




ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Μάθημα 9^ο



Ρύθμιση του Κυτταρικού Κύκλου και Σηματοδοτικά Μονοπάτια στο Ευκαρυωτικό Κύτταρο

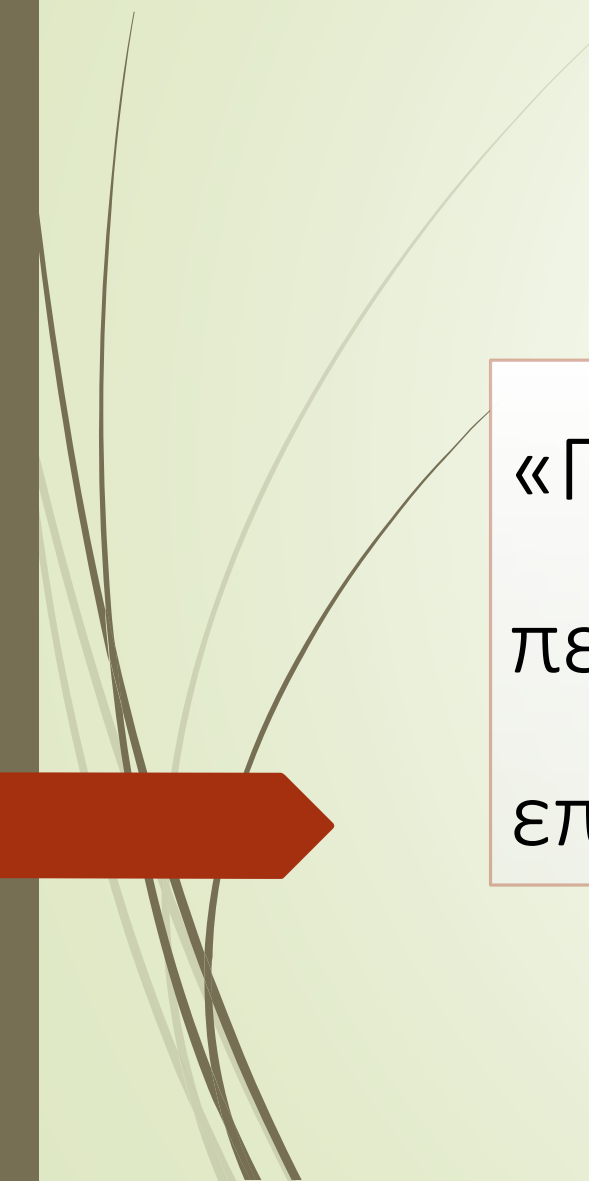


Αντιγραφή DNA

Εξωχρωμοσωμική αντιγραφή

Ομόλογος, σωματικός & τοποειδικός ανασυνδυασμός

Συστήματα επιδιόρθωσης DNA

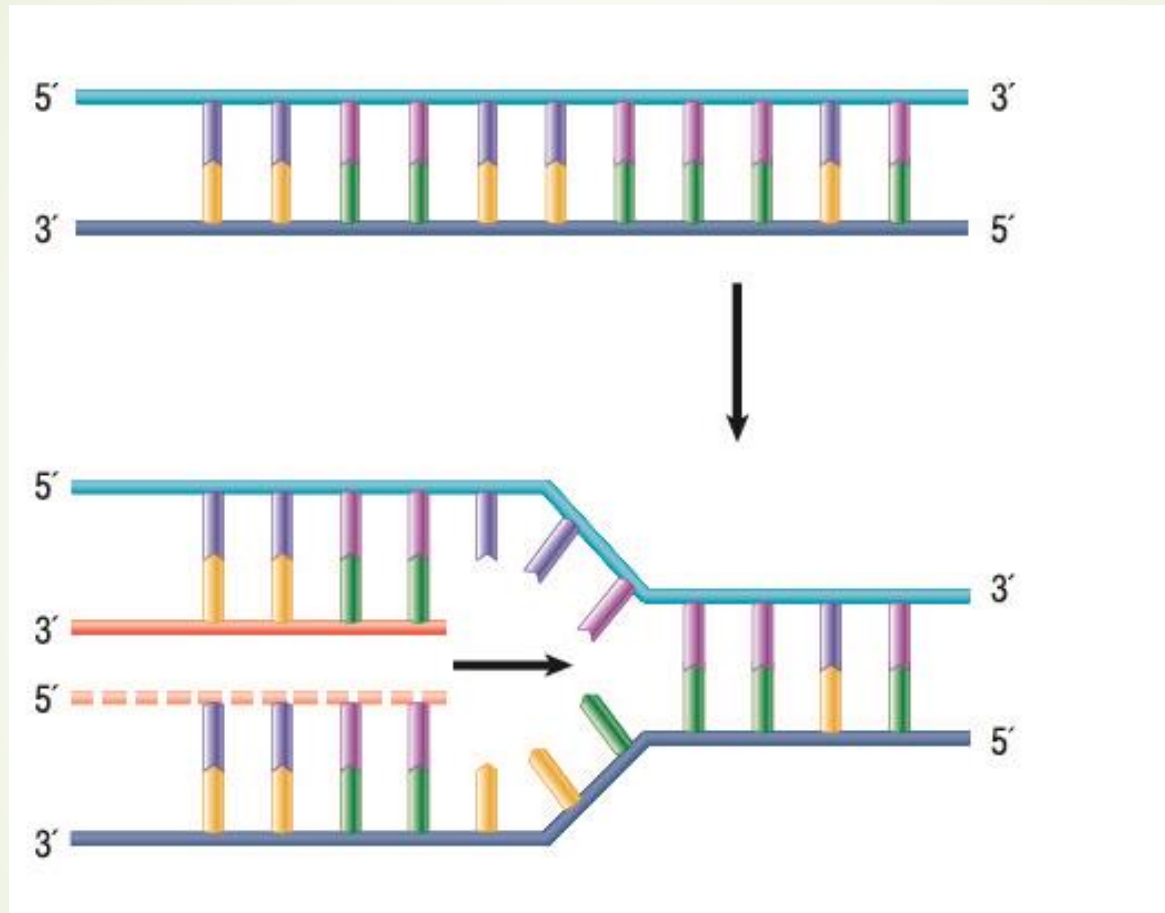


«Ποια διαδικασία νομίζετε ότι επηρεάζεται περισσότερο από τη διατροφή: αντιγραφή DNA, επιδιόρθωση, ανασυνδυασμός, κανένα;»



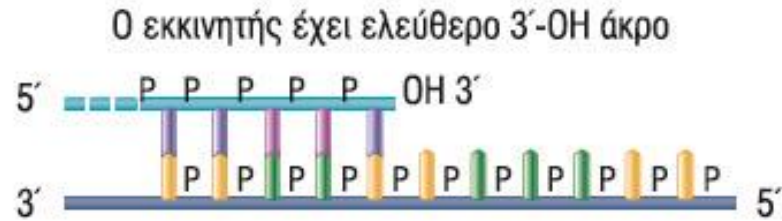
Αντιγραφή DNA

Ημισυντηρητικός διπλασιασμός DNA

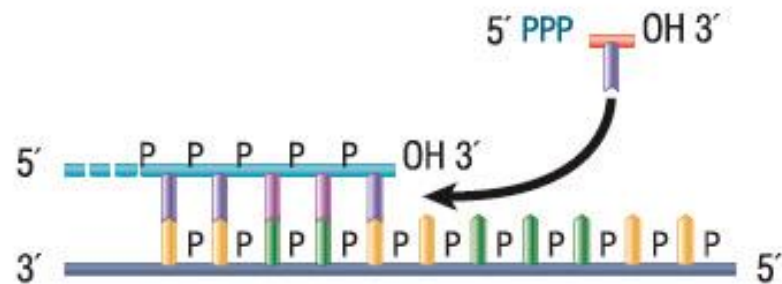


Η αντιγραφή του DNA που επιτυγχάνεται με διαχωρισμό των δυο αλυσίδων του πατρικού δίκλωνου DNA, με κάθε μια εκ των αλυσίδων να λειτουργεί ως εκμαγείο για τη σύνθεση μιας συμπληρωματικής αλυσίδας.

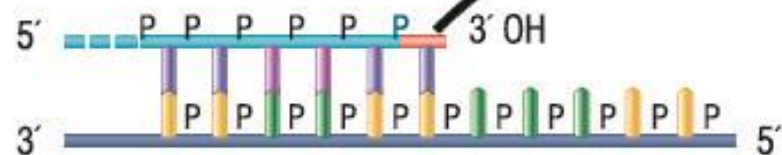
Προσθήκη νουκελοτιδίων στο 3'-OH της νέας αλυσίδας DNA



