της ανάπτυξης του ανθρώπινου εμβρύου	<a href="http://visembryo.ucsf.edu/">http://visembryo.ucsf.edu/</a>
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

(Προσθέστε επιπλέον διευθύνσεις σχετικές με το θέμα από τις δικές σας εξερευνήσεις του κυβερνοχώρου)