

Νεότεροι οργανισμοί-μοντέλα στη γενετική. Στους νεότερους οργανισμούς-μοντέλα της γενετικής περιλαμβάνονται ο νηματώδης σκώληκας *Caenorhabditis elegans*, το ψάρι ζέβρα, *Danio rerio*, και το φυτό *Arabidopsis thaliana*.

Το παρόν ενδεικτικό κεφάλαιο περιλαμβάνει εικόνες χαμηλής ανάλυσης, λόγω περιορισμού στον όγκο του αρχείου από το σύστημα του Ενδόξου.

Οι σύνδεσμοι των *qr codes* (βλ. τελευταία σελίδα) προς τα αντίστοιχα *animations* είναι ενεργοποιημένοι.



# 1

## Εισαγωγή στη γενετική

### ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η γενετική στον 21ο αιώνα βασίζεται σε μια πλούσια παρακαταθήκη ανακαλύψεων και πειραματισμών που εκτείνονται από την αρχαιότητα μέχρι και σήμερα.
- Η μεταβιαστική γενετική (μεντελική γενετική) μελετά τη διαδικασία με την οποία τα χαρακτηριστικά που ελέγχονται από γονίδια μεταβιβάζονται μέσω των γεννητικών κυττάρων (γαμετών) από γενιά σε γενιά.
- Προκειμένου να χαρτογραφηθεί η θέση των γονιδίων στα χρωμοσώματα και να προσδιοριστεί η μεταξύ τους απόσταση, πραγματοποιούνται διασταυρώσεις στις οποίες συμμετέχουν μεταλλαγμένα στελέχη.
- Το μοντέλο της δομής του DNA των Watson-Crick υποδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο η γενετική πληροφορία αποθηκεύεται και εκφράζεται. Η ανακάλυψη της δομής του DNA σήμανε την απαρχή της μοριακής γενετικής.
- Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA έφερε πραγματική επανάσταση στη γενετική, αποτέλεσε τη βάση για το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος και έχει δημιουργήσει νέες επιστημονικές κατευθύνσεις που συνδυάζουν τη γενετική με την πληροφορική.
- Η βιοτεχνολογία μάς παρέχει τη δυνατότητα να κατασκευάζουμε γενετικά τροποποιημένους

οργανισμούς, από τους οποίους παράγουμε προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών σε τομείς όπως η γεωργία, η κτηνοτροφία, η ιατρική και η βιομηχανία.

- Οι οργανισμοί-μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στη γενετική έρευνα και χρησιμοποιούνται σήμερα σε συνδυασμό με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA και τη γονιδιωματική για τη μελέτη των ανθρώπινων ασθενειών.
- Η γενετική τεχνολογία αναπτύσσεται στις μέρες μας ταχύτερα από τους κανονισμούς και το νομοθετικό πλαίσιο που διέπουν και οριοθετούν τις χρήσεις της.

Οι πληροφορίες που αντλούνται από το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος και άλλα πεδία της γενετικής έχουν αρχίσει να επηρεάζουν ολοένα και περισσότερο πολλές από τις πλευρές της καθημερινής ζωής μας. Για παράδειγμα, οι ερευνητές και οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν σήμερα αυτές τις γνώσεις για να βελτιώσουν την ποιότητα της ιατρικής φροντίδας μέσω της **μεταφραστικής ιατρικής** (translational medicine). Με τη μεταφραστική ιατρική τα ευρήματα των γενετικών ερευνών «μεταφράζονται» σε νέες βελτιωμένες μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας των ασθενειών. Μεταξύ άλλων, η μεταφραστική ιατρική εστιάζει και στο σημαντικό πεδίο των καρδιαγγειακών

νόσων, που αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως. Ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων είναι τα αυξημένα επίπεδα στο αίμα της λεγόμενης «κακής» χοληστερόλης (χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας ή LDL χοληστερόλη). Αν και οι στατίνες, η σημαντικότερη κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης, είναι αποτελεσματικές στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο αίμα και στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού επεισοδίου, έως και 50% των ασθενών που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά εξακολουθούν να μη ρυθμίζονται αποτελεσματικά, ενώ οι δυνητικά σοβαρές παρενέργειες αποτελούν ανασταλτικό παράγοντα για τη λήψη τους από ορισμένους ασθενείς.

Η αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων της LDL χοληστερόλης αποτελεί μια εξαιρετικά προσοδοφόρα αγορά που ανέρχεται σε 25 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως. Για τον λόγο αυτό, οι περισσότερες μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες αναπτύσσουν σήμερα μια γενιά νέων, αποτελεσματικότερων φαρμάκων για τη μείωση της LDL χοληστερόλης. Ωστόσο, η προσπάθεια δημιουργίας και εισαγωγής ενός νέου φαρμάκου στην αγορά ενέχει σημαντικό οικονομικό ρίσκο. Το κόστος για την ανάπτυξη και την παραγωγή ενός νέου φαρμάκου μπορεί να ξεπερνά το 1 δισεκατομμύριο δολάρια και πολλά νέα φάρμακα (έως και 1 στα 3) κατά τις κλινικές δοκιμές διαπιστώνεται πως δεν είναι αποτελεσματικά ή ασφαλή, οπότε αποσύρονται. Το επιστημονικό πεδίο της γενετικής του ανθρώπου διαδραματίζει σήμερα ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στις στρατηγικές ανάπτυξης νέων φαρμάκων. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σε έναν πληθυσμό ποικίλλουν και περίπου 50% αυτής της διακύμανσης οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες. Αν και στον έλεγχο των επιπέδων της LDL χοληστερόλης εμπλέκεται μεγάλος αριθμός γονιδίων, ένα από αυτά, το *PCSK9*, αποτελεί εξαιρετικό παράδειγμα για το πώς η γενετική προσέγγιση μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιτυχής στον καθορισμό φαρμακευτικών στόχων και στην αύξηση της πιθανότητας να είναι ένα φάρμακο αποτελεσματικό. Η ταχεία αξιοποίηση των γνώσεων που έχουν αποκτηθεί από τη βασική έρευνα πάνω στο γονίδιο *PCSK9* στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων αποτελεί μια πρωτοπόρο περίπτωση εφαρμογής της μεταφραστικής ιατρικής.

Αμέσως μετά την ανακάλυψη του *PCSK9* έγινε γνωστό ότι μεταλλαγές σε αυτό το γονίδιο σχετίζονται με την πολύ μεγάλη αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Όταν η επίδραση των μεταλλαγών του *PCSK9* στα επίπεδα της χοληστερόλης έγινε γνωστή, κάποιοι ερευνητές στο Τέξας αναρωτήθηκαν αν άλλες μεταλλαγές στο γονίδιο αυτό έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα, αν μειώνουν δηλαδή σε μεγάλο βαθμό

τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Για να ελέγξουν αυτή την υπόθεση, χρησιμοποίησαν τα δεδομένα από μια καρδιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ντάλλας, στο πλαίσιο της οποίας συλλέχθηκε δείγμα DNA καθώς και λεπτομερή κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, από περίπου 3.500 ασθενείς. Η αλληλούχιση του DNA του *PCSK9* σε άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη και είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης οδήγησε στην ταυτοποίηση δύο μεταλλαγών που μειώνουν κατά 40% τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο αίμα. Επιπλέον, άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι φορείς αυτών των μεταλλαγών παρουσίαζαν κατά 88% χαμηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από νόσους του καρδιαγγειακού.

Με περαιτέρω επιστημονική έρευνα διαπιστώθηκε ότι η πρωτεΐνη *PCSK9* προσδένεται στους υποδοχείς της LDL στα ηπατικά κύτταρα, γεγονός που οδηγεί στην ενδοκυττάρωση των υποδοχέων και τελικά στην αποικοδόμησή τους. Τα άτομα με τις δύο παραπάνω μεταλλαγές έχουν πολύ χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης *PCSK9*. Έτσι, τα ηπατικά τους κύτταρα έχουν πολύ περισσότερους διαθέσιμους υποδοχείς της LDL στην επιφάνειά τους, γεγονός που οδηγεί στην απομάκρυνση μεγαλύτερων ποσοτήτων LDL από την κυκλοφορία του αίματος. Βασιζόμενες στις γνώσεις αυτές, ορισμένες φαρμακευτικές εταιρείες ανέπτυξαν ένα αντίσωμα που προσδένεται στην πρωτεΐνη *PCSK9* και εμποδίζει την αλληλεπίδρασή της με τους υποδοχείς της LDL, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι το νέο αυτό φάρμακο μειώνει έως και 70% τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο αίμα. Εφόσον η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου επιβεβαιωθούν οριστικά με περαιτέρω μελέτες, αυτό αναμένεται να κυκλοφορήσει στο εγγύς μέλλον. Ανεξάρτητα από την τελική έκβαση των κλινικών μελετών πάνω στο νέο αυτό φάρμακο, το παράδειγμα του γονιδίου *PCSK9* καθιστά εμφανές ότι η συνεργασία της γενετικής με τη φαρμακολογία θα διαδραματίσει σημαντικό και εξαιρετικά ενδιαφέροντα ρόλο στην ταχύτερη αξιοποίηση των ευρημάτων της βασικής έρευνας στην ιατρική πράξη.

Το εισαγωγικό αυτό κεφάλαιο αποτελεί μια συνοπτική περιγραφή της γενετικής, των οροσήμων στην ιστορία της, των βασικών αρχών της και των τελευταίων εξελίξεων που έχουν σημειωθεί σε αυτή. Η θεματολογία του αναλύεται λεπτομερέστερα στα κεφάλαια που ακολουθούν. Στόχος του βιβλίου αυτού είναι να σας βοηθήσει να κατανοήσετε σε βάθος τη σύγχρονη γενετική και τις αρχές στις οποίες στηρίζεται. Ευελπιστούμε να απολαύσετε τη μελέτη του, αλλά και να λάβετε πολύ σοβαρά υπόψη σας τις ευθύνες σας ως μαθητευόμενοι γενετιστές.

## 1.1 Η γενετική έχει μια πλούσια και ενδιαφέρουσα ιστορία

Δε γνωρίζουμε πότε ακριβώς οι άνθρωποι διαπίστωσαν για πρώτη φορά τον κληρονομικό χαρακτήρα ορισμένων χαρακτηριστικών. Ωστόσο, από την αρχαιολογική έρευνα (για παράδειγμα, ζωγραφικές αναπαραστάσεις, διατηρημένα οστά και κρανία, καθώς και αποξηραμένους σπόρους) προκύπτει ότι η επιτυχής εξημέρωση ζώων και η καλλιέργεια φυτών ξεκίνησε χιλιάδες χρόνια πριν και βασιζόταν στην τεχνητή επιλογή, από άγριους πληθυσμούς οργανισμών, ατόμων που έφεραν τα επιθυμητά γενετικά χαρακτηριστικά. Ανάμεσα στο 8000 και στο 1000 π.Χ. εξημερώθηκαν τα άλογα, οι καμήλες, τα βοοειδή και οι λύκοι και σχετικά γρήγορα ξεκίνησε επίσης η επιλεκτική διασταύρωσή τους, από την οποία προέκυψαν διαφορετικές φυλές (ράτσες) των ζώων αυτών. Η καλλιέργεια πολλών φυτών, μεταξύ των οποίων του καλαμποκιού, του σιταριού, του ρυζιού και της χουρμαδιάς, ξεκίνησε περίπου το 5000 π.Χ. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι οι πρόγονοί μας κατάφεραν να αξιοποιήσουν με επιτυχία τη γενετική ποικιλότητα των ζωικών και φυτικών ειδών.

Τα γραπτά έργα της Ιατρικής Σχολής του Ιπποκράτη κατά τη χρυσή εποχή του ελληνικού πολιτισμού (5ος αιώνας π.Χ.) και στη συνέχεια οι εργασίες του φιλοσόφου και φυσιοδίφη Αριστοτέλη (384-322 π.Χ.) περιέχουν αναφορές για την κληρονομικότητα στους ανθρώπους. Στην ιπποκρατική πραγματεία *Περί σπέρματος* αναφέρεται ότι οι δραστικοί «χυμοί» στα διάφορα σημεία του σώματος αποτελούν τους φορείς των κληρονομικών χαρακτηριστικών. Οι χυμοί αυτοί αντλούνται από τις διάφορες περιοχές του σώματος και μεταφέρονται στο σπέρμα, μέσω του οποίου μεταβιβάζονται στους απογόνους. Οι χυμοί μπορεί να είναι υγιείς ή νοσηροί. Οι δεύτεροι ευθύνονται για τη γέννηση νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες ή παραμορφώσεις. Ο Ιπποκράτης θεωρούσε επίσης ότι οι χυμοί αυτοί μπορεί να τροποποιηθούν στη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, πριν μεταβιβαστούν στους απογόνους του, και θεωρούσε πως έτσι είναι δυνατόν τα νεογέννητα να «κληρονομήσουν» χαρακτηριστικά τα οποία οι γονείς τους δεν είχαν αρχικά, αλλά τα απέκτησαν λόγω της επίδρασης του περιβάλλοντος (επίκτητα χαρακτηριστικά).

Ο Αριστοτέλης επέκτεινε την ιπποκρατική σκέψη και υποστήριξε ότι το ανδρικό σπέρμα περιέχει μια «ζωτική θερμότητα» που έχει την ικανότητα να παράγει απογόνους με την ίδια «μορφή» (π.χ. την ίδια βασική δομή και ικανότητες) με τους γονείς. Ο Αριστοτέλης πίστευε ότι αυτή η θερμότητα παρασκεύαζε και διαμόρφωνε την έμμηνο ρύση στις γυναίκες και θεωρούσε ότι ήταν η «φυσική ουσία» από την οποία προέκυπταν οι απόγονοι. Σύμφωνα με τον Αριστοτέλη, το έμβρυο αναπτυσσόταν όχι επειδή περιείχε ήδη όλα τα τμήματα του σώματος του



© 1964 National Library of Medicine

**ΕΙΚΟΝΑ 1-1** Αναπαράσταση ενός σπερματοζωαρίου που φέρει στο εσωτερικό του ένα *ανθρωπάριο*, δηλαδή μια υπό κλίμακα μικρογραφία ενός ώριμου ατόμου. (Hartsoeker, N. *Essay de dioptrique* Paris, 1964, p. 230. National Library of Medicine)

ενήλικου σε μικρογραφία (όπως πίστευαν κάποιοι φιλόσοφοι της Ιπποκράτειας Σχολής), αλλά λόγω της μορφοποιητικής ικανότητας της ζωτικής θερμότητας. Αν και σήμερα οι ιδέες του Ιπποκράτη και του Αριστοτέλη ακούγονται πρωτόγονες και απλοϊκές, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η ύπαρξη των σπερματοζωαρίων και των ωαρίων στα θηλαστικά έγινε γνωστή μετά το 1800 μ.Χ.

