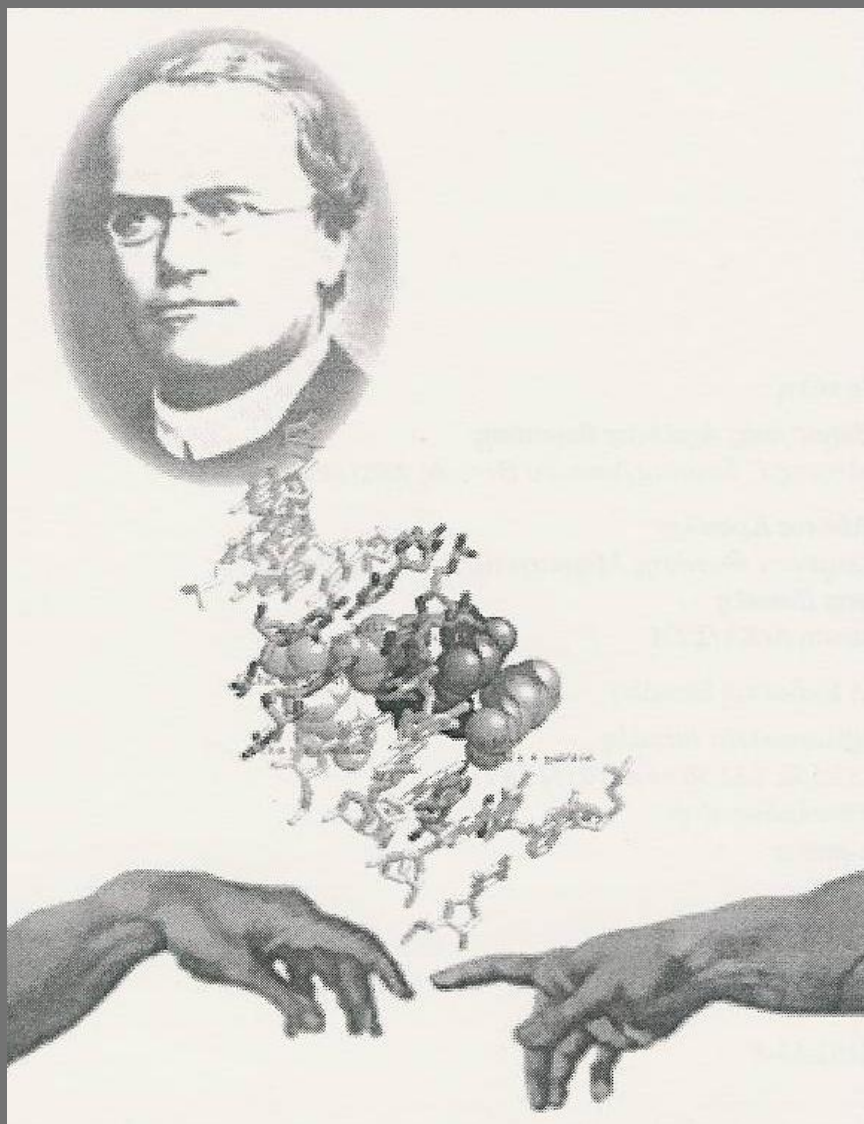


# Βιολογία Θετικής Κατεύθυνσης Γ' Γενικού Λυκείου



ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΣΠΑΝΟΣ  
2<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Κορίνθου



## **ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup>: Μεταλλάξεις**

### **Εκπαιδευτικοί στόχοι:**

**Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης αυτού του κεφαλαίου ο μαθητής θα πρέπει να μπορεί:**

- ✓ Να αναφέρει τα είδη των μεταλλάξεων, τους παράγοντες που τις προκαλούν και να επεξηγεί τον μηχανισμό δημιουργίας τους.
- ✓ Να συσχετίζει συγκεκριμένα είδη μεταλλάξεων με κληρονομικές ασθένειες
- ✓ Να αιτιολογεί το γεγονός ότι πολλές μεταλλάξεις δεν έχουν αρνητικές συνέπειες για τον οργανισμό.
- ✓ Να δίνει παραδείγματα και να αναφέρει τις κυριότερες γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου και στον μεταβολισμό
- ✓ Να δίνει παραδείγματα και να αναφέρει τις κυριότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες στον άνθρωπο
- ✓ Να αναγνωρίζει τη συμβολή της έρευνας στη διάγνωση των γενετικών ασθενειών
- ✓ Να εξηγεί τη σημασία της γενετικής συμβουλής στην πρόληψη και τη θεραπεία γενετικών ασθενειών
- ✓ Να εξηγεί ότι πολλές μορφές καρκίνου είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων σε συγκεκριμένες κατηγορίες γονιδίων
- ✓ Να εξηγεί το μηχανισμό δημιουργίας χρωμοσωμικών ανωμαλιών
- ✓ Να αναφέρει τις πιο σημαντικές αριθμητικές ανωμαλίες που αφορούν τα αυτοσωμικά και τα φυλετικά χρωμοσώματα στον άνθρωπο.

## **ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ**

### **Τι πρέπει να γνωρίζω προτού ξεκινήσω την μελέτη του κεφαλαίου**

1. Τι είναι γονίδιο, τι είναι χρωμόσωμα, τι είναι γενετικό υλικό: ΑΡΙΣΤΑ.
2. Τα είδη των χρωμοσωμάτων και τα είδη των γονιδίων: ΤΕΛΕΙΑ.
3. Τι είναι γενετικός κώδικας και ποιες οι ιδιότητές του.
4. Την αντιγραφή της γενετικής πληροφορίας και τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης λαθών κατά την αντιγραφή.
5. Την μείωση και τον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατ' αυτήν.
6. Τις έννοιες γονότυπος και φαινότυπος.
7. Τους τύπους κληρονομικότητας που συναντάμε στον άνθρωπο.
8. Την κυτταρική διαφοροποίηση και τους μηχανισμούς ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης στα ευκαρυωτικά κύτταρα.
9. Τι είναι κωδική και τι μεταγραφόμενη (μη κωδική) αλυσίδα στο γονίδιο και σε ποια από αυτές υπάρχουν τα κωδικόνια.
10. Τις ουσίες που απαιτούνται και τη διαδικασία για το σχηματισμό του καρυότυπου στον άνθρωπο.
11. Τις έννοιες αναβολισμός, καταβολισμός και μεταβολισμός.
12. Τι είναι ένζυμα και ποιος ο ρόλος τους.
13. Τι είναι τριτοταγής δομή στις πρωτεΐνες και τη σχέση της με τη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών.

## Μεταλλάξεις

**T**ο γενετικό υλικό μπορεί να υποστεί αλλαγές με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Το γεγονός αυτό δεν προκαλεί έκπληξη. Σκεφθείτε με πόσους τρόπους μπορεί να αλλάξουν οι λέξεις που υπάρχουν σ' αυτή τη σελίδα. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, που ονομάζονται **μεταλλάξεις**, δημιουργούν συνήθως ένα διαφορετικό φαινότυπο, χωρίς όμως αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Αυτό εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο η αλλαγή επιδρά στο γονιδιακό προϊόν, δηλαδή στην πρωτεΐνη.

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

Οι μεταλλάξεις συμβάλλουν στη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας στον πληθυσμό, και ευθύνονται για πολλές κληρονομικές ασθένειες, καθώς και για πολλές περιπτώσεις καρκίνου. Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε γεννητικό ή σωματικό κύτταρο ενός οργανισμού. Μόνο οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων, εν τούτοις, μπορεί να μεταβιβαστούν από τη μια γενιά στην επόμενη. Αυτό όμως δε σημαίνει ότι οι σωματικές μεταλλάξεις είναι λιγότερο σημαντικές για την υγεία. Στην πραγματικότητα αποτελούν την πλειονότητα των μεταλλάξεων, δεδομένου ότι ένας ενήλικας οργανισμός αποτελείται από  $10^{13}$  περίπου σωματικά κύτταρα.

### **Η μελέτη της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αποτελεί σταθμό στη κατανόηση των μηχανισμών δημιουργίας των μεταλλάξεων**

**H** πρώτη γενετική ασθένεια που βρέθηκε ότι είναι αποτέλεσμα συγκεκριμένης γονιδιακής μετάλλαξης ήταν η **δρεπανοκυτταρική αναιμία**. Το 1949, ο Linus Pauling και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι η αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων, HbA, που αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, δύο α και δύο β, διέφερε στα φυσιολογικά άτομα σε σχέση με εκείνα που έπασχαν από δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Η διαφορά εντοπίζεται στο έκτο αμινοξύ της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη. Η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται ως HbS. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα μίας γονιδιακής μετάλλαξης στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ. Στη κωδική αλυσίδα του DNA δηλαδή, αλλάζει μια βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο GAG, που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, αντικαθίστανται από το GTG, που κωδικοποιεί τη βαλίνη. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, τα οποία σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα. Τα δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική

## **ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ**

κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία δημιουργώντας προβλήματα σε διάφορα όργανα όπως στο σπλήνα και τους πνεύμονες. Τα δρεπανοκύτταρα καταστρέφονται ταχύτερα από τα φυσιολογικά με συνέπεια την εμφάνιση συμπτωμάτων αναιμίας.

Ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο που συμβολίζεται με  $\beta^s$ . Τα άτομα αυτά παράγουν μόνο HbS, και καθόλου HbA. Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς), που έχουν ένα φυσιολογικό  $\beta$  γονίδιο και ένα μεταλλαγμένο, και δεν εμφανίζουν τα συμπτώματα της ασθένειας. Στους φορείς προκαλείται δρεπάνωση μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο άνω των 3.000 m.

### **Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων**

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

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

Ένας άλλος σημαντικός τύπος γονιδιακών μεταλλάξεων περιλαμβάνει **προσθήκη ή έλλειψη βάσεων**. Αλλαγές στον αριθμό των βάσεων έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταλλαγμένων φαινοτύπων. Η προσθήκη ή η έλλειψη διαδοχικών βάσεων σε οποιοδήποτε αριθμό πολλαπλάσιο του τρία δημιουργεί, αντίστοιχα, προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσότερων αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα, που μπορεί να αλλάζει τη λειτουργικότητά της. Αν όμως ο αριθμός των βάσεων είναι διαφορετικός του τρία ή πολλαπλασίων του, τότε η αλληλουχία των αμινοξέων δεν εμφανίζει πλέον πολλές ομοιότητες με την αρχική.

### Οι μεταλλάξεις δεν είναι πάντα βλαβερές

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

Οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις θεωρούνται επιβλαβείς, επειδή έχουν σοβαρή επίπτωση στον οργανισμό. Πολλές όμως δεν είναι επιβλαβείς και χαρακτηρίζονται ως **ουδέτερες**. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις που οδηγούν σε αλλαγή ενός μόνο αμινοξέος μπορεί να έχουν ελάχιστη επίδραση στη στερεοδιάταξη και στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης. Οι αλλαγές που συμβαίνουν σ' ένα γονίδιο και δεν οδηγούν σε αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων της δημιουργούμενης πρωτεΐνης, λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα, ονομάζονται **σιωπηλές μεταλλάξεις**. Αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων παρατηρούνται όχι μόνο σε περιοχές του DNA που μεταγράφονται (γονίδια) αλλά και στις υπόλοιπες.