Το νεοεισερχόμενο νουκλεοτίδιο έχει μια 5'-τριφωσφορική ομάδα

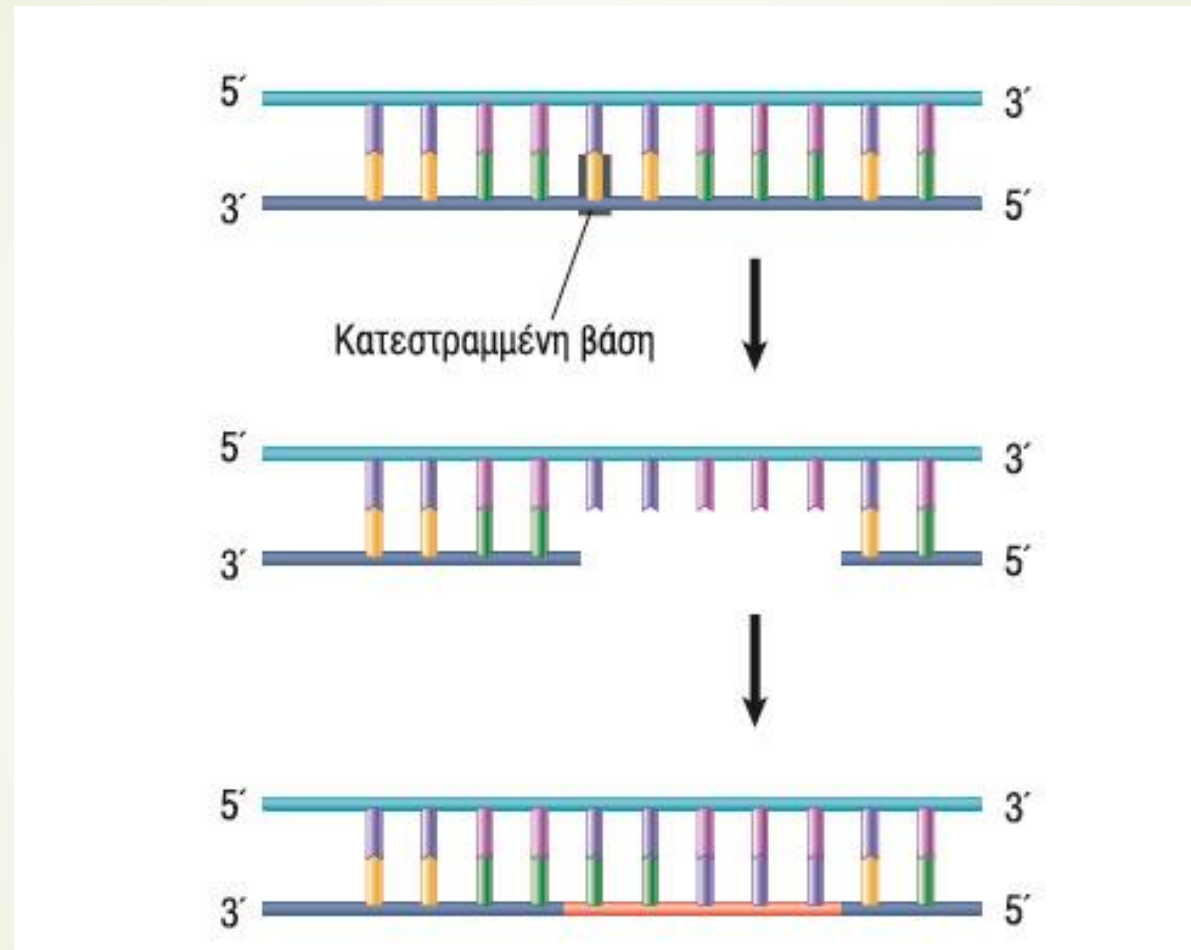


Η προσθήκη του νουκλεοτιδίου στην αλυσίδα συνοδεύεται από την απελευθέρωση μιας διφωσφορικής ομάδας



Η νέα αλυσίδα προεκτείνεται με κατεύθυνση 5' → 3'. Το πρόδρομο μόριο στην αντίδραση σύνθεσης του DNA είναι ένα 3P-νουκλεοτίδιο, το οποίο κατά την αντίδραση σύνθεσης χάνει τις δύο τελικές φωσφορικές ομάδες.

Επιδιόρθωση DNA



Η απομάκρυνση κατεστραμμένου DNA και αντικατάστασή του από τη σωστή αλληλουχία.

Ένζυμα που παίρνουν μέρος στην αντιγραφή του DNA

- ✓ **Ελικάση:** σπάει δεσμούς-H, ξετυλίγει το DNA στις θέσεις έναρξης.
- ✓ **SSB πρωτεΐνες:** σταθεροποιούν τις μονόκλωνες περιοχές.
- ✓ **Πριμάση:** συνθέτει RNA «έναυσμα»/primer απαραίτητο για να ξεκινήσει οποιαδήποτε DNA πολυμεράση.
- ✓ **DNA πολυμεράσες:**
 - βακτήρια: κύρια είναι η DNA πολυμεράση III (επιμήκυνση), DNA πολυμεράση I (αφαίρεση εκκινητή & συμπλήρωση κενού).
 - ευκαρυωτικά: DNA πολυμεράση α , δ , ϵ (Pol α , δ , ϵ).
- ✓ **DNA λιγάση:** ενώνει τα τμήματα Okazaki με φωσφοδιεστερικό δεσμό.
- ✓ **Τοποϊσομεράσες:** ανακουφίζουν την υπερελίκωση που δημιουργεί η ελικάση.

Ένζυμα που παίρνουν μέρος στην αντιγραφή του DNA

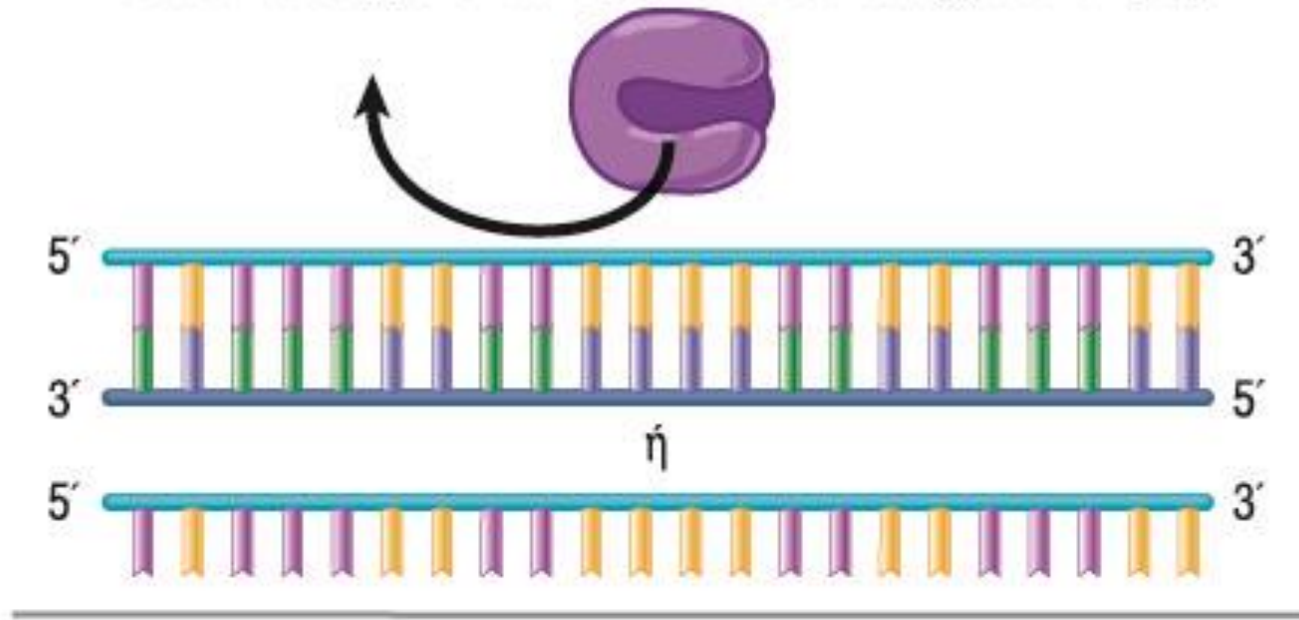
Η DNA πολυμεράση I έχει και μια μοναδική επιπλέον ενεργότητα εξωνουκλεάσης 3' - 5'.

Ένζυμο	Γονίδιο	Λειτουργία
I	<i>polA</i>	Κύριο ένζυμο επιδιόρθωσης
II	<i>polB</i>	Επανεκκίνηση αντιγραφής
III	<i>polC</i>	Ρεπλικάση
IV	<i>dinB</i>	Αντιγραφή διαμέσου βλαβών
V	<i>umuD'₂C</i>	Αντιγραφή διαμέσου βλαβών

Η αντιγραφή πραγματοποιείται από μόνο μία προκαρυωτική DNA πολυμεράση. Οι υπόλοιπες συμμετέχουν στην επιδιόρθωση βλαβών του DNA, στην επανεκκίνηση ακινητοποιημένων αντιγραφικών διχαλών ή στην παράκαμψη σημείων βλάβης στο DNA.

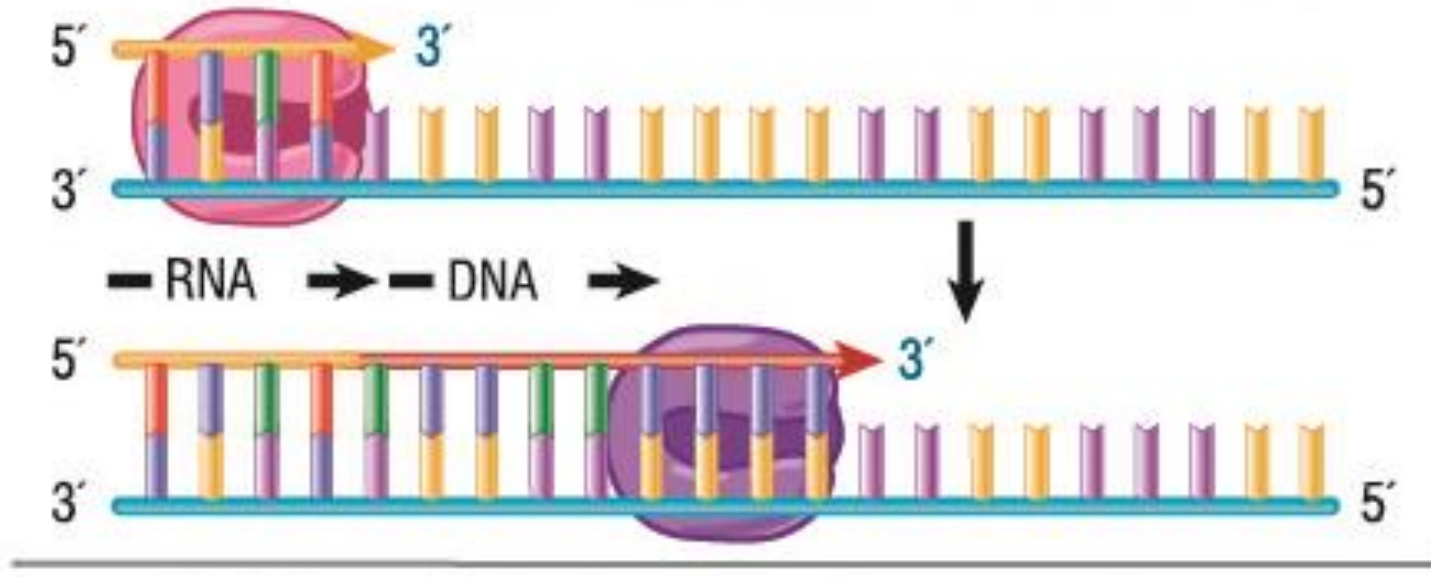
Δημιουργία ελεύθερου 3'-OH για την έναρξη σύνθεσης DNA