### 1600-1850: Οι απαρχές της σύγχρονης βιολογίας

Μεταξύ του 300 π.Χ. και του 1600 μ.Χ. δεν παρατηρήθηκε σημαντική εξέλιξη στη γενετική. Σημαντική πρόοδος σημειώθηκε την περίοδο 1600-1850 μ.Χ. Οι ανακαλύψεις που πραγματοποιήθηκαν την εποχή αυτή έθεσαν τις βάσεις για την κατανόηση των βιολογικών φαινομένων της ζωής. Τον 17ο αιώνα ο William Harvey μελέτησε την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη και πρότεινε τη θεωρία της **επιγένεσης** (epigenesis). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, κάθε οργανισμός αναπτύσσεται από το γονιμοποιημένο ωάριο μέσω μιας σειράς αναπτυξιακών βημάτων που τελικά μετασχηματίζουν το γονιμοποιημένο ωάριο σε ώριμο άτομο. Η θεωρία της επιγένεσης ήταν εκ διαμέτρου αντίθετη με τη θεωρία του **προσχηματισμού** (preformation), σύμφωνα με την οποία το γονιμοποιημένο ωάριο περιείχε ένα πλήρες αντίγραφο σε σμίκρυνση του ενήλικου ατόμου, το οποίο ονομαζόταν **ανθρωπάριο** (homunculus – **Εικόνα 1-1**). Περίπου το 1830 οι Matthias

Schleiden και Theodor Schwann διατύπωσαν την **κυτταρική θεωρία** (cell theory). Σύμφωνα με την κυτταρική θεωρία, όλοι οι οργανισμοί αποτελούνται από βασικές δομικές μονάδες που ονομάζονται κύτταρα, τα οποία προέρχονται από προϋπάρχοντα κύτταρα. Η ιδέα της **αυτόματης γένεσης** (spontaneous generation), η δημιουργία δηλαδή ζωντανών οργανισμών από μη έμβια ύλη, απορρίφθηκε περίπου τρεις δεκαετίες αργότερα από τον Louis Pasteur. Έκτοτε εδραιώθηκε η άποψη πως οι ζωντανοί οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα και προέρχονται από προϋπάρχοντες οργανισμούς.

Στα μέσα του 18ου αιώνα οι επαναστατικές εργασίες του Charles Darwin και του Gregor Johann Mendel έθεσαν τις βάσεις για την ταχύτατη ανάπτυξη της γενετικής στον 21ο αιώνα.

## Charles Darwin και εξέλιξη

Έχοντας υπόψη μας τις παραπάνω θεωρίες, θα εξετάσουμε συνοπτικά το έργο του Charles Darwin, ο οποίος στο σύγγραμμά του *Η καταγωγή των ειδών*, που δημοσιεύτηκε το 1859, περιέγραψε τη θεωρία του για την εξέλιξη των ειδών. Με βάση γεωλογικές, γεωγραφικές και βιολογικές παρατηρήσεις, ο Darwin κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υπάρχοντα είδη προέρχονται από την τροποποίηση προγονικών ειδών. Το ταξίδι του Darwin με το πλοίο του βρετανικού βασιλικού ναυτικού *Beagle* (1831-1836) επηρέασε καταλυτικά τη σκέψη του και τον οδήγησε στη διατύπωση της θεωρίας της **φυσικής επιλογής** (natural selection), με την οποία εξηγούσε τον μηχανισμό των εξελικτικών αλλαγών. Η θεωρία της φυσικής επιλογής επινοήθηκε επίσης και διατυπώθηκε ανεξάρτητα από τον Alfred Russel Wallace και βασίζεται στην παρατήρηση ότι οι πληθυσμοί των διαφόρων ειδών αποτελούνται από μεγαλύτερο αριθμό ατόμων από εκείνον που μπορεί να υποστηρίξει το περιβάλλον, με αποτέλεσμα να υπάρχει ένας συνεχής ανταγωνισμός για την επιβίωση ανάμεσα στα άτομα. Τα άτομα που φέρουν κληρονομικά χαρακτηριστικά που τους επιτρέπουν να προσαρμόζονται καλύτερα στο περιβάλλον τους εμφανίζουν πλεονέκτημα στην επιβίωση και αναπαράγονται σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με εκείνα που φέρουν κληρονομικά χαρακτηριστικά λιγότερο προσαρμοσμένα, δηλαδή λιγότερο κατάλληλα για την επιβίωση στο συγκεκριμένο περιβάλλον. Με αυτόν τον τρόπο, σε βάθος χρόνου επιλέγονται και αρχίζουν να επικρατούν στον πληθυσμό τα κληρονομικά χαρακτηριστικά που προσδίδουν πλεονέκτημα στην επιβίωση, ακόμα και αν αυτό είναι πολύ μικρό. Αν κάποιος πληθυσμός ατόμων ενός είδους που φέρει αυτά τα επιλέξιμα κληρονομικά χαρακτηριστικά απομονωθεί αναπαραγωγικά, μπορεί να εξελιχθεί σε ένα νέο είδος.

Ο Darwin δε γνώριζε τη γενετική βάση της ποικιλοτητας που εμφανίζουν σε έναν πληθυσμό ατόμων τα διάφορα χαρακτηριστικά, ούτε και τον τρόπο με τον οποίο

αυτά κληρονομούνται. Αυτό το λογικό κενό κατέστησε τη θεωρία του ευάλωτη στην εύλογη κριτική που της ασκήθηκε κατά το μεγαλύτερο μέρος του 20ού αιώνα. Λίγο μετά τη δημοσίευση του βιβλίου του Darwin, το 1866, ο Gregor Johann Mendel δημοσίευσε μια εργασία στην οποία περιέγραφε τον τρόπο μεταβίβασης από γενιά σε γενιά ορισμένων κληρονομικών χαρακτηριστικών στην μπιζελιά. Από τη μελέτη αυτή προέκυπτε ένα γενικό μοντέλο για τον τρόπο κληρονομής των διαφόρων χαρακτηριστικών. Το ερευνητικό έργο του Mendel παρέμεινε στην αφάνεια μέχρι περίπου το 1900 που το ανακάλυψαν οι Carl Correns, Hugo de Vries και Erich Tschermak, οι οποίοι είχαν παρόμοια πειραματικά αποτελέσματα με αυτόν.

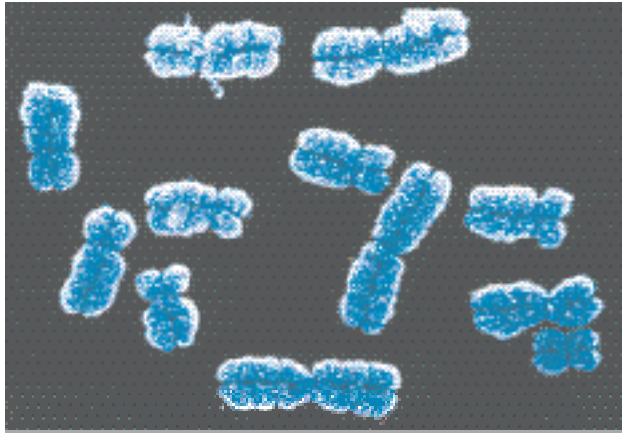
Τα πρώτα χρόνια του 20ού αιώνα έγινε σαφές ότι τα κληρονομικά χαρακτηριστικά και η ανάπτυξη των εμβρύων εξαρτώνται και καθορίζονται από τη γενετική πληροφορία που εντοπίζεται στα γονίδια. Έγινε επίσης αποδεκτή η **χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας** (chromosomal theory of inheritance), σύμφωνα με την οποία τα γονίδια εδράζονται στα χρωμοσώματα, τα οποία μέσω των γαμετών μεταβιβάζονται από γενιά σε γενιά. Έτσι καλύφθηκε το λογικό κενό στη θεωρία του Darwin, ενώ το ερευνητικό έργο του Mendel αποτελεί από τότε τη βάση της γενετικής.

## 1.2 Σε λιγότερο από έναν αιώνα η γενετική προχώρησε από τον Mendel στο DNA

Επειδή οι γενετικές διεργασίες είναι θεμελιώδους σημασίας για το φαινόμενο της ζωής, η επιστήμη της γενετικής ενοποιεί τους διάφορους κλάδους της σύγχρονης βιολογίας και αποτελεί τον πυρήνα της. Οι αρχές της γενετικής θεμελιώθηκαν στον κήπο ενός μοναστηριού στην κεντρική Ευρώπη στα τέλη της δεκαετίας του 1850.

### Οι μελέτες του Mendel για τη μεταβίβαση των χαρακτηριστικών

Ο Gregor Mendel, ένας Αυγουστίνος μοναχός, πραγματοποίησε μια σειρά πειραμάτων στην μπιζελιά που διήρκεσαν περίπου μια δεκαετία. Ο Mendel, αναλύοντας ποσοτικά τα αποτελέσματά του, απέδειξε ότι τα χαρακτηριστικά μεταβιβάζονται από τους γονείς στους απογόνους τους με συγκεκριμένους προβλέψιμους τρόπους. Επίσης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι κάθε χαρακτηριστικό στο φυτό ελέγχεται και καθορίζεται από ένα ζεύγος παραγόντων (σήμερα γνωρίζουμε ότι αυτοί οι παράγοντες είναι τα γονίδια) και ότι κατά τον σχηματισμό των γαμετών (των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων) τα δύο μέλη του



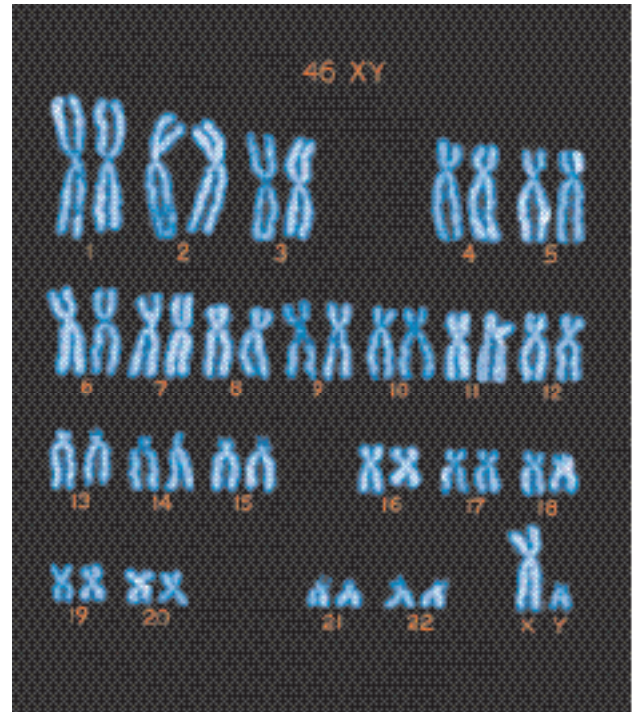
**ΕΙΚΟΝΑ 1-2** Επιχρωματισμένη φωτογραφία ανθρώπινων χρωμοσωμάτων από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης. Τα χρωμοσώματα έχουν διπλασιαστεί καθώς επίκειται η κυτταρική διαίρεση.

γονιδιακού ζεύγους διαχωρίζονται. Το ερευνητικό έργο του Mendel δημοσιεύθηκε το 1866 και παρέμεινε στην αφάνεια έως ότου άρχισε να αναφέρεται σε ερευνητικές εργασίες άλλων επιστημόνων στις αρχές του 20ού αιώνα. Μετά την επιβεβαίωσή τους, τα ευρήματα του Mendel αναγνωρίστηκε ότι εξηγούν τον τρόπο μεταβίβασης των χαρακτηριστικών όχι μόνο στην μπιζελιά, αλλά και σε όλους τους ανώτερους οργανισμούς. Η εργασία λοιπόν του Mendel αποτελεί τη βάση της **γενετικής** (genetics), που είναι ο κλάδος της βιολογίας ο οποίος μελετά την κληρονομικότητα και τη γενετική ποικιλότητα. Η μεντελική γενετική θα συζητηθεί στα Κεφάλαια 3 και 4.

### Η χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας: Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα του Mendel με βάση τη μείωση

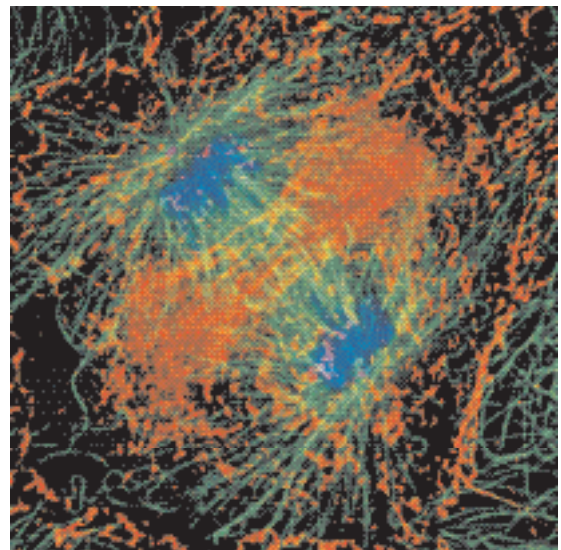
Ο Mendel διεξήγαγε τα πειράματά του πριν γίνουν γνωστά η δομή και ο ρόλος των χρωμοσωμάτων. Περίπου 20 χρόνια μετά τη δημοσίευση των εργασιών του, η πρόοδος στη μικροσκοπία επέτρεψε την παρατήρηση των χρωμοσωμάτων από τους ερευνητές (**Εικόνα 1-2**) και κατέστησε σαφές ότι στην πλειοψηφία των ευκαρυωτικών οργανισμών τα διάφορα είδη περιέχουν στα περισσότερα κύτταρά τους έναν χαρακτηριστικό αριθμό χρωμοσωμάτων που ονομάζεται **διπλοειδής αριθμός** (diploid number) και συμβολίζεται ως  $2n$ . Για παράδειγμα, οι άνθρωποι έχουν 46 χρωμοσώματα και επομένως  $2n = 46$  (**Εικόνα 1-3**). Τα χρωμοσώματα στα διπλοειδή κύτταρα υφίστανται σε ζεύγη και τα μέλη κάθε ζεύγους ονομάζονται **ομόλογα χρωμοσώματα** (homologous chromosomes).

Τις τελευταίες δεκαετίες του 19ου αιώνα οι ερευνητές περιέγραψαν επίσης τη συμπεριφορά των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια των δύο τύπων κυτταρικής διαίρεσης, της **μίτωσης** (mitosis) και της **μείωσης** (meiosis).

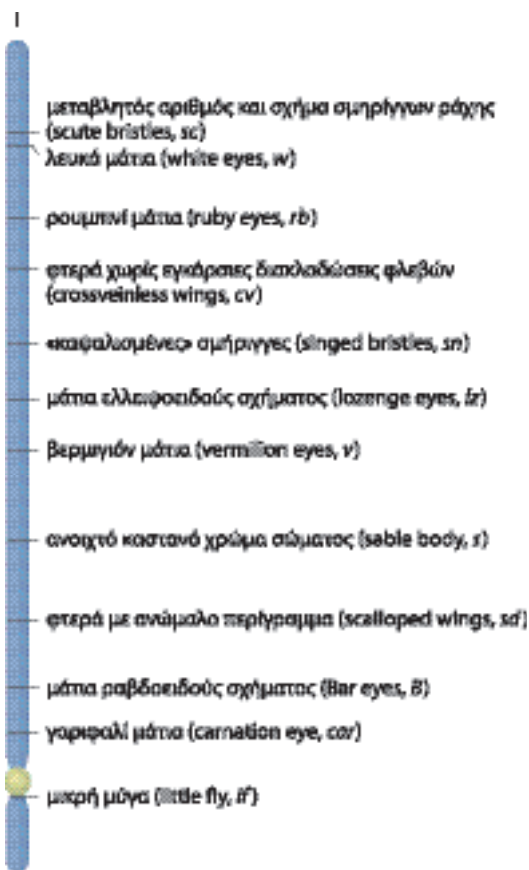


**ΕΙΚΟΝΑ 1-3** Επιχρωματισμένη φωτογραφία των χρωμοσωμάτων ενός άνδρα. Η παρουσίαση των χρωμοσωμάτων διατεταγμένων στη σειρά με βάση το μέγεθός τους συνιστά τον καρυότυπο.