### Ποιοι παράγοντες προκαλούν μεταλλάξεις

**Ο**ι μεταλλάξεις που εμφανίζονται αιφνίδια μέσα στον πληθυσμό ονομάζονται **αυτόματες** και θεωρείται ότι προέρχονται από λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA ή κατά τη διαίρεση των χρωμοσωμάτων.

Όλες οι μεταλλάξεις δε δημιουργούνται αυτόματα. Πολλοί τύποι μεταλλάξεων μπορεί να προκληθούν από παράγοντες του περιβάλλοντος, που ονομάζονται **μεταλλαξογόνοι**. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται διάφορες χημικές ουσίες καθώς και διάφοροι τύποι ακτινοβολιών, όπως η X και η γ-ακτινοβολία. Μερικές από τις χημικές ουσίες που έχουν μεταλλαξογόνο δράση είναι η φορμαλδεύδη, ορισμένες χρωστικές, αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες ακόμα και η καφεΐνη. Πολλές από αυτές τις ουσίες βρίσκονται σε γεωργικά, βιομηχανικά και φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται ευρύτατα.

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

### **Επεξήγηση εννοιών και όρων:**

**Μετάλλαξη:** Αλλαγή στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού. Ο όρος περιλαμβάνει αλλαγές σε επίπεδο γονιδίου (γονιδιακές μεταλλάξεις) και αλλαγές σε μεγαλύτερο μέρος χρωμοσώματος (χρωμοσωμικές ανωμαλίες).

**Γονιδιακές μεταλλάξεις:** Μεταλλάξεις που συνίστανται σε αλλαγές σε επίπεδο γονιδίου.

**Χρωμοσωμικές μεταλλάξεις:** Μεταλλάξεις που συνίστανται σε αλλαγές σε μεγάλο μέρος ενός χρωμοσώματος ή στο συνολικό αριθμό των χρωμοσωμάτων.

**Δρεπανοκυτταρική αναιμία:** Γενετική ασθένεια που οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη. Την παρουσιάζουν άτομα που φέρουν το μεταλλαγμένο γονίδιο βs σε ομόζυγη κατάσταση και έχει ως αποτέλεσμα τα ασθενή άτομα να παράγουν την αιμοσφαιρίνη HbS αντί της κανονικής HbA. Η μετάλλαξη προκαλεί αλλαγή στη στεροδιάταξη της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, τα οποία σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου παίρνουν το δρεπανοειδές σχήμα.

**Έλλειψη:** Η απώλεια αλληλουχιών DNA από ένα χρωμόσωμα. Η έλλειψη μπορεί να περιλαμβάνει μία μόνο ή περισσότερες βάσεις του DNA (γονιδιακή μετάλλαξη) ή μεγαλύτερο μέρος ενός χρωμοσώματος (χρωμοσωμική ανωμαλία).

**Σιωπηλή μετάλλαξη:** Μετάλλαξη που λόγω του εκφυλισμού του γενετικού κώδικα δεν οδηγεί στην αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων της δημιουργούμενης πρωτεΐνης.

**Αυτόματη μετάλλαξη:** Η μετάλλαξη που εμφανίζεται αιφνίδια στον πληθυσμό ή μέσα σε μια οικογένεια.

**Μεταλλαξογόνος παράγοντας:** Ένας περιβαλλοντικός παράγοντας, φυσικός ή χημικός, που μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία μεταλλάξεων.

### Μεγάλος αριθμός ασθενειών στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων

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

### Γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου

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

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

Μια από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες είναι η θalasσαιμία, που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση είτε των  $\alpha$  είτε των  $\beta$  αλυσίδων και οδηγεί αντίστοιχα σε  $\alpha$ - ή  $\beta$ -thalασσαιμία. Η  **$\beta$ -thalασσαιμία** χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, δηλαδή προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων. Τα συμπτώματα της ασθένειας διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα μεταξύ διαφόρων ατόμων και σχετίζονται με το είδος της μετάλλαξης που τα προκαλεί. Τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από σοβαρή αναιμία (παντελής έλλειψη πολυπεπτιδικής αλυσίδας  $\beta$ , συνεπώς και HbA) έως λιγότερο σοβαρή αναιμία (ελάττωση σύνθεσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας  $\beta$ , συνεπώς σύνθεση HbA σε πολύ μικρή ποσότητα).

Τα ομόζυγα άτομα με  $\beta$ -thalασσαιμία εμφανίζουν σοβαρή αναιμία. Η αντιμετώπιση γίνεται με συχνές μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες όμως σταδιακά δημιουργούν πρόβλημα λόγω της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή (αποσιδήρωση). Στα ομόζυγα άτομα παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις αύξηση της HbF, η οποία υποκαθιστά μερικώς

## **ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ**

τη λειτουργία της HbA. Τα ετερόζυγα άτομα- φορείς- εμφανίζουν ήπια αναιμία και αυξημένη σύνθεση HbA<sub>2</sub>, η οποία αποτελεί διαγνωστικό δείκτη. Η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Συνεπώς, όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της ασθένειας, ο κίνδυνος εμφάνισης της β-θαλασσαιμίας στους απογόνους τους είναι 25%.

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

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

### **Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα δημιουργούν τις διαταραχές του μεταβολισμού**

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

Η **φαινυλκετονουρία (PKU)** είναι μία ασθένεια η οποία προκαλείται από την έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση φαινυλαλανίνης. Στα άτομα που είναι ομόζυγα για το υπολειπόμενο μεταλλαγμένο γονίδιο παρεμποδίζεται η φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου, με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση. Εάν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς, κατά τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτήν μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση, εφ' όρου ζωής, κατάλληλου διαιτολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.

Ο **αλφισμός** οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης. Στα άτομα που πάσχουν από αλφισμό υπάρχει έλλειψη της χρωστικής στο

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα του οφθαλμού. Ο αλφισμός εμφανίζει ετερογένεια, δηλαδή άλλα άτομα εμφανίζουν παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου, ενώ άλλα εμφανίζουν μειωμένη ενεργότητα.

### Επεξήγηση εννοιών και όρων:

**Θαλασσαιμία:** Μία από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση είτε των α είτε των β αλυσίδων και οδηγεί αντίστοιχα σε α- ή β- Θαλασσαιμία.

**Μεσογειακή αναιμία:** Κληρονομική ασθένεια που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση α ή β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης

**Φαινυλκετονουρία (PKU):** Ασθένεια που οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη. Στα άτομα που είναι ομόζυγα για το υπολειπόμενο γονίδιο υπάρχει συσσώρευση φαινυλαλανίνης η οποία παρεμποδίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου με συνέπεια την διανοητική καθυστέρηση.

**Αλφισμός:** Απουσία χρωστικής μελανίνης, από το δέρμα, τα μαλλιά και της ίριδας στους οφθαλμούς ενός οργανισμού. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου που είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής.

### Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

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

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

**Α**ν κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν πραγματοποιηθεί φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων, ένα φαινόμενο που ονομάζεται **μη-διαχωρισμός**. τότε δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογικών γαμετών, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με «λανθασμένη» ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά. Τα άτομα που προκύπτουν και έχουν περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων ονομάζονται **ανευπλοειδή**. Η απουσία ενός μόνο χρωμοσώματος ονομάζεται **μονοσωμία**, ενώ η ύπαρξη ενός επιπλέον **τρισωμία**. Η μονοσωμία είναι συνήθως θανατηφόρος για τον οργανισμό, διότι τα

## **ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ**

χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν, με εξαίρεση τα φυλετικά, πρέπει να υπάρχουν σε δύο «δόσεις», για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού.

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

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

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

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

Δύο από τα χαρακτηριστικά σύνδρομα αυτής της κατηγορίας είναι το **σύνδρομο Klinefelter** και το **σύνδρομο Turner**. Τα άτομα με σύνδρομο **Klinefelter** έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα, τα XXY, αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY. Τα άτομα αυτά έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου είναι όμως στείρα. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται μετά την εφηβεία.

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

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

**Ο**ι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων. Οι δομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα μπορεί να αφορούν, μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος. Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αποτέλεσμα διάφορων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Για παράδειγμα, η θραύση τμήματος από ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα και στη συνέχεια η λανθασμένη επανένωσή του μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα έλλειψη, μετατόπιση ή κάποια άλλη αναδιάταξη των γονιδίων στο χρωμόσωμα. Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα της δράσης μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως οι ακτινοβολίες και οι διάφορες χημικές ουσίες.

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

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

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

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

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

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

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

Η διάγνωση των γενετικών ασθενειών μπορεί να πραγματοποιηθεί.

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

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

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

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

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

**Η** γενετική καθοδήγηση είναι μία διαδικασία κατά την οποία ειδικοί επιστήμονες δίνουν πληροφορίες σε μεμονωμένα άτομα, ζευγάρια και οικογένειες που πάσχουν από κάποια γενετική ασθένεια ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να την εμφανίσουν. Οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες για τους ενδιαφερόμενους, γιατί τους βοηθούν στη λήψη αποφάσεων, κυρίως σχετικό με την απόκτηση υγιών απογόνων.

Ο ειδικός επιστήμονας είναι σε θέση να συμβουλέψει τους ενδιαφερόμενους, μόνο όταν διαθέτει τα απαραίτητα στοιχεία που του επιτρέπουν να γνωρίζει τη συγκεκριμένη γενετική ασθένεια, τη συχνότητα εμφάνισής της, τον τρόπο με τον οποίο κληρονομείται, τις επιπτώσεις στα άτομα που πάσχουν από αυτή, τους τρόπους αντιμετώπισης της κ.ά. Αν, για παράδειγμα, διαπιστωθεί ότι δύο γονείς είναι ετερόζυγοι για το γονίδιο β<sup>s</sup>, τότε ο σύμβουλος πληροφορεί τους μελλοντικούς γονείς ότι υπάρχει 25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί που πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία.

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

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

Παρ' ότι γενετική καθοδήγηση μπορεί να ζητήσουν όλοι οι υποψήφιοι γονείς, υπάρχουν ομάδες ατόμων οι οποίες είναι απαραίτητο να απευθυνθούν σε ειδικούς πριν προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων. Σ' αυτές περιλαμβάνονται:

- Άτομα φορείς γενετικών ασθενειών
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών ασθενειών
- Γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω
- Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές.

### Με τον προγεννητικό έλεγχο μπορούν να εντοπιστούν γενετικές ανωμαλίες στο έμβρυο

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

Με την **αμνιοπαρακέντηση** λαμβάνεται από τον αμνιακό σάκο, με τη βοήθεια βελόνας, μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού. Μέσα σε αυτό βρίσκονται εμβρυικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση DNA και την βιοχημική ανάλυση ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας. Επίσης, ύστερα από καλλιέργεια τα εμβρυικά αυτά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, με μελέτη του καρυότυπου. Η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιείται από την 12η-16η εβδομάδα της κύησης και αποτελεί έναν ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο διάγνωσης των γενετικών ανωμαλιών (με αμνιοπαρακέντηση μπορεί να ελεγχθεί η ύπαρξη περισσότερων από 100 γενετικών ανωμαλιών).