Οι DNA πολυμεράσες δεν μπορούν να ξεκινήσουν σύνθεση του DNA σε δίκλωνο ή μονόκλωνο μόριο αν δεν υπάρχει εκκινητής



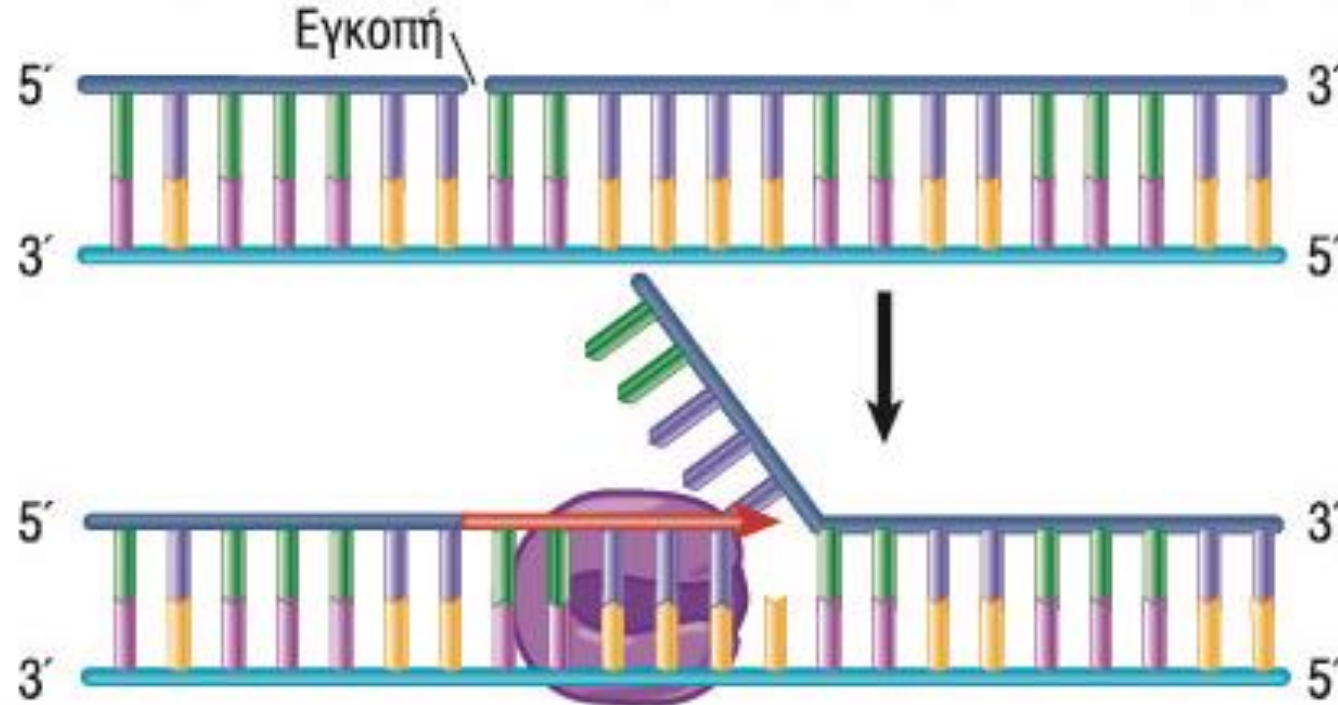
Δημιουργία ελεύθερου 3'-OH για την έναρξη σύνθεσης DNA

Ο RNA εκκινητής συντίθεται από μια πριμάση (ή παρέχεται μέσω συμπληρωματικότητας των βάσεων)



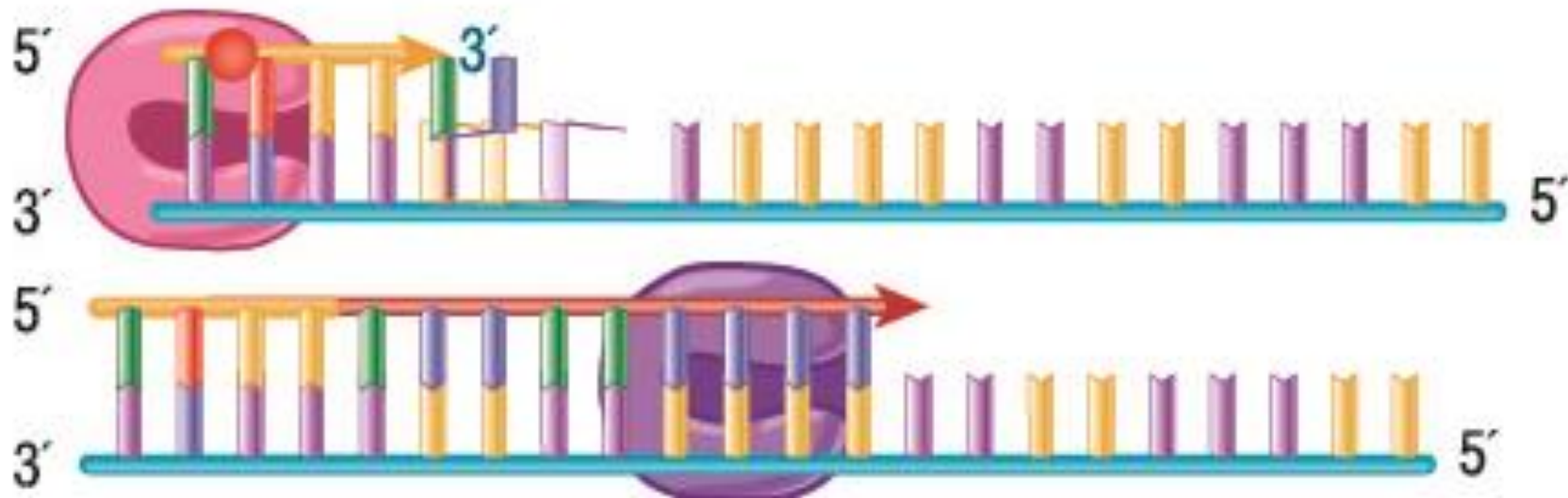
Δημιουργία ελεύθερου 3'-OH για την έναρξη σύνθεσης DNA

Το δίκλωνο DNA υφίσταται μονόκλωνη εγκοπή για να δημιουργηθεί ένα ελεύθερο άκρο για την DNA πολυμεράση

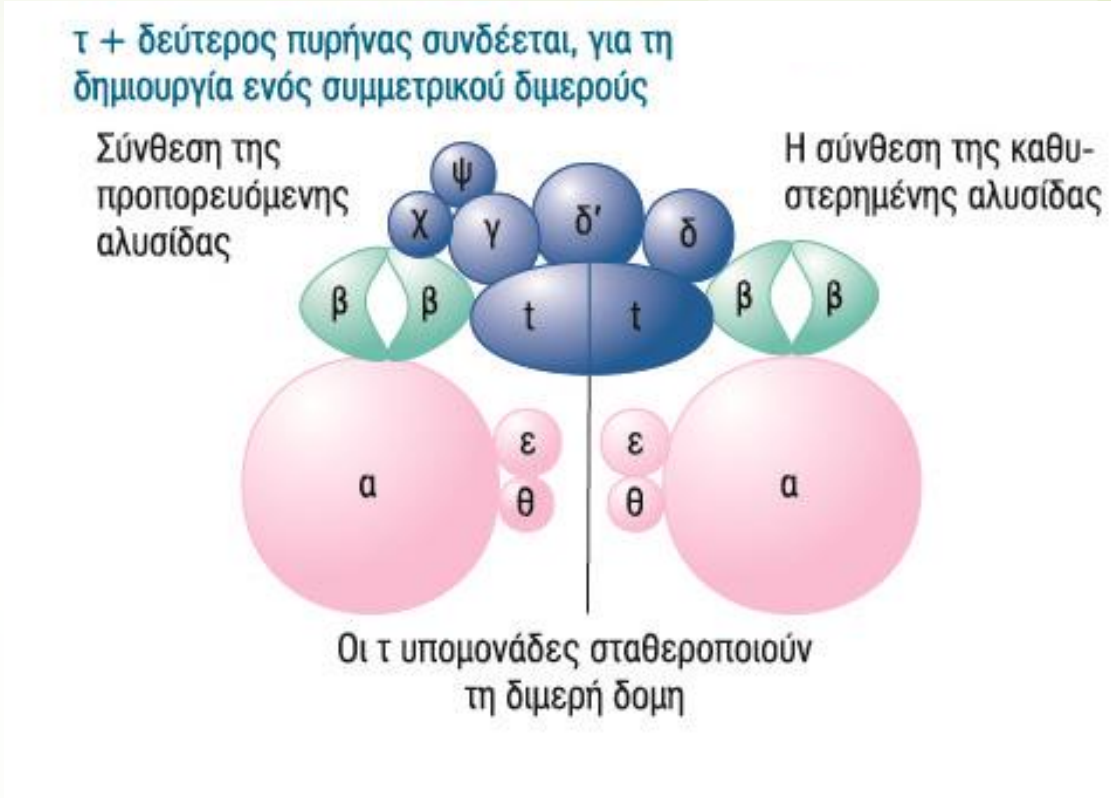
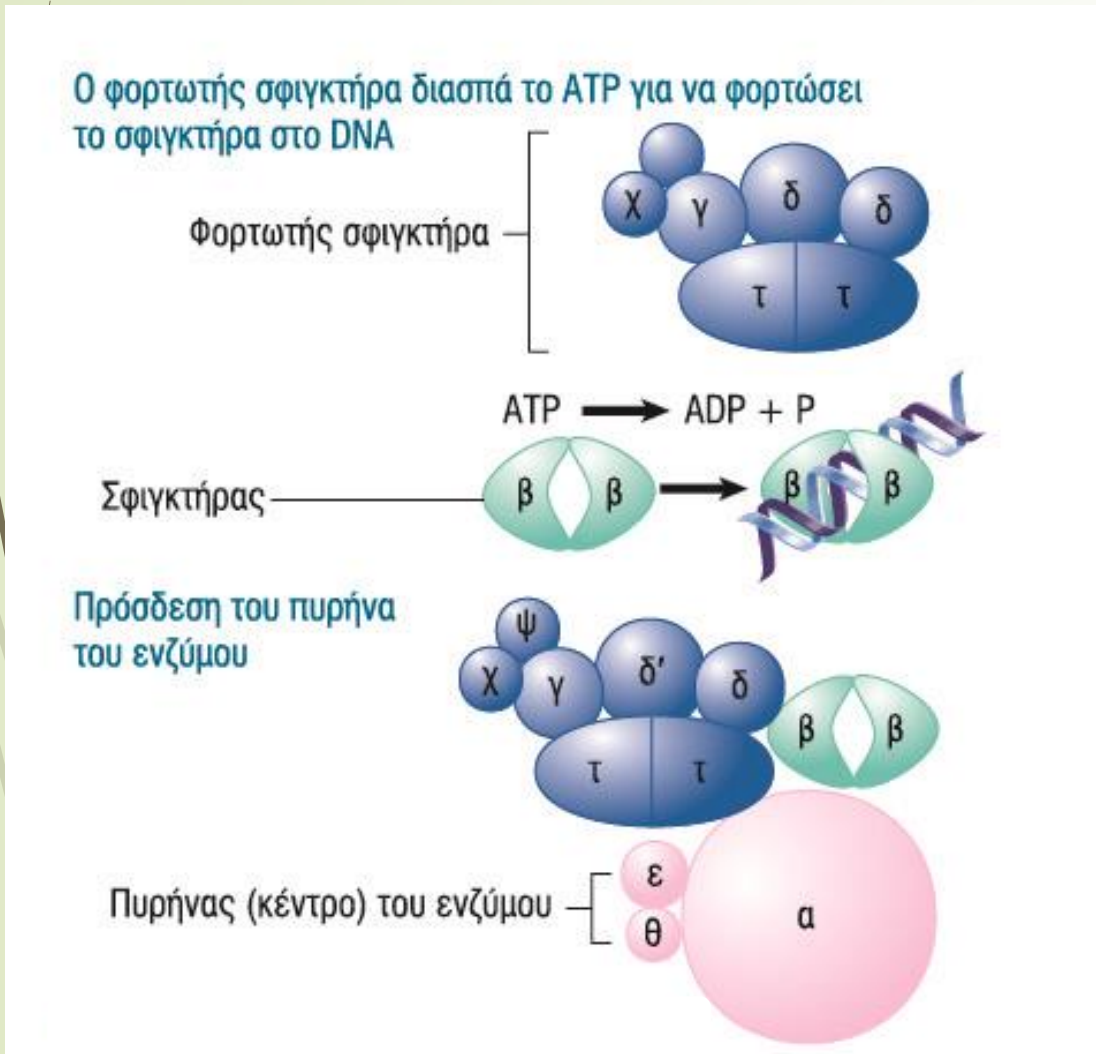