Στη μίτωση (**Εικόνα 1-4**), τα χρωμοσώματα διπλασιάζονται και κατανέμονται έτσι ώστε κάθε θυγατρικό κύτταρο να λαμβάνει μια πλήρη διπλοειδή σειρά χρωμοσωμάτων που είναι ίδια με εκείνα του γονικού κυττάρου. Η μείωση σχετίζεται άμεσα με τον σχηματισμό των γαμετών. Τα κύτταρα που παράγονται από τη μείωση λαμβάνουν μόνο ένα χρωμόσωμα από κάθε ζεύγος ομόλογων



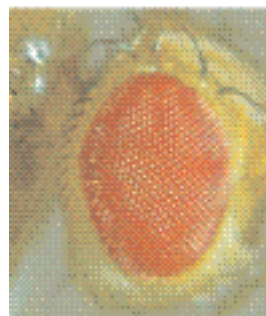
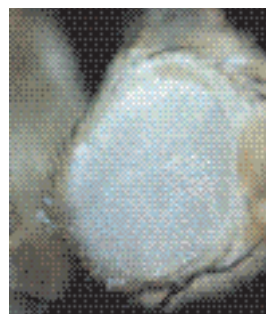
**ΕΙΚΟΝΑ 1-4** Όψιμο στάδιο της μίτωσης. Ο διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων (έχουν βαφτεί μπλε) έχει ολοκληρωθεί.



**ΕΙΚΟΝΑ 1-5** Σχηματική αναπαράσταση του χρωμοσώματος I της *D. melanogaster*. Πρόκειται για το χρωμόσωμα X, ένα από τα χρωμοσώματα που καθορίζουν το φύλο. Επισημαίνεται η θέση διαφόρων γονιδίων. Κάθε χρωμόσωμα μπορεί να περιέχει εκατοντάδες ή ακόμα και χιλιάδες γονίδια (βλ. Εικόνα 5-13).

χρωμοσωμάτων, οπότε ο αριθμός των χρωμοσωμάτων τους είναι ο μισός εκείνου των γονικών κυττάρων και για τον λόγο αυτό ονομάζεται **απλοειδής αριθμός** (haploid number) και συμβολίζεται ως *n*. Η μείωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων στο μισό στους γαμέτες (στο ωάριο και στο σπερματοζωάριο) είναι απαραίτητη, προκειμένου οι απόγονοι που προκύπτουν από τη σύντηξή τους να διατηρούν τον αριθμό των χρωμοσωμάτων τους ίσο με εκείνον των γονέων τους. Έτσι, ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι σταθερός και χαρακτηριστικός για κάθε είδος.

Στις αρχές του 19ου αιώνα οι Walter Sutton και Theodor Boveri παρατήρησαν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο ότι η συμπεριφορά των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση είναι ταυτόσημη με τη συμπεριφορά των γονιδίων κατά τον σχηματισμό των γαμετών, όπως αυτή περιγράφηκε από τον Mendel. Για παράδειγμα, τα γονίδια, όπως και τα χρωμοσώματα, υπάρχουν σε ζεύγη και τα μέλη ενός ζεύγους (γονιδίων ή χρωμοσωμάτων) διαχωρίζονται μεταξύ τους κατά τον σχηματισμό των γαμετών. Με βάση αυτόν τον παραλληλισμό, οι Sutton και Boveri



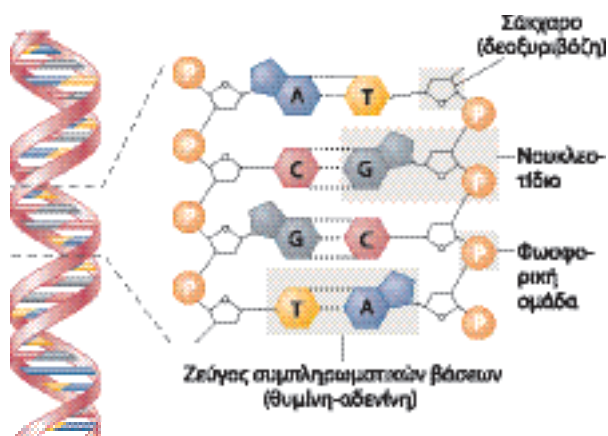
**ΕΙΚΟΝΑ 1-6** Άτομο *D. melanogaster* που λόγω μιας μεταλλαγής έχει λευκά μάτια (επάνω εικόνα) και φυσιολογικό άτομο με κόκκινα μάτια (κάτω εικόνα).

υποστήριξαν ότι τα χρωμοσώματα αποτελούν τις φυσικές οντότητες που μεταφέρουν τα γονίδια (**Εικόνα 1-5**). Οι δύο ερευνητές λοιπόν διατύπωσαν, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, τη **χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας** (chromosomal theory of inheritance). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, τα κληρονομικά χαρακτηριστικά καθορίζονται από γονίδια που εδράζονται στα χρωμοσώματα τα οποία μεταβιβάζονται με ακρίβεια στους απογόνους μέσω των γαμετών, διατηρώντας έτσι τη γενετική συνέχεια από γενιά σε γενιά.

## Γενετική ποικιλότητα

Περίπου την ίδια εποχή που διατυπώθηκε η χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας, οι ερευνητές άρχισαν να μελετούν τον τρόπο μεταβίβασης των κληρονομικών χαρακτηριστικών στη μύγα των φρούτων, *Drosophila melanogaster*. Κατά τα αρχικά στάδια αυτών των μελετών ανακαλύφθηκε ένα στέλεχος μυγών με λευκό χρώμα ματιών (**Εικόνα 1-6**) αντί για κόκκινο χρώμα που είχαν οι φυσιολογικές (άγριου τύπου) μύγες. Η παραλλαγή αυτή οφείλεται σε μια **μεταλλαγή** ή **μετάλλαξη** (mutation) σε ένα από τα γονίδια που καθορίζουν το χρώμα των ματιών στις μύγες. Ως μεταλλαγές ορίζονται οι κάθε είδους κληρονομούμενες αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. Οι μεταλλαγές αποτελούν την πηγή της γενετικής ποικιλότητας.

Το μεταλλαγμένο γονίδιο που προσδίδει το λευκό χρώμα ματιών στην *Drosophila* είναι ένα **αλληλόμορφο**



**ΕΙΚΟΝΑ 1-7** Σχηματική αναπαράσταση της δομής του DNA. Απεικονίζεται η διπλή έλικα (αριστερά) και η χημική σύσταση των αλυσίδων της (δεξιά). Οι διακεκομμένες γραμμές μεταξύ των δύο αλυσίδων αναπαριστούν τους ασθενείς χημικούς δεσμούς οι οποίοι συγκρατούν συνδεδεμένες τις δύο αλυσίδες και ονομάζονται δεσμοί υδρογόνου.

(allele) του γονιδίου που καθορίζει το χρώμα των ματιών. Ως αλληλόμορφα ενός γονιδίου ορίζονται οι διαφορετικές εκδοχές (δηλαδή οι διαφορετικές εναλλακτικές μορφές) στις οποίες συναντάται ένα γονίδιο. Διαφορετικά αλληλόμορφα μπορεί να προκαλούν διαφορές στα χαρακτηριστικά, δηλαδή στον **φαινότυπο** (phenotype) ενός οργανισμού. Το σύνολο των αλληλομόρφων που φέρει ένα άτομο συνιστούν τον **γονότυπο** (genotype) του. Χρησιμοποιώντας τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα ως δείκτες, οι γενετιστές μπορούν να χαρτογραφήσουν (δηλαδή να προσδιορίσουν) τη θέση των διαφόρων γονιδίων στα χρωμοσώματα (Εικόνα 1-5).

### Η διερεύνηση της χημικής υπόστασης των γονιδίων: DNA ή πρωτεΐνες;

Μια σειρά πειραμάτων στο στέλεχος της *Drosophila* με τα λευκά μάτια έδειξε ότι το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο εντοπίζεται σε ένα χρωμόσωμα, επιβεβαιώνοντας την άποψη ότι τα γονίδια εδράζονται στα χρωμοσώματα. Κατόπιν οι ερευνητές έστρεψαν την προσοχή τους στον προσδιορισμό του χημικού συστατικού των χρωμοσωμάτων που μεταφέρει τη γενετική πληροφορία. Στη δεκαετία του 1920 ήταν πλέον γνωστό ότι τα κύρια συστατικά των χρωμοσωμάτων είναι οι πρωτεΐνες και το DNA. Λόγω του τεράστιου αριθμού των διαφορετικών πρωτεϊνών και της παρουσίας τους τόσο στον πυρήνα όσο και στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων, πολλοί ερευνητές νόμιζαν πως αυτές αποτελούν τους φορείς της γενετικής πληροφορίας.

Το 1944 οι Oswald Avery, Colin MacLeod και Maclyn McCarty, ερευνητές στο Ινστιτούτο Rockefeller στη Νέα Υόρκη, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας σειράς πειραμάτων που υποδείκνυαν ξεκάθαρα ότι ο φορέας της

γενετικής πληροφορίας στα βακτήρια είναι το DNA. Ωστόσο, πολλοί επιφανείς επιστήμονες της εποχής συνέχισαν να θεωρούν πως η γενετική πληροφορία αποθηκεύεται στις πρωτεΐνες. Την ίδια περίοδο, τα πειραματικά δεδομένα άλλων ερευνητών που μελετούσαν ιούς των βακτηρίων προσέφεραν επιπλέον αποδείξεις σχετικά με τον ρόλο του DNA ως φορέα της γενετικής πληροφορίας. Τα παραπάνω πειράματα, μαζί και με περαιτέρω επιστημονικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν τα χρόνια που ακολούθησαν, οδήγησαν στο αδιαμφισβήτητο συμπέρασμα πως φορέας της γενετικής πληροφορίας είναι το DNA. Η διαπίστωση αυτή ανέδειξε ως σημαντική προτεραιότητα της επιστημονικής κοινότητας τον προσδιορισμό της δομής του DNA.

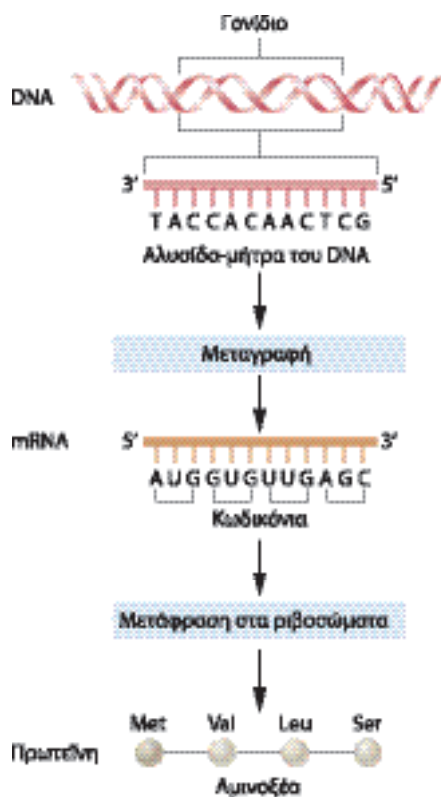
## 1.3 Η ανακάλυψη της διπλής έλικας του DNA οδήγησε στην εποχή της μοριακής γενετικής

Αφού έγινε σαφές πως το DNA μεταφέρει τη γενετική πληροφορία, οι επιστημονικές προσπάθειες εστιάστηκαν στον προσδιορισμό της δομής του και στη διερεύνηση του μηχανισμού μέσω του οποίου η αποθηκευμένη σε αυτό πληροφορία διαμορφώνει τον εκάστοτε φαινότυπο.

### Η δομή του DNA και του RNA

Μία από τις μεγαλύτερες επιστημονικές ανακαλύψεις του 20ού αιώνα έγινε το 1953 από τους James Watson και Francis Crick, οι οποίοι περιέγραψαν τη δομή του DNA. Το DNA είναι ένα επίμηκες μακρομόριο που μοιάζει με ανεμόσκαλα η οποία περιελίσσεται με τέτοιο τρόπο ώστε να σχηματίζεται μια δίκλωνη έλικα (**Εικόνα 1-7**). Κάθε κλώνος της έλικας αποτελείται από υπομονάδες που ονομάζονται **νουκλεοτίδια** (nucleotides). Στο DNA συναντώνται τέσσερα διαφορετικά νουκλεοτίδια, καθένα από τα οποία περιέχει μία από τις ακόλουθες αζωτούχες βάσεις: αδενίνη (A), γουανίνη (G), θυμίνη (T) ή κυτοσίνη (C). Η αλληλουχία αυτών των τεσσάρων βάσεων, που ποικίλλει κατά μήκος των αλυσίδων του DNA, κωδικοποιεί τη γενετική πληροφορία. Οι δύο αλυσίδες του DNA είναι απόλυτα συμπληρωματικές η μία με την άλλη: όλα τα σκαλοπάτια της ανεμόσκαλας στη διπλή έλικα αποτελούνται από ζεύγη βάσεων που είναι συμπληρωματικές μεταξύ τους, δηλαδή A•T ή G•C. Οι Watson και Crick μοιράστηκαν με τον Maurice Wilkins το 1962 το βραβείο Νόμπελ για το ερευνητικό τους έργο πάνω στη δομή του DNA. Η δομή του DNA θα συζητηθεί λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 9.

Ένα άλλο νουκλεϊκό οξύ, το RNA, είναι χημικά παρόμοιο με το DNA, αλλά περιέχει στα νουκλεοτίδιά του ένα



**ΕΙΚΟΝΑ 1-8** Η γονιδιακή έκφραση περιλαμβάνει τη μεταγραφή του DNA σε mRNA (επάνω τμήμα της εικόνας) και τη μετάφραση του mRNA (μεσαίο τμήμα της εικόνας), η οποία πραγματοποιείται στα ριβοσώματα και οδηγεί στη σύνθεση της πρωτεΐνης (κάτω τμήμα της εικόνας).

διαφορετικό σάκχαρο (ριβόζη αντί της δεοξυριβόζης) και την αζωτούχο βάση ουρακίλη (U) αντί της θυμίνης. Το RNA είναι συνήθως μονόκλωνο μόριο, αποτελείται δηλαδή από μία μόνο αλυσίδα.

## Γονιδιακή έκφραση: Από το DNA στον φαινότυπο

Η έκφραση της γενετικής πληροφορίας που κωδικοποιείται στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του DNA (η γονιδιακή έκφραση) πραγματοποιείται μέσω μιας σειράς βημάτων τα οποία καταλήγουν στην παραγωγή ενός λειτουργικού γονιδιακού προϊόντος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το προϊόν αυτό είναι μια πρωτεΐνη. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, η διαδικασία παραγωγής των πρωτεϊνών ξεκινά στον πυρήνα με τη **μεταγραφή** (transcription), κατά την οποία η αλληλουχία νουκλεοτιδίων της μιας αλυσίδας του DNA καθοδηγεί τη σύνθεση μιας αλυσίδας RNA με συμπληρωματική αλληλουχία (επάνω τμήμα της **Εικόνας 1-8**). Έτσι η γενετική πληροφορία μεταφέρεται από το DNA στο RNA. Μετά την παραγωγή του, το RNA μεταναστεύει στο κυτταρόπλασμα, όπου προσδένεται στα **ριβοσώματα** (ribosomes) και καθοδηγεί τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης. Το RNA αυτό ονομάζεται **αγγελιοφόρο RNA** (messenger RNA) ή εν συντομία **mRNA**.