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

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

Στην περίπτωση διάγνωσης, με τον προγεννητικό έλεγχο, σοβαρών γενετικών ανωμαλιών είναι δυνατή η διακοπή της κύησης χωρίς να δημιουργεί πρόβλημα υγείας στη μητέρα.

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

### Επεξήγηση εννοιών και όρων:

**Χρωμοσωμική ανωμαλία:** Η μη φυσιολογική μορφολογία (δομική) ή ο μη φυσιολογικός αριθμός των χρωμοσωμάτων (αριθμητική).

**Μη διαχωρισμός:** Ο μη σωστός διαχωρισμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση ή μείωση που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κυττάρων με περισσότερα ή λιγότερα χρωμοσώματα.

**Ανευπλοειδία:** Η ύπαρξη αριθμού χρωμοσωμάτων που δεν είναι πολλαπλάσιος του απλοειδούς αριθμού. Η πιο συνηθισμένη μορφή ανευπλοειδίας στον άνθρωπο είναι η τρισωμία

**Μονοσωμία:** Η ύπαρξη, σε διπλοειδές κύτταρο, ενός αντιγράφου από κάποιο ζεύγος χρωμοσωμάτων. Μοναδική μονοσωμία του ανθρώπου είναι το Σύνδρομο Turner, που οφείλεται στην απουσία ενός Χ χρωμοσώματος στα θηλυκά άτομα.

**Τρισωμία:** Η ύπαρξη, σε διπλοειδές κύτταρο, τριών αντιγράφων ενός χρωμοσώματος, αντί των φυσιολογικών δύο.

**Σύνδρομο Down (τρισωμία 21):** αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος 21 στον καρυότυπο. Τα άτομα που πάσχουν εμφανίζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικές δυσμορφίες στο πρόσωπο και διανοητική καθυστέρηση.

**Σύνδρομο Klinefelter:** Σύνδρομο που οφείλεται στη ύπαρξη σε αρσενικά άτομα ενός επιπλέον Χ χρωμοσώματος (ΧΧΥ).

**Σύνδρομο Turner:** Σύνδρομο που οφείλεται στην ύπαρξη ενός μόνο φυλετικού χρωμοσώματος, του Χ, σε θηλυκά άτομα.

**Το σύνδρομο φωνής της γάτας (cri-du-chat):** Η ασθένεια οφείλεται στην έλλειψη ενός μεγάλου τμήματος του μικρού βραχίονα από το χρωμόσωμα 5, τα νεογέννητα που πάσχουν το κλάμα τους μοιάζει με το κλάμα της γάτας και εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.

**Διπλασιασμός:** Μια χρωμοσωμική ανωμαλία στην οποία έχουμε την επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα.

**Αναστροφή:** Μια χρωμοσωμική ανωμαλία στην οποία τμήμα ενός χρωμοσώματος αναστρέφεται και επανασυνδέεται στο ίδιο χρωμόσωμα.

**Μετατόπιση:** Η μεταφορά τμήματος ενός χρωμοσώματος σε ένα άλλο χρωμόσωμα.

**Αμνιοπαρακέντηση:** Τεχνική προγεννητικού ελέγχου, κατά την οποία με τη βοήθεια βελόνας λαμβάνεται από τον αμνιακό σάκο μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού το οποίο περιέχει τα προς έλεγχο εμβρυϊκά κύτταρα

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

Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων ενός ιστού. Αυτά σχηματίζουν μάζες κυττάρων (καρκινικοί όγκοι) ή μεταναστεύουν στο αίμα όπως στις διάφορες μορφές λευχαιμιών. Αποτελέσματα μελετών έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από μεταλλάξεις γονιδίων σωματικών κυττάρων.

Υπάρχουν δύο τύποι γονιδίων που σχετίζονται με την καρκινογένεση. Τα **ογκογονίδια** και τα **ογκοκατασταλτικά** γονίδια. Τα αποτελέσματα σχετικών ερευνών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα:

- Μετατροπή πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια
- Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και
- Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA

Τα ογκογονίδια «προέρχονται» από γονίδια που υπάρχουν φυσιολογικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα και ονομάζονται **πρωτο-ογκογονίδια**. Για ποιο λόγο όμως το κάθε κύτταρο να φέρει γονίδια τα οποία κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες θα οδηγήσουν στην καταστροφή του; Βρέθηκε ότι όλα τα πρωτο-ογκογονίδια έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, ενεργοποιώντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, σε περιπτώσεις που αυτός είναι απαραίτητος όπως στην επούλωση τραυμάτων. Όμως διάφορα είδη μεταλλάξεων, που μπορεί να προκληθούν από μεταλλαξογόνους παράγοντες, μετατρέπουν τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια, τα οποία υπερλειτουργούν και οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και δημιουργία καρκίνου. Η μετατροπή ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας σημειακής μετάλλαξης ή μιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας, συνηθέστερα μετατόπισης.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντάς την, όποτε είναι απαραίτητο. Η αναστολή της δράσης τους που είναι συνήθως αποτέλεσμα μετάλλαξης, κυρίως έλλειψης, αφαιρεί από το κύτταρο τη δυνατότητα ελέγχου του πολλαπλασιασμού και οδηγεί σε καρκινογένεση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος του αμφιβληστροειδούς (ρετινοβλάστωμα) που είναι αποτέλεσμα έλλειψης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

Τέλος, βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Τα άτομα, για παράδειγμα, που πάσχουν από μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων του δέρματος, κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται στην ακτινοβολία του ήλιου, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Είναι γνωστό ότι η ασθένεια δημιουργείται από ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία λόγω μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα επιδιορθωτικά ένζυμα.

## **ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ**

Όπως έγινε φανερό, ο καρκίνος σχετίζεται με αλλαγές στο γενετικό υλικό. Εντούτοις δεν κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας, αλλά είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η πολυπλοκότητα της ασθένειας αυτής σχετίζεται με τα παρακάτω αίτια:

- Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη αλλά από τη «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως η ακτινοβολία ή χημικές ουσίες.
- Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Για παράδειγμα, στο καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ότι συμμετέχουν αρκετά γονίδια και των δύο τύπων, τα οποία έχουν υποστεί μεταλλάξεις.

### **Επεξήγηση εννοιών και όρων:**

**Καρκίνος:** Ασθένεια που οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων ενός ιστού.

**Ογκογονίδιο:** Μεταλλαγμένο γονίδιο που σχετίζεται με τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ενός κυττάρου.

**Ογκοκατασταλτικό γονίδιο:** Φυσιολογικό γονίδιο που σχετίζεται με τον περιορισμό του αριθμού των κυτταρικών διαιρέσεων.

**Φορέας:** Ένα άτομο ετερόζυγο για συγκεκριμένο αλληλόμορφο, που σχετίζεται με την εμφάνιση κάποιας ασθένειας. Ο όρος χρησιμοποιείται συνήθως για ετερόζυγα άτομα αυτοσωμικών υπολειπόμενων αλληλομόρφων και για θηλυκά ετερόζυγα υπολειπόμενων φυλοσύνδετων αλληλομόρφων.

**Κ**ατά τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού ή κυττάρου τα γονίδια, αυτοδιπλασιάζονται φυσιολογικά και τα χρωμοσώματα διαχωρίζονται με μαθηματική ακρίβεια χωρίς το παραμικρό λάθος. Οι διάφοροι συνδυασμοί των γονιδίων κατά την δημιουργία του ζυγωτού, εκφράζουν μια ποικιλία γνωρισμάτων στο νέο οργανισμό, χωρίς καμία βιοχημική αλλοίωσή τους. Σπάνια, εμφανίζεται στους απογόνους μια ιδιότητα που δεν προϋπήρχε σε κανένα από τους γονείς και εφ' όσον το νέο γνώρισμα κληρονομηθεί στους απογόνους τους, έχουμε μία μετάλλαξη. Δηλαδή μια αλλαγή στο γενετικό υλικό που κληρονομείται. Για την επίλυση των προβλημάτων της βιολογίας πάνω στις μεταλλάξεις απαιτείται καλή γνώση της θεωρίας και της ορολογίας ώστε με προσεκτική ανάγνωση του προβλήματος να γίνει η ταξινόμησή του σε κάποια κατηγορία. Πρέπει να κατανοήσουμε το πρόβλημα, να καταγράφεται η ροή της σκέψης και να γνωρίζουμε καλά το προηγούμενο κεφάλαιο με τους νόμους του Mendel.

### **1. Γονιδιακές Μεταλλάξεις**

Αν η αλλαγή στο γενετικό υλικό αφορά μικρό αριθμό βάσεων, στις οποίες συμβαίνει αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη τότε χαρακτηρίζεται ως γονιδιακή μετάλλαξη.

#### **Αντικατάσταση βάσης**

Διακρίνουμε τις παρακάτω περιπτώσεις:

**A. στις οποίες η αλλαγή δεν επηρεάζει και δεν είναι επιβλαβής.**

1. Η τριπλέτα που προκύπτει να κωδικοποιεί το ίδιο αμινοξύ (συνώνυμο κωδικόνιο)
2. Να κωδικοποιεί ένα άλλο αμινοξύ το οποίο όμως δεν επηρεάζει τη στερεοδιάταξη και κατά συνέπεια τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης
3. Να έχει γίνει σε περιοχή που δεν κωδικοποιεί πρωτεΐνες

**B. στις οποίες η αλλαγή επηρεάζει τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης και είναι συνήθως επιβλαβής**

1. Η τριπλέτα που προκύπτει να κωδικοποιεί διαφορετικό αμινοξύ το οποίο βρίσκεται στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου ή κοντά σ' αυτό
2. Σε αμινοξύ που προκαλεί αλλαγή της δομής της πρωτεΐνης και κατά συνέπεια αλλαγή στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης
3. Να μετατρέψει το κωδικόνιο σε κωδικόνιο λήξης, με αποτέλεσμα το τερματισμό της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

#### **Φυσιολογική αλληλουχία βάσεων**

CAT	TCA	CCT	GTA	CCA
GTA	AGT	GGA	CAT	GGT

#### **Αντικατάσταση**

CAT	GCA	CCT	GTA	CCA
GTA	CGT	GGA	CAT	GGT

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

### Προσθήκη βάσης ή έλλειψη βάσης

1. Αν η προσθήκη ή έλλειψη διαδοχικών βάσεων είναι σε οποιοδήποτε αριθμό πολλαπλάσιο του τρία δημιουργεί προσθήκη ή έλλειψη ενός ή περισσοτέρων αμινοξέων αντίστοιχα.
2. Αν όμως η προσθήκη ή έλλειψη διαδοχικών βάσεων είναι σε αριθμό διαφορετικό του τρία ή των πολλαπλασίων του, τότε διαταράσσεται το πλαίσιο ανάγνωσης των τριπλετών και η αλληλουχία των αμινοξέων διαφέρει από την αρχική.

Έλλειψη T=A				
CAT	CAC	CTG	TAC	CAG
GTA	GTG	GAC	ATG	GTC
Προσθήκη G=C				
CAT	GTC	ACC	TGT	ACC
GTA	CAG	TGG	ACA	TGG

Οι περισσότερες μεταλλάξεις οδηγούν σε αποτελέσματα που δεν είναι ευνοϊκά για τον οργανισμό, υπάρχουν όμως και μερικές που εμφανίζουν πλεονεκτήματα με αποτέλεσμα τη γενετική ποικιλότητα και την εξέλιξη, όπως την γνωρίζουμε σήμερα

1. Δίνονται οι αλληλουχίες από τα τμήματα ενός μορίου του DNA και ενός μορίου RNA:

DNA            TATGTTGG  
                  ATACTACC

RNA            UAUGAUGG

Να παρατηρήσετε προσεχτικά τα δύο μόρια και να εξηγήσετε αν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ τους.