Δημιουργία ελεύθερου 3'-OH για την έναρξη σύνθεσης DNA

Το νουκλεοτίδιο της εκκίνησης παρέχεται από μια πρωτεΐνη που προσδένεται στο DNA



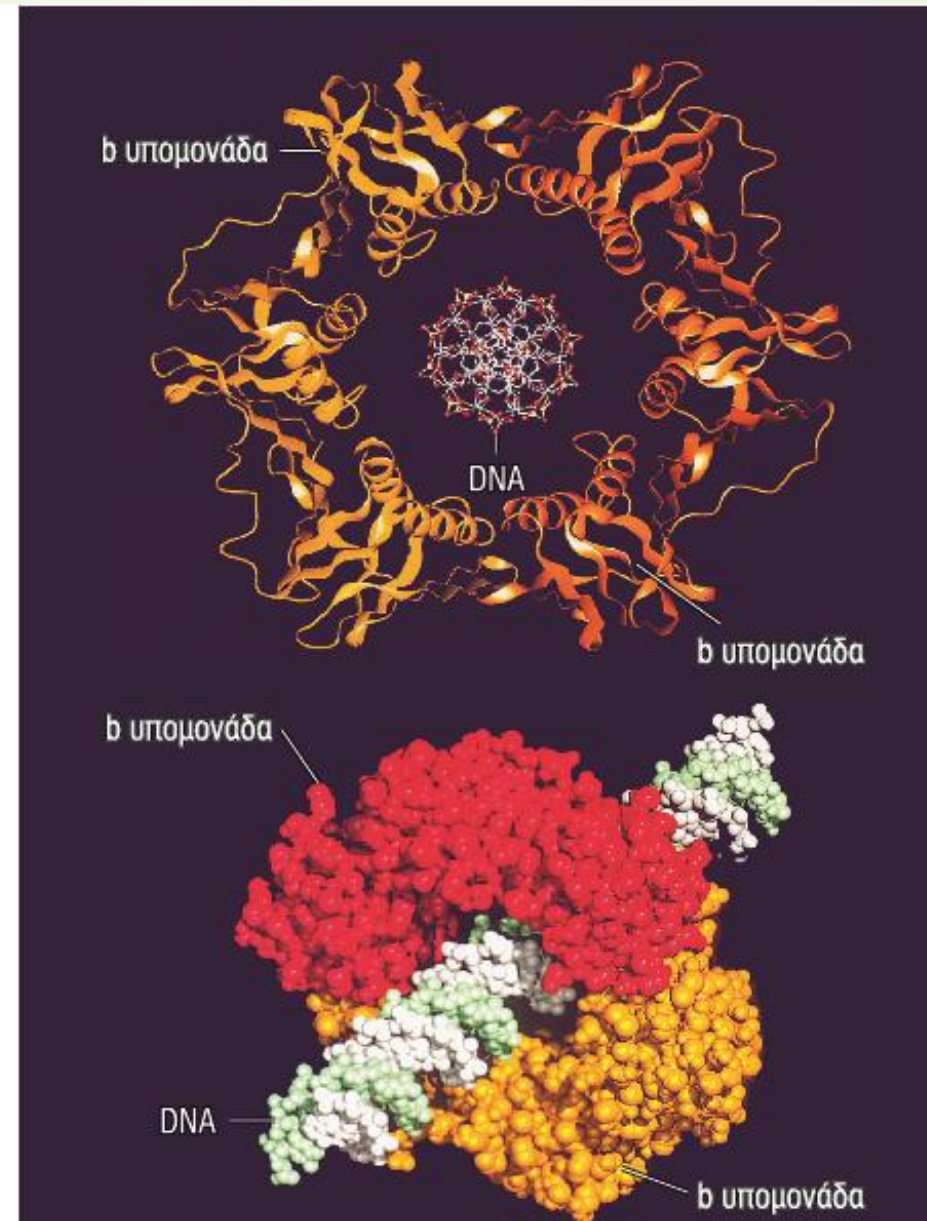
Το ολοένζυμο της DNA πολυμεράσης III



Φορτωτής σφιγκτήρα (clamp loader) Ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο 5 υπομονάδων υπεύθυνων για τη φόρτωση του β-σφιγκτήρα στην αντιγραφική διχάλα του DNA.

Ολισθαίνων σφιγκτήρας (sliding clamp) Ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο που περικλείει το DNA και συνδέεται με την DNA πολυμεράση για να διασφαλιστεί η συνεχιζόμενη (προοδευτική) ενζυμική δράση.

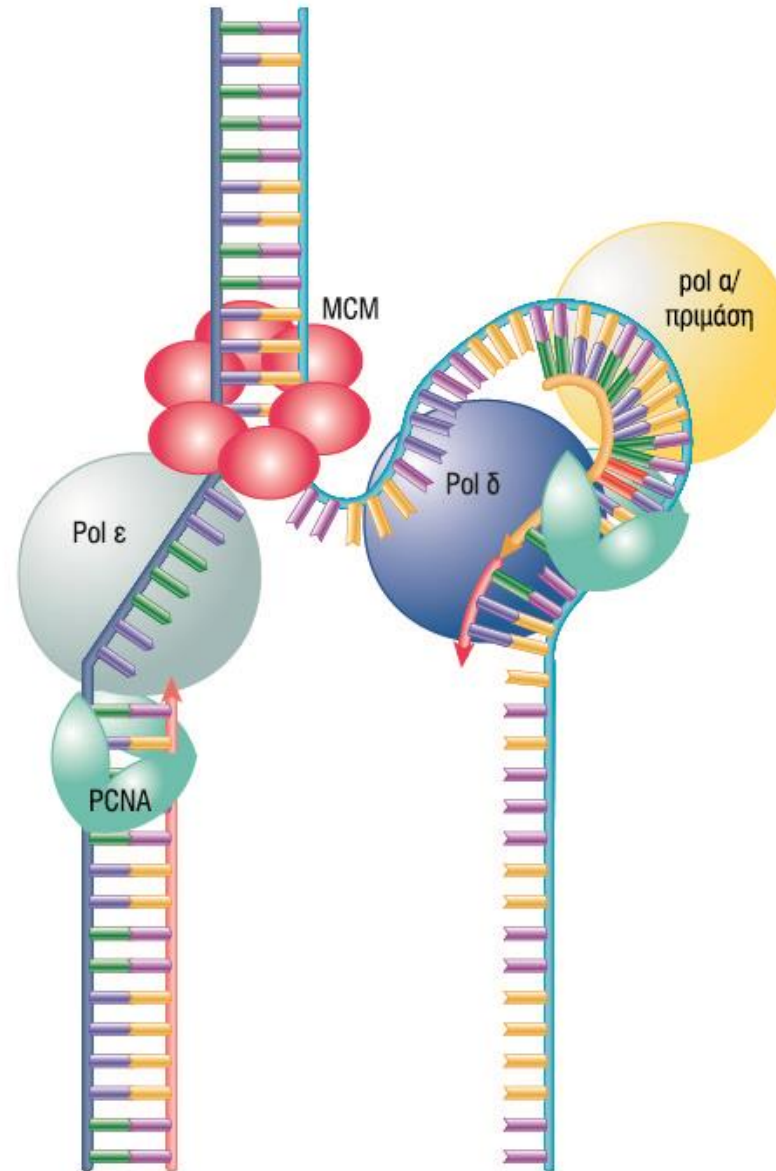
Το διμερές της β υπομονάδας του ολοενζύμου της DNA πολυμεράσης III



Αντιγραφική δικάλα ευκαρυωτικών κυττάρων

DNA πολυμεράση	Λειτουργία	Δομή
	Ρεπλικάσες υψηλής πιστότητας	
α	Αντιγραφή πυρηνικού DNA	350 kD τετραμερές
δ	Καθυστερημένη αλυσίδα	250 kD τετραμερές
ε	Προπορευόμενη αλυσίδα	350 kD τετραμερές
γ	Αντιγραφή μιτοχονδριακού DNA	200 kD διμερές
	Ένζυμα επιδιόρθωσης υψηλής πιστότητας	
β	Επιδιόρθωση με εκτομή βάσης	39 kD μονομερές
	Ένζυμα επιδιόρθωσης χαμηλής πιστότητας	
ζ	Παράκαμψη βλάβης βάσης	ετερομερές
η	Παράκαμψη διμερών θυμίνης	μονομερές
ι	Απαραίτητη στη μείωση	μονομερές
κ	Έλλειψη και αντικατάσταση βάσης	μονομερές

Πολυμεράσες στην αντιγραφική διχάλα ευκαρυωτικών κυττάρων




Τρεις διαφορετικές DNA πολυμεράσες συμμετέχουν στην αντιγραφική διχάλα ευκαρυωτών.