Η σύνθεση της πρωτεΐνης πραγματοποιείται με βάση την αλληλουχία νουκλεοτιδίων του mRNA (κεντρικό τμήμα της **Εικόνας 1-8**) και ονομάζεται **μετάφραση** (translation). Οι πρωτεΐνες (κάτω τμήμα της **Εικόνας 1-8**) είναι γραμμικά πολυμερή που αποτελούνται από μονομερή, τα οποία ονομάζονται αμινοξέα. Στη σύνθεση των πρωτεϊνών συμμετέχουν είκοσι διαφορετικά αμινοξέα. Κατά τη μετάφραση, η γενετική πληροφορία που βρίσκεται κωδικοποιημένη στην αλληλουχία των βάσεων του mRNA προσδιορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων της πρωτεΐνης που συντίθεται. Ανά διαδοχικές τριάδες (τριπλέτες) τα νουκλεοτίδια του mRNA καθορίζουν τα αμινοξέα της πρωτεΐνης σύμφωνα με έναν κώδικα αντιστοίχισης που ονομάζεται **γενετικός κώδικας** (genetic code). Κάθε τέτοια τριπλέτα, που ονομάζεται **κωδικόνιο** (codon), καθορίζει την ενσωμάτωση στην πρωτεΐνη ενός συγκεκριμένου αμινοξέος.

Η σύνθεση των πρωτεϊνών επιτυγχάνεται με τη βοήθεια μορίων-προσαρμογέων που ονομάζονται **μεταφορικά RNA** (transfer RNA) ή εν συντομία **tRNA**. Κατά τη μετάφραση, τα tRNA αναγνωρίζουν την πληροφορία που περιέχεται σε καθένα από τα διαδοχικά κωδικόνια του mRNA και μεταφέρουν με τη σειρά στα ριβοσώματα τα κατάλληλα αμινοξέα για τη σύνθεση της πρωτεΐνης.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η έκφραση της γενετικής πληροφορίας μπορεί να είναι μια πολύ πιο περίπλοκη διαδικασία από αυτήν που περιγράφεται παραπάνω. Ορισμένα από τα στοιχεία που συνεισφέρουν στην πολυπλοκότητα της γονιδιακής έκφρασης θα συζητηθούν στα Κεφάλαια 14 και 17, καθώς και στο Ειδικό Κεφάλαιο Σύγχρονης Γενετικής 1 (*Επιγενετική*).

## Πρωτεΐνες και βιολογικές λειτουργίες

Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα τελικά προϊόντα της γονιδιακής έκφρασης είναι πρωτεΐνες. Η ποικιλότητα που εμφανίζουν οι διάφορες πρωτεΐνες στη δομή και στη λειτουργία τους (ουσιαστικά, η ποικιλότητα της ίδιας της ζωής) οφείλεται στο γεγονός πως οι αλληλουχίες τους προκύπτουν από τον συνδυασμό 20 διαφορετικών αμινοξέων. Σκεφτείτε ότι η φύση, χρησιμοποιώντας τα 20 αυτά αμινοξέα, μπορεί να δημιουργήσει  $20^{100}$  διαφορετικές πρωτεϊνικές αλυσίδες μήκους 100 αμινοξέων. Οι πρωτεΐνες λοιπόν είναι μόρια που μπορούν να εμφανίζουν τεράστια δομική ποικιλότητα και αποτελούν το βασικό συστατικό των βιολογικών συστημάτων.

Τα **ένζυμα** (enzymes) είναι η μεγαλύτερη ομάδα των πρωτεϊνών. Τα ένζυμα λειτουργούν ως βιολογικοί καταλύτες, μειώνοντας την ενέργεια ενεργοποίησης στις χημικές αντιδράσεις. Με τον τρόπο αυτό καθιστούν δυνατή την πραγματοποίηση του κυτταρικού μεταβολισμού στη θερμοκρασία του σώματος.

Εκτός από τα ένζυμα, υπάρχουν και άλλες πρωτεΐνες που αποτελούν ζωτικά συστατικά των κυττάρων και των

| Φυσιολογική αλυσίδα β-σφαιρίνης  |     |     |     |     |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| DNA                              | TGA | GGA | CTC | CTC |
| mRNA                             | ACU | CCU | GAG | GAG |
| Αμινοξύ                          | Thr | Pro | Glu | Glu |
|                                  | 4   | 5   | 6   | 7   |
| Μεταλλαγμένη αλυσίδα β-σφαιρίνης |     |     |     |     |
| DNA                              | TGA | GGA | CAC | CTC |
| mRNA                             | ACU | CCU | GUG | GAG |
| Αμινοξύ                          | Thr | Pro | Val | Glu |
|                                  | 4   | 5   | 6   | 7   |

**ΕΙΚΟΝΑ 1-9** Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται στην αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου στο τμήμα του DNA που κωδικοποιεί τη β-σφαιρίνη (TA), η οποία προκαλεί τη μετατροπή ενός κωδικονίου του mRNA από GAG σε GUG, με αποτέλεσμα την εισαγωγή μιας βαλίνης στη θέση ενός γλουταμινικού οξέος στην αλυσίδα της β-σφαιρίνης (GluVal).

οργανισμών. Τέτοιες είναι, για παράδειγμα, η αιμοσφαιρίνη –η πρωτεΐνη που δεσμεύει και μεταφέρει το οξυγόνο στα ερυθρά αιμοσφαίρια–, η ινσουλίνη –μια παγκρεατική ορμόνη–, το κολλαγόνο –ένα βασικό συστατικό του συνδετικού ιστού–, καθώς και η ακτίνη και η μυοσίνη – οι συστατικές πρωτεΐνες των μυϊκών κυττάρων. Η διαμόρφωση και η χημική συμπεριφορά μιας πρωτεΐνης καθορίζονται από τη γραμμική αλληλουχία των αμινοξέων της, η οποία με τη σειρά της, μέσω του αντίστοιχου mRNA που ελέγχει τη σύνθεσή της, υπαγορεύεται από τη γενετική πληροφορία που βρίσκεται αποθηκευμένη στο DNA του γονιδίου της.

### Συνδέοντας τον γονότυπο με τον φαινότυπο: Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Μετά τη σύνθεσή της, κάθε πρωτεΐνη, μέσω των δομικών και λειτουργικών ιδιοτήτων της, διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη διαμόρφωση του φαινοτύπου του οργανισμού. Όταν η αλληλουχία ενός γονιδίου αλλάξει λόγω μιας μεταλλαγής, η λειτουργικότητα της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί μπορεί να τροποποιηθεί ή ακόμα και να μηδενιστεί, με αποτέλεσμα να προκύψει ένας διαφορετικός φαινότυπος. Για να κατανοήσουμε το γεγονός αυτό, θα εξετάσουμε ως παράδειγμα τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, μια ανθρώπινη γενετική ασθένεια.

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε μια μεταλλαγμένη μορφή της αιμοσφαιρίνης, της πρωτεΐνης που μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στα κύτταρα του σώματος. Η αιμοσφαιρίνη είναι μια σύνθετη πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από δύο διαφορετικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες, την α-σφαιρίνη και τη β-σφαιρίνη, που κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια η καθεμία. Στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, μια μεταλλαγή στο γονίδιο της β-σφαιρίνης προκαλεί την



**ΕΙΚΟΝΑ 1-10** Φυσιολογικά στρογγυλά ερυθρά αιμοσφαίρια και παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν σχήμα δρεπανιού και ονομάζονται δρεπανοκύτταρα (sickle cells). Τα δρεπανοκύτταρα προκαλούν απόφραξη των τριχοειδών και των μικρών αιμοφόρων αγγείων.

αντικατάσταση ενός από τα 146 αμινοξέα της από ένα διαφορετικό αμινοξύ. Στην **Εικόνα 1-9** παρουσιάζεται η αλληλουχία του DNA, τα αντίστοιχα κωδικόνια του mRNA και τα αμινοξέα που καταλαμβάνουν τις θέσεις 4-7 στη φυσιολογική και στη μεταλλαγμένη αλυσίδα της β-σφαιρίνης. Η μεταλλαγή στη δρεπανοκυτταρική αναιμία συνίσταται στην αλλαγή ενός μόνο νουκλεοτιδίου στο DNA, η οποία οδηγεί στη μετατροπή του κωδικονίου 6 στο mRNA από GAG σε GUG, με συνέπεια να αλλάζει το αμινοξύ στη θέση 6 της β-σφαιρίνης από γλουταμινικό οξύ σε βαλίνη. Τα υπόλοιπα 145 αμινοξέα της μεταλλαγμένης αλυσίδας είναι ίδια με εκείνα της φυσιολογικής μορφής της β-σφαιρίνης.

Τα άτομα στα οποία είναι μεταλλαγμένα και τα δύο τους αλληλόμορφα της β-σφαιρίνης πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου η μεταλλαγμένη β-σφαιρίνη επάγει τον πολυμερισμό των μορίων της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης οδηγεί στον σχηματισμό μακρινών αλυσίδων της πρωτεΐνης αυτής που παραμορφώνουν το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα καθιστούν εύθραυστα (**Εικόνα 1-10**). Καθώς τα ερυθρά αιμοσφαίρια σπάνε εύκολα, ο αριθμός τους στην κυκλοφορία του αίματος μειώνεται, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται αναιμία. Επιπλέον, τα παραμορφωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν σχήμα δρεπανιού παρεμποδίζουν την κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή και στα μικρά αιμοφόρα αγγεία, προκαλώντας έντονο πόνο και βλάβες στην καρδιά, στον εγκέφαλο, στους μύς και στους νεφρούς. Όλα τα συμπτώματα και οι επιπλοκές αυτής της διαταραχής προκαλούνται από την αλλαγή ενός μόνο

νουκλεοτιδίου στο γονίδιο της β-σφαιρίνης που αλλάζει ένα μόνο αμινοξύ από τα 146 της β-σφαιρίνης, γεγονός που καταδεικνύει τη στενή σχέση ανάμεσα στον γονότυπο και στον φαινότυπο.

## 1.4 Η ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA οδήγησε στην εποχή της κλωνοποίησης του DNA

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA ξεκίνησε στις αρχές του 1970 με την ανακάλυψη των **ενζύμων περιορισμού** (restriction enzymes), τα οποία συναντώνται φυσιολογικά στα βακτήρια και διασπών το DNA των ιών που τα προσβάλλουν. Οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι κάθε τέτοιο ένζυμο διασπά το DNA οποιουδήποτε οργανισμού, κόβοντάς το σε καθορισμένες θέσεις που έχουν μια χαρακτηριστική αλληλουχία νουκλεοτιδίων. Έτσι, από την πέψη ενός συγκεκριμένου μορίου DNA με ένα συγκεκριμένο ένζυμο περιορισμού παράγεται το ίδιο κάθε φορά πρότυπο θραυσμάτων DNA.

Λίγο μετά την ανακάλυψη αυτή, οι επιστήμονες ανέπτυξαν μεθόδους που τους επέτρεπαν να ενθέτουν τα τμήματα του DNA που παράγονται από τη δράση των ενζύμων περιορισμού σε άλλα κατάλληλα μόρια DNA, τα οποία ονομάζονται **φορείς κλωνοποίησης** (vectors), και να παράγουν έτσι μόρια **ανασυνδυασμένου DNA** (recombinant DNA). Όταν ένα τέτοιο ανασυνδυασμένο μόριο DNA εισάγεται σε κάποιο βακτηριακό κύτταρο, κατά την αναπαραγωγή του βακτηρίου παράγονται χιλιάδες αντίγραφα του μορίου που συνιστούν έναν **κλώνο** (clone). Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η απομόνωση μεγάλων ποσοτήτων των κλωνοποιημένων τμημάτων DNA από τα βακτηριακά κύτταρα-ξενιστές. Η διαθεσιμότητα ενός τμήματος DNA σε μεγάλες ποσότητες είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς καθιστά δυνατή την απομόνωση από αυτό των γονιδίων που ενδεχομένως περιέχει και τη μελέτη της αλληλουχίας, της δομής, της έκφρασης, της λειτουργίας και της εξέλιξής τους.

Συλλογές κλώνων που περιέχουν τεμαχισμένο σε επιμέρους τμήματα το πλήρες **γονιδίωμα** (genome) ενός οργανισμού, δηλαδή το σύνολο του απλοειδούς DNA του, ονομάζονται γονιδιωματικές βιβλιοθήκες. Σήμερα είναι διαθέσιμες γονιδιωματικές βιβλιοθήκες για εκατοντάδες είδη.

Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA εκτός από την τεράστια ώθηση που έδωσε στην έρευνα έθεσε επίσης τις βάσεις της βιομηχανίας της βιοτεχνολογίας, που σήμερα αποτελεί έναν βασικό κλάδο της οικονομίας στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη.

## 1.5 Οι εφαρμογές της βιοτεχνολογίας και οι επιδράσεις της στην κοινωνία επεκτείνονται διαρκώς

Η χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA και άλλων μοριακών τεχνικών για την παραγωγή εμπορικών προϊόντων αποτελεί τη **βιοτεχνολογία** (biotechnology). Στις ΗΠΑ, η βιοτεχνολογία έχει επιφέρει πραγματική επανάσταση σε πολλές πτυχές της καθημερινής ζωής και χρησιμοποιείται ευρέως στους τομείς της γεωργίας και της κτηνοτροφίας για την παραγωγή τροφίμων καθώς και στον τομέα της υγείας για την παραγωγή φαρμάκων, ενώ η χρήση της επεκτείνεται ακόμα και στο δικαστικό σύστημα. Εδώ θα αναφερθούν κάποια χαρακτηριστικά παραδείγματα της επίδρασης που έχει η βιοτεχνολογία στην καθημερινή μας ζωή και στο Κεφάλαιο 19 θα πραγματοποιηθεί μια λεπτομερής παρουσίασή της.

### Φυτά, ζώα και παραγωγή τροφίμων

Η χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA για την παραγωγή γενετικά τροποποιημένων καλλιεργούμενων φυτών έχει φέρει πραγματική επανάσταση στη γεωργία. Γονίδια που προέρχονται από διάφορους οργανισμούς και προσδίδουν χαρακτηριστικά όπως η αντοχή στα ζιζανιοκτόνα και στα έντομα ή βελτιώνουν τη διατροφική αξία των φυτικών προϊόντων έχουν εισαχθεί σε καλλιεργούμενα φυτά. Η μεταφορά κληρονομήσιμων ιδιοτήτων από ένα είδος σε κάποιο άλλο με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA οδηγεί στη δημιουργία **διαγονιδιακών** (transgenic) οργανισμών. Διαγονιδιακές ποικιλίες καλαμποκιού και σόγιας ανθεκτικές σε ζιζανιοκτόνα καλλιεργήθηκαν για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του 1990. Σήμερα στις ΗΠΑ τα διαγονιδιακά στελέχη καλύπτουν το 88% της ετήσιας παραγωγής καλαμποκιού και το 93% της ετήσιας παραγωγής σόγιας. Υπολογίζεται επίσης ότι περισσότερο από το 70% των επεξεργασμένων τροφίμων στις ΗΠΑ περιέχει συστατικά από διαγονιδιακά φυτά. Στο Ειδικό Κεφάλαιο Σύγχρονης Γενετικής 5 θα συζητήσουμε τα πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τα γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα.

Οι νέες μέθοδοι κλωνοποίησης εκτρεφόμενων ζώων, όπως προβάτων και βοοειδών, έχουν επίσης αλλάξει σημαντικά τον τρόπο διαχείρισης αυτών των ζώων. Το 1996 το πρόβατο Dolly (**Εικόνα 1-11**) προέκυψε μέσω της κλωνοποίησης ενός ενήλικου ατόμου η οποία πραγματοποιήθηκε με μεταφορά πυρήνα (nuclear transfer), μια μέθοδο κατά την οποία ο πυρήνας ενός κυττάρου ενήλικου ατόμου μεταφέρεται σε ένα ωάριο από το οποίο έχει αφαιρεθεί προηγουμένως ο δικός του πυρήνας. Η τεχνολογία αυτή καθιστά δυνατή την παραγωγή δεκάδων ή εκατοντάδων ταυτώσεων οργανισμών με



**ΕΙΚΟΝΑ 1-11** Η Dolly, ένα πρόβατο της ποικιλίας Finn Dorset που προέκυψε μέσω της κλωνοποίησης ενός ενήλικου ατόμου με μεταφορά του πυρήνα ενός κυττάρου μαστού σε ένα ωάριο από το οποίο είχε αφαιρεθεί ο δικός του πυρήνας. Το νεαρό άτομο δίπλα της είναι η Bonnie, το πρώτο πρόβατο που γέννησε.