Το RNA UAUGAUGG έχει προέλθει από τη μεταγραφή του κλώνου ATACTACC. Επίσης σημειώνεται και μία γονιδιακή μετάλλαξη

TATG**T**TGG

ATACT**T**ACC

## ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ

2. Η προσθήκη μιας απλής βάσης και η έλλειψη μιας απλής βάσης που βρίσκονται σε απόσταση 15 περίπου βάσεων στο μόριο του mRNA του βακτηριοφάγου T4 που καθορίζει το λυσσένζυμο, προκαλούν μια αλλαγή στη πρωτεΐνη από την κανονική σύσταση ... lys-ser-pro-ser-leu-asn-ala-ala-lys ... στη μη κανονική ... lys-val-his-his-leu-met-ala-ala-lys ... α. με τη βοήθεια του γενετικού κώδικα να αποκρυπτογραφηθεί το τμήμα του mRNA τόσο για την αρχική πρωτεΐνη όσο και για την διπλά μεταλλαγμένη β. ποια βάση προστέθηκε και ποια βάση παραλείφθηκε;

Τοποθετούμε στο πίνακα τις τριπλέτες που κωδικοποιούν τα ίδια αμινοξέα και στις δύο πρωτεΐνες

### Κανονική πρωτεΐνη

lys	ser	pro	ser	leu	asn	ala	ala	lys
AA_		CC_		_U_	AA_	GC_	GC_	AA_

AA_	GU_	CA_	CA_	_U_	AUG	GC_	GC_	AA_
lys	val	his	his	leu	met	ala	ala	lys

### Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη

Γνωρίζουμε ότι προσθήκη ή έλλειψη βάσης, τροποποιεί το πλαίσιο ανάγνωσης

Για την εμφάνιση της μεθειονίνης το κενό \_ στη ασπαραγίνη (asn) είναι το U και όχι το C. Η αλανίνη ξεκινά πάντα G άρα μετά τη μεθειονίνη (met) έχουμε την προσθήκη της βάσης G Άρα η αλλαγή της σερίνης σε βαλίνη 15 βάσεις πριν οφείλεται σε έλλειψη ή του A ή του U με το οποία ξεκινά η σερίνη (ser). Η βαλίνη (val) ξεκινά με G άρα η δεύτερη βάση στη σερίνη είναι η G και επομένως κωδικοποιείτε από την τριπλέτα **AGU** και η βάση που παραλείφθηκε είναι η A (αδενίνη) Με αμοιβαίες μετατοπίσεις σύμφωνα με το πλαίσιο ανάγνωσης συμπληρώνουμε τον πίνακα .Η λευκίνη (leu) στη κανονική πρωτεΐνη αφού καταλήγει σε δύο UU η πρώτη βάση θα είναι **C**. Η σερίνη (ser) ξεκινά από A ή U η ιστιδίνη(his) καταλήγει σε U ή C, άρα U

Τελικά έχω

### Κανονική πρωτεΐνη

lys	ser	pro	ser	leu	asn	ala	ala	lys
AA_	AGU	CCA	UCA	CUU	AAU	GC_	GC_	AA_

### Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη

AA_	GUC	CAU	CAC	UUA	AUG	GC_	GC_	AA_
lys	val	his	his	leu	met	ala	ala	lys

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

3. Έχουμε το mRNA

5' AUG CGU UUU ACC AAU CUG ACA CCC AAU UAA 3'.

Να εξεταστεί τι μεταβολές θα πάθει η παραγόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα αν έχουμε τα παρακάτω είδη μεταλλάξεων:

- α) αντικατάσταση της έκτης στη σειρά ουρακίλης από κυτοσίνη
  - β) αντικατάσταση της έβδομης στη σειρά ουρακίλης από κυτοσίνη
  - γ) έλλειψη της έκτης στη σειρά ουρακίλης
  - δ) προσθήκης μιας αδενίνης μετά την έκτη ουρακίλη.
- (Για την απάντησή σας χρησιμοποιείστε και τον γενετικό κώδικα)

α) 5'... AUG **CGC** UUU ACC AAU CUG ACA CCC AAU UAA ... 3

Η αντικατάσταση της έκτης στη σειρά ουρακίλης από κυτοσίνη, δεν επηρεάζει το πλαίσιο ανάγνωσης. Η αντικατάσταση της τριπλέτας CGU από την CGC δεν έχει καμιά επίδραση στη αλληλουχία της πολυπεπτιδικής αλυσίδας γιατί και τα δύο αυτά κωδικόνια σύμφωνα με το γενετικό κώδικα αντιστοιχούν στο ίδιο αμινοξύ, την αργινίνη.

β) 5'... AUG CGU **CUU** ACC AAU CUG ACA CCC AAU UAA ... 3

Με την αντικατάσταση της έβδομης στη σειρά ουρακίλης από κυτοσίνη ενώ δεν διαταράσσει το πλαίσιο ανάγνωσης η μετατροπή της τριπλέτας UUU από την CUU έχει σαν αποτέλεσμα η παραγόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα να έχει σαν τρίτο αμινοξύ την λευκίνη αντί της φαινυλαλανίνης. Αυτό μπορεί να έχει δραματικές επιπτώσεις στην λειτουργικότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης.

γ) 5'... AUG CGU UUA CCA AUC UGA CAC CCA AUU AA ... 3

Η έλλειψη μιας βάσης καταστρέφει το πλαίσιο ανάγνωσης και καταστρέφεται από εκεί και πέρα η αλληλουχία των αμινοξέων. Στην περίπτωση μας μάλιστα το έκτο κωδικόνιο είναι κωδικόνιο λήξης και έτσι διακόπτεται η ανάπτυξη της αλυσίδας

δ) 5'... AUG CGU **AUU** UAC CAA UCU GAC ACC CAA UUA A ... 3

Η προσθήκη μιας βάσης καταστρέφει το πλαίσιο ανάγνωσης και καταστρέφεται από εκεί και πέρα η αλληλουχία των αμινοξέων.

### Γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου

**T**α ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου περιέχουν κυρίως μια πρωτεΐνη σφαιρικού σχήματος, την αιμοσφαιρίνη, η οποία αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά δύο όμοιες, που η κάθε μια συνδέεται με μια ομάδα αίμης.

**Στην εμβρυακή ηλικία**, η κύρια αιμοσφαιρίνη, είναι η αιμοσφαιρίνη F (HbF) με σύσταση  $\alpha_2\gamma_2$

**Στην ενήλικη ζωή**, η κύρια αιμοσφαιρίνη, είναι η αιμοσφαιρίνη F (HbA) με σύσταση  $\alpha_2\beta_2$ , ανιχνεύονται βέβαια και μικρές ποσότητες της HbA<sub>2</sub> με σύσταση  $\alpha_2\delta_2$  και λιγότερο από 1% η αιμοσφαιρίνη F (HbF)

Μεταλλάξεις στα γονίδια των αιμοσφαιρινών οδηγούν στη δημιουργία αιμοσφαιρινοπαθειών, με κυριότερες τη δρεπανοκυτταρική αναιμία. και τη θαλασσαιμία

## **ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ**

### **Δρεπανοκυτταρική αναιμία**

**Γ**ενετική ασθένεια που οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη που εντοπίζεται στο 6<sup>ο</sup> αμινοξύ της β- πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη. Την παρουσιάζουν άτομα που φέρουν το μεταλλαγμένο γονίδιο β<sup>s</sup> σε ομόζυγη κατάσταση και έχει ως αποτέλεσμα τα ασθενή άτομα να παράγουν μόνο την αιμοσφαιρίνη HbS αντί της κανονικής HbA. Η μετάλλαξη προκαλεί αλλαγή στη στεροδιάταξη της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, τα οποία σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου παίρνουν το δρεπανοειδές σχήμα. Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) έχουν ένα φυσιολογικό β και ένα μεταλλαγμένο β<sup>s</sup> και δεν εμφανίζουν τα συμπτώματα της ασθένειας, παρά μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο πάνω από 3000 μέτρα.

### **Θαλασσαιμία**

Μία από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση είτε των α είτε των β αλυσίδων και οδηγεί αντίστοιχα σε α- ή β- θαλασσαιμία.

#### **β- θαλασσαιμία.**

Προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων και τα συμπτώματα κυμαίνονται από παντελή έλλειψη της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β συνεπώς και παντελής έλλειψη της HbA (σοβαρή αναιμία), έως ελάττωση της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β συνεπώς σύνθεση HbA σε πολύ μικρότερη ποσότητα (λιγότερο σοβαρή αναιμία). Η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο, οπότε από γονείς φορείς της ασθένειας η πιθανότητα να γεννηθεί παιδί με β- θαλασσαιμία είναι 25%

Τα ομόζυγα άτομα με β- θαλασσαιμία εμφανίζουν σοβαρή αναιμία, σε αυτά πολλές φορές παρατηρείται αύξηση της HbF η οποία υποκαθιστά μερικώς την HbA

Τα ετερόζυγα άτομα με β- θαλασσαιμία (φορείς) εμφανίζουν ήπια αναιμία και αυξημένη σύνθεση HbA<sub>2</sub> η οποία αποτελεί διαγνωστικό δείκτη.

Οι φορείς έχουν ανθεκτικότητα στη ελονοσία

#### **α- θαλασσαιμία.**

Η α- θαλασσαιμία. είναι αποτέλεσμα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, της έλλειψης ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την α- πολυπεπτιδική αλυσίδα

Τα γονίδια που κωδικοποιούν την α- πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι τέσσερα (υπάρχουν δύο γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα), επομένως ελλείψεις μπορούν να δημιουργηθούν σε ένα, δύο, τρία ή και στα τέσσερα γονίδια.

Η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου .

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

1. Ενήλικος άνδρας εμφανίζει αυξημένη ποσότητα HbF, κανονική ποσότητα HbA<sub>2</sub> και παντελή έλλειψη σε HbA. Το άτομο αυτό πάσχει:
  - α. από β-θαλασσαιμία,
  - β. από α-θαλασσαιμία,
  - γ. από δρεπανοκυτταρική αναιμία
  - δ. από μια μορφή ετερόζυγης θαλασσαιμίας. Δικαιολογήσατε την απάντησή σας

Η παρουσία HbF και HbA<sub>2</sub> σημαίνει ότι οι αλυσίδες α, γ και δ δημιουργούνται. Άρα η απουσία HbA σημαίνει έλλειψη β αλυσίδων (β - θαλασσαιμία). Η έλλειψη HbS σημαίνει μη ύπαρξη δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

2. Ένα ζευγάρι αποφάσισε να διακόψει την εγκυμοσύνη σε περίπτωση που το κύημα εμφάνιζε ή δρεπανοκυτταρική αναιμία ή αιμορροφιλία. Και οι δύο δεν εμφάνιζαν σοβαρό πρόβλημα αναιμίας αλλά η γυναίκα ήταν φορέας της αιμορροφιλίας και οι δύο είχαν θετική την δοκιμασία δρεπάνωσης. Ποια πιθανότητα υπάρχει το ζευγάρι να διακόψει την πρώτη κύηση Ποιος ο λόγος των πιθανοτήτων υγιών θηλυκών προς τα υγιή αρσενικά παιδιά που μπορούν να προκύψουν από το παραπάνω ζευγάρι

Η μητέρα έχει γονότυπο X<sup>A</sup>X<sup>a</sup>Ss και δίνει γαμέτες X<sup>A</sup>S, X<sup>A</sup>s, X<sup>a</sup>S και X<sup>a</sup>s.