- Η **Pol α/πριμάση** είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση εκκινήτων στην προπορευόμενη και στην καθυστερημένη αλυσίδα.
- Η **ελικάση MCM** (το ευκαρυωτικό ομόλογο της DnaB) ξετυλίγει το dsDNA
- και η **PCNA** (ομόλογο της β) εξασφαλίζει την προοδευτικότητα του συμπλόκου.

Βλάβη σε αντιγραφική διχάλα


- ✓ Η αντιγραφική διχάλα σταματά και μπορεί να καταρρεύσει όταν συναντά μια βάση που έχει υποστεί βλάβη ή μια εγκοπή στο DNA.
- ✓ Όταν η αντιγραφική διχάλα σταματήσει σε μια θέση όπου το DNA έχει υποστεί βλάβη, η αλληλουχία που περιέχει τη βλάβη αποκόπτεται και η συμπληρωματική αλυσίδα (πρόσφατα συντεθειμένη αλυσίδα) του άλλου θυγατρικού δίκλωνου μορίου επιχιάζεται για να αποκαταστήσει το κενό.
- ✓ Η αντιγραφή μπορεί πλέον να ξαναρχίσει και τα όποια κενά να συμπληρωθούν.



Ο σωστός σχηματισμός νουκλεοτιδίων εξαρτάται από επάρκεια φυλλικού οξέος, B12 κ.ά., που τροφοδοτούν τη σύνθεση βάσεων και τον κύκλο του άνθρακα.....



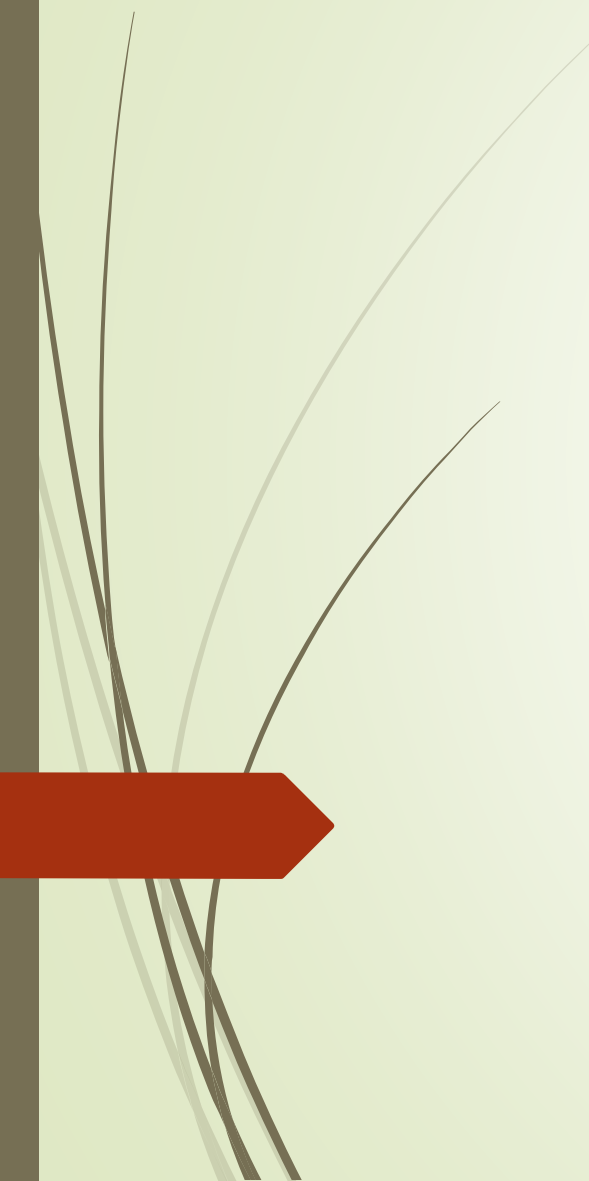
Εξωχρωμοσωμική Αντιγραφή

- 
- ✓ Ο μηχανισμός του κυλιόμενου κύκλου είναι μία εναλλακτική μορφή αντιγραφής για τα κυκλικά μόρια DNA στα οποία μια εγκοπή στην αφετηρία, παρέχει ένα άκρο εκκίνησης.
 - Η μια αλυσίδα του DNA συντίθεται από το άκρο και στη συνέχεια εκτοπίζει την αρχική αλυσίδα παρτενέρ, η οποία εξωθείται ως ουρά.
 - Μπορούν να παραχθούν πολλαπλά αντίγραφα με συνεχόμενες περιστροφές του κύκλου.
 - Οι κυλιόμενοι κύκλοι χρησιμοποιούνται για την αντιγραφή ορισμένων φάγων.
 - ✓ Οι κυλιόμενοι κύκλοι χαρακτηρίζουν επίσης τη βακτηριακή σύζευξη, η οποία συμβαίνει όταν ένα πλασμίδιο F μεταφέρεται από ένα κύτταρο δότη σε ένα κύτταρο δέκτη μετά την έναρξη της επαφής των κυττάρων μέσω των τριχιδίων.

Μιτοχονδριακό DNA

- ✓ mtDNA: πολλαπλά αντίγραφα, ιδιαίτερες origin, πιο απλός μηχανισμός αντιγραφής.
- ✓ Η αντιγραφή και ο διαχωρισμός των μιτοχονδρίων φαίνονται να είναι στοχαστικός παρά αυστηρά ελεγχόμενες.

Μιτοχόνδρια = κεντρικά σε ενεργειακό μεταβολισμό, οξειδωτικό stress, παραγωγή ROS που βλάπτουν το DNA.



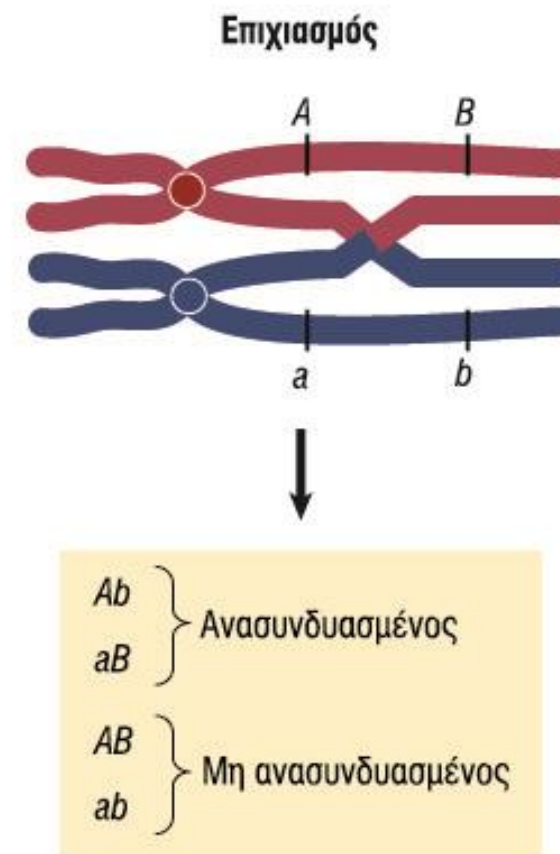
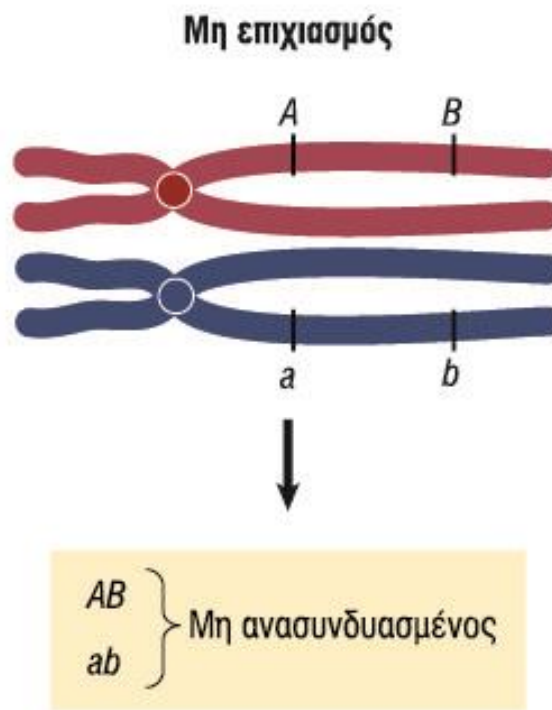
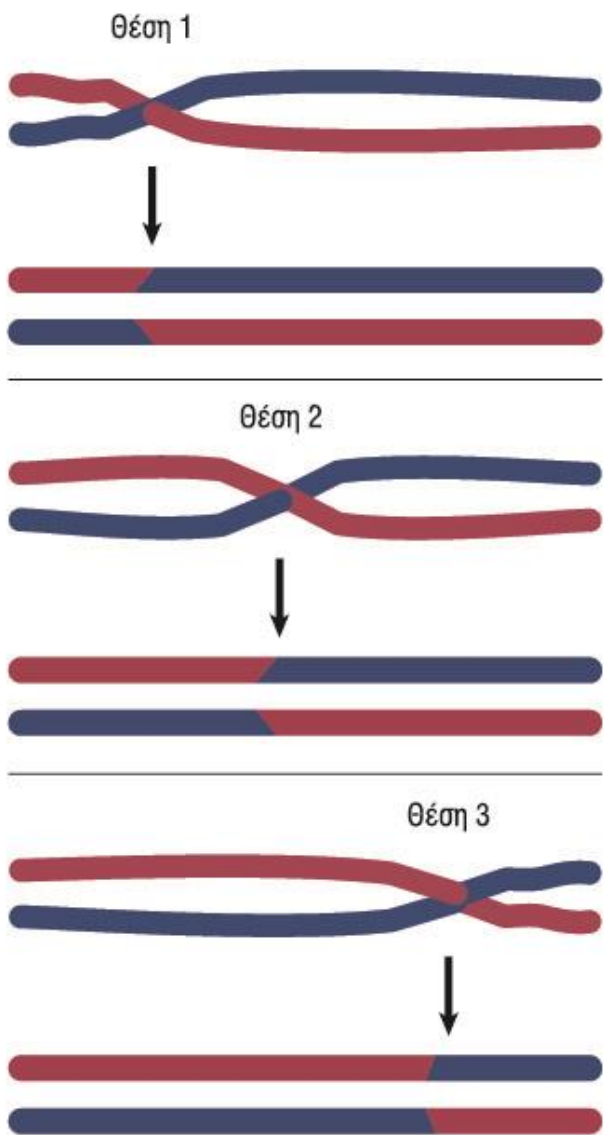
Ομόλογος, σωματικός &
τοποειδικός ανασυνδυασμός




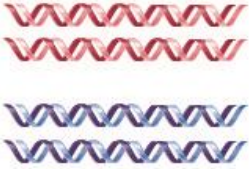
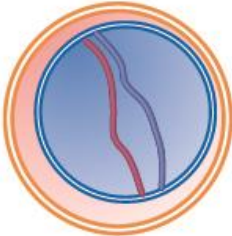
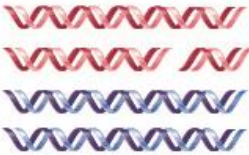
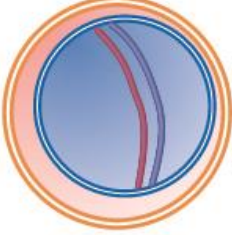
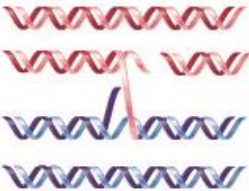

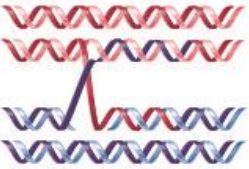

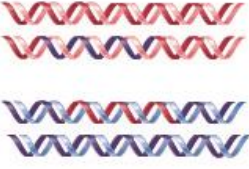
Ομόλογος ανασυνδυασμός (homologous recombination)

Ο ανασυνδυασμός που περιλαμβάνει αμοιβαία ανταλλαγή αλληλουχιών DNA (π.χ. μεταξύ δύο χρωμοσωμάτων που φέρουν τους ίδιους γενετικούς τόπους).

Ομόλογος ανασυνδυασμός



Ο ανασυνδυασμός συμβαίνει κατά την πρόφαση I της μείωσης.

Προοδευτικότητα της μείωσης	Μοριακές αλληλεπιδράσεις
<p>Λεπτοταινία Τα συμπυκνωμένα χρωμοσώματα γίνονται ορατά, συχνά είναι προσκολλημένα στον πυρηνικό φάκελο</p> 	 <p>Κάθε χρωμόσωμα έχει αντιγραφεί και αποτελείται από δύο αδελφές χρωματίδες</p>
<p>Ζυγοταινία Τα χρωμοσώματα αρχίζουν να ζευγαρώνουν σε περιορισμένη περιοχή ή περιοχές</p> 	 <p>Έναρξη Επάγεται ρήξη του DNA</p>
<p>Παχυταινία Το συναπτονημικό σύμπλοκο εκτείνεται σε ολόκληρο το μήκος των ζευγαρωμένων χρωμοσωμάτων</p> 	 <p>Ανταλλαγή αλυσίδας Ανταλλάσσονται οι μονόκλωνες αλυσίδες</p>
<p>Διπλοταινία Τα χρωμοσώματα διαχωρίζονται, αλλά συγκρατούνται μεταξύ τους μέσω των χιασμάτων</p> 	 <p>Αφομοίωση Η περιοχή των ανταλλάσσόμενων αλυσίδων επεκτείνεται</p>
<p>Διακίνηση Τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται, αποσπώνται από τον πυρηνικό φάκελο. Τα χιάσματα παραμένουν. Και οι τέσσερις χρωματίδες γίνονται ορατές.</p> 	 <p>Επίλυση Το DNA κόβεται και επανασυνδέεται για να δημιουργηθούν άθικτα προϊόντα</p>

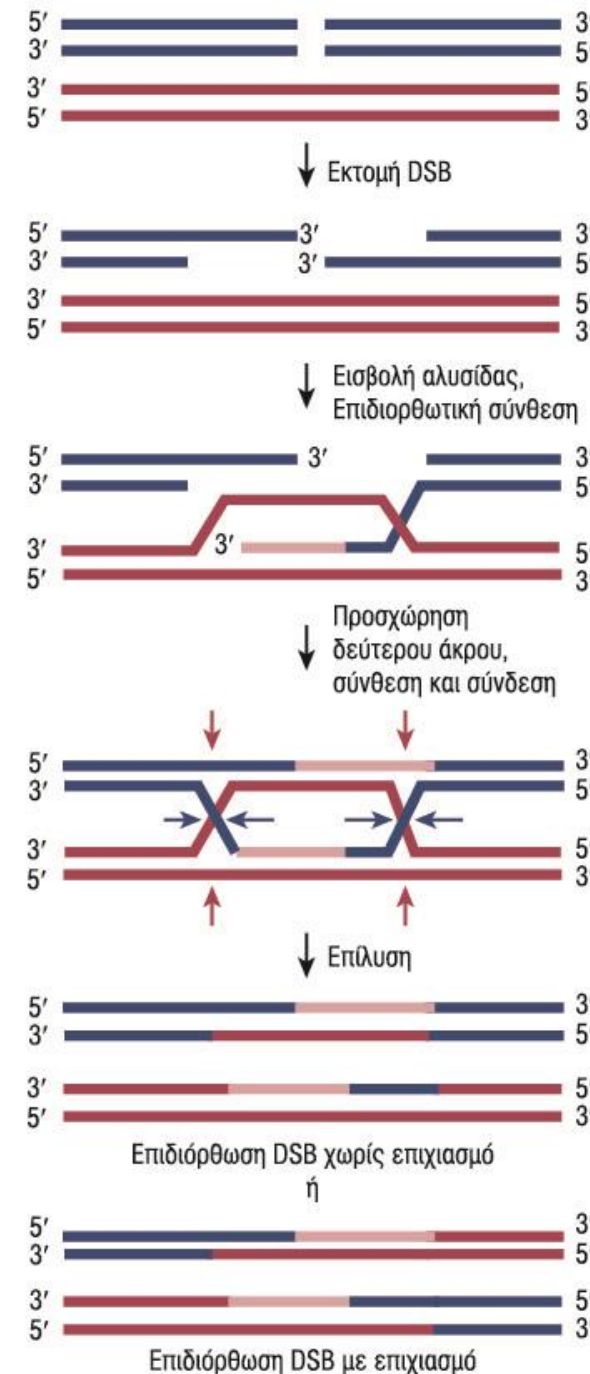
Το μοντέλο επιδιόρθωσης δίκλωνης τομής του ομόλογου ανασυνδυασμού.


Ο ανασυνδυασμός ξεκινά με μια δίκλωνη τομή. Μετά την αποδόμηση των 5' άκρων από μια νουκλεάση σχηματίζονται μονόκλωνες ουρές με άκρα 3-OH.


Η εισβολή της αλυσίδας από το ένα άκρο του μέσα στις ομόλογες αλληλουχίες σχηματίζει έναν D- βρόχο.

Η επέκταση του άκρου 3 -OH με σύνθεση DNA, διευρύνει τον D-βρόχο. Μόλις ο εκτοπισμένος βρόχος μπορεί να ζευγαρώσει με την άλλη πλευρά της τομής, συλλαμβάνεται το δεύτερο άκρο της δίκλωνης τομής.

Η σύνθεση DNA ακολουθούμενη από ένωση, έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό **δύο κόμβων (ή συμβολών) Holliday**. Η επίλυση ενός κόμβου Holliday με μπλε βέλη και του άλλου, με τα κόκκινα βέλη, οδηγεί σε ένα προϊόν επιχιασμού.