επιθυμητά χαρακτηριστικά και έχει πολλές εφαρμογές στη γεωργία, στην κτηνοτροφία, στην ιατρική, ακόμα και σε ορισμένα спор.\*

Η βιοτεχνολογία έχει επίσης αλλάξει τον τρόπο παραγωγής ανθρώπινων πρωτεϊνών για ιατρική χρήση. Μέσω της μεταφοράς των κατάλληλων γονιδίων έχουν κατασκευαστεί διαγονιδιακά ζώα που συνθέτουν πρωτεΐνες για θεραπευτική χρήση. Το 2009 εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ η χρήση μιας πρωτεΐνης με αντιπηκτική δράση που παράγεται στο γάλα διαγονιδιακών κατσικιών. Άλλες ανθρώπινες πρωτεΐνες που παράγονται από διαγονιδιακά ζώα ελέγχονται σήμερα σε κλινικές μελέτες, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Η επανάσταση της βιοτεχνολογίας θα συνεχίσει να εξαπλώνεται καθώς αναπτύσσονται νέες μέθοδοι για την παραγωγή μιας ολοένα αυξανόμενης ποικιλίας προϊόντων.

## Η βιοτεχνολογία στη γενετική και στην ιατρική

Σήμερα στις ΗΠΑ περισσότερα από 10 εκατομμύρια παιδιά και ενήλικες πάσχουν από κάποια γενετική διαταραχή, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος απόκτησης ενός παιδιού με γενετική ανωμαλία να είναι περίπου 3% για κάθε ζευγάρι που έχει παιδιά. Η μοριακή βάση για εκατοντάδες γενετικές διαταραχές είναι σήμερα γνωστή και

πολλά από τα υπεύθυνα γονίδια έχουν χαρτογραφηθεί, κλωνοποιηθεί και μελετηθεί (**Εικόνα 1-12**). Μέθοδοι γενετικού ελέγχου (genetic testing) που έχουν αναπτυχθεί χάρη στη βιοτεχνολογία είναι σήμερα διαθέσιμες για την προγεννητική διάγνωση (prenatal diagnosis) περισσότερων από 100 κληρονομικών διαταραχών και για τον έλεγχο των υποψήφιων γονέων ως προς την πιθανότητα να είναι φορείς των διαταραχών αυτών με συνέπεια να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν απογόνους με γενετικές νόσους. Επίσης, αναπτύσσονται νέες μέθοδοι που θα μας δώσουν τη δυνατότητα στο μέλλον να ελέγχουμε το σύνολο του γονιδιώματος, ώστε να καθορίζεται ο κίνδυνος που έχει κάθε άτομο να εμφανίσει μια γενετική διαταραχή ή να αποκτήσει ένα παιδί με γενετική διαταραχή. Η χρήση των μεθόδων γενετικού ελέγχου και της σχετικής τεχνολογίας εγείρει ηθικά ζητήματα τα οποία δεν έχουν ακόμα επιλυθεί.

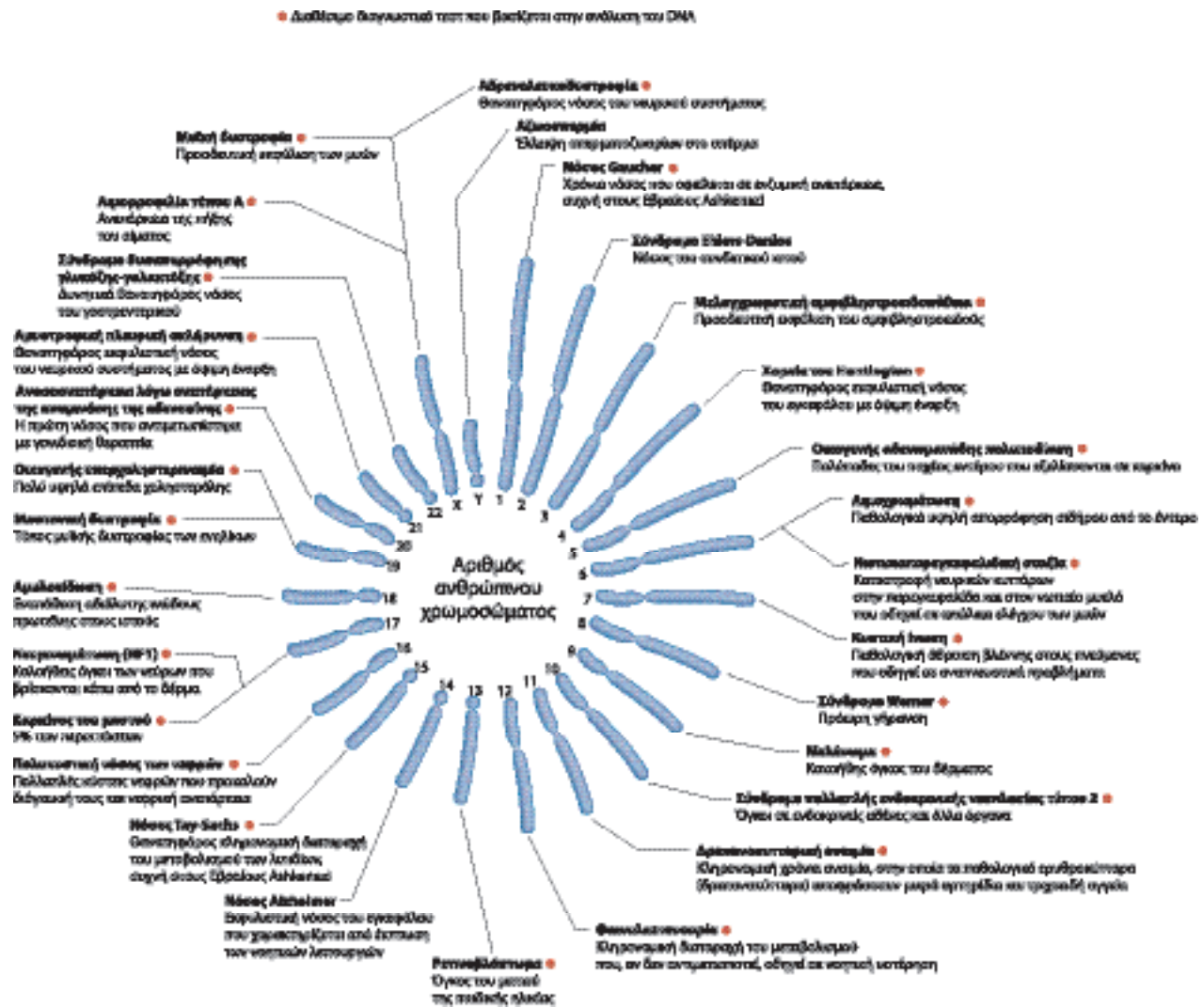
## 1.6 Η γονιδιωματική, η πρωτεωμική και η βιοπληροφορική αποτελούν νέα επιστημονικά πεδία

Η δυνατότητα δημιουργίας γονιδιωματικών βιβλιοθηκών με τη χρήση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA προέτρεψε τους επιστήμονες να αρχίσουν να σκέφτονται την πιθανότητα αλληλούχισης όλων των κλώνων μιας βιβλιοθήκης, ώστε να προσδιοριστεί η νουκλεοτιδική αλληλουχία του συνόλου του γονιδιώματος ενός οργανισμού. Αυτή η πληροφορία θα μπορούσε στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση όλων των γονιδίων του.

Ένα τέτοιο πρόγραμμα, το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project), ξεκίνησε το 1990 ως μία διεθνής προσπάθεια χρηματοδοτούμενη από τον δημόσιο τομέα, για την αλληλούχιση του συνόλου του ανθρώπινου γονιδιώματος. Το 2003 επιτεύχθηκε η πλήρης αλληλούχιση των περιοχών του ανθρώπινου γονιδιώματος που περιέχουν γονίδια από το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος, αλλά και από ένα ανεξάρτητο, ιδιωτικά χρηματοδοτούμενο ανάλογο πρόγραμμα.

Η γνώση της πλήρους αλληλουχίας ολοένα και περισσότερων γονιδιωμάτων από διάφορους οργανισμούς αποτέλεσε το έναυσμα για τη δημιουργία νέων κλάδων της βιολογίας. Ένας από τους κλάδους αυτούς, η **γονιδιωματική** (genomics), μελετά τη δομή, τη λειτουργία και την εξέλιξη των γονιδιωμάτων και των γονιδίων. Ένας δεύτερος κλάδος, η **πρωτεωμική** (proteomics), μελετά το σύνολο των πρωτεϊνών ενός τύπου κυττάρων κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, καθώς και τη λειτουργία και τις αλληλεπιδράσεις τους. Παράλληλα αναπτύχθηκε ένας νέος κλάδος της πληροφορικής, η

\*Σ.τ.Ε.: Ένα σχετικό παράδειγμα αφορά την κλωνοποίηση αλόγων που χρησιμοποιούνται σε ιππικούς αγώνες και στο έφιππο πόλο.



**ΕΙΚΟΝΑ 1-12** Σχεδιάγραμμα των ανθρώπινων χρωμοσωμάτων. Υποδεικνύονται ορισμένα γονίδια των οποίων μεταλλάξεις προκαλούν κληρονομικές νόσους. Οι περιπτώσεις στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα γενετικά τεστ για τη διάγνωση της νόσου επισημαίνονται με μία κόκκινη κουκκίδα.

βιοπληροφορική (bioinformatics), ο οποίος εξειδικεύεται στην ανάπτυξη κατάλληλου τεχνικού εξοπλισμού και λογισμικού για την αποθήκευση και την ανάλυση του τεράστιου όγκου δεδομένων που προκύπτουν από τη γονιδιωματική και την πρωτεωμική.

Οι γενετιστές και οι βιολόγοι έχουν σήμερα στη διάθεσή τους βάσεις δεδομένων οι οποίες περιέχουν τόσο τις αλληλουχίες νουκλεϊκών οξέων και πρωτεϊνών όσο και δίκτυα αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων. Χάρη σε αυτές είναι σήμερα σε θέση να δώσουν μέσα σε ελάχιστο χρόνο, συχνά σε λίγα μόλις λεπτά, απαντήσεις σε επιστημονικά προβλήματα η επίλυση των οποίων παλαιότερα θα απαιτούσε μήνες ή χρόνια. Τα ένθετα πλαίσια «Εξερευνώντας τη γονιδιωματική», που βρίσκονται στο τέλος πολλών κεφαλαίων, σας δίνουν την ευκαιρία να εξερευνήσετε αυτές τις βάσεις δεδομένων στο πλαίσιο της επίλυσης ασκήσεων με διαδραστικό τρόπο.

## Σύγχρονες προσεγγίσεις στην κατανόηση της γονιδιακής λειτουργίας

Στη νέα αυτή έκδοση του παρόντος βιβλίου έχουν περιληφθεί σε οκτώ κεφάλαια ένθετα πλαίσια με τίτλο «Σύγχρονες προσεγγίσεις στην κατανόηση της γονιδιακής λειτουργίας». Στα πλαίσια αυτά παρουσιάζονται, με τη βοήθεια κατάλληλων παραδειγμάτων που άπτονται της ύλης του αντίστοιχου κεφαλαίου, οι σύγχρονες πειραματικές προσεγγίσεις που ακολουθούν οι γενετιστές για τη μελέτη της λειτουργίας των γονιδίων.

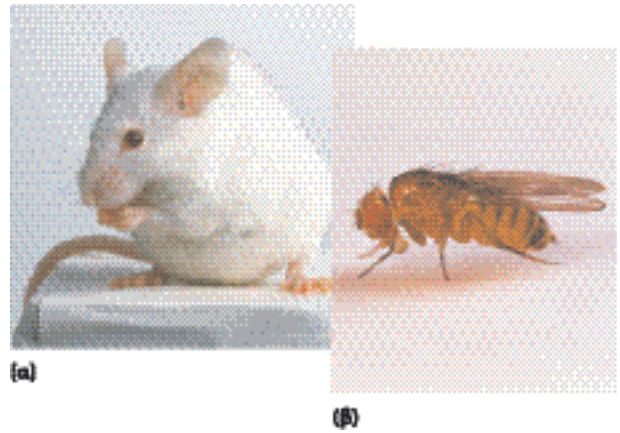
Ιστορικά, η κατανόηση της λειτουργίας των γονιδίων στηρίχθηκε στη μελέτη μεταλλάξεων που είτε παρατηρούνται στη φύση είτε επάγονταν σκόπιμα (για παράδειγμα, με τη χρήση χημικών ουσιών, ακτίνων Χ ή υπεριώδους ακτινοβολίας), ώστε να προκύψουν τροποποιημένοι φαινότυποι σε οργανισμούς-μοντέλα. Οι μεταλλαγμένοι φαινότυποι εξετάζονταν στη συνέχεια

από τους γενετιστές μέσω διαδικασιών οι οποίες συχνά ήταν χρονοβόρες και κοπιαστικές. Με τον τρόπο αυτό ταυτοποιούνταν τα αντίστοιχα γονίδια, τα οποία, όταν άρχισε να αναπτύσσεται η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, ήταν δυνατόν να κλωνοποιηθούν και να προσδιοριστεί η αλληλουχία τους. Η προσέγγιση αυτή αποτελεί την **κλασική** (classical) ή **ορθόδρομη** (πρόσθια) **γενετική** (forward genetics).

Οι μέθοδοι της κλασικής γενετικής χρησιμοποιούνται ακόμα. Ωστόσο, με τη δυνατότητα αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος, η οποία αποτελεί σήμερα ρουτίνα, οι μοριακές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στη γενετική έρευνα για την κατανόηση της λειτουργίας των γονιδίων έχουν αλλάξει σημαντικά. Στη συνέχεια θα παρουσιάσουμε τις σύγχρονες αυτές πρακτικές.

Τις τελευταίες δεκαετίες οι γενετιστές ακολουθούν συχνά την προσέγγιση της **ανάδρομης** (αντίστροφης) **γενετικής** (reverse genetics), η οποία καθιστά δυνατό τον προσδιορισμό του ρόλου και της λειτουργίας ενός γονιδίου, υπό την προϋπόθεση ότι είναι γνωστή η νουκλεοτιδική του αλληλουχία. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιείται μια τεχνική της μοριακής βιολογίας που ονομάζεται **γονιδιακό νοκ άουτ** (gene knockout), μέσω της οποίας το υπό μελέτη γονίδιο καθίσταται μη λειτουργικό σε καλλιεργούμενα κύτταρα ή σε έναν οργανισμό. Έτσι οι επιστήμονες μπορούν να διερευνήσουν τη θεμελιώδη ερώτηση «Τι συμβαίνει όταν αυτό το γονίδιο αδρανοποιείται;». Αναλύοντας λοιπόν τις συνέπειες της αδρανοποίησης του γονιδίου τόσο σε επίπεδο εμφανών φαινοτυπικών αλλαγών όσο και σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, επιτυγχάνουν να προσδιορίσουν τον ρόλο και τη λειτουργία του.

Στα ένθετα πλαίσια «Σύγχρονες προσεγγίσεις στην κατανόηση της γονιδιακής λειτουργίας» θα δώσουμε έμφαση σε παραδείγματα πειραματικής μελέτης της λειτουργίας των γονιδίων με τη χρήση μοντέρνων μοριακών τεχνικών. Για τον σκοπό αυτό, θα παρουσιαστούν μεταξύ άλλων μεθοδολογίες σχετικές με το γονιδιακό νοκ άουτ, τα διαγονιδιακά ζώα, την επαγόμενη από μεταθετά στοιχεία μεταλλαξίγνεση, την υπερέκφραση γονιδίων και την παρεμβολή RNA. Στόχος μας είναι να σας φέρουμε σε επαφή με τις τεχνολογίες αιχμής της σύγχρονης γενετικής έρευνας.



**ΕΙΚΟΝΑ 1-13** Μεταξύ των πρώτων οργανισμών που χρησιμοποιήθηκαν ως μοντέλα σε πειράματα γενετικής περιλαμβάνονται (α) το ποντίκι, *Mus musculus*, και (β) η μύγα των φρούτων, *Drosophila melanogaster*.

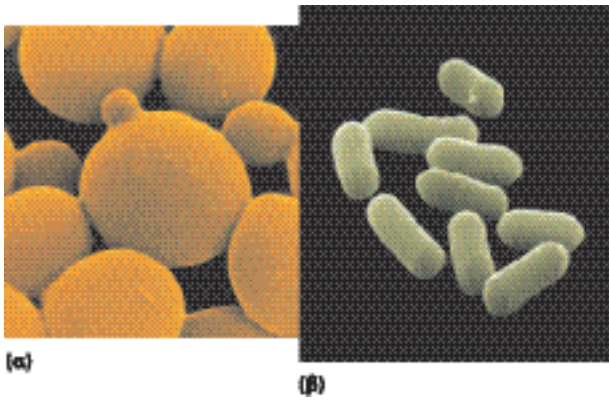
πως οι αρχές της κληρονομικότητας που περιέγραψε είχαν γενική ισχύ στους ζωικούς και φυτικούς οργανισμούς. Σταδιακά όμως οι γενετιστές εστίασαν την προσοχή τους στη μελέτη ενός μικρού αριθμού επιλεγμένων οργανισμών, όπως (**Εικόνα 1-13**) η μύγα των φρούτων (*Drosophila melanogaster*) και το ποντίκι (*Mus musculus*). Η τάση αυτή οφείλεται σε δύο κυρίως λόγους. Πρώτον, είχε γίνει σαφές ότι οι μηχανισμοί της κληρονομικότητας είναι σε γενικές γραμμές κοινοί στους διάφορους οργανισμούς. Δεύτερον, οι οργανισμοί που επιλέχθηκαν είχαν ορισμένες ιδιότητες που τους καθιστούσαν ιδιαίτερα κατάλληλους ως πειραματικό υλικό της γενετικής: διατηρούνταν εύκολα στο εργαστήριο, είχαν σχετικά σύντομο κύκλο ζωής και παρήγαν μεγάλο αριθμό απογόνων. Στην πορεία του χρόνου, οι ερευνητές δημιούργησαν μια ευρεία λίστα μεταλλαγμένων στελεχών αυτών των οργανισμών, των οποίων οι μεταλλαγές μελετήθηκαν προσεκτικά, αναλύθηκαν και χαρτογραφήθηκαν. Αυτοί οι οργανισμοί χρησιμοποιούνται ως υπόδειγμα για τη μελέτη των βασικών βιολογικών διεργασιών και, καθώς η γενετική τους έχει μελετηθεί σε βάθος, χαρακτηρίζονται ως **οργανισμοί-μοντέλα** (model organisms). Σε επόμενα κεφάλαια θα δούμε πώς οι ανακαλύψεις σε οργανισμούς-μοντέλα ρίχνουν φως σε πολλά βιολογικά φαινόμενα, όπως η γήρανση, ο καρκίνος, η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και η συμπεριφορά.

## 1.7 Οι γενετικές μελέτες βασίζονται στη χρήση οργανισμών-μοντέλων

Όταν στις αρχές του 1900 ανασύρθηκε από την αφάνεια το έργο του Mendel, ακολούθησαν ανάλογες μελέτες σε μεγάλη ποικιλία οργανισμών, οι οποίες επιβεβαίωσαν

### Σύγχρονοι οργανισμοί-μοντέλα

Σταδιακά, οι γενετιστές πρόσθεσαν και άλλα είδη στην αρχική ομάδα των οργανισμών-μοντέλων (**Εικόνα 1-14**): ιούς (όπως οι φάγοι T και ο φάγος λ) και μικροοργανισμούς (όπως το βακτήριο *Escherichia coli* και ο σακχαρομύκητας *Saccharomyces cerevisiae*).



**ΕΙΚΟΝΑ 1-14** Δύο από τους μικροοργανισμούς που έχουν χρησιμοποιηθεί ως μοντέλα στη γενετική είναι (α) ο σακχαρομύκητας *Saccharomyces cerevisiae* και (β) το βακτήριο *Escherichia coli*.

Πιο πρόσφατα, νέοι οργανισμοί-μοντέλα έχουν εισαχθεί στην έρευνα, τρεις εκ των οποίων παρουσιάζονται στην αρχική εικόνα του κεφαλαίου αυτού. Καθένα από τα νέα αυτά είδη οργανισμών-μοντέλων επιλέχθηκε για να μελετηθεί κάποια πλευρά της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Ο νηματώδης σκώληκας *Caenorhabditis elegans* επιλέχθηκε για τη μελέτη της ανάπτυξης και της λειτουργίας του νευρικού συστήματος επειδή το νευρικό του σύστημα αποτελείται από λίγες μόνο εκατοντάδες κύτταρα και το αναπτυξιακό πεπρωμένο (developmental fate) αυτών των νευρικών κυττάρων (όπως και όλων των κυττάρων στο σώμα του σκώληκα) έχει χαρτογραφηθεί. Το ψάρι ζέβρα, *Danio rerio*, χρησιμοποιείται για τη μελέτη της ανάπτυξης των σπονδυλωτών επειδή έχει μικρό μέγεθος, αναπαράγεται ταχύτατα και τα ωάρια, το έμβρυο και οι προνύμφες του είναι διαφανείς, γεγονός που επιτρέπει την άμεση παρατήρησή τους. Η *Arabidopsis thaliana*, ένα μικρό φυτό με σύντομο κύκλο ζωής, επιλέχθηκε ως οργανισμός-μοντέλο για τη μελέτη πολλών θεμάτων της βιολογίας των φυτών.

## Οργανισμοί-μοντέλα και ανθρώπινες ασθένειες

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA και τα δεδομένα από την αλληλούχιση γονιδιωμάτων διαφορετικών οργανισμών επιβεβαίωσαν ότι όλες οι μορφές ζωής έχουν κοινή καταγωγή. Για τον λόγο αυτό, τα γονίδια με παρόμοιες λειτουργίες σε διαφορετικούς οργανισμούς τείνουν να έχουν παρόμοια ή ταυτόσημη δομή και νουκλεοτιδική αλληλουχία. Έτσι, μεγάλο μέρος της γνώσης που οι γενετιστές έχουν αποκομίσει από τη μελέτη των οργανισμών-μοντέλων μπορεί να εφαρμοστεί στους ανθρώπους και να χρησιμοποιηθεί για την κατανόηση και τη θεραπεία των ανθρώπινων ασθενειών. Επιπλέον, η δυνατότητα να δημιουργούμε διαγονιδιακούς οργανισμούς με μεταφορά γονιδίων ανάμεσα σε

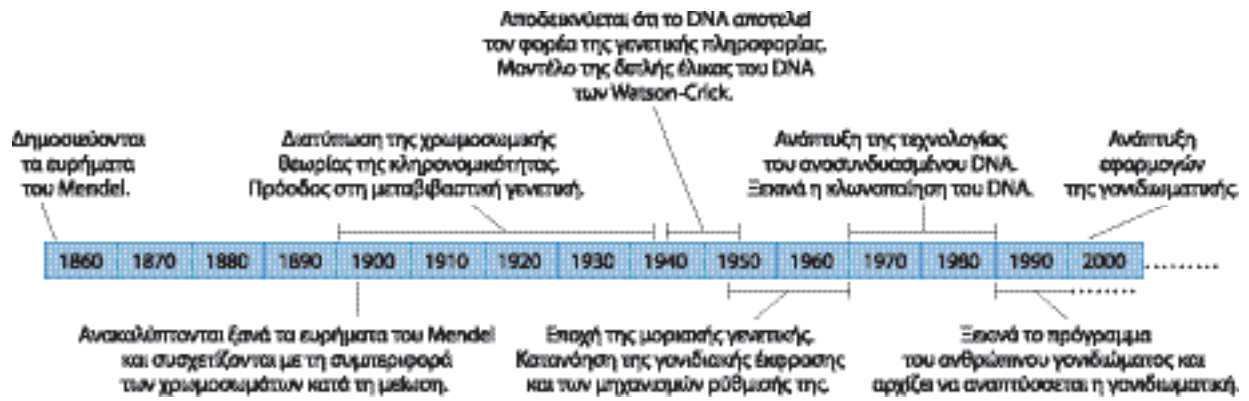
**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1** Οργανισμοί-μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη ανθρώπινων ασθενειών

| Οργανισμός             | Ανθρώπινες ασθένειες                                                                  |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>E. coli</i>         | Καρκίνος παχέος εντέρου και άλλοι καρκίνοι                                            |
| <i>S. cerevisiae</i>   | Καρκίνος, σύνδρομο Werner                                                             |
| <i>D. melanogaster</i> | Ασθένειες του νευρικού συστήματος, καρκίνος                                           |
| <i>C. elegans</i>      | Σακχαρώδης διαβήτης                                                                   |
| <i>D. rerio</i>        | Καρδιαγγειακές νόσοι                                                                  |
| <i>M. musculus</i>     | Σύνδρομο Lesch-Nyhan, κυστική ίνωση, σύνδρομο εύθραυστου Χ και πολλές άλλες ασθένειες |

διαφορετικά είδη έχει επιτρέψει στους επιστήμονες να δημιουργήσουν μοντέλα ανθρώπινων ασθενειών σε οργανισμούς όπως βακτήρια, μύκητες, φυτά και ζώα (**Πίνακας 1.1**).

Η ιδέα να μελετήσουμε μια ανθρώπινη ασθένεια, για παράδειγμα τον καρκίνο του παχέος εντέρου, χρησιμοποιώντας την *E. coli* μπορεί να φαίνεται παράδοξη. Ωστόσο, τα βασικά στάδια στον μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA (ο οποίος παρουσιάζει βλάβες σε κάποιους τύπους καρκίνου του παχέος εντέρου) είναι τα ίδια και στους δύο οργανισμούς. Επίσης, συναντάται και στους δύο οργανισμούς ένα γονίδιο που εμπλέκεται σε αυτόν τον μηχανισμό, το οποίο ονομάζεται *mutL* στην *E. coli* και *MLH1* στους ανθρώπους. Η *E. coli* παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα για τη μελέτη της επιδιόρθωσης του DNA σε σχέση με τα ανθρώπινα κύτταρα: καλλιεργείται πολύ εύκολα και γρήγορα (τα κύτταρά της διπλασιάζονται κάθε 20 λεπτά) και οι ερευνητές μπορούν με απλές τεχνικές να δημιουργήσουν και να μελετήσουν νέες μεταλλαγές στο βακτηριακό γονίδιο *mutL*, προκειμένου να κατανοήσουν τη λειτουργία του. Οι γνώσεις λοιπόν που αποκτώνται από τη μελέτη του *mutL* στην *E. coli* μπορεί τελικά να οδηγήσουν στην ανάπτυξη φαρμάκων και άλλου τύπου θεραπειών για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου στους ανθρώπους.

Η μύγα των φρούτων, *Drosophila melanogaster*, χρησιμοποιείται επίσης για τη μελέτη μεγάλου αριθμού ανθρώπινων ασθενειών. Σήμερα έχουν απομονωθεί στην *D. melanogaster* μεταλλαγμένα γονίδια που προκαλούν παθολογικούς φαινοτύπους στο νευρικό σύστημα, όπως δομικές ανωμαλίες ή εκφυλιστικά φαινόμενα στα ενήλικα άτομα. Τα δεδομένα που προέκυψαν από την αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουν δείξει ότι για όλα σχεδόν αυτά τα γονίδια υπάρχουν αντίστοιχα στον άνθρωπο. Για παράδειγμα, τα γονίδια που εμπλέκονται σε μια πολύπλοκη ανθρώπινη ασθένεια του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του ματιού, τη *μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια*



**ΕΙΚΟΝΑ 1-15** Χρονοδιάγραμμα των σημαντικότερων εξελίξεων στη γενετική από τα πειράματα του Mendel μέχρι τη σημερινή εποχή, στην οποία ανθούν νέα πεδία όπως η γονιδιωματική. Τα τελευταία χρόνια η γενετική διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικούς ρόλους στην έρευνα, στην ιατρική και στην κοινωνία γενικότερα. Η γνώση των βασικών ορόσημων της γενετικής θα σας φανεί χρήσιμη στη μελέτη αυτού του βιβλίου.

(retinitis pigmentosa), εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα με γονίδια της *Drosophila*, μεταλλαγές στα οποία προκαλούν την εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς. Η μελέτη αυτών των γονιδίων στην *Drosophila* βοηθά σημαντικά στον προσδιορισμό της λειτουργίας των αντίστοιχων ανθρώπινων γονιδίων και στην κατανόηση των μηχανισμών που προκαλούν τη μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Μία άλλη προσέγγιση στη μελέτη των ασθενειών του νευρικού συστήματος στον άνθρωπο είναι η μεταφορά στην *Drosophila* μεταλλαγμένων ανθρώπινων γονιδίων που ευθύνονται για μια αρρώστια χρησιμοποιώντας την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Οι διαγονιδιακές μύγες που παράγονται με τον τρόπο αυτό χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για τη μελέτη της λειτουργίας των ανθρώπινων μεταλλαγμένων γονιδίων που ευθύνονται για την ασθένεια, καθώς και άλλων γονιδίων που επηρεάζουν την έκφρασή τους. Χρησιμοποιούνται επίσης για τη μελέτη της επίδρασης φαρμάκων στη λειτουργία αυτών των γονιδίων. Τέτοιου είδους μελέτες είναι δύσκολο έως αδύνατο να διεξαχθούν σε ανθρώπους. Αυτή η προσέγγιση, που βασίζεται στη μεταφορά γονιδίων από τον άνθρωπο σε οργανισμούς-μοντέλα, χρησιμοποιείται για τη μελέτη διάφορων ανθρώπινων νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως η νόσος Huntington, η νόσος Machado-Joseph, η μυοτονική δυστροφία και η νόσος Alzheimer.

Στα επόμενα κεφάλαια θα συναντήσετε επανειλημμένα αυτούς τους οργανισμούς-μοντέλα. Να θυμάστε ότι δεν έχουν μόνο μια πλούσια ιστορία στην έρευνα στη γενετική, αλλά αποτελούν και την αιχμή του δόρατος στη μελέτη των γενετικών ασθενειών και των μολυσματικών νοσημάτων του ανθρώπου. Όμως, όπως θα συζητήσουμε στην επόμενη ενότητα, θα πρέπει να διαμορφωθεί το κατάλληλο νομοθετικό πλαίσιο που θα καθορίζει τις προϋποθέσεις κάτω από τις οποίες η τεχνολογία αυτή θα μπορεί να εφαρμοστεί με ασφαλή και ηθικά αποδεκτό τρόπο.

## 1.8 Ζούμε στην εποχή της γενετικής

Ο Mendel περιέγραψε τη δεκαετή έρευνά του σχετικά με τη μεταβίβαση των κληρονομικών χαρακτηριστικών στην μπιζελιά το 1865, σε μια δημοσίευση που παρουσιάστηκε στη διάσκεψη της Εταιρείας Φυσικής Ιστορίας του Brünn στη Moravia (περιοχή της ανατολικής Τσεχίας). Λιγότερο από έναν αιώνα αργότερα, το 1962, απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ στους James Watson, Francis Crick και Morris Wilkins για τον προσδιορισμό της δομής του DNA. Στο διάστημα ανάμεσα στα δύο αυτά ορόσημα για τη γενετική, αναγνωρίστηκε και έγινε ευρέως αποδεκτό το έργο του Mendel, ανακαλύφθηκε ότι τα γονίδια εδράζονται στα χρωμοσώματα, διαπιστώθηκε ότι το DNA κωδικοποιεί τη γενετική πληροφορία και έγινε γνωστός ο μοριακός μηχανισμός στον οποίο βασίζεται ο διπλασιασμός του. Η ταχύτατη εξέλιξη της γενετικής από τον κήπο του μοναστηριού του Mendel μέχρι το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος παρουσιάζεται συνοπτικά στην **Εικόνα 1-15**.

### Βραβεία Νόμπελ και γενετική

Καμία άλλη επιστήμη δεν έχει γνωρίσει την εκρηκτική πρόοδο και δεν έχει οδηγήσει σε τόσο συναρπαστικές επισημονικές ανακαλύψεις όσο η γενετική. Αυτό αντανακλάται στον κατάλογο των βραβείων Νόμπελ που σχετίζονται με τη γενετική, ξεκινώντας από εκείνα που δόθηκαν στις αρχές και στα μέσα του 20ού αιώνα και συνεχίζοντας μέχρι και σήμερα (βλ. εσώφυλλο του βιβλίου). Τα βραβεία Νόμπελ Ιατρικής ή Φυσιολογίας και Χημείας έχουν δοθεί επανειλημμένα σε επιστήμονες από τον χώρο της γενετικής και των συναφών επιστημονικών πεδίων. Ο πρώτος γενετιστής στον οποίο απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ ήταν ο Thomas Morgan, που βραβεύτηκε το 1933 για την έρευνά του στη χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας. Ακολούθησαν πολλά άλλα, όπως τα βραβεία για την ανακάλυψη του γενετικού ανασυνδυασμού,

την ανακάλυψη της σχέσης ανάμεσα στα γονίδια και στις πρωτεΐνες, τον προσδιορισμό της δομής του DNA και τον χαρακτηρισμό του γενετικού κώδικα. Κατά τον 21ο αιώνα, οι γενετιστές συνεχίζουν να απολαμβάνουν ευρεία αναγνώριση λόγω της σημαντικής επίδρασης της δουλειάς τους στη βιολογία. Έτσι, για μελέτες στον χώρο της γενετικής έχουν απονεμηθεί βραβεία Νόμπελ το 2002, το 2006, το 2007 και το 2009. Το 2010 το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής ή Φυσιολογίας απονεμήθηκε στον Robert Edwards για την ανάπτυξη της εξωσωματικής (*in vitro*) γονιμοποίησης, ενώ το 2012 απονεμήθηκε στους John Gurdon και Shinya Yamanaka για τις εργασίες τους που έδειξαν ότι διαφοροποιημένα κύτταρα μπορούν να επαναπρογραμματιστούν, ώστε να σχηματίσουν βλαστοκύτταρα και να κατευθύνουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

## Γενετική και κοινωνία

Ακριβώς όπως δεν υπήρξε ποτέ πιο συναρπαστική περίοδος από τη σημερινή εποχή για τη μελέτη της γενετικής,

έτσι και η επίδρασή της στην κοινωνία ποτέ δεν ήταν πιο έντονη απ' ό,τι σήμερα. Η γενετική και οι εφαρμογές της στη βιοτεχνολογία αναπτύσσονται πολύ ταχύτερα απ' ό,τι οι κοινωνικές συμβάσεις, οι πολιτικές και η νομοθεσία που χρειάζονται προκειμένου να ρυθμιστεί η χρήση τους. Ως κοινωνία, καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε ευαίσθητα θέματα που σχετίζονται με τη γενετική, όπως ο προγεννητικός έλεγχος, οι γενετικές διακρίσεις, η κατοχύρωση γονιδίων με διπλώματα ευρεσιτεχνίας, οι προϋποθέσεις και η ασφάλεια της γονιδιακής θεραπείας, το γενετικό απόρρητο κ.ά. Όταν ολοκληρώσετε τη μελέτη του βιβλίου αυτού, θα έχετε αποκομίσει αρκετές γνώσεις που θα σας πείσουν ότι σήμερα ζούμε στην εποχή της γενετικής. Θα είστε επίσης σε θέση να κατανοήσετε την ανάγκη να προβληματιστείτε σχετικά με την επιστήμη της γενετικής και τις χρήσεις της και να συμμετάσχετε στον διάλογο σχετικά με τα θέματα αυτά.



## ΓΕΝΕΤΙΚΗ, ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΑ

### Τα επιστημονικά και ηθικά ζητήματα που σχετίζονται με τη σύγχρονη γενετική

**Ε**να από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτού του βιβλίου είναι η σειρά των ένθετων πλαισίων με τίτλο «Γενετική, τεχνολογία και κοινωνία» στο τέλος πολλών κεφαλαίων. Στα πλαίσια αυτά διερευνώνται θέματα τα οποία σχετίζονται με τη γενετική και έχουν επίδραση στη ζωή καθενός από εμάς, αλλά και στην κοινωνία γενικότερα.

Σήμερα η γενετική έχει διεισδύσει σε όλους τους τομείς της ζωής μας, επιφέροντας ταχύτερες αλλαγές στην ιατρική, στη φαρμακευτική, στη βιοτεχνολογία, στη γεωργία, στην κτηνοτροφία, στη βιομηχανία και στη νομοθεσία. Οι κλινικοί γιατροί έχουν πλέον στη διάθεσή τους εκατοντάδες γενετικά τεστ για να διαγνώσουν και να προβλέψουν την πορεία διαφόρων ασθενειών, καθώς και για να ανιχνεύσουν γενετικές διαταραχές σε ένα έμβρυο *in utero* (στη μήτρα), με τις μεθόδους προγεννητικής διάγνωσης. Οι τεχνικές ανάλυσης του DNA χρησιμοποιούνται στη μελέτη της εξέλιξης των ειδών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου. Οι αγρότες καλλιεργούν σήμερα ανθεκτικά στις ασθέ-

νεις και στην ξηρασία φυτά, ενώ οι κτηνοτρόφοι εκτρέφουν περισσότερα παραγωγικά οικόσιτα ζώα, που έχουν δημιουργηθεί με τεχνικές μεταφοράς γονιδίων ενός είδους σε ένα άλλο. Η ανάλυση του DNA χρησιμοποιείται επίσης για την εξακρίβωση της πατρότητας, αλλά και στην ιατροδικαστική για τη διαλεύκανση υποθέσεων βιασμού ή φόνου. Η βιομηχανία της βιοτεχνολογίας στις ΗΠΑ έχει δημιουργήσει περισσότερες από 700.000 θέσεις εργασίας, ενώ τα ετήσια έσοδά της ανέρχονται σήμερα σε 50 δισεκατομμύρια δολάρια και διπλασιάζονται κάθε δέκα χρόνια.

Οι ταχύτατα αναπτυσσόμενες τεχνολογίες που βασίζονται στο DNA εγείρουν μεγάλη ποικιλία ηθικών ζητημάτων. Ποιος έχει την κυριότητα και τον έλεγχο της γενετικής πληροφορίας; Είναι τα γενετικά τροποποιημένα φυτά και ζώα ασφαλή για το περιβάλλον και την ανθρώπινη υγεία; Πώς μπορούμε να εξασφαλίσουμε ότι οι νέες γενετικές τεχνολογίες θα είναι διαθέσιμες σε όλους και όχι μόνο στους πλούσιους; Ποιες είναι οι κοινωνικές επιπτώσεις των νέων πρακτικών που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο

της τεχνητής γονιμοποίησης; Ζούμε σε μία εποχή στην οποία είναι απαραίτητο ο καθένας να έχει κάποιες γνώσεις γενετικής, ώστε να είναι σε θέση να τοποθετηθεί σε σχέση με πολύπλοκα προσωπικά και κοινωνικά ζητήματα.

Τα ένθετα πλαίσια «Γενετική, τεχνολογία και κοινωνία» παρουσιάζονται με διαδραστικό τρόπο. Στο τελευταίο μέρος τους, με τίτλο «Η σειρά σας», θα βρείτε πολλά «προκλητικά» ερωτήματα μαζί με βιβλιογραφικές αναφορές που θα σας βοηθήσουν να τα απαντήσετε. Τα ερωτήματα αυτά είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε αφενός μεν να αποτελούν αφορμή για την περαιτέρω διερεύνηση θεμάτων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, αφετέρου δε να προσφέρουν το έναυσμα τόσο για συζητήσεις στην τάξη όσο και για την πραγματοποίηση ατομικών ή ομαδικών εργασιών.

Ελπίζουμε ότι θα βρείτε τα ένθετα πλαίσια «Γενετική, τεχνολογία και κοινωνία» ενδιαφέροντα και ότι θα λειτουργήσουν ως μια πηγή διανοητικών προκλήσεων για εσάς, ώστε να αποτελέσουν ένα χρήσιμο μέσο εισαγωγής σας στη μελέτη της γενετικής. Καλή ανάγνωση!

## ΕΞΕΡΕΥΝΩΝΤΑΣ ΤΗ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ

## Διαδικτυακές πηγές στην υπηρεσία της εκπαίδευσης σε θέματα γονιδιωματικής, πρωτεωμικής και βιοπληροφορικής

**Η** γονιδιωματική, η πρωτεωμική και η βιοπληροφορική αποτελούν ραγδαία αναπτυσσόμενους κλάδους της γενετικής. Καθώς σε αυτά τα πεδία συγκεντρώνονται νέες πληροφορίες με ταχύτατους ρυθμούς, αποτελεί πρόκληση το να παραμένει κανείς ενημερωμένος για τις εξελίξεις τους. Γι' αυτό οι γενετιστές, οι μοριακοί βιολόγοι και άλλοι επιστήμονες στηρίζονται σήμερα σε διαδικτυακές βάσεις δεδομένων στις οποίες συγκεντρώνονται και αναλύονται τα νέα στοιχεία.

Στο τέλος πολλών κεφαλαίων θα συναντήσετε ένθετα πλαίσια με τίτλο «Εξερευνώντας τη γονιδιωματική». Στόχος τους είναι να σας εισαγάγουν στις διάφορες διαδικτυακές βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιούνται από τους επιστήμονες παγκοσμίως για την αποθήκευση, την οργάνωση, τη σύγκριση και την ανάλυση δεδομένων, τα οποία προκύπτουν από μελέτες στη γονιδιωματική, στην πρωτεωμική και σε άλλους συναφείς τομείς. Θα εξερευνήσουμε την τεράστια αυτή ποικιλία πληροφοριών αξιοποιώντας μερικές από τις καλύτερες παγκοσμίως βάσεις δεδομένων που είναι ελεύθερα προσβάσιμες. Έτσι θα μάθετε πώς μπορείτε να τις χρησιμοποιείτε, με τη βοήθεια της βιοπληροφορικής, για τη διερεύνηση των αλληλουχιών και των πληροφοριών που περιέχουν. Οι ασκήσεις των ένθετων πλαισίων «Εξερευνώντας τη γονιδιωματική» αρχικά θα σας παρέχουν βασικές πληροφορίες για ορισμένες βάσεις δεδομένων ή για κάποια λογισμικά βιοπληροφορικής. Στη συνέχεια θα σας καθοδηγούν στην αξιοποίησή τους, ώστε να επεκτείνετε ή να εμβαθύνετε τις γνώσεις σας γύρω από κάποια βασικά επιστημονικά ζητήματα που άπτονται της θεματολογίας του αντίστοιχου κεφαλαίου. Οι ασκήσεις έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να σας διδάσκουν πώς μπορείτε να περιηγηθεί-

στε στις βάσεις δεδομένων. Ωστόσο, δε θα πρέπει να περιορίζετε στα στενά πλαίσια της ερώτησης που τίθεται κάθε φορά. Η εξοικείωσή σας με τις βάσεις δεδομένων προϋποθέτει πως θα τις εξερευνήσετε περαιτέρω μόνοι σας, ώστε να είστε σε θέση να ανακτήσετε τις πιο πρόσφατες πληροφορίες σε κάθε θέμα που σας ενδιαφέρει. Απολαύστε λοιπόν τις εξερευνήσεις σας!

Στο κεφάλαιο αυτό συζητήσαμε για τη σημασία και τον ρόλο των οργανισμών-μοντέλων στις κλασικές και στις σύγχρονες πειραματικές προσεγγίσεις στη γενετική. Σε αυτό το ένθετο πλαίσιο θα σας εισαγάγουμε σε ορισμένους διαδικτυακούς ιστότοπους που αποτελούν εξαιρετικές πηγές πληροφόρησης για ένα ευρύ φάσμα γονιδιωματικών μελετών, είτε ολοκληρωμένων είτε σε εξέλιξη, οι οποίες βασίζονται σε οργανισμούς-μοντέλα.

### ■ Άσκηση 1 – Το «Δίκτυο Γονιδιωματικών Νέων»

Από το 1995, όταν το βακτήριο *Haemophilus influenzae* έγινε ο πρώτος οργανισμός του οποίου η γονιδιωματική αλληλουχία προσδιορίστηκε πλήρως, έχουν προσδιοριστεί οι γονιδιωματικές αλληλουχίες περισσότερων από 500 οργανισμών. Το «Δίκτυο Γονιδιωματικών Νέων» είναι ένας διαδικτυακός τόπος που παρέχει πρόσβαση σε βασικές πληροφορίες για τα γονιδιώματα των οποίων η αλληλούχηση έχει ολοκληρωθεί.

1. Επισκεφθείτε τον ιστότοπο του Δικτύου στο [www.genomenetwork.org](http://www.genomenetwork.org).
2. Πατήστε τον σύνδεσμο «A Quick Guide to Sequenced Genomes» («Ένας γρήγορος οδηγός των γονιδιωμάτων που έχουν αλληλουχηθεί»). Περιηγηθείτε στη σελίδα και πατήστε τα εικονίδια που αντιστοιχούν στα γονιδιώματα του *Anopheles*

*gambiae*, του *Lactococcus lactis* και του *Pan troglodytes*. Κατόπιν απαντήστε στα ακόλουθα ερωτήματα:

- α. Από ποιους έγινε και πότε ολοκληρώθηκε η αλληλούχηση του γονιδιώματος αυτών των οργανισμών;
- β. Ποιο είναι το μέγεθος του γονιδιώματος κάθε οργανισμού σε ζεύγη βάσεων;
- γ. Πόσα περίπου γονίδια περιέχονται σε κάθε γονιδίωμα;
- δ. Περιγράψτε συνοπτικά τους λόγους για τους οποίους η μελέτη των γονιδιωμάτων αυτών των οργανισμών παρουσιάζει ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον.

### ■ Άσκηση 2 – Εξερευνώντας τα γονιδιώματα των οργανισμών-μοντέλων

Ένας τεράστιος όγκος πληροφοριών είναι σήμερα διαθέσιμος για τα γονιδιώματα των οργανισμών-μοντέλων οι οποίοι έχουν διαδραματίσει βασικότατο ρόλο στην πρόοδο της γενετικής. Παρακάτω παρατίθενται οι σύνδεσμοι ορισμένων ιστότοπων που αποτελούν εξαιρετικές πηγές πληροφόρησης για τη μελέτη της γενετικής. Επισκεφθείτε τους και αντλήστε πληροφορίες για τον οργανισμό-μοντέλο που σας ενδιαφέρει, ώστε να μάθετε περισσότερα για το γονιδίωμά του.

- Ensembl Genome Browser: [www.ensembl.org/index.html](http://www.ensembl.org/index.html). Εξαιρετικός ιστότοπος που παρέχει πληροφορίες για τα γονιδιώματα πολλών οργανισμών-μοντέλων.
- Fly Base: [flybase.org](http://flybase.org). Μεγάλη βάση δεδομένων για το γονιδίωμα της *Drosophila*.
- Gold™ Genomes Online Database: [www.genomesonline.org](http://www.genomesonline.org). Εκτενής βάση δεδομένων για προγράμματα

αλληλούχισης γονιδιώματος που έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη.

- Model Organisms for Biomedical Research: [www.nih.gov/science/models](http://www.nih.gov/science/models). Ιστότοπος των Εθνικών Ινστιτούτων

Υγείας των ΗΠΑ με πολλές πληροφορίες για τους οργανισμούς-μοντέλα.

- The Arabidopsis Information Resource: [www.arabidopsis.org](http://www.arabidopsis.org). Βάση δεδομένων για το φυτό-μοντέλο *Arabidopsis thaliana*.

- Worm Base: [www.wormbase.org](http://www.wormbase.org). Βάση δεδομένων για τον νηματώδη σκώληκα *Caenorhabditis elegans*.

## Περίληψη

1. Το ερευνητικό έργο του Mendel στην μπιζελιά υπέδειξε τις βασικές αρχές της μεταβίβασης των γονιδίων από τους γονείς στους απογόνους και έθεσε τα επιστημονικά θεμέλια της γενετικής.
2. Σύμφωνα με τη χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας, τα κληρονομικά χαρακτηριστικά ελέγχονται από γονίδια που εδράζονται στα χρωμοσώματα. Επομένως τα γονίδια και τα χρωμοσώματα είναι οι βασικές μονάδες της κληρονομικότητας. Η θεωρία αυτή εξηγεί με ποιον τρόπο η γενετική πληροφορία μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά.
3. Η μοριακή γενετική στηρίζεται στο κεντρικό δόγμα ότι το DNA λειτουργεί ως μήτρα που καθοδηγεί τη σύνθεση του RNA, το οποίο κωδικοποιεί στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του την αμινοξική αλληλουχία των πρωτεϊνών. Με αυτόν τον τρόπο η μοριακή γενετική εξηγεί τα φαινόμενα που περιγράφονται στη μεντελική γενετική, η οποία αναφέρεται επίσης και ως μεταβιβαστική γενετική.
4. Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, μια μεθοδολογία με τεράστιες δυνατότητες η οποία χρησιμοποιείται στη μοριακή γενετική, επιτρέπει την ένθεση των γονιδίων ενός οργανισμού σε κατάλληλους φορείς και την κλωνοποίησή τους, ώστε να παραχθούν πολλαπλά αντίγραφα συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA.
5. Η βιοτεχνολογία έχει επιφέρει επανάσταση στη γεωργία, στην κτηνοτροφία, στη φαρμακευτική βιομηχανία και στην ιατρική. Έχει επίσης καταστήσει δυνατή τη μαζική παραγωγή πολλών σημαντικών για την ιατρική γονιδιακών προϊ-

- ντων. Ο γενετικός έλεγχος επιτρέπει τη διάγνωση ατόμων με γενετικές νόσους, καθώς και τον εντοπισμό ατόμων που είναι φορείς τέτοιων νόσων, με αποτέλεσμα να έχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν απογόνους με γενετικές διαταραχές. Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μια ελπιδοφόρα προσέγγιση για τη θεραπεία σοβαρών γενετικών ασθενειών.
6. Η γονιδιωματική, η πρωτεωμική και η βιοπληροφορική είναι νέοι κλάδοι που προέκυψαν από την ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA. Οι νέοι αυτοί κλάδοι συνδυάζουν τη γενετική με την πληροφορική και επιτρέπουν στους επιστήμονες να μελετήσουν την πλήρη γονιδιωματική αλληλουχία ενός οργανισμού, τη δομή και τη λειτουργία του συνόλου των γονιδίων του, την εξέλιξη των γονιδιωμάτων και το πρωτεϊνικό περιεχόμενο των κυττάρων στο σύνολό του. Το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος αποτελεί ένα παράδειγμα έρευνας στο πεδίο της γονιδιωματικής.
  7. Η χρήση οργανισμών-μοντέλων έχει βοηθήσει σημαντικά στην κατανόηση των γενετικών μηχανισμών και σε συνδυασμό με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA χρησιμοποιείται για τη δημιουργία μοντέλων ανθρώπινων γενετικών ασθενειών.
  8. Οι επιδράσεις της γενετικής τεχνολογίας στην κοινωνία είναι τεράστιες, όμως η ανάπτυξη θεσμικών και νομοθετικών πλαισίων για ζητήματα που σχετίζονται με τη χρήση της υπολείπεται της τεχνολογικής προόδου, η οποία προχωρά με αλματώδεις ρυθμούς.

## ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

## Η γενετική πέρα από την αίθουσα διδασκαλίας

Σε κάθε κεφάλαιο θα παρουσιάζεται μέσα από παραδείγματα και σενάρια ένα σύντομο περιστατικό για να το μελετήσετε, το οποίο θα συνοδεύεται από ερωτήσεις. Κάθε περιστατικό εστιάζεται σε κάποια από τις έννοιες που αναλύονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο. Στόχος της ενότητας αυτής είναι να σας δείξει τη σχέση της γενετικής με καταστάσεις που πιθανόν θα αντιμετωπίσετε εκτός της αίθουσας διδασκαλίας στην καθημερινή σας ζωή.

Πολλά από τα περιστατικά που παρουσιάζονται και οι ερωτήσεις που τα συνοδεύουν μπορεί να αποτελέσουν τη βάση για συζητήσεις μέσα στην τάξη ή για ομαδικές εργασίες και παρουσιάσεις, που θα σας επιτρέψουν, κινούμενοι πέρα από τα στενά όρια αυτού του βιβλίου, να ενισχύσετε τις γνώσεις σας και να εισαγάγετε τη γενετική στην καθημερινή σας ζωή.

## Προβλήματα και ερωτήσεις

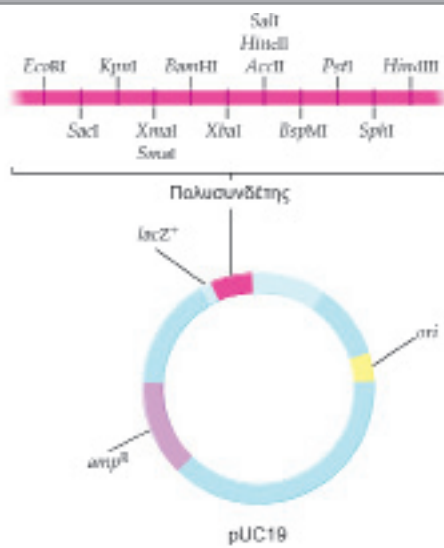
1. Περιγράψτε τα συμπεράσματα του Mendel σχετικά με τη μεταβίβαση των χαρακτηριστικών από γενιά σε γενιά.

### ΕΡΩΤΗΣΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

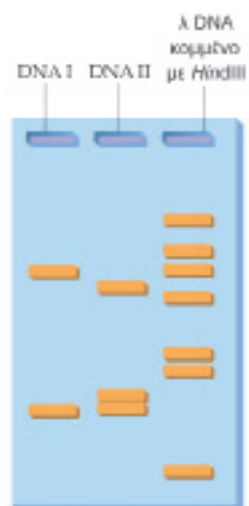
2. Διαβάστε ξανά τα «Κύρια σημεία» στην αρχή του κεφαλαίου. Τα περισσότερα από αυτά σχετίζονται με την ανακάλυψη ότι το DNA αποτελεί τον φορέα της γενετικής πληροφορίας και με τη μεταγενέστερη ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA. Γράψτε μια μικρή εργασία όπου θα αναλύετε και θα σχολιάζετε με βάση τις σύγχρονες απόψεις την επίδραση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA στη γενετική.
3. Ποια είναι η χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας και πώς σχετίζεται με τα ευρήματα του Mendel;
4. Δώστε τον ορισμό για τον γονότυπο και τον φαινότυπο. Περιγράψτε ποια είναι η μεταξύ τους σχέση και πώς τα αλληλόμορφα γονίδια σχετίζονται με αυτούς.
5. Με βάση τις επιστημονικές γνώσεις τη δεκαετία του 1940, όταν διεξήγαγαν τα πειράματά τους οι Avery, MacLeod και McCarty, εξηγήστε γιατί ήταν δύσκολο για πολλούς επιστήμονες της εποχής να δεχτούν ότι το DNA είναι ο φορέας της γενετικής πληροφορίας.
6. Αντιπαραβάλλετε τα χρωμοσώματα με τα γονίδια.
7. Πώς κωδικοποιείται η γενετική πληροφορία σε ένα μόριο DNA;
8. Περιγράψτε το κεντρικό δόγμα της μοριακής γενετικής και εξηγήστε γιατί αυτό αποτελεί τη βάση της σύγχρονης γενετικής.
9. Πόσες πρωτεΐνες με διαφορετική αμινοξική αλληλουχία μπορούν να προκύψουν από 5 αμινοξέα;
10. Περιγράψτε συνοπτικά τον ρόλο των ενζύμων περιορισμού και των φορέων κλωνοποίησης στην κλωνοποίηση του DNA.
11. Αναφέρετε μερικές από τις επιπτώσεις της βιοτεχνολογίας στα καλλιεργούμενα φυτά στις ΗΠΑ.
12. Αναφέρετε επιχειρήματα υπέρ και κατά της κατοχύρωσης διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας για τους γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
13. Οι άνθρωποι φέρουν περίπου 20.000 γονίδια στο γονιδίωμά τους. Μέχρι σήμερα περισσότερα από 6.000 από αυτά έχουν κατοχυρωθεί με διπλώματα ευρεσιτεχνίας. Πιστεύετε ότι εταιρείες ή μεμονωμένα άτομα θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να κατοχυρώνουν με διπλώματα ευρεσιτεχνίας τα ανθρώπινα γονίδια; Αιτιολογήστε την απάντησή σας.
14. Με ποιον τρόπο η χρήση των οργανισμών-μοντέλων έχει εμπλουτίσει τις γνώσεις σχετικά με τα γονίδια που ευθύνονται για ανθρώπινες ασθένειες;

15. Αν γνωρίζατε ότι στην οικογένειά σας υπάρχουν περιστατικά μιας βαριάς κληρονομικής όψιμης νόσου (δηλαδή μιας νόσου της οποίας τα συμπτώματα αρχίζουν να εκδηλώνονται σε μεγάλη σχετικά ηλικία) και ότι υπάρχει δυνατότητα γενετικού ελέγχου γι' αυτή, θα θέλατε να γνωρίζετε στην ηλικία των 20 ετών αν είστε φορέας; Είναι πιθανό η απόφασή σας να είναι διαφορετική όταν φτάσετε στην ηλικία των 40;
16. Γιατί πιστεύετε ότι οι ανακαλύψεις στη γενετική έχουν αναγνωριστεί με την απονομή τόσο πολλών βραβείων Νόμπελ;
17. Η σημερινή εποχή μπορεί να χαρακτηριστεί ως «Εποχή της Γενετικής» λόγω της τεράστιας προόδου στη βιοτεχνολογία, που κατέστησε δυνατό τον γενετικό χειρισμό φυτικών και ζωικών οργανισμών. Δεδομένου ότι ο παγκόσμιος πληθυσμός έχει αγγίξει τα 6 δισεκατομμύρια και αναμένεται να φτάσει τα 9,2 δισεκατομμύρια μέχρι το 2050, ορισμένοι επιστήμονες εκτιμούν ότι μόνο αν διαδοθεί ευρέως η καλλιέργεια γενετικά τροποποιημένων φυτών θα είναι δυνατή η αύξηση της παραγωγής στα επίπεδα που απαιτούνται για την κάλυψη των μελλοντικών διατροφικών αναγκών του πλανήτη. Η αντοχή στα παρασιτικά έντομα, στα ζιζανιοκτόνα, στο ψύχος, στην ξηρασία και στην υψηλή αλατότητα του εδάφους, σε συνδυασμό με την υψηλότερη διατροφική αξία, αποτελούν τα βασικά πλεονεκτήματα των γενετικά τροποποιημένων καλλιεργούμενων φυτών. Αρκετοί ωστόσο υποστηρίζουν ότι τα γενετικά τροποποιημένα φυτά ενέχουν περιβαλλοντικούς κινδύνους, καθώς προκαλούν βλάβες σε άλλους οργανισμούς, οδηγούν στη μείωση της αποτελεσματικότητας των παρασιτοκτόνων, καθιστούν δυνατή τη μεταφορά σε άλλα είδη των γονιδίων που προσδίδουν τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, ενώ μπορεί να προκαλέσουν και αλλεργικές αντιδράσεις ή άλλα προβλήματα στην ανθρώπινη υγεία τα οποία δεν είναι δυνατόν ακόμα να προβλεφθούν. Αν ήσασταν σε θέση να αποφασίσετε κατά πόσο θα πρέπει να δοθεί άδεια προκειμένου να τεθεί σε κυκλοφορία η γενετικά τροποποιημένη ποικιλία ενός φυτού μεγάλης σημασίας για την παγκόσμια διατροφή (για παράδειγμα, του ρυζιού), ποιες προϋποθέσεις θα θεσπίζατε ώστε να αποφανθείτε θετικά;
18. Στο συνέδριο του Οργανισμού Βιομηχανιών Βιοτεχνολογίας που διεξήχθη στη Φιλαδέλφεια τον Ιούνιο του 2005 παρευρέθηκαν ηγετικά στελέχη βιοτεχνολογικών και φαρμακευτικών εταιρειών από όλο τον κόσμο. Η BioDemocracy 2005, μια οργάνωση που έχει ως σκοπό την επισήμανση των κινδύνων από την ευρεία διάδοση των προϊόντων της βιοτεχνολογίας, οργάνωσε επίσης μια συνάντηση στη Φιλαδέλφεια το 2005. Σε αυτό το κεφάλαιο έχουν επισημανθεί τα οφέλη από τη χρήση της βιοτεχνολογίας. Ποιους κινδύνους πιστεύετε ότι θα συζητήσαν τα μέλη της BioDemocracy;

## Συνοδευτικά video



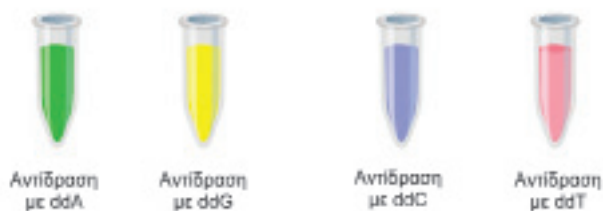
Κλωνοποίηση DNA  
σε πλασμιδιακό  
φορέα



Χαρτογράφηση  
περιορισμού



Διδοξινουκλεοτιδία



Εύρεση της  
νουκλεοτιδικής  
αλληλουχίας  
με τη χρήση  
διδοξινου-  
κλεοτιδίων