Και ο άνδρας έχει γονότυπο X<sup>A</sup>YSs και δίνει γαμέτες X<sup>A</sup>S, X<sup>A</sup>s, YS και Ys.

Από το τετράγωνο Punnett:

ΓΑΜΕΤΕΣ	X <sup>A</sup> S	X <sup>A</sup> s	X <sup>a</sup> S	X <sup>a</sup> s
X <sup>A</sup> S	X <sup>A</sup> X <sup>A</sup> SS	X <sup>A</sup> X <sup>A</sup> Ss	X <sup>A</sup> X <sup>a</sup> SS	X <sup>a</sup> S X <sup>A</sup> S
X <sup>A</sup> s	X <sup>A</sup> X <sup>A</sup> Ss	X <sup>A</sup> X <sup>A</sup> ss	X <sup>A</sup> X <sup>a</sup> Ss	X <sup>A</sup> X <sup>a</sup> ss
YS	X <sup>A</sup> YSS	X <sup>A</sup> YSs	X <sup>a</sup> YSS	X <sup>a</sup> YSs
Ys	X <sup>A</sup> YSs	X <sup>A</sup> Yss	X <sup>a</sup> YSs	X <sup>a</sup> Yss

Εμφανίζονται 4 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία (ss) και επιπλέον άλλα 4 παιδιά με θαλασσαιμία (X<sup>a</sup>Y), το ένα μάλιστα εμφανίζει και τις δύο ασθένειες. Άρα σύνολο 7 στα 16 άτομα είναι ασθενή.

Από τα 9 υγιή άτομα 6 είναι κορίτσια και 3 αγόρια, αναλογία 2:1

3. Ποιες οι πιθανότητες να γεννηθεί εγγόνι με ομόζυγη β θαλασσαιμία, αν είναι γνωστό ότι μόνο οι δύο γιαγιάδες του είναι φορείς στη β θαλασσαιμία;

Αφού οι γιαγιάδες ήταν φορείς (Aa) και οι παππούδες μη φορείς (AA) υπάρχει πιθανότητα 50% να είναι φορείς τα παιδιά τους.

Γονότυπος	AA	Aa
Φαινότυπος	υγιής	υγιής
Γαμέτες	A	A, a
Τετράγωνο Punnett	A	α
	A	AA
Απόγονοι F <sub>1</sub>	50% υγιείς, 50% φορείς	

Συνδυαστικά υπάρχουν πιθανότητες να παντρευτούν δύο φορείς ο μεταξύ τους από 50% X 50% =25%.

Φορείς γονείς (Aa) έχουν πιθανότητα 25% να αποκτήσουν παιδί με β-θαλασσαιμία.

	Aa	Aa	
Φαινότυπος	υγιής	υγιής	
Γαμέτες	A	A, a	
Τετράγωνο Punnett	A	α	
	A	AA	Aa
	α	Aa	aa
Απόγονοι F <sub>1</sub>	Ασθενείς 25%, φορείς 50%, υγιείς 25%		

Άρα συνολικά οι πιθανότητες είναι 25% X 25% = 6,25%

## ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ

### Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα

**Φαινυλκετονουρία (PKU):** Ασθένεια που οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το αμινοξύ φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη. Στα άτομα που είναι ομόζυγα για το υπολειπόμενο γονίδιο υπάρχει συσσώρευση φαινυλαλανίνης η οποία παρεμποδίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου με συνέπεια την διανοητική καθυστέρηση.

Αν η ασθένεια ανιχνευθεί κατά τη νεογνική ηλικία τότε τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή μπορούν να αποφευχθούν με τη χρήση εφ' όρου ζωής κατάλληλου διαιτολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης

**Αλφισμός:** Ο αλφισμός οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου που είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης. Στα άτομα που πάσχουν υπάρχει έλλειψη της χρωστικής μελανίνης, στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα των οφθαλμών ενός οργανισμού. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και εμφανίζει ετερογένεια, από παντελή έλλειψη του ενζύμου μέχρι μειωμένη ενεργότητα

1. Το 4% ενός πληθυσμού είναι φορέας ενός μεταλλαγμένου γονιδίου που είναι υπεύθυνο για μια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική ασθένεια. Ποιο ποσοστό του πληθυσμού πάσχει από την παραπάνω ασθένεια

Γνωρίζουμε ότι αν η πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός είναι  $a$  και η πιθανότητα να συμβεί άλλο γεγονός είναι  $b$  τότε η πιθανότητα να συμβούν και τα δύο γεγονότα μαζί είναι  $a \cdot b$ .

Υπάρχει πιθανότητα  $4/100 = 0,04$  ένα άτομο να έχει ένα μεταλλαγμένο γονίδιο. Η πιθανότητα να φέρει και άλλο ένα τέτοιο γονίδιο είναι  $0,04 \cdot 0,04 = 0,0016$ .

Άρα το ποσοστό του πληθυσμού που πάσχει είναι  $0,16\%$

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

### 2. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

#### 2.1 Χρωμοσωμικές αριθμητικές ανωμαλίες

##### A. Αυτοσωμικά Χρωμοσώματα

**Μονοσωμία.** Η ύπαρξη, σε διπλοειδές κύτταρο, ενός αντιγράφου από κάποιο ζεύγος χρωμοσωμάτων. Η μονοσωμία είναι συνήθως θανατηφόρα για τον οργανισμό, διότι τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν με εξαίρεση τα φυλετικά πρέπει να υπάρχουν σε δύο δόσεις, για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού.

**Τρισωμία 21 ή σύνδρομο Down.** Είναι η πιο κοινή αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος 21 στον καρυότυπο. Τα άτομα που πάσχουν εμφανίζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη, χαρακτηριστικές δυσμορφίες στο πρόσωπο και διανοητική καθυστέρηση.

**Τρισωμία 13 και Τρισωμία 18.** Τα άτομα που πάσχουν από αυτές εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από το σύνδρομο Down, πιθανόν επειδή τα χρωμοσώματα 13 και 18 είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και περιέχουν περισσότερα γονίδια.

1. Τα χρωμοσώματα στα σωματικά κύτταρα του ανθρώπου είναι 46. Επιλέξτε ποιος από του παρακάτω 5 συνδυασμούς αριθμών χρωμοσωμάτων είναι ο σωστός ως προς το είδος κυττάρων του ανθρώπου που αναφέρονται στην πρώτη στήλη.

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

Το ζυγωτό, το πρώτο σωματικό κύτταρο του νέου οργανισμού περιέχει 46 χρωμοσώματα. Ο γαμέτης θα περιέχει το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων σε σχέση με το σωματικό κύτταρο δηλαδή 23 χρωμοσώματα. Το σωματικό κύτταρο μονοσωμικού ατόμου περιέχει ένα χρωμόσωμα λιγότερο δηλαδή 45 χρωμοσώματα. Τέλος το σωματικό κύτταρο τρισωμικού ατόμου περιέχει ένα χρωμόσωμα περισσότερο δηλαδή 47 χρωμοσώματα. Με βάση τα παραπάνω ο σωστός συνδυασμός είναι ο Δ.

2. Ένα άτομο που πάσχει από σύνδρομο Down (λόγω τρισωμίας) είναι φορέας ενός υπολειπόμενου γονιδίου α το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 21. Πόσων ειδών γαμέτες και σε ποιες αναλογίες σε σχέση με αυτή την ιδιότητα θα παράγει το παραπάνω άτομο

Το σύνδρομο Down εμφανίζεται λόγω της ύπαρξης τρισωμίας 21. Έτσι το άτομο αυτό θα έχει γονότυπο ως προς την ιδιότητα ή ΑΑα ή Ααα. Στην πρώτη περίπτωση οι γαμέτες θα περιέχουν όλους τους συνδυασμούς γονιδίων με ένα ή δύο αλληλόμορφα. Οι συνδυασμοί αυτοί είναι: Α, Α, α, ΑΑ, Αα και Αα. Άρα σε αναλογίες 33,3% των γαμετών θα είναι Α, 33,3% Αα, 16,6% α και 16,6% ΑΑ. Στην δεύτερη περίπτωση οι συνδυασμοί είναι ανάλογα: Α, α, α, Αα, Αα και αα Άρα σε αναλογίες 33,3% των γαμετών θα είναι α, 33,3% Αα, 16,6% αα και 16,6% Α.

### **B. Φυλετικά Χρωμοσώματα**

#### **Σύνδρομο Turner ( XO μονοσωμία)**

Άτομα με το σύνδρομο **Turner ( XO μονοσωμία)** προέρχονται από τη γονιμοποίηση φυσιολογικού ωαρίου από σπερματοζώαριο στο οποίο χάθηκε το X χρωμόσωμα κατά τη σπερματογένεση. Έτσι οι θηλυκοί απόγονοι με το σύνδρομο Turner έχουν το X χρωμόσωμα της μητέρας τους και τους λείπει το X χρωμόσωμα που έπρεπε να πάρουν από τον πατέρα τους. Έτσι όλα τα φυλοσύνδετα γνωρίσματα που έχουν τα άτομα αυτά τα κληρονόμησαν από τη μητέρα τους .

Τα άτομα αυτά δεν εμφανίζουν τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου παρ' όλο που έχουν φαινότυπο θηλυκού ατόμου και είναι στείρα.

#### **Σύνδρομο Klinefelter ( XXY τρισωμία )**

Άτομα με το σύνδρομο **Klinefelter ( XXY τρισωμία )** έχουν προκύψει από τη γονιμοποίηση ωαρίου που περιείχε δυο φορές το X χρωμόσωμα ( **XX ωάριο** ) από φυσιολογικό σπερματοζώαριο που περιείχε το Y χρωμόσωμα .Συνέβη **μη διαχωρισμός** των δυο φυλετικών **XX** χρωμοσωμάτων κατά την ωογένεση. Τα άτομα αυτά έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου αλλά είναι στείρα. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται μετά την εφηβεία

1. Το σωματικό κύτταρο ενός διπλειδούς οργανισμού αποτελείται από 14 χρωμοσώματα, στον οποίο ο φυλοκαθορισμός γίνεται όπως στον άνθρωπο (XX: Θηλυκό, XY: αρσενικό). Πόσων διαφορετικών ειδών μονοσωμίες και τρισωμίες από μη διαχωρισμό μπορούν θεωρητικά να εμφανιστούν i) σε αρσενικά και ii) σε θηλυκά άτομα του παραπάνω είδους;

Το σωματικό κύτταρο αποτελείται από έξι ζεύγη αυτοσωμικών και από ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων.Μονοσωμίες ή τρισωμίες που οφείλονται στο μη διαχωρισμό στα αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων είναι 6 κατά περίπτωση, αν από το νέο οργανισμό λείπει ή πλεονάζει ένα χρωμόσωμα.ι) Στο αρσενικό άτομο έχουμε επιπλέον των 6 μονοσωμιών μία ακόμα που οφείλεται στην ύπαρξη Y χρωμοσώματος και στην έλλειψη X χρωμοσώματος. Συνολικά δηλαδή 7 μονοσωμίες.

Επίσης εκτός των 6 τρισωμιών μπορεί να εμφανίσει και την τρισωμία XXY σύνολο 7 τύπους τρισωμίας. Οι τύποι XYX και YXX δεν υπολογίζονται γιατί δεν μπορούν να προκύψουν οι κατάλληλοι γαμέτες από μη διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά την μείωση. i) Στο θηλυκό άτομο έχουμε επιπλέον των 6 μονοσωμιών μία ακόμα που οφείλεται στην ύπαρξη ενός μόνο X χρωμοσώματος. Συνολικά δηλαδή 7 μονοσωμίες.

Επίσης εκτός των 6 αυτοσωμικών τρισωμιών μπορεί να εμφανίσει και την τρισωμία XXX σύνολο 7 τύπους τρισωμίας.

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

2. Από φυσιολογικούς γονείς γεννιέται παιδί με σύνδρομο Klinefelter και αχρωματοψία στο κόκκινο. Δώστε μία πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο.

Μια πιθανή εξήγηση είναι η παρακάτω: Η γυναίκα έχει γονότυπο  $X^A X^a$  (είναι ετερόζυγη στην αχρωματοψία) και ο άνδρας έχει γονότυπο  $X^A Y$ . Το σύνδρομο Klinefelter οφείλεται στο μη διαχωρισμό των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά την μείωση ή στον πατέρα ή στη μητέρα. Άρα θα αναμέναμε παιδί με το σύνδρομο Klinefelter το οποίο θα έχει γονότυπο ή  $X^A X^a Y$  ή  $X^A X^A Y$  δηλαδή χωρίς αχρωματοψία. Αφού παιδί με το σύνδρομο Klinefelter και αχρωματοψία στο κόκκινο υποχρεωτικά θα έχει γονότυπο  $X^a X^a Y$  πρέπει να δεχτούμε ότι υπήρχε μετάλλαξη στα  $X^A$  γονίδια ή του άνδρα ή της γυναίκας και το μεταλλαγμένο αυτό γονίδιο συνδυάστηκε με το  $X^a$  γονίδιο της γυναίκας και το  $Y$  του άνδρα.

Μία από τις περιπτώσεις εμφανίζεται στον παρακάτω πίνακα:

Γονότυπος	$X^A Y$	$X^A X^a$
Φαινότυπος	υγιής	υγιής
Μετάλλαξη	$X^A \rightarrow X^a$	
Γαμέτες	$X^a Y, 0$ (μη διαχωρισμός)	$X^A, X^a$
Τετράγωνο Punnett	$X^A$	$X^a$
	$X^a Y$	$X^A X^a Y$

### 2.2 Χρωμοσωμικές δομικές ανωμαλίες

**Έλλειψη** είναι η απώλεια γενετικού υλικού

A
B
Γ
Δ
E

Z
H
Θ

Έλλειψη

A
B
Γ
E

Z
H
Θ

#### **Το σύνδρομο φωνής της γάτας (cri-du-chat)**

Η ασθένεια οφείλεται στην έλλειψη ενός μεγάλου τμήματος του μικρού βραχίονα από το χρωμόσωμα 5, τα νεογέννητα που πάσχουν το κλάμα τους μοιάζει με το κλάμα της γάτας και εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.

**Διπλασιασμός** είναι η επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα.

A
B
Γ
Δ
E

Z
H
Θ
Διπλασιασμός
A
B
Γ
B
Γ
Δ
E

Z
H
Θ

**Αναστροφή** δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή και έχει ως συνέπεια την αλλαγή της διάταξης των γονιδίων στο χρωμόσωμα.

A
B
Γ
Δ
E

Z
H
Θ
Αναστροφή
A
Δ
Γ
B
E

Z
H
Θ

**Μετατόπιση** είναι το αποτέλεσμα θραύσης ενός τμήματος του χρωμοσώματος και στη συνέχεια της ένωσής του σε ένα άλλο μη ομόλογο χρωμόσωμα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις δε χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο, αλλά εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης απογόνου με χρωμοσωμική ανωμαλία, επειδή στη μειωτική διαίρεση προκύπτουν μη-φυσιολογικοί γαμέτες.

A
B
Γ
Δ
E

Z
H
Θ
Μετατόπιση
M
N
O
Γ
Δ
E

Z
H
Θ

M
N
O
Π
P

Σ

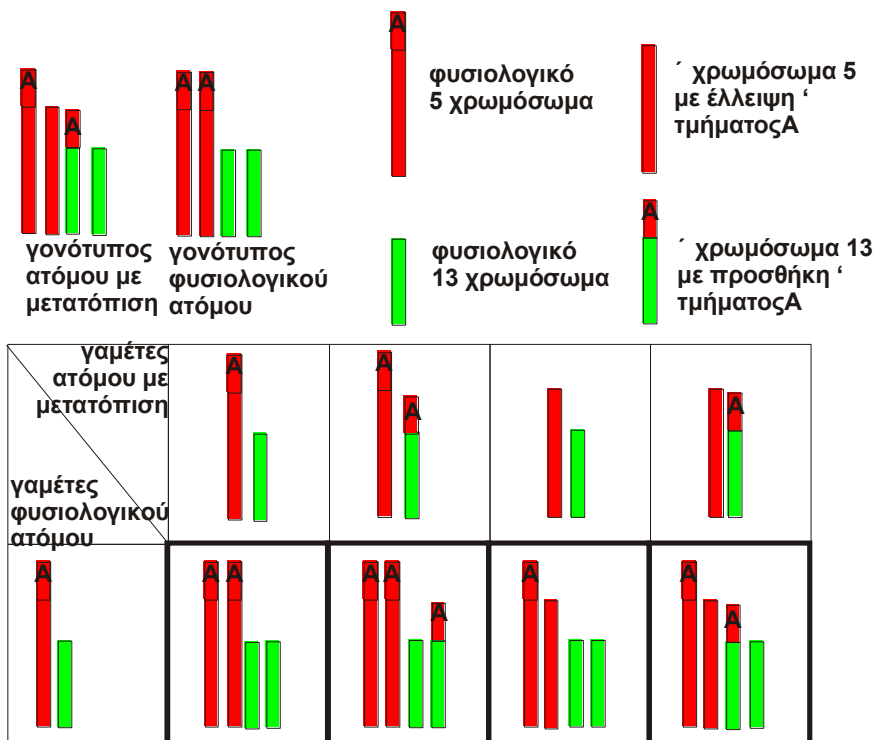
A
B
Π
P

Σ

## ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ

1. Έστω ένα τμήμα του μικρού βραχίονα του χρωμοσώματος 5 (τμήμα A) μετατοπίζεται και προσκολλάται στο χρωμόσωμα 13. Το άτομο με αυτήν την μετατόπιση αφού δεν έχει απώλεια γενετικού υλικού και εμφανίζει φυσιολογικό φαινότυπο. Άτομα τα οποία έχουν στο γενετικό υλικό μόνο ένα αντίγραφο του τμήματος A εμφανίζουν το σύνδρομο Cri du chat, ενώ άτομα που εμφανίζουν τρία αντίγραφα του τμήματος πεθαίνουν πρόωρα. Αν το άτομο με την παραπάνω μετατόπιση διασταυρωθεί με ένα άτομο χωρίς χρωμοσωμική ανωμαλία, τι αναλογίες γονότυπων και φαινότυπων αναμένονται για τα παιδιά τους

Το άτομο με την μετατόπιση θα εμφανίζει στο σωματικό του κύτταρο ένα κανονικό 5 χρωμόσωμα, ένα χρωμόσωμα 5 με έλλειψη του τμήματος A, ένα κανονικό χρωμόσωμα 13 και ένα χρωμόσωμα 13 με προσθήκη του τμήματος A. και θα εμφανίζει φυσιολογικό φαινότυπο αφού δεν έχει απώλεια γενετικού υλικού.



Θα εμφανίζει το άτομο αυτό 4 ειδών γαμέτες, με ίσες πιθανότητες (25%) εμφάνισης κατά περίπτωση, σε σχέση με τα χρωμοσώματα αυτά: α) γαμέτες με φυσιολογικά χρωμοσώματα 5 και 13 β) γαμέτες φυσιολογικό το 5 και το χρωμόσωμα 13 με προσθήκη του τμήματος A γ) γαμέτες με χρωμόσωμα 5 με έλλειψη του τμήματος A και φυσιολογικό το 13 και δ) γαμέτες με χρωμόσωμα 5 με έλλειψη του τμήματος A και το χρωμόσωμα 13 με προσθήκη του τμήματος A

Όταν αυτοί οι γαμέτες συνδυαστούν με γαμέτες φυσιολογικού ατόμου θα έχουμε κατά περίπτωση: α) Άτομο με φυσιολογικά 5 και 13 χρωμοσώματα. Το άτομο είναι υγιές. β) Άτομο το οποίο θα εμφανίζει τρία αντίγραφα του τμήματος A (δύο στα φυσιολογικά 5 χρωμοσώματα και ένα σαν προσθήκη στο 13. Το άτομο πεθαίνει πρόωρα. γ) Άτομο με έλλειψη ενός αντιγράφου του τμήματος A. Το άτομο πάσχει από σύνδρομο Cri du chat και δ) Άτομο που θα εμφανίζει μετατόπιση του τμήματος A από το 5 στο 13 χρωμόσωμα. Το άτομο θα είναι υγιές

Άρα συνολικά έχουμε τέσσερις διαφορετικούς γονότυπους σε ίση αναλογία (1:1:1:1) ενώ η αναλογία φαινοτύπων είναι: 2 (υγιή):1 (σύνδρομο Cri du chat): 1 (πρόωρος θάνατος)

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

### 3. Γενετική συμβουλή

1. Γιατί είναι απαραίτητη η γενετική συμβουλή σ' αυτούς που πρόκειται να αποκτήσουν παιδιά;

**Η γενετική συμβουλή δίνεται από ειδικούς επιστήμονες (γενετιστές) σε ζευγάρια :**

- α. Που έχουν συγγενείς με κάποια κληρονομική ασθένεια  
β. που έχουν ένα παιδί με πρόβλημα και θέλουν να αποκτήσουν και δεύτερο παιδί

**Ο γενετιστής θα υπολογίσει την πιθανότητα να αποκτήσει το ζευγάρι υγιές παιδί:**

- α. Από το ιστορικό της οικογένειας και το γενεαλογικό δένδρο  
β. Από εργαστηριακές εξετάσεις, για να εξετάσει αν τα προς τεκνοποίηση άτομα είναι φορείς του γονιδίου μιας πιθανής ασθένειας. (φορείς του γονιδίου της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ή άλλων μορφών αναιμίας)

Ο αριθμός των κληρονομικών περιστατικών είναι μεγάλος και αντιμετωπίζεται η κάθε περίπτωση ειδικά, πλην όμως υπάρχουν κληρονομικές ασθένειες, όπως αυτές που οφείλονται σε επικρατή – υπολειπόμενα αυτοσωμικά ή φυλοσύνδετα γονίδια που είναι εύκολο να υπολογιστούν οι πιθανότητες όπως :

- α. Ετερόζυγος γονιός στο επικρατές αυτοσωμικό γονίδιο της υπερχοληστερολαιμίας έχει 50% πιθανότητα να αποκτήσει παιδί με τη νόσο.  
β. Ετερόζυγοι φυσιολογικοί γονείς στο αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο του αλφισμού έχουν 25% πιθανότητα να αποκτήσουν αλφικό παιδί.  
γ. Αιμορροφιλικός άνδρας με φυσιολογική ομόζυγη γυναίκα, θα έχει όλα τα αγόρια υγιή και τα όλα τα κορίτσια θα είναι υποχρεωτικά φορείς της ασθένειας.

2. Ο Γιώργος και η Μαρία είναι υγιείς, αλλά έχουν ένα αδελφό που πάσχει από αιμορροφιλία και θέλουν να μάθουν αν υπάρχει πιθανότητα να αποκτήσουν αιμορροφιλικά παιδιά, αν παντρευτούν με μη φορείς της αιμορροφιλίας. Ποιες συμβουλές πρέπει να τους δώσει ο γενετιστής

Η αιμορροφιλία είναι φυλοσύνδετη υπολειπόμενη. Άρα ο υγιής Γιώργος έχει γονότυπο  $X^AY$  και έχει μηδενική πιθανότητα να αποκτήσει παιδί με αιμορροφιλία.

Η Μαρία θα έχει γονότυπο  $X^AX^A$  ή  $X^AX^a$ , οπότε στη πρώτη περίπτωση έχει μηδενική πιθανότητα να αποκτήσει παιδί με αιμορροφιλία, ενώ στη δεύτερη, 50% αν είναι αγόρι, και το κορίτσι της θα έχει πιθανότητα 50% να είναι φορέας.

3. Το 4% ενός πληθυσμού είναι φορέας ενός μεταλλαγμένου γονιδίου που είναι υπεύθυνο για μια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική ασθένεια. Ποιο ποσοστό του πληθυσμού πάσχει από την παραπάνω ασθένεια

Γνωρίζουμε ότι αν η πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός είναι  $\alpha$  και η πιθανότητα να συμβεί άλλο γεγονός είναι  $\beta$  τότε η πιθανότητα να συμβούν και τα δύο γεγονότα μαζί είναι  $\alpha \cdot \beta$ . Υπάρχει πιθανότητα  $4/100 = 0,04$  ένα άτομο να έχει ένα μεταλλαγμένο γονίδιο. Η πιθανότητα να φέρει και άλλο ένα τέτοιο γονίδιο είναι  $0,04 \cdot 0,04 = 0,0016$ . Άρα το ποσοστό του πληθυσμού που πάσχει είναι 0,16%

1. Ένας γενετιστής βρήκε ότι μια μετάλλαξη σε ένα γονίδιο δεν είχε επίδραση στην πολυπεπτιδική αλυσίδα που κωδικοποιείται από αυτό. Σε τι μπορεί να οφείλεται η συγκεκριμένη μετάλλαξη;
- Σε έλλειψη μιας βάσης
  - Σε αλλαγή στο κωδικόνιο έναρξης
  - Σε προσθήκη μιας βάσης
  - Σε έλλειψη ολόκληρου του γονιδίου
  - Σε αντικατάσταση μιας βάσης.

Σωστή απάντηση είναι η ε. (με την αντικατάσταση προκύπτει ένα συνώνυμο κωδικόνιο )

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

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

Ποια είναι η αλληλουχία των αζωτούχων βάσεων της κωδικής αλυσίδας DNA η οποία κωδικοποιεί την συγκεκριμένη αλληλουχία των αμινοξέων στη φυσιολογική πρωτεΐνη.

**Στη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Α** έχουμε μετατροπή της του τρίτου αμινοξέος από μεθειονίνη (Met) σε ισολευκίνη (Ile) και από εκεί και πέρα δεν εμφανίζεται μετατροπή στην αλληλουχία των αμινοξέων. Άρα υπάρχει μετάλλαξη στη μεταγραφόμενη αλυσίδα του DNA. Το κωδικόνιο της Met (AUG) αντιστοιχεί στη τριπλέτα TAC της μεταγραφόμενης αλυσίδας του DNA και τα κωδικόνια της Ile (AUU, AUC και AUA) στις τριπλέτες TAA, TAG και TAT. Άρα έχουμε αλλαγή στο τρίτο νουκλεοτίδιο της τριπλέτας με αντικατάσταση της C από A ή G ή T.

**Στη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Β** έχουμε μετατροπή της του δεύτερου αμινοξέος από κυστεΐνη (Cys) σε βαλίνη (Val) και από εκεί και πέρα η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα αλλάζει μορφή. Αφού αλλάζει το πλαίσιο ανάγνωσης πρέπει να έχουμε προσθήκη ή έλλειψη βάσης στη μεταγραφόμενη αλυσίδα του DNA. Το κωδικόνιο της Cys (UGU ή UGC) αντιστοιχεί στις τριπλέτες ACA ή ACG της μεταγραφόμενης αλυσίδας του DNA και τα κωδικόνια της Val (GUU, GUC, GUA και GUG) στις τριπλέτες CAA, CAG, CAT και CAC. Η μετατροπή αυτή μπορεί να γίνει αν δεχτούμε ότι έγινε αφαίρεση βάσης (μιας A) μετά το τρίτο νουκλεοτίδιο της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας. Επαληθεύουμε την αλληλουχία αμινοξέων με τη επιλογή των κατάλληλων τριπλετών του mRNA. Πράγματι η αλληλουχία της φυσιολογικής πρωτεΐνης : GAG-UGU-AUG-UUC-UGG-GAG\_ με αφαίρεση της τέταρτης βάσης μετατρέπεται στην αλληλουχία GAG-GUA-UGU-UCU-GGG-AG\_ που πράγματι με βάση τον γενετικό κώδικα αντιστοιχεί στην μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Β.

**Στη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Γ** έχουμε λήξη της αλληλουχίας μετά την φαινυλαλανίνη (Phe). Άρα αντί της τρυπτοφάνης (Trp) κωδικοποιήθηκε κωδικόνιο λήξης. Το κωδικόνιο της Trp (UGG) αντιστοιχεί στη τριπλέτα ACC της μεταγραφόμενης αλυσίδας του DNA και τα κωδικόνια λήξης (UGA, UAA και UAG) στις τριπλέτες ACT, ATT και ATC. Συγκρίνοντας διαπιστώνουμε ότι η τριπλέτα ACC μετατράπηκε σε ACT με αντικατάσταση της τρίτης βάσης της C από T.

**Στη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Δ** έχουμε μετατροπή της του δεύτερου αμινοξέος από κυστεΐνη (Cys) σε μεθειονίνη (Met) και από εκεί και πέρα η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα αλλάζει μορφή. Αφού αλλάζει το πλαίσιο ανάγνωσης πρέπει να έχουμε προσθήκη ή έλλειψη βάσης στη μεταγραφόμενη αλυσίδα του DNA. Το κωδικόνιο της Cys (UGU ή UGC) αντιστοιχεί στις τριπλέτες ACA ή ACG της μεταγραφόμενης αλυσίδας του DNA και το κωδικόνιο της Met (AUG) στη τριπλέτα TAC. Η μετατροπή αυτή μπορεί να γίνει αν δεχτούμε ότι έγινε προσθήκη βάσης (μιας T) μετά το τρίτο νουκλεοτίδιο της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας. Επαληθεύουμε την αλληλουχία αμινοξέων με τη επιλογή των κατάλληλων τριπλετών του mRNA. Πράγματι η αλληλουχία της φυσιολογικής πρωτεΐνης : GAG-UGU-AUG-UUC-UGG-GAG με

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

προσθήκη της βάσης μετατρέπεται στην αλληλουχία GAG-AUG-UAU-GUU-CUG-GGA-G που πράγματι με βάση τον γενετικό κώδικα αντιστοιχεί στην μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Δ.

Η αλληλουχία της φυσιολογικής πρωτεΐνης είναι : GAG-UGU-AUG-UUC-UGG-GAG που αντιστοιχεί στην αλληλουχία: GAG-TGT-ATG-TTC-TGG-GAG της κωδικής αλυσίδας.

**3. Οι παρακάτω μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένη αντικατάσταση αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα. Πως πραγματοποιήθηκαν οι αλλαγές αυτές συμβουλευτείτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).**

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη	Αλυσίδα αιμοσφαιρίνης	Θέση	Αντικατάσταση αμινοξέος
<b>Hb Hikari</b>	<b>β</b>	<b>61</b>	<b>Λυσίνη =&gt; Ασπαργίνη</b>
<b>Hb I</b>	<b>α</b>	<b>16</b>	<b>Λυσίνη =&gt; Γλουταμίνη</b>
<b>Hb D Idaban</b>	<b>β</b>	<b>87</b>	<b>Θρεονίνη =&gt; Λυσίνη</b>
<b>Hb G Philadelphia</b>	<b>α</b>	<b>68</b>	<b>Ασπαργίνη =&gt; Λυσίνη</b>

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb Hikari: Στο μόριο του DNA για τη β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μια βάση στη θέση 61 και το φυσιολογικό κωδικόνιο AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη, αντικαθίσταται από το AAT (ή το AAC), που κωδικοποιεί το αμινοξύ ασπαργίνη.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb I: Στο μόριο του DNA για την α αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μια βάση στη θέση 16 και το φυσιολογικό κωδικόνιο AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη, αντικαθίσταται από το CAG (ή το CAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ γλουταμίνη.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb D Idaban: Στο μόριο του DNA για τη β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μια βάση στη θέση 87 και το φυσιολογικό κωδικόνιο ACG (ή το ACA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ θρεονίνη, αντικαθίσταται από το AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb G Philadelphia: Στο μόριο του DNA για την α αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μια βάση στη θέση 68 και το φυσιολογικό κωδικόνιο AAT (ή το AAC), που κωδικοποιεί το αμινοξύ ασπαργίνη, αντικαθίσταται από το AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη.

**4. Η αιμοσφαιρίνη C (HbC) δημιουργείται από μια μετάλλαξη στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A (HbA). Στην 6η θέση της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης C υπάρχει το αμινοξύ λυσίνη αντί του γλουταμινικού οξέος (HbA). Με ποιο γενετικό μηχανισμό μπορεί να ερμηνευτεί η αντικατάσταση του αμινοξέος; (συμβουλευτείτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).**

Η αντικατάσταση του αμινοξέος μπορεί να ερμηνευτεί ως γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το έκτο αμινοξύ. Στο μόριο του DNA αλλάζει μια βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο GAA (ή το GAG), που κωδικοποιεί το γλουταμινικό, αντικαθίσταται από το AAA (ή το AAG), που κωδικοποιεί τη λυσίνη.

**5. Η Constant Spring είναι μια παθολογική ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη. Η αλυσίδα α της αιμοσφαιρίνης αυτής αποτελείται από 172 αμινοξέα (η αλυσίδα α της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης έχει 141 αμινοξέα). Στην αιμοσφαιρίνη Constant Spring το 142<sup>ο</sup> αμινοξύ είναι η γλουταμίνη ενώ άλλες παραλλαγές της έχουν στη θέση 142 σερίνη ή λυσίνη.**

**α. περιγράψτε τον τύπο της αλλαγής η οποία μπορεί να δώσει αυτόν το φαινότυπο της Constant Spring.**

**β. Με ποιο τρόπο δημιουργήθηκαν τα αμινοξέα της θέσης 142 στις παραλλαγές της Constant Spring;**

**γ. Με δεδομένο ότι η ακολουθία αμινοξέων από την θέση 143 έως την 172 είναι η ίδια και για τρεις αυτές τις παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης Constant Spring, τι συμπεράσματα βγαίνουν για το είδος της μετάλλαξης που συνέβη; (Συμβουλευτείτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).**

α. Η αλλαγή η οποία μπορεί να δώσει αυτόν το φαινότυπο είναι μία γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη στην τριπλέτα που κωδικοποιεί λήξη, με συνέπεια να κωδικοποιείται αμινοξύ και να συνεχίζεται η μεταγραφή στο μόριο του DNA, μέχρις ότου βρεθεί το επόμενο κωδικόνιο λήξης.

β. Αυτά τα αμινοξέα δημιουργήθηκαν από γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη. Στο μόριο του DNA αλλάζει μια βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο (TAA ή TAG ή TGA), που κωδικοποιεί τη λήξη, αντικαθίσταται από το CAA (ή το CAG), που κωδικοποιεί τη γλουταμίνη, ή από το TCA (ή το TCG) που κωδικοποιεί τη

## ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ

σερίνη, ή από το AAA (ή το AAG, που κωδικοποιεί τη λυσίνη. Αυτό έχει ως συνέπεια να κωδικοποιείται αμινοξύ και να συνεχίζεται η μεταγραφή στο μόριο του DNA.

γ. Τα συμπεράσματα που βγαίνουν είναι ότι έγινε γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη (αντικατάσταση βάσης) στο μόριο του DNA μόνο στην τριπλέτα που κωδικοποιεί λήξη στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη ή το 142<sup>ο</sup> αμινοξύ στην αιμοσφαιρίνη Constant Spring.

**6. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις που αφορούν το φαινόμενο της ανευπλοειδίας είναι λανθασμένη και γιατί :**

- α. Οφείλεται συνήθως στο μη διαχωρισμό ενός ζεύγους ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση**
- β. Στα κύτταρα υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα**
- γ. Στα κύτταρα υπάρχει ένα λιγότερο χρωμόσωμα**
- δ. Στα κύτταρα λείπει τμήμα ενός χρωμοσώματος**

Η λανθασμένη είναι η δ. επειδή η απουσία τμήματος χρωμοσώματος είναι δομική χρωμοσωμική ανωμαλία, (έλλειψη) και όχι αριθμητική όπως η ανευπλοειδία.

**7. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τον αριθμό των χρωμοσωμάτων σε κύτταρα του ανθρώπου. Ποια από τις στήλες Α έως Ε είναι σωστή.**

	A	B	Γ	Δ	E
<b>Ζυγωτό</b>	<b>46</b>	<b>23</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>46</b>
<b>Κύτταρο γαμέτης</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>46</b>	<b>23</b>	<b>23</b>
<b>Σωματικό κύτταρο ατόμου μονοσωμικού</b>	<b>46</b>	<b>45</b>	<b>45</b>	<b>45</b>	<b>45</b>
<b>Σωματικό κύτταρο ατόμου τρισωμικού</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>24</b>

Σωστή είναι η στήλη Δ

**8. Ποιο θα είναι το αποτέλεσμα στην πρωτεΐνη που παράγεται σε προκαρυωτικό κύτταρο αν στο γονίδιο που τη κωδικοποιεί γίνει αντικατάσταση μίας βάσης**

α. Στην περίπτωση που η αντικατάσταση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας διαφορετικής τριπλέτας, η οποία όμως κωδικοποιεί το ίδιο αμινοξύ (συνώνυμο κωδικόνιο), δεν αλλάζει η ακολουθία αμινοξέων στην παραγόμενη πρωτεΐνη.

β. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η αντικατάσταση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας διαφορετικής τριπλέτας, η οποία κωδικοποιεί άλλο αμινοξύ με συνέπεια τη σύνθεση μιας αλλαγμένης πρωτεΐνης. Εάν η μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα σημαντικά για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης, τότε δημιουργείται σοβαρό πρόβλημα για τον οργανισμό. Αν η μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα που αφορούν περιοχή της πρωτεΐνης που δεν είναι σημαντική για τη λειτουργία του μορίου, τότε περνά σχεδόν απαρατήρητη ή δημιουργεί μόνον ήπια προβλήματα.

γ. Σε ελάχιστες περιπτώσεις η αντικατάσταση αυτή μπορεί να μετατρέψει μία τριπλέτα DNA η οποία αντιστοιχεί σε κωδικόνιο που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ σε τριπλέτα που αντιστοιχεί σε κωδικόνιο λήξης, με συνέπεια το σχηματισμό μικρότερης και μη λειτουργικής πρωτεΐνης.

δ. Η αντικατάσταση μπορεί να μετατρέψει την τριπλέτα που αντιστοιχεί στο κωδικόνιο λήξης σε κωδικόνιο που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ, με συνέπεια το σχηματισμό μεγαλύτερης και συνήθως μη λειτουργικής πρωτεΐνης.

**9. Να σχηματίσετε τα σωστά ζευγάρια:**

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

$\alpha \Rightarrow 4, \beta \Rightarrow 1, \gamma \Rightarrow 2, \delta \Rightarrow 3.$

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

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

- α. Δρεπανοκυτταρική αναιμία,**
- β. Σύνδρομο Klinefelter,**
- γ. Σύνδρομο Down**
- δ. Φαινυλκετονουρία,**
- ε. β-Θαλασσαιμία,**
- στ. Σύνδρομο Turner .**

Με τη βοήθεια του καρυοτύπου μπορούν να ανιχνευθούν τα Σύνδρομα Klinefelter, Down και Turner, που οφείλονται σε αριθμητικές ανωμαλίες. Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο Klinefelter εμφανίζεται ένα επιπλέον φυλετικό X χρωμόσωμα στα XY άτομα. Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων ( 44 ) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα (XXY) αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY. Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο Down, σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, εμφανίζεται ένα επιπλέον χρωμόσωμα στο 21 ο ζεύγος των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων. Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο Turner εμφανίζεται έλλειψη ενός φυλετικού χρωμοσώματος. Τα άτομα με σύνδρομο Turner έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) αλλά μόνο ένα χρωμόσωμα X από το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (XO).

**11. Ποιες από τις παρακάτω δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή του ποσού της γενετικής πληροφορίας; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας α. έλλειψη, β. αναστροφή, γ. διπλασιασμός δ. αμοιβαία μετατόπιση**

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή του ποσού της γενετικής πληροφορίας είναι η έλλειψη, στην οποία έχουμε απώλεια γενετικού υλικού, και ο διπλασιασμός στον οποίο έχουμε επανάληψη ενός τμήματος στο χρωμόσωμα.

Οι άλλες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή στη διάταξη της πληροφορίας στα χρωμοσώματα. Η αναστροφή δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και σε συνέχεια από επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή. Στην αμοιβαία μετατόπιση έχουμε «ανταλλαγή» χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα.

**12. Εξαιτίας μιας χρωμοσωμικής μετάλλαξης που συνέβη κατά την παραγωγή των γαμετών ένα ζευγάρι γέννησε ένα παιδί που στη χρωμοσωμική του σύσταση περιέχονταν 1 X και 2 Y χρωμοσώματα (XY<sub>2</sub>) Να υποδείξετε την πιθανή μετάλλαξη που συνέβη.**

Δεν έγινε στο σπερματοζώαριο ο διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων του Y στη 2<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση

**13. Από το γάμο δύο υγιών ατόμων γεννήθηκε ένα κορίτσι το οποίο πάσχει από μερική αχρωματοψία. Να υποδείξετε ένα πιθανό μηχανισμό που μπορεί να εξηγήσει τη γέννηση του συγκεκριμένου απογόνου. (Να μη ληφθεί υπόψη η περίπτωση της γονιδιακής μετάλλαξης)**

Το γονίδιο είναι φυλοσύνδετο. Ο πατέρας έχει γονότυπο  $X^A Y$  και η μητέρα  $X^A X^a$ .

Το κορίτσι είναι  $X^a X^a$ , δεν έγινε στο ωάριο ο διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων του  $X^a$  στη 2<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση

Το κορίτσι είναι  $X^a O$ , δεν πήρε φυλετική χρωματίδα από τον πατέρα

## **ΟΔΗΓΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΜΑΘΗΤΕΣ - ΜΑΘΗΤΡΙΕΣ**

**14. Ένα αρσενικό άτομο έχει 47 χρωμοσώματα. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίστηκαν κατά την εφηβεία. α) Σε τι είδους χρωμοσωμική ανωμαλία οφείλεται ο φαινότυπος; β) Πόσα αυτοσωμικά και πόσα φυλετικά χρωμοσώματα έχει το παραπάνω άτομο;**

α. Το σύνδρομο είναι το Klinefelter και είναι μια αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία (και υγκεκριμένα ανευπλοειδία (τρισωμία) .

β. Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα, τα XXY, αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY.

**15. Τα αποτελέσματα μιας εξέτασης για αιμοσφαιρινοπάθειες έδειξαν ότι: α) Η HbA<sub>2</sub> ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα. β) Η HbF εμφανίζεται σε μικρές ποσότητες. γ) Η HbA απουσιάζει εντελώς. δ) HbS εμφανίζεται σε ποσοστό 85-97%. – Με βάση τα παραπάνω δεδομένα να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις:**

**α) Από ποια αιμοσφαιρινοπάθεια πάσχει το άτομο;**

**β) Πώς δημιουργείται αιμοσφαιρινοπάθεια αυτή;**

α. Το άτομο πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία.

β. Το 1949, ο Linus Pauling και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι η αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων, HbA, που αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, δύο α και δύο β, διέφερε στα φυσιολογικά άτομα σε σχέση με εκείνα που έπασχαν από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η διαφορά εντοπίζεται στο έκτο αμινοξύ της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη. Η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται ως HbS. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα μίας γονιδιακής μετάλλαξης στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ. Στη κωδική αλυσίδα του DNA δηλαδή, αλλάζει μια βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο GAG, που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, αντικαθίστανται από το GTG, που κωδικοποιεί τη βαλίνη. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθροκυττάρων, τα οποία σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου παίρνουν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα.

**16. Ένα χρωμόσωμα σε ένα σωματικό κύτταρο παθαίνει αναστροφή σε ένα του άκρο στο 1/3 του συνολικού μήκους του. Πόσα γονίδια θα επηρεαστούν από αυτή τη μετάλλαξη Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας.**

Η λειτουργία των γονιδίων δεν θα επηρεαστεί.

**17. Σε μία αναστροφή όλα τα γονίδια είναι παρόντα. Γιατί η αναστροφή αυτή θεωρείται μετάλλαξη**

Αλλάζει η μορφή του χρωμοσώματος. Επιπλέον, κατά τη μείωση δημιουργούνται γαμέτες με έλλειψη ή πλεόνασμα γενετικού υλικού.

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

Τα χρωμοσώματα 13, 18 και 21 είναι σχετικά μικρά σε μέγεθος και επομένως έχουν μικρότερο αριθμό γονιδίων από άλλα μεγαλύτερα