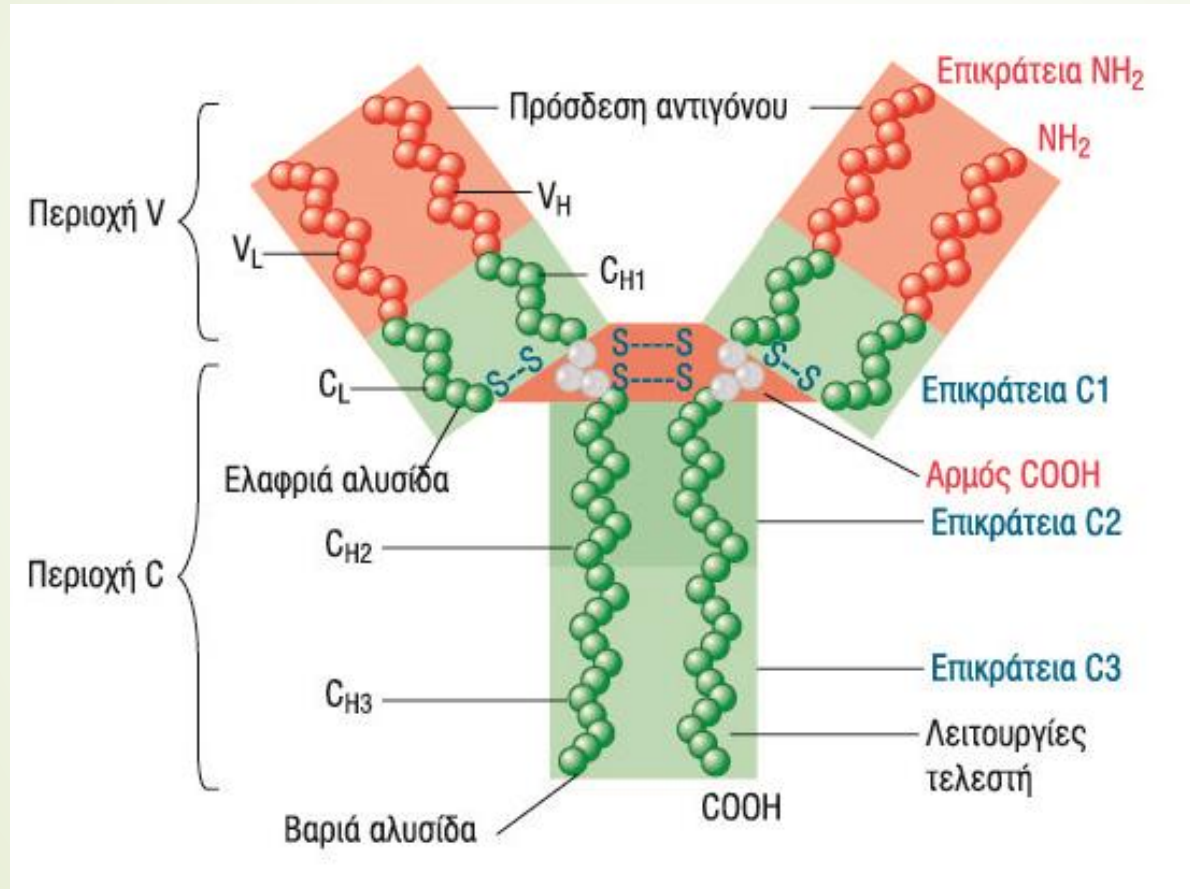
- 
- ✓ Ο ανασυνδυασμός ξεκινά δημιουργώντας μια δίκλωνη εκτομή- DSB σε ένα δίκλωνο μόριο DNA (δέκτη).
 - ✓ Η δράση της εξωνουκλεάσης δημιουργεί 3' μονόκλιωνα άκρα που εισβάλλουν στο άλλο δίκλωνο μόριο (δότη).
 - ✓ Όταν η μια αλυσίδα από το ένα δίκλωνο μόριο εκτοπίζει την συμπληρωματικής της στο άλλο δίκλωνο μόριο, δημιουργεί έναν D-βρόχο.
 - ✓ Η ανταλλαγή δημιουργεί ένα μήκος ετεροδίκλωνου DNA που αποτελείται από μια αλυσίδα από το κάθε πατρικό μόριο DNA.
 - ✓ Η νέα σύνθεση DNA αντικαθιστά οποιοδήποτε υλικό έχει αποικοδομηθεί.

- 
- ✓ Δημιουργείται ένα μόριο ανασυνδυασμένου συνδέσμου στο οποίο τα δύο δίκλινα μόρια DNA συνδέονται μέσω μιας περιοχής ετεροδίκλωνου DNA.
 - ✓ Οι ανασυνδυασμένοι σύνδεσμοι μεταναστεύουν και μπορούν να επεκτείνουν την περιοχή του ετεροδίκλωνου DNA.
 - ✓ Το εάν σχηματίζονται ανασυνδυασμοί εξαρτάται από το εάν έχουν κοπεί κατά την διάρκεια της επίλυσης οι αλυσίδες που εμπλέκονται στην αρχική ανταλλαγή ή το άλλο ζεύγος αλυσίδων.

Σωματικός & τοποειδικός ανασυνδυασμός

- ✓ Σωματικός ανασυνδυασμός: γίνεται σε συγκεκριμένες αλληλουχίες, ενζυμικά ελεγχόμενος (π.χ. ένταξη φάγων, ανοσοσφαιρίνες).
- ✓ Τοποειδικός ανασυνδυασμός: καταλύεται από τοποϊσομεράσες, αλλάζει τη σύνδεση/τοπολογία DNA (π.χ. κυκλικό \leftrightarrow υπερσυσπειρωμένο).
- Συστήματα Cre-Lox, Flp-FRT.

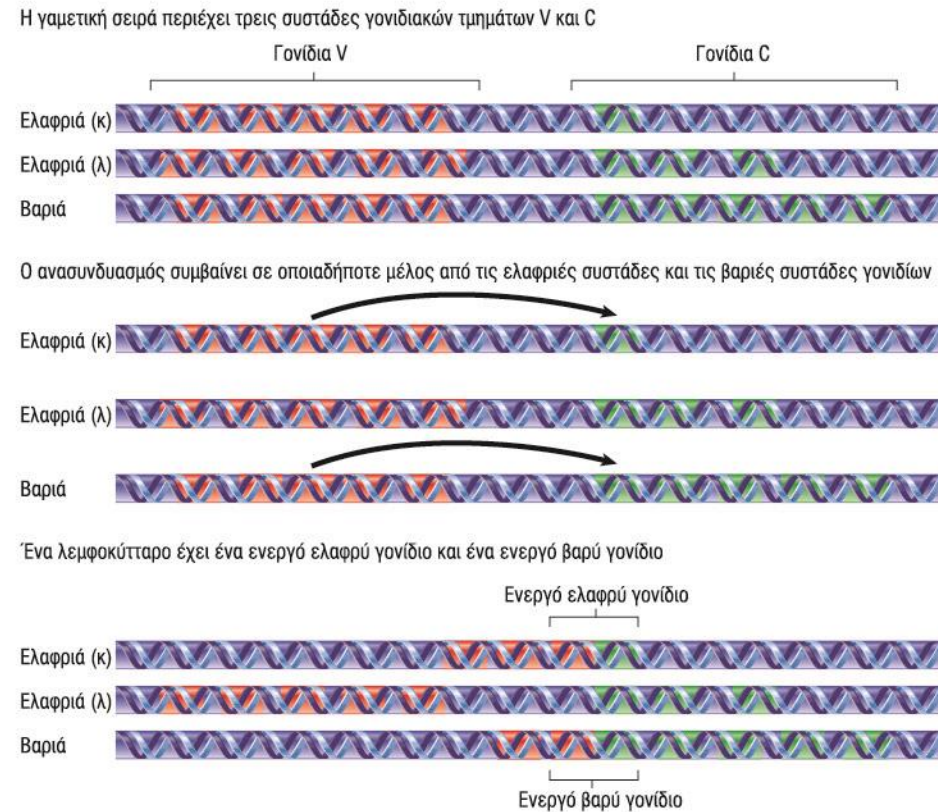
Τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών συναρμολογούνται με ανασυνδυασμό από διακριτά τμήματα DNA



Ένα μόριο αντισώματος (ανοσοσφαιρίνη ή Ig) αποτελείται από δύο πανομοιότυπες βαριές αλυσίδες και δύο πανομοιότυπες ελαφριές αλυσίδες.

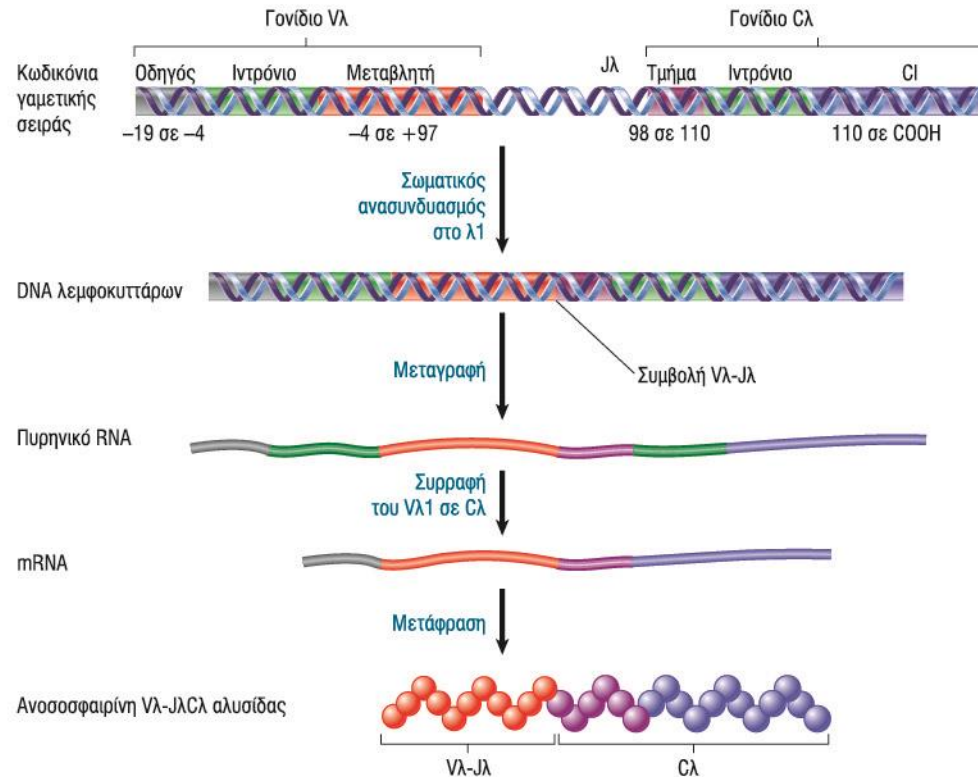
IgG που περιέχει μια N-τελική μεταβλητή (V) περιοχή και μια C-τελική σταθερή (C) περιοχή.

Τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών συναρμολογούνται με ανασυνδυασμό από διακριτά τμήματα DNA



Εικόνα 13.17 Το γονιδίωμα της γαμετικής σειράς έχει τρεις ξεχωριστές συστάδες γονδιακών τμημάτων V που διακρίνονται από τα γονδιακά τμήματα C. Ο ανασυνδυασμός μπορεί να συμβεί σε κάθε μία από τις συστάδες για τη δημιουργία ενός ενεργού γονιδίου, συνδέοντας ένα τμήμα V με ένα τμήμα C. Για να παραχθεί μια λειτουργική ανοσοσφαιρίνη, ένα λεμφοκύτταρο πρέπει να ανασυνδυάσει επιτυχώς την συστάδα των γονιδίων για τη βαριά και ένα μέλος από τις συστάδες των γονιδίων για τις ελαφριές αλυσίδες.

Οι ελαφριές αλυσίδες συναρμολογούνται από ένα μοναδικό συμβάν ανασυνδυασμού



Εικόνα 13.18 Το γονιδιακό τμήμα Cλ ακολουθείται από ένα τμήμα J, επομένως ο ανασυνδυασμός V-J δημιουργεί ένα λειτουργικό γονίδιο ελαφριάς αλυσίδας λ. Μόνο ένα γονιδιακό τμήμα V αναγράφεται για λόγους απλούστευσης.

Το γονιδιακό τμήμα ν ακολουθείται από ένα τμήμα J, επομένως ο ανασυνδυασμός V-J δημιουργεί ένα λειτουργικό γονίδιο ελαφριάς αλυσίδας λ. Μόνο ένα γονιδιακό τμήμα V αναγράφεται για λόγους απλούστευσης.



2Vλ και 4 JλCλ γονιδιακά τμήματα στο ποντίκι
~300λ και >4 JλCλ γονιδιακά τμήματα στον άνθρωπο

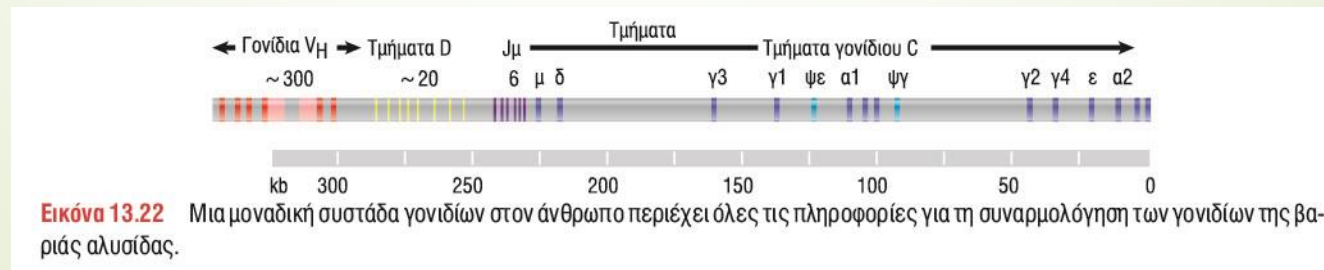
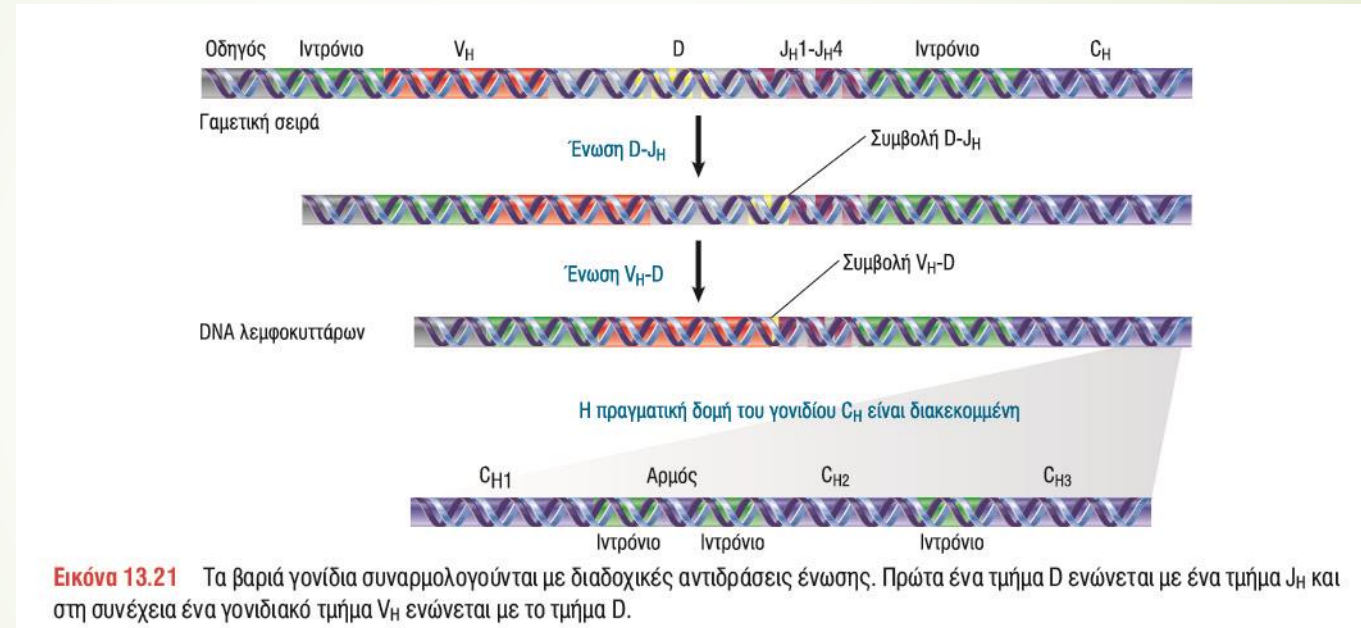
Εικόνα 13.19 Η οικογένεια λ αποτελείται από γονιδιακά τμήματα V που συνδέονται με μικρό αριθμό γονιδιακών τμημάτων J-C.



Εικόνα 13.20 Οι οικογένειες κ του ανθρώπου και του ποντικού αποτελούνται από γονιδιακά τμήματα Vκ, συνδεδεμένα με πέντε λειτουργικά τμήματα Jκ, τα οποία τελικώς συνδέονται με ένα μόνο γονιδιακό τμήμα Cκ.

Οι βαριές αλυσίδες συναρμολογούνται με δύο διαδοχικά συμβάντα ανασυνδυασμού

Τα βαριά γονίδια συναρμολογούνται με διαδοχικές αντιδράσεις ένωσης. Πρώτα ένα τμήμα D ενώνεται με ένα τμήμα J_H και στη συνέχεια ένα γονιδιακό τμήμα V_H ενώνεται με το τμήμα D.



Τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών συναρμολογούνται με ανασυνδυασμό από διακριτά τμήματα DNA

- ✓ Μια ανοσοσφαιρίνη είναι ένα τετραμερές δύο ελαφρών αλυσίδων και δύο βαριών αλυσίδων.
- ✓ Οι ελαφριές αλυσίδες διαχωρίζονται στις οικογένειες λ και κ. Οι βαριές αλυσίδες αποτελούν μια ενιαία οικογένεια.
- ✓ Κάθε αλυσίδα έχει μια N-τελική μεταβλητή περιοχή (V) και μια C-τελική σταθερή περιοχή (C).
- ✓ Η επικράτεια V αναγνωρίζει το αντιγόνο και η περιοχή C καθορίζει τον τύπο της ανοσοσφαιρίνης.
- ✓ Οι επικράτειες V και οι επικράτειες C κωδικοποιούνται ξεχωριστά από τα αντίστοιχα γονιδιακά τμήματα V και γονιδιακά τμήματα C.

Τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών συναρμολογούνται με ανασυνδυασμό από διακριτά τμήματα DNA

- ✓ Ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια άθικτη αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης, δημιουργείται με σωματικό ανασυνδυασμό, για να ενώσει ένα γονιδιακό τμήμα V με ένα γονιδιακό τμήμα C.
- ✓ Μια ελαφριά αλυσίδα λ συναρμολογείται με έναν μόνο ανασυνδυασμό μεταξύ ενός γονιδιακού τμήματος λ^+ και ενός γονιδιακού τμήματος Jλ-Cλ.
- ✓ Το γονιδιακό τμήμα λ^+ έχει ένα εξόνιο οδηγό, ένα ιντρόνιο και μια μεταβλητή κωδικοποιητική περιοχή.
- ✓ Το γονιδιακό τμήμα JA-CX έχει ένα μικρό Jλ-κωδικό εξόνιο, ένα ιντρόνιο και μια Q-κωδική περιοχή.

Τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών συναρμολογούνται με ανασυνδυασμό από διακριτά τμήματα DNA

- ✓ Μια ελαφριά αλυσίδα κ συναρμολογείται με έναν μοναδικό ανασυνδυασμό μεταξύ ενός γονιδιακού τμήματος V_k και ενός από τα πέντε γονιδικά τμήματα J^k που προηγούνται του γονιδίου C^k
- ✓ Ένας γενετικός τύπος ελαφριάς αλυσίδας μπορεί να παράγει >1.000 αλυσίδες, συνδυάζοντας 300 γονιδιακά τμήματα V με 4-5 γονιδιακά τμήματα C .
- ✓ Η βαριά (H) αλυσίδα συναρμολογείται σε δύο διαδοχικά συμβάντα ανασυνδυασμού, πρώτα ενώνοντας ένα τμήμα D με το $JH-CH$, μετά ενώνοντας ένα τμήμα V στο προηγουμένως σχηματισμένο $D-JH-CH$.
- ✓ Το τμήμα CH αποτελείται από τέσσερα εξόνια.



Συστήματα επιδιόρθωσης

Επιδιόρθωση DNA

Φωτοεπανενεργοποίηση (photoreactivation)

Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης που χρησιμοποιεί ένα ένζυμο εξαρτώμενο από το λευκό φως (μήκος κύματος κυανού) για τη διάσπαση διμερών πυριμιδίνης κυκλοβουτανίου που έχουν σχηματιστεί μετά από την υπεριώδη ακτινοβολία (UV).

Επιδιόρθωση με εκτομή (excision repair)

Ένας τύπος συστήματος επιδιόρθωσης, στο οποίο η μια αλυσίδα του DNA αφαιρείται άμεσα και στη συνέχεια αντικαθίσταται με επανασύνθεση, χρησιμοποιώντας ως εκμαγείο τη συμπληρωματική αλυσίδα.



Επιδιόρθωση DNA

Σύστημα	Είδος βλάβης	Κύρια ένζυμα	Συνέπειες δυσλειτουργίας
Επιδιόρθωση με εκτομή βάσης -BER	Μικρές βάσεις	DNA γλυκοζυλάσες, APE1	Μεταλλάξεις σημείου
Επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίων-NER	Ογκώδεις βλάβες	XPA-XPG	Xeroderma pigmentosum, φωτοευαισθησία
Επιδιόρθωση αναντιστοιχίας-MMR	Αναντιστοιχίες	MLH1, MSH2/6	Κληρονομικός καρκίνος παχέος εντέρου
Επιδιόρθωση διπλής εκτομής-HR	Διπλές θραύσεις	RAD51, BRCA1/2	Καρκίνοι μαστού/ωοθηκών