



ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ



ΟΡΟΛΟΓΙΑ – ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΘΕΩΡΙΑΣ

α-ΓΟΝΙΔΙΟ: Είναι ένα γονίδιο που εδράζεται σε γενετικό τόπο του 16^{ου} χρωμοσώματος και ελέγχει τη σύνθεση των φυσιολογικών αλυσίδων α (μήκους 141 αμινοξέων) όλων των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου. Το γονίδιο α περιέχει τρία εξώνια και δύο εσώνια, όπως και το γονίδιο β των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης Α, που εδράζεται στο 11^ο χρωμόσωμα.

Τα γονίδια όλων των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου (γονίδια: α, β, γ, δ) ταξινομούνται σε δύο οικογένειες γονιδίων των σφαιρίνων όπως λέγονται, την οικογένεια των γονιδίων α και την οικογένεια των γονιδίων β. Οι αλληλουχίες των γονιδίων της κάθε ομάδας διαφέρουν ελάχιστα μεταξύ τους και πρέπει να προήλθαν από μεταλλάξεις που συνέβησαν σε διπλασιασμούς ενός αρχηγόνου γονιδίου κάθε οικογένειας.

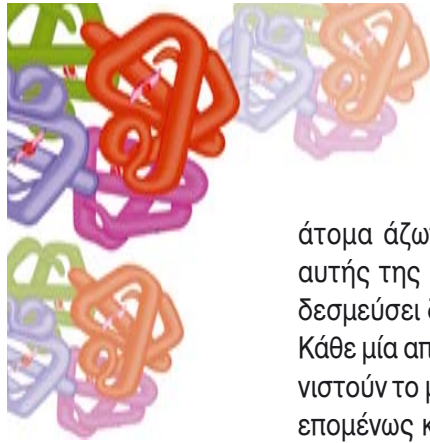
Τα γονίδια που κωδικοποιούν την πολυπεπτιδική αλυσίδα α είναι διπλά, δηλαδή υπάρχουν δύο γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα 16 όπου εδράζονται. Τα διπλά γονίδια α προέκυψαν από διπλασιασμό (δομική χρωμοσωμική ανωμαλία εδώ με θετική επίδραση) και βρίσκονται το ένα δίπλα στο άλλο πάνω στο χρωμόσωμα 16.

Απώλεια ενός ή περισσοτέρων γονιδίων α, οδηγεί στην ασθένεια της α-θαλασσαιμίας.

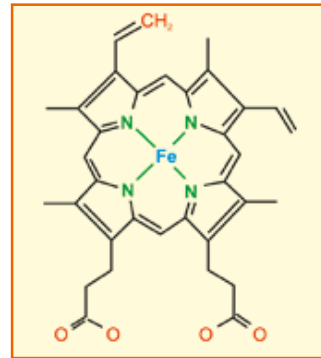
α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: Πρόκειται για αιμοσφαιρινοπάθεια που οφείλεται συνηθέστερα σε ελαττωμένη σύνθεση και σπανιότερα σε ελλατωματική σύνθεση των α-αλυσίδων των αιμοσφαιρινών.

Η α-θαλασσαιμία, σχεδόν πάντα οφείλεται σε ελλείψεις ολόκληρου του γονιδίου α (δομική χρωμοσωμική ανωμαλία). Η βαρύτητα των συμπτωμάτων της α-θαλασσαιμίας εξαρτάται από τον αριθμό των γονιδίων α που απουσιάζουν από το γονιδίωμα του ατόμου. Όσο περισσότερα γονίδια α λείπουν τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας. Απουσία ενός από τα τέσσερα γονίδια α δεν προκαλεί κανένα σύμπτωμα. Απουσία δύο γονιδίων προκαλεί ελαφράς μορφής αναιμία ενώ απουσία τριών γονιδίων α σοβαρή αναιμία. Απουσία και των τεσσάρων γονιδίων της α-αλυσίδας προκαλεί θάνατο του εμβρύου, αφού η α-αλυσίδα είναι συστατικό όλων των βασικών τύπων των αιμοσφαιρινών (HbA, HbA₂, HbF).

ΑΙΜΗ: Η ικανότητα της αιμοσφαιρίνης να δεσμεύει οξυγόνο καθορίζεται από την ύπαρξη στο μόριό της μίας μη πρωτεϊνικής φύσεως ομάδας, της αίμης. Η αίμη αποτελείται από ένα οργανικό τμήμα και ένα μόριο σιδήρου. Το άτομο του σιδήρου ενώνεται με τέσσερα



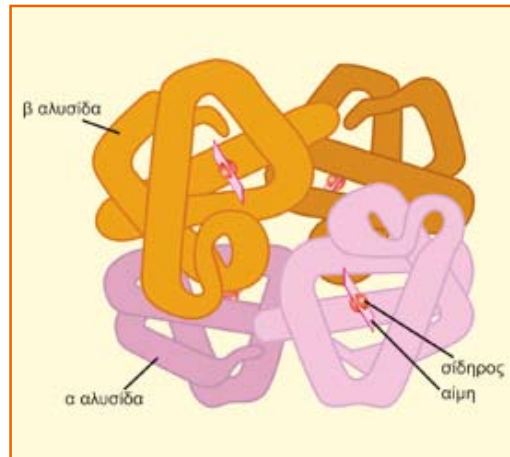
άτομα άζωτου στο κέντρο του οργανικού μορίου. Λόγω αυτής της διευθέτησης το άτομο του σιδήρου μπορεί να δεσμεύσει διατομικά αέρια όπως το O_2 . Κάθε μία από τις τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες που συνιστούν το μόριο της αιμοσφαιρίνης φέρει μία ομάδα αίμης, επομένως κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης μπορεί να δεσμεύσει τέσσερα μόρια O_2 . Επειδή κάθε ερυθρό αιμοσφαίριο περιέχει περίπου 250 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης, κάθε ερυθροκύτταρο μπορεί να μεταφέρει περίπου ένα δισεκατομμύριο μόρια O_2 .



Εικ. 6.1: Αίμη.

Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την αμινοξική αλληλουχία της αιμοσφαιρίνης κοντά στην περιοχή πρόσδεσης της ομάδας της αίμης, δημιουργούν σοβαρά προβλήματα στον οργανισμό. Έχει διαπιστωθεί ότι σε όλα τα είδη των οργανισμών τα περισσότερα αμινοξέα σε αυτήν την περιοχή του μορίου της αιμοσφαιρίνης διατηρούνται ίδια.

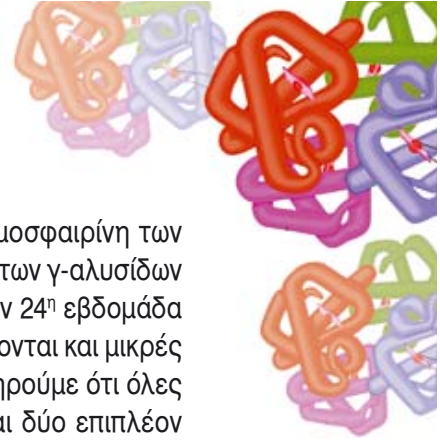
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ: Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου και των άλλων θηλαστικών περιέχουν κυρίως μια πρωτεΐνη, την αιμοσφαιρίνη, η οποία μεταφέρει το οξυγόνο από τους πνεύμονες, μέσω του αίματος, στους ιστούς του σώματος και, αντίστροφα, μέρος του CO_2 από τους ιστούς στους πνεύμονες, όπου εκπνέεται. Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης έχει σφαιρικό σχήμα στο χώρο και αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά δύο όμοιες (τεταρτοταγής δομή), κάθε μία από τις οποίες συνδέεται με μία ομάδα αίμης (βλέπε προηγούμενο όρο). Η σύνθεση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων που συνιστούν τις αιμοσφαιρίνες ελέγχεται από οκτώ λειτουργικά γονίδια (στο απλοειδές γονιδίωμα) που εδράζονται στους μικρούς βραχίονες των χρωμοσωμάτων 11 και 16. Οι ομάδες της αίμης είναι τοποθετημένες σε εσοχές κοντά στο εξωτερικό του μορίου και απέχουν αρκετά μεταξύ τους. Οι όμοιες πολυπεπτιδικές αλυσίδες του μορίου της αιμοσφαιρίνης έχουν λίγα μόνο σημεία επαφής μεταξύ τους. Αντίθετα, κάθε μία είναι σε επαφή με τις δύο διαφορετικές από αυτήν, αλλά όμοιες μεταξύ τους, πολυπεπτιδικές αλυσίδες.



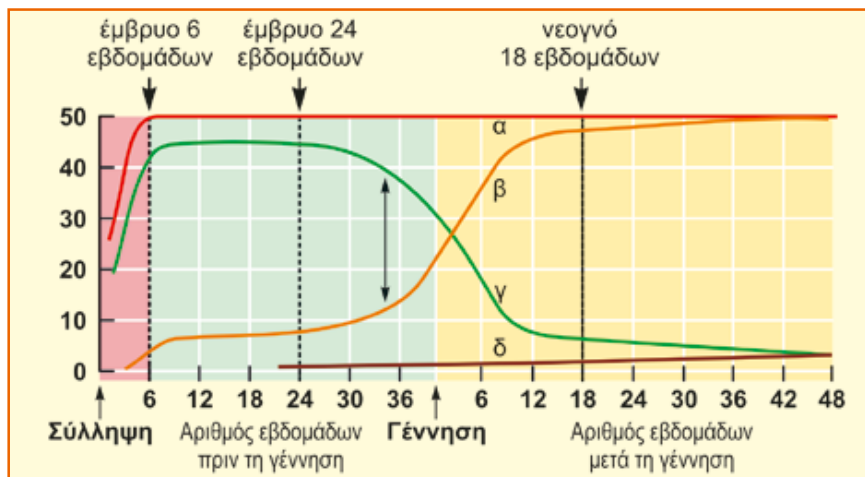
Εικ. 6.2α: Αιμοσφαιρίνη Α.

Η δέσμευση ενός μορίου οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη διευκολύνει τη δέσμευση του επόμενου μορίου οξυγόνου στο ίδιο μόριο αιμοσφαιρίνης και το οξυγονωμένο μόριο της αιμοσφαιρίνης είναι τελικά πιο συμπαγές.

Κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής πορείας του ανθρώπου, εξαιτίας της κατάλληλης γονδιακής ρύθμισης, απαντούν στο έμβρυο και στον ενήλικο άνθρωπο διαφορετικά είδη αιμοσφαιρινών.



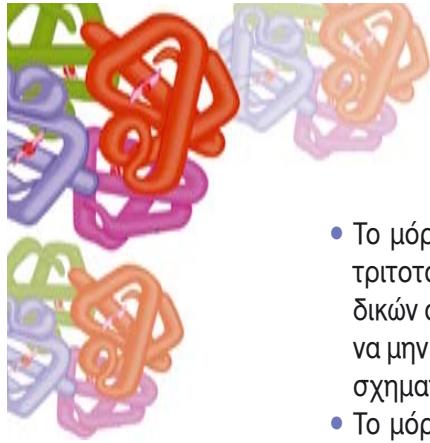
Η κύρια αιμοσφαιρίνη των εμβρύων είναι η HbF ($\alpha_2\gamma_2$) ενώ η κύρια αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων είναι η HbA ($\alpha_2\beta_2$). Λίγο πριν τη γέννηση σταματάει η έκφραση των γ -αλυσίδων και αρχίζει η έκφραση των β -αλυσίδων (βλέπε εικ. 6.2β). Επίσης από την 24^η εβδομάδα του εμβρύου και μετά, σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, ανιχνεύονται και μικρές ποσότητες (περίπου 2% της ολικής αιμοσφαιρίνης) HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$). Παρατηρούμε ότι όλες οι αιμοσφαιρίνες συνίστανται από δύο α πολυπεπτιδικές αλυσίδες και δύο επιπλέον αλυσίδες όμοιες μεταξύ τους, αλλά διαφορετικές της α . Η HbF έχει γ - αλυσίδες, η HbA έχει β - αλυσίδες και HbA₂ έχει δ - αλυσίδες.



Εικ. 6.2β: Διαγραμματική απεικόνιση της εμφάνισης των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών από την δημιουργία του ζυγωτού.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ: Όταν τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες των αιμοσφαιρινών υποστούν μεταλλάξεις, τότε είτε δε σχηματίζονται φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες είτε δε σχηματίζεται η απαιτούμενη ποσότητα αιμοσφαιρινών. Οι μη φυσιολογικές αυτές καταστάσεις οδηγούν σε ασθένειες που ονομάζονται αιμοσφαιρινοπάθειες. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί περισσότερες από τρεις χιλιάδες διαφορετικές μη φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες. Μόνο στο γονίδιο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β έχουν βρεθεί περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις. Οι περισσότερες μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες είναι σχεδόν πάντοτε ουδέτερες ή επιβλαβείς. Υπάρχουν οι εξής τύποι αιμοσφαιρινοπαθειών:

- α. Παράγεται η φυσιολογική ποσότητα πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης αλλά το μόριο της εμφανίζει τροποποιημένες λειτουργίες. Οι τροποποιημένες λειτουργίες οφείλονται σε αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες των αιμοσφαιρινών. Τα αποτελέσματα αυτών των αντικαταστάσεων, μπορεί να είναι:
 - Το μόριο της αιμοσφαιρίνης παρουσιάζει αλλαγές στην εξωτερική του επιφάνεια. Συνήθως είναι αβλαβείς ή δημιουργούν μόνο ήπια αναιμία, με εξαίρεση τη δρεπανοκυτταρική αναιμία.
 - Το μόριο της αιμοσφαιρίνης εμφανίζει αλλαγές στο σημείο πρόσδεσης της ομάδας της αίμης. Επηρεάζεται άμεσα η ικανότητα πρόσδεσης του οξυγόνου με την ομάδα της αίμης. Δημιουργούνται σοβαρά προβλήματα στον οργανισμό.



- Το μόριο της αιμοσφαιρίνης εμφανίζει αλλαγές στο εσωτερικό του μορίου, στην τριτοταγή δομή (διαμόρφωση στο χώρο) του ενός ή και των δύο τύπων πολυπεπτιδικών αλυσίδων που το συνιστούν. Το τετραμερές της αιμοσφαιρίνης είναι δυνατόν να μην μπορεί να αποκτήσει τη σωστή στερεοδιάταξη στο χώρο ή να μην μπορεί να σχηματιστεί καθόλου. Αυτές οι αιμοσφαιρίνες είναι συνήθως ασταθείς.
- Το μόριο της αιμοσφαιρίνης εμφανίζει αλλαγές στα σημεία συνδέσεις των πολυπεπτιδίων του. Είναι δυνατό να μην μπορεί να συνδεθεί η ομάδα της αίμης με τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες και να εμφανίζονται αλλαγές στην ικανότητα πρόσδεσης του οξυγόνου. Συνήθως δημιουργούνται σοβαρά προβλήματα στον οργανισμό.

β. Παράγεται φυσιολογική αιμοσφαιρίνη αλλά σε μικρότερη ποσότητα από τη φυσιολογική.

Η μείωση των παραγομένων αιμοσφαιρινών μπορεί να οφείλεται:

- Απώλεια του/των γονιδίων των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των αιμοσφαιρινών (βλέπε *α-θαλασσαιμία*).
- Μεταλλάξεις στα γονίδια των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών που έχουν ως αποτέλεσμα περιορισμό ή διακοπή της έκφρασής τους.

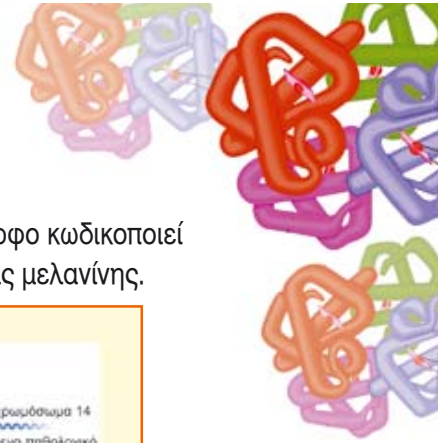
γ. Συνδυασμός των περιπτώσεων α και β. Αυτό μπορεί να συμβεί π.χ. σε άτομα που φέρουν στο γονότυπο τους διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα του γονιδίου β.

Μέχρι σήμερα οι μέθοδοι αντιμετώπισης των αιμοσφαιρινοπαθειών δεν είναι ικανοποιητικές (τακτικές μεταγγίσεις αίματος, μεταμόσχευση μυελού των οστών). Έτσι η τρέχουσα προσέγγιση συνίσταται στην προσπάθεια να αποφευχθούν οι γεννήσεις παιδιών που νοσούν. Τα κυριότερα μέσα αντιμετώπισης των αιμοσφαιρινοπαθειών είναι ο προγεννητικός έλεγχος, η διακοπή της κυήσης και ο εντοπισμός των φορέων ενώ τελευταία γίνονται προσπάθειες και για τη γονιδιακή θεραπεία τους (βλέπε κεφ. 8).

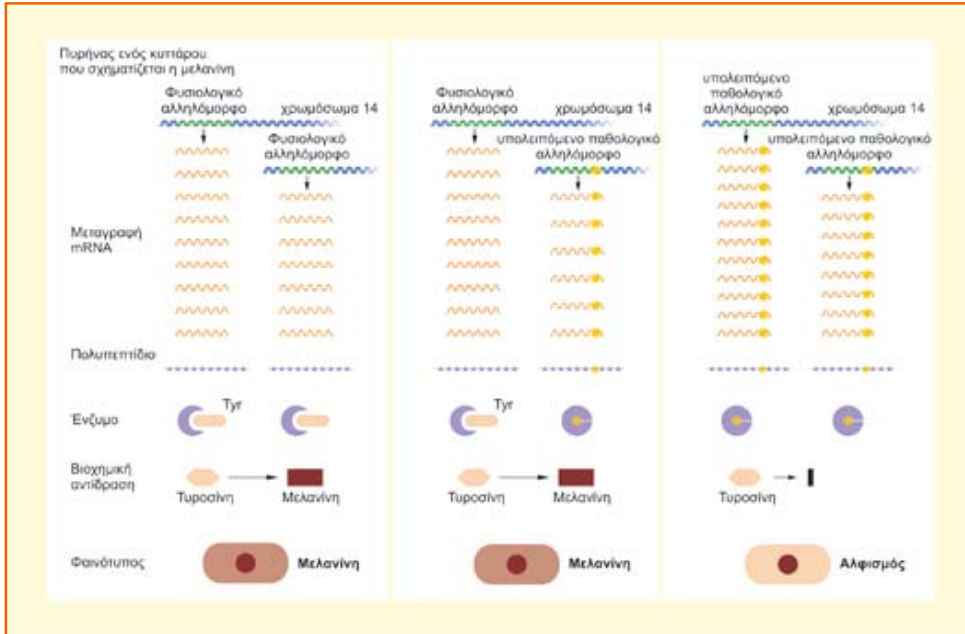
ΑΛΦΙΣΜΟΣ: Ασθένεια που κατά κανόνα οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου τυροσινάση που μετέχει στο μεταβολικό μονοπάτι σχηματισμού της μαύρης χρωστικής μελανίνης, καταλύοντας το τελευταίο στάδιο: τυροσίνη (άχρωμη) → μελανίνη (έγχρωμη). Τα άτομα με αλφισμό ονομάζονται αλφικά και έχουν λευκό δέρμα και μαλλιά και συνήθως έχουν και κόκκινα μάτια. Είναι δε ευαίσθητα στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το χρώμα του δέρματος των ανθρώπων δεν καθορίζεται μόνο από ένα γονίδιο, ωστόσο η ετερογένεια που εμφανίζει ο αλφισμός, οφείλεται στις διαφορές που εμφανίζει το γονίδιο που κωδικοποιεί για την τυροσινάση. Οι καταστάσεις όλων των υπολοίπων γονιδίων που σχετίζονται με άλλες χρωστικές πέραν της μελανίνης δε σχετίζονται με τον αλφισμό.

Συγκεκριμένα, το επικρατές αλληλόμορφο του γονιδίου πάντα επιτρέπει κάποιο σχηματισμό της χρωστικής, ενώ το υπολειπόμενο αλληλόμορφο σε ομόζυγη κατάσταση οδηγεί σε έλλειψη χρωστικής. Όταν συμβεί μια αυτόματη μετάλλαξη στο γονίδιο της τυροσινάσης είναι δυνατό να δημιουργηθεί ένα αλληλόμορφο το οποίο κωδικοποιεί ένα ένζυμο που διαφέρει από το φυσιολογικό στο ότι μπορεί να σχηματίζει μελανίνη με μικρότερη αποτελεσματικότητα ή μπορεί να δημιουργηθεί ένα αλληλόμορφο που είτε δεν εκφράζεται καθόλου ή εκφράζεται αλλά δεν είναι λειτουργικό. Τα ετερόζυγα άτομα που διαθέτουν ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο και ένα παθολογικό υπολειπόμενο αλληλόμορφο,

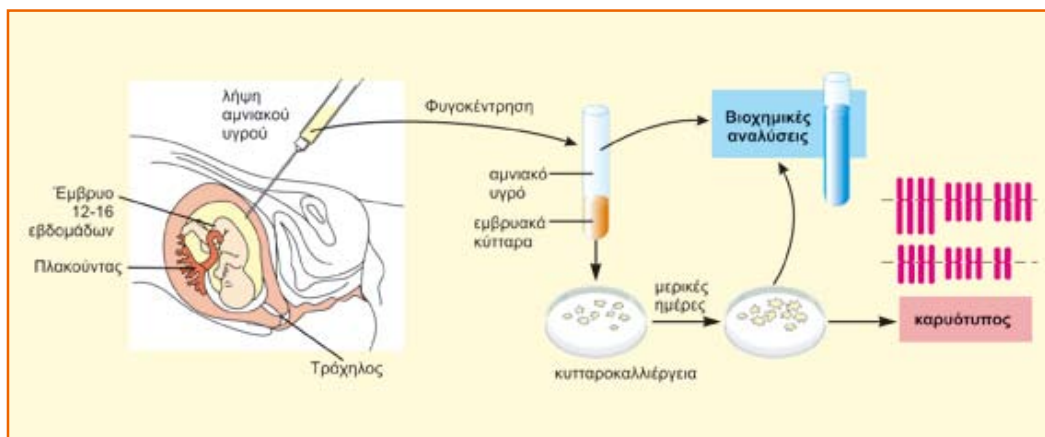


παρουσιάζουν φυσιολογικό φαινότυπο, διότι το φυσιολογικό αλληλόμορφο κωδικοποιεί ποσότητες τυροσινάσης ικανές για τη σύνθεση φυσιολογικής ποσότητας μελανίνης.

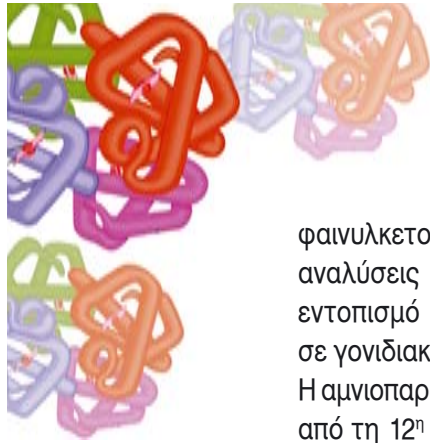


Εικ. 6.3: Αλφισμός. Μοριακή βάση.

ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ: Είναι μία μέθοδος προγεννητικού ελέγχου κατά την οποία πραγματοποιείται λήψη αμνιακού υγρού με τη βοήθεια μίας βελόνας. Μέσα στο αμνιακό υγρό υπάρχουν κύτταρα του δέρματος του εμβρύου. Από το υγρό που λαμβάνεται αφού φυγοκεντριθεί, απομονώνονται τα εμβρυακά κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια καλλιεργούνται σε κυτταροκαλλιέργεια *in vitro*. Τα κύτταρα στη συνέχεια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μοριακές, βιοχημικές και καρυστυπικές αναλύσεις. Έτσι μπορούν να διαγνωστούν πιθανές αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή ορισμένες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή ακόμη ορισμένες μεταβολικές νόσοι όπως π.χ. η



Εικ. 6.4: Αμνιοπαρακέντηση.



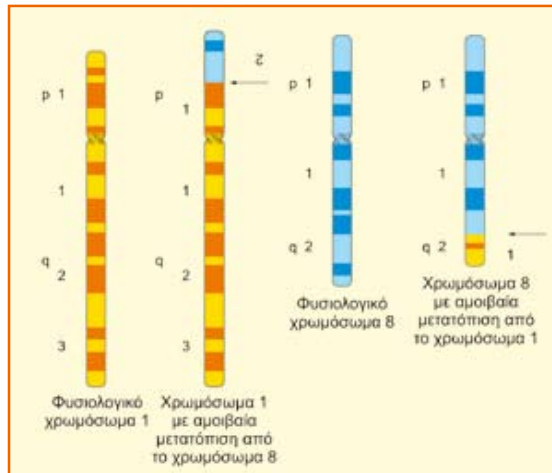
φαινωλκετονουρία και τέλος να γίνουν αναλύσεις DNA (PCR, πέψεις) για τον εντοπισμό ασθενειών που οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις.

Η αμιοπαρκεντήση πραγματοποιείται από τη 12^η -16^η εβδομάδα της κύησης και δίνει τη δυνατότητα δημιουργίας καλής ποιότητας καρυότυπου, διότι για να πραγματοποιηθεί ο καρυότυπος στα εμβρυακά κύτταρα που συλλέγονται με αμιοπαρκεντήση, απαιτείται η *in vitro* καλλιέργεια τους για 10-20 ημέρες.

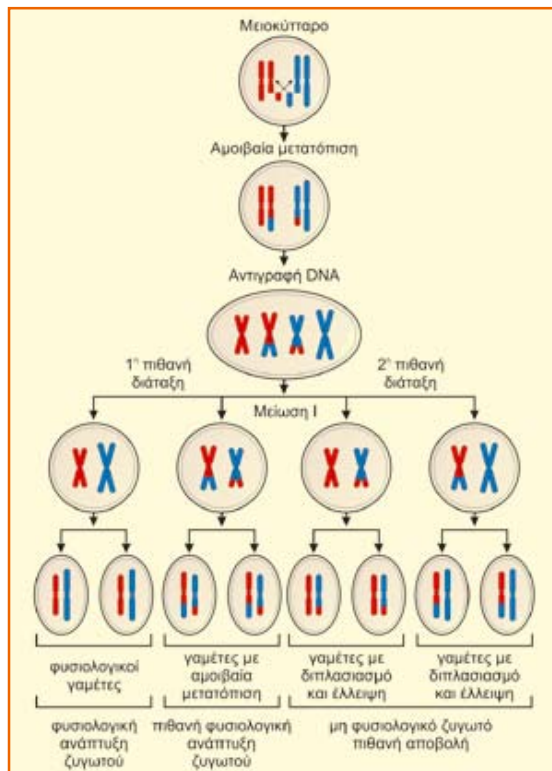
ΑΜΟΙΒΑΙΑ ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ: Ένας τύπος δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Στην αμοιβαία μετατόπιση πραγματοποιείται ανταλλαγή τμημάτων μεταξύ δύο **μη ομόλογων** χρωμοσωμάτων. Επειδή σε μία αμοιβαία μετατόπιση συμβαίνει αναδιάταξη χρωμοσωμικών τμημάτων, χωρίς να χάνεται γενετικό υλικό, τα άτομα που φέρουν μία αμοιβαία μετατόπιση συνήθως εμφανίζουν φυσιολογικό φαινότυπο εκτός και αν τα σημεία θραύσης της αμοιβαίας μετατόπισης σπάζουν κάποιο σημαντικό γονίδιο, το οποίο λόγω της θραύσης αδρανοποιείται. Ορισμένες αμοιβαίες μετατοπίσεις σχετίζονται με τη μετατροπή πρώτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια και την ανάπτυξη καρκίνου όπως ορισμένες λευχαιμίες.

Οι γαμέτες των ατόμων με αμοιβαία μετατόπιση, εμφανίζουν έλλειμμα ή πλεόνασμα γονιδίων με συνέπεια να δίνουν με αυξημένη πιθανότητα απογόνους με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και συνεπώς μειωμένη βιωσιμότητα. Φυσικά το τελευταίο συμβαίνει μόνο εφόσον το άτομο φέρει την αμοιβαία μετατόπιση σε μειοκύτταρό του, διαφορετικά δεν παράγονται γαμέτες με χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

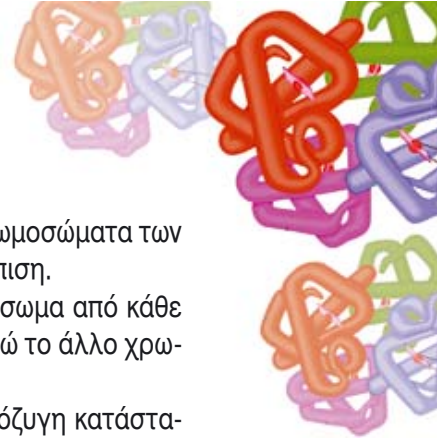
Υπάρχουν εκτός από τη φυσιολογική διάταξη των χρωμοσωμάτων, δύο κατηγορίες ατόμων για την αμοιβαία μετατόπιση:



Εικ. 6.5α: Αμοιβαία Μετατόπιση.



Εικ. 6.5β: Αμοιβαία Μετατόπιση. Δημιουργία γαμετών.



- Τα ομόζυγα άτομα για την αμοιβαία μετατόπιση, όπου και τα δύο χρωμοσώματα των δύο ζευγών ομόλογων χρωμοσωμάτων έχουν υποστεί αμοιβαία μετατόπιση.
 - Τα ετερόζυγα άτομα για την αμοιβαία μετατόπιση, όπου ένα χρωμόσωμα από κάθε ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων έχει υποστεί αμοιβαία μετατόπιση ενώ το άλλο χρωμόσωμα κάθε ζεύγους είναι φυσιολογικό.
- Στον άνθρωπο οι αμοιβαίες μετατοπίσεις μεταφέρονται πάντα σε ετερόζυγη κατάσταση και ορισμένες μπορούν να διαγνωστούν από τον καρυότυπο μετά από χρώση των χρωμοσωμάτων. Οι αμοιβαίες μετατοπίσεις χρησιμοποιούνται για τη χαρτογράφηση γονιδίων (βλέπε κεφ. 8).



Αξίζει να αναφέρουμε εδώ ότι η αμοιβαία μετατόπιση είναι χρωμοσωμική ανωμαλία. Ωστόσο, ένα φυσιολογικό φαινόμενο, ο επιχιασμός ή χιασμοτυπία, που συμβαίνει κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση δίνει τη δυνατότητα στα ομόλογα χρωμοσώματα να ανταλλάξουν μεταξύ τους γενετικό υλικό, εξασφαλίζοντας γενετική ποικιλότητα στους οργανισμούς που αναπαράγονται αμφιγονικά (βλέπε κεφ. 5, όρος *Ποικιλότητα γενετική*).

ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ: Αποτελεί τον ένα από τους τρεις χιτώνες που διαθέτουν οι οφθαλμοί μας. Οι τρεις αυτοί χιτώνες είναι ο σκληρός, ο χοριοειδής και ο αμφιβληστροειδής. Ο τελευταίος είναι ο εσωτερικός χιτώνας των ματιών και περιλαμβάνει τα φωτοϋποδοκτικά κύτταρα. Οι απολήξεις των κυττάρων αυτών ονομάζονται ραβδία και κωνία (βλέπε κεφ. 5, όρος *Αχρωματοψία*)

ΑΝΑΙΜΙΑ: Ονομάζεται η μείωση του πλήθους και της ολικής μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνεπώς με την αναιμία έχουμε μικρότερη ποσότητα αιμοσφαιρίνης στο αίμα με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα μεταφοράς O_2 στους ιστούς του σώματος και μειωμένη ικανότητα απομάκρυνσης του CO_2 από τους ιστούς.

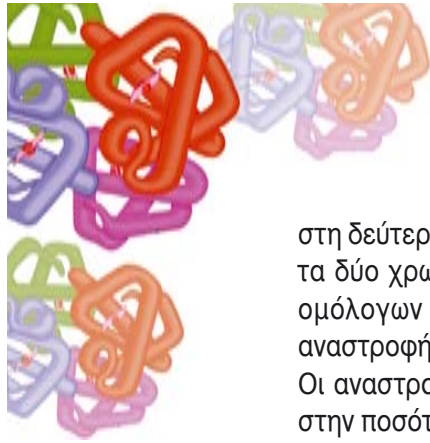
Τα συμπτώματα της αναιμίας προκύπτουν από τη μειωμένη οξυγόνωση των ιστών του σώματος και φυσικά της ανάγκης του οργανισμού να καλύψει τις ανάγκες του σε ερυθρά αιμοσφαίρια. Έτσι, μπορεί να έχουμε υπερδραστηριότητα του μυελού των οστών, αδυναμία και εξάντληση, φτωχή φυσική ανάπτυξη (ανάλογα με τη σοβαρότητα της αναιμίας), ταχυκαρδία, διαταραχή διανοητικών λειτουργιών, ανορεξία, ναυτία, ωχρότητα, τριχόπτωση κ.ά. Πάντως, η ήπιας μορφής αναιμία, συχνά δεν εμφανίζει συμπτώματα και η διάγνωσή της γίνεται μόνο εργαστηριακά.

Είναι πολύ σημαντικό, η αναιμία και ιδιαίτερα η βαριάς μορφής να αντιμετωπίζεται άμεσα, διότι είναι ιδιαίτερος επιβλαβής για τον οργανισμό.

ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ: Ένας τύπος δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

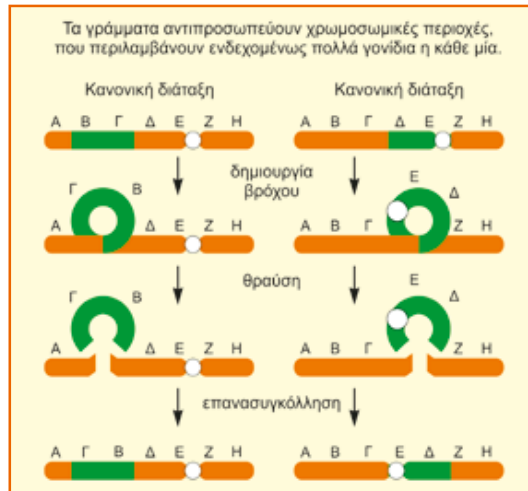
Στην αναστροφή ένα χρωμόσωμα υφίσταται θραύση σε δύο σημεία του και το θραύσμα που προκύπτει αναστρέφεται (περιστροφή 180°) και επανασυνδέεται στο ίδιο χρωμόσωμα, στην ίδια θέση. Σε μία αναστροφή είναι δυνατόν να περιλαμβάνεται το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος ή να μην περιλαμβάνεται.

Τα άτομα μπορεί να είναι ομόζυγα ή ετερόζυγα για μία αναστροφή. Στην πρώτη περίπτωση ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων έχει υποστεί την ίδια αναστροφή, ενώ



στη δεύτερη περίπτωση μόνο το ένα από τα δύο χρωμοσώματα του ζεύγους των ομόλογων χρωμοσωμάτων φέρει την αναστροφή.

Οι αναστροφές δεν προκαλούν αλλαγή στην ποσότητα του γενετικού υλικού και συνήθως δεν εμφανίζονται στο φαινότυπο των ατόμων που τις φέρουν, εκτός και αν, στο ή στα σημεία θραύσης του χρωμοσώματος βρίσκονται γονίδια, οπότε με τη θραύση καταστρέφονται. Τα άτομα με αναστροφή έχουν μειωμένη γονιμότητα διότι δίνουν και αβιώσιμους γαμέτες. Οι αναστροφές αναλόγως με το μέγεθός τους, είναι δυνατό να διαγνωστούν από τη διαζώνωση του καρυότυπου.

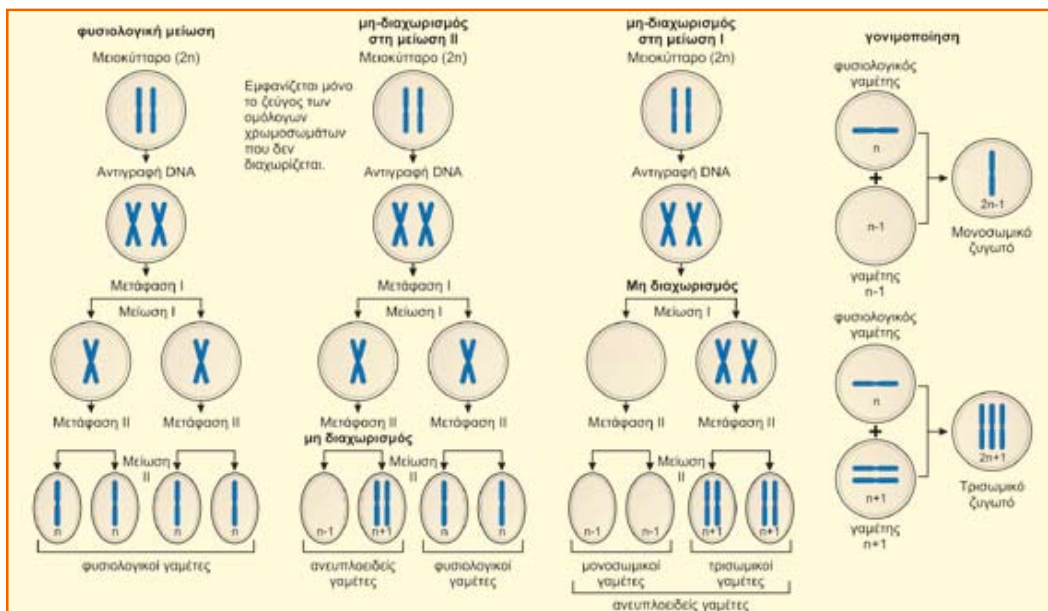


Εικ. 6.6: Αναστροφή. Μηχανισμός δημιουργίας.

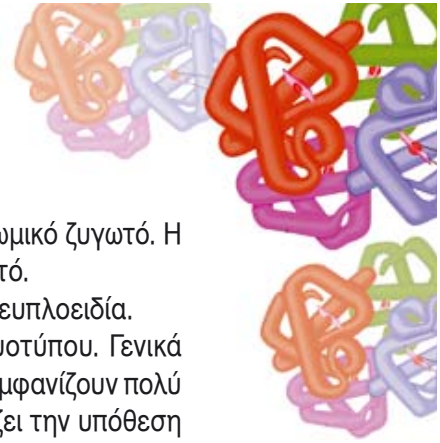
ΑΝΕΥΠΛΟΕΙΔΙΑ: Τύπος αριθμητικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Στην ανευπλοειδία ο αριθμός των χρωμοσωμάτων ενός οργανισμού δεν είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του απλοειδούς αριθμού των χρωμοσωμάτων του (n).

Τα ανευπλοειδή άτομα, συνήθως εμφανίζουν αριθμό χρωμοσωμάτων ελαττωμένο κατά ένα (μονοσωμία $2n-1$) ή αυξημένο κατά ένα (τρισωμία $2n+1$) του φυσιολογικού διπλοειδούς αριθμού των χρωμοσωμάτων του ($2n$).

Τα ανευπλοειδή άτομα προκύπτουν συνήθως εξαιτίας μη-διαχωρισμού των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά την 1^η μειωτική διαίρεση ή μη-διαχωρισμού των αδελφών χρωματίδων κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση, οπότε δημιουργούνται γαμέτες $n-1$ και $n+1$.



Εικ. 6.7: Ανευπλοειδία. Μηχανισμός δημιουργίας ανευπλοειδών γαμετών.



Η σύντηξη ενός n-1 γαμέτη με ένα φυσιολογικό γαμέτη (n) δίνει μονοσωμικό ζυγωτό. Η σύντηξη ενός n+1 γαμέτη με φυσιολογικό γαμέτη δίνει τρισωμικό ζυγωτό.

Στον άνθρωπο το 70% των χρωμοσωμικών ανωμαλιών οφείλονται σε ανευπλοειδία. Οι ανευπλοειδίες μπορούν να διαγνωσθούν εύκολα με εξέταση καρυοτύπου. Γενικά πάντως οι ανευπλοειδίες και ιδιαίτερα στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα εμφανίζουν πολύ υψηλά ποσοστά προγεννητικής θνησιμότητας, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι η φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη απαιτεί το ακριβές διπλοειδές γονιδίωμα.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Ένας τύπος γονιδιακής μετάλλαξης που συνιστάται στην αλλαγή ενός συνήθως ζεύγους νουκλεοτιδίων από ένα άλλο σε ένα γονίδιο.

Η μετάλλαξη αυτή ανάλογα με το μέρος του γονιδίου στο οποίο συμβαίνει μπορεί να μην έχει καμία απολύτως επίπτωση στο φαινότυπο έως και να έχει πολύ σοβαρές επιδράσεις, συνήθως αρνητικές π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία και πολύ σπάνια θετικές, