

Θνησιγόνα γονίδια

Μεντελικές αναλογίες και θνησιγόνα γονίδια



Τι συμβαίνει όταν τα καλά γονίδια καταστρέφονται; Ποια είδη μεταλλάξεων δημιουργούν «θανατηφόρα γονίδια» και πώς μεταδίδονται; Τα θανατηφόρα αλληλόμορφα ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά από τον **Lucien Cuénot** το 1905, ενώ μελετούσε την κληρονομικότητα του χρώματος του τριχώματος σε ποντίκια.

Τα θνησιγόνα αλληλόμορφα είναι τα αλληλόμορφα των οποίων οι φορείς πεθαίνουν λόγω αναπτυξιακών διαταραχών ή ασθενειών που σχετίζονται με την έκφραση αυτού του γονιδίου. Είναι συνήθως αποτέλεσμα μεταλλάξεων σε γονίδια που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και οδηγούν τον οργανισμό στο θάνατο είτε κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (εμβρυονικά θνησιγόνα) είτε μετά από μια παρατεταμένη περίοδο φαινομενικά φυσιολογικής ανάπτυξης (μεταγεννητικά θνησιγόνα). Τα θνησιγόνα αλληλόμορφα μπορεί να είναι υπολειπόμενα, ή επικρατή.

Το 1905, ο Lucien Cuénot παρατήρησε ασυνήθιστα χαρακτηριστικά όταν μελετούσε την κληρονομικότητα ενός γονιδίου του χρώματος του τριχώματος σε ποντίκια.

Μετά το ζευγάρωμα δύο κίτρινων ποντικών, παρατήρησε ότι οι απόγονοι δεν παρουσίασαν ποτέ φυσιολογική φαινοτυπική αναλογία 3:1. Αντίθετα, ο Cuénot παρατηρούσε πάντα μια αναλογία 2:1, με δύο κίτρινα ποντίκια για κάθε ένα μη κίτρινο ποντίκι (Cuénot, 1905; Paigen, 2003). Ο Cuénot προσδιόρισε έτσι ότι το κίτρινο χρώμα του τριχώματος ήταν ο επικρατής φαινότυπος και χρησιμοποιώντας δοκιμαστικές διασταυρώσεις, έδειξε ότι όλα τα κίτρινα ποντίκια του ήταν ετερόζυγα. Ωστόσο, από τις πολλές διασταυρώσεις του, ο Cuénot δεν παρατήρησε ποτέ ούτε ένα ομόζυγο κίτρινο ποντίκι.

Λίγο αργότερα, το 1910, οι W. E. Castle και C. C. Little επιβεβαίωσαν τις ασυνήθιστες ανα-

λογίες διαχωρισμού του Cuénot (**Εικόνα 1**). Επιπλέον, απέδειξαν ότι οι διασταυρώσεις του Cuénot είχαν ως αποτέλεσμα φαινοτυπικές αναλογίες που δεν ήταν Μεντελικές επειδή είχε ανακαλύψει ένα θνησιγόνο γονίδιο. Οι Castle και Little το έκανε αυτό δείχνοντας ότι το ένα τέταρτο των απογόνων από διασταυρώσεις μεταξύ ετεροζυγίων πέθανε κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Castle & Little, 1910; Paigen, 2003). **Αυτός ήταν ο λόγος που ο Cuénot δεν παρατήρησε ποτέ ομόζυγα κίτρινα ποντίκια!**

Έτσι, θεωρώντας την εμβρυϊκή θνησιμότητα ή θάνατο, ως νέα φαινοτυπική τάξη, θα μπορούσε να αποκατασταθεί η κλασική αναλογία των Μεντελικών γονοτύπων 1:2:1.



Εικόνα 1: Τα πειραματικά αποτελέσματα του Castle υποδηλώνουν ότι ορισμένα αλληλόμορφα είναι θνησιγόνα.

Όπως δείχνουν αυτά τα παραδείγματα, τα θνησιγόνα γονίδια προκαλούν το θάνατο των οργανισμών που τα φέρουν. Μερικές φορές, ο θάνατος δεν είναι άμεσος. μπορεί να χρειαστούν ακόμη και χρόνια, ανάλογα με το γονίδιο.

Σε κάθε περίπτωση, εάν μια μεταλλαγή καταλήγει στη δημιουργία θνησιγόνου αλληλόμορφου, τότε αυτό είναι ενδεικτικό ότι το μεταλλαγμένο γονίδιο έχει θεμελιώδη λειτουργία στην ανάπτυξη και επιβίωση ενός οργανισμού.

Ledger No.	Yellow Young	Non-yellow Young	Total Young	Per Cent. Yellow
1-5,400	423	238	661	63.99
5,401-5,514	22	11	33	66.66
5,515-5,824	97	45	142	68.30
5,825-6,437	184	110	294	62.58
6,438-6,621	74	31	105	70.47
Total	800	435	1,235	64.77
Cuénot's results.....	263	100	363	72.45
Grand total.	1,063	535	1,598	66.52

Τα θνησιγόνα γονίδια μπορεί να είναι υπολειπόμενα, όπως στα προαναφερθέντα πειράματα σε ποντίκια. Τα θνησιγόνα γονίδια μπορεί επίσης να είναι επικρατή, υπό όρους, ημι-θνησιγόνα, ανάλογα με το γονίδιο ή τα γονίδια που εμπλέκονται.

Υπολειπόμενα Θνησιγόνα Γονίδια

	A	A ^y
A	Τρίχωμα agouti AA 	Τρίχωμα κίτρινο AA ^y 
A ^y	Τρίχωμα κίτρινο AA ^y 	Θάνατος A ^y A ^y 

Το 1907, ο Edwin Baur ασχολήθηκε με το φυτό *Antirrhinum* και χαρακτήρισε τον φαινότυπο aurea, στην οποία τα φυτά είχαν χρυσά αντί για πράσινα φύλλα (Baur, 1907; Castle & Little, 1910).

Όταν διασταυρώθηκαν δύο φυτά aurea, ο Baur παρατήρησε μια αναλογία 2:1 πράσινων φυτών προς κίτρινα. Τα ομόζυγα φυτά aurea δεν είχαν φυσιολογική ανάπτυξη χλωροφύλλης και πέθαναν είτε κατά το εμβρυϊκό στάδιο είτε όταν τα φυτά ήταν δύο έως τριών ημερών. Όπως τα ομόζυγα ποντίκια του Cuénot, έτσι τα

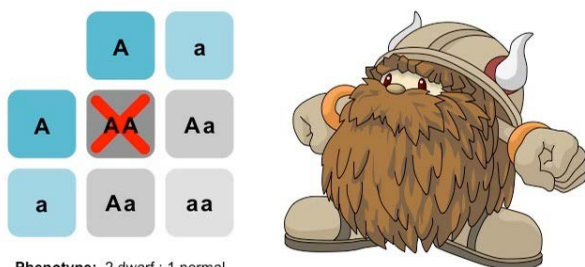
ομόζυγα φυτά aurea δεν μπορούσαν να αναπτυχθούν πλήρως, έτσι μια ολόκληρη κατηγορία απογόνων πέθανε (Castle & Little, 1910).

Ο Cuénot και ο Baur ανακάλυψαν αυτά τα πρώτα υπολειπόμενα θνησιγόνα γονίδια επειδή μετέβαλλαν τις αναλογίες κληρονομικότητας του Μέντελ. Τα υπολειπόμενα θνησιγόνα γονίδια μπορούν να κωδικοποιήσουν επικρατείς ή υπολειπόμενους φαινότυπους, αλλά δεν προκαλούν θάνατο εκτός εάν ένας οργανισμός φέρει δύο αντίγραφα του θνησιγόνου αλληλόμορφου.

Παραδείγματα ανθρώπινων ασθενειών που προκαλούνται από υπολειπόμενα θνησιγόνα αλληλόμορφα περιλαμβάνουν την κυστική ίνωση, την δρεπανοκυτταρική αναιμία και την αχονδροπλασία. Η αχονδροπλασία είναι μια αυτοσωμική επικρατούσα διαταραχή των οστών που προκαλεί νανισμό. Ενώ ο φορέας ενός αλληλόμορφου της αχονδροπλασίας νοσεί, το άτομο που φέρει δύο υπολειπόμενα θνησιγόνα αλληλόμορφα πεθαίνει.

Επικρατή θνησιγόνα γονίδια

Τα επικρατή θνησιγόνα γονίδια εκφράζονται τόσο στα ομόζυγα όσο και στα ετερόζυγα άτομα. **Πώς όμως μπορούν να μεταβιβαστούν αλληλόμορφα όπως αυτό από τη μια γενιά στην άλλη εάν προκαλούν θάνατο;**



Phenotype: 2 dwarf ; 1 normal

Τα επικρατή θνησιγόνα γονίδια σπάνια ανιχνεύονται λόγω της ταχείας εξάλειψής τους από τους πληθυσμούς. Ένα παράδειγμα ασθένειας που προκαλείται από ένα επικρατές θνησιγόνο αλληλόμορφο είναι η νόσος του Huntington, μια νευρολογική διαταραχή στους

ανθρώπους, η οποία μειώνει το προσδόκιμο ζωής.

Επειδή η εμφάνιση της νόσου του Huntington είναι αργή, τα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο μπορούν να το μεταδώσουν στους απογόνους τους.

Αυτό επιτρέπει στο αλληλόμορφο να διατηρηθεί στον πληθυσμό.

Οι επικρατείς φαινότυποι μπορούν επίσης να διατηρηθούν στον πληθυσμό μέσω επαναλαμβανόμενων μεταλλάξεων ή εάν η διείσδυση (Η διείσδυση αναφέρεται στο ποσοστό των ατόμων με μια συγκεκριμένη γενετική παραλλαγή που εμφανίζουν τα συμπτώματα της γενετικής διαταραχής) του γονιδίου είναι μικρότερη από 100%.

Υπό όρους θνησιγόνα γονίδια

Ο φαβισμός ή αλλιώς κυάμωση είναι μια φυλοσύνδετη, κληρονομική πάθηση που προκύπτει από ανεπάρκεια ενός ενζύμου που ονομάζεται αφυδρογονάση της 6 φωσφορικής γλυκόζης (G6PD).

Είναι πιο κοινή μεταξύ των ανθρώπων της Μεσογείου, Αφρικής, Νοτιοανατολικής Ασίας και Σεφαραδίτικης εβραϊκής καταγωγής (Allison, 1960). Η ασθένεια ονομάστηκε έτσι επειδή όταν τα προσβεβλημένα άτομα τρώνε φάβα, αναπτύσσουν αιμολυτική αναιμία, μια κατάσταση κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια λύνονται και φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία. Η απόφραξη μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο (Bowman & Walker, 1961). Τα προσβεβλημένα άτομα μπορεί επίσης να αναπτύξουν αναιμία όταν τους χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις ανθελονοσιακών φαρμάκων και άλλων φαρμάκων (Allison, 1960). Να σημειωθεί, ότι **το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο της G6PD**



προκαλεί θάνατο μόνο υπό ορισμένες συνθήκες, γεγονός που το καθιστά ένα υπό όρους θνησιγόνο γονίδιο.

Αλλά γιατί αυτό το αλληλόμορφο να είναι τόσο κοινό;

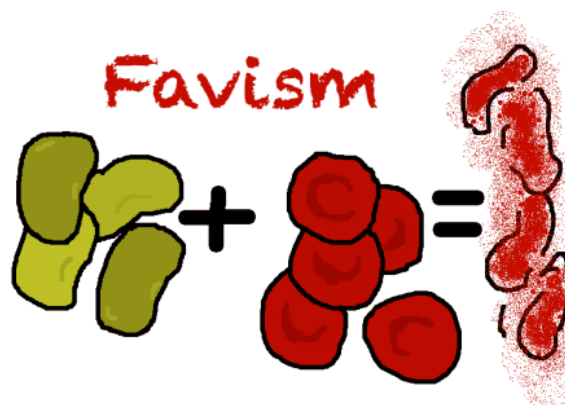
Το ενδιαφέρον με τα άτομα που έχουν το αλληλόμορφο του φαβισμού είναι ότι είναι ανθεκτικά στην ελονοσία, επειδή είναι πιο δύσκολο για τα παράσιτα της ελονοσίας να πολλαπλασιαστούν σε κύτταρα με ανεπαρκείς ποσότητες G6PD.

Επομένως, η κληρονόμηση του αλληλόμορφου για τον φαβισμό προσδίδει ένα εγγενές γενετικό ή προσαρμοστικό πλεονέκτημα προστατεύοντας τα άτομα από τη μόλυνση με ελονοσία.

Θνησιγόνα γονίδια υπό όρους μπορούν επίσης να εκφραστούν λόγω ειδικών περιστάσεων, όπως η θερμοκρασία. Για παράδειγμα, μια μεταλλαγμένη πρωτεΐνη μπορεί να συντεθεί ώστε να είναι πλήρως λειτουργική στους 30°C και εντελώς ανενεργή στους 37°C.

Η ίδια πρωτεΐνη άγριου τύπου είναι πλήρως λειτουργική και στις δύο θερμοκρασίες.

Η κατάσταση στην οποία εκφράζεται ο μεταλλαγμένος φαινότυπος ονομάζεται μη επιτρεπτή. Εν τω μεταξύ, η συνθήκη στην οποία



εκφράζεται ο άγριου τύπου φαινότυπος ονομάζεται επιτρεπτή. Προκειμένου να μελετηθεί ένα υπό όρους θανατηφόρο μετάλλαγμα, πρέπει ο οργανισμός να διατηρείται υπό επιτρεπτές συνθήκες και στη συνέχεια να μεταβεί στη μη επιτρεπτή κατάσταση κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου πειράματος. **Αναπτύσσοντας μια υπό όρους θανατηφόρα εκδοχή ενός επικρατούς θνησιγόνου γονιδίου, οι επιστήμονες μπορούν να μελετήσουν και να διατηρήσουν οργανισμούς που φέρουν επικρατή θνησιγόνα αλληλόμορφα.**

χονδροδυσπλασία σε αγελάδες Dexter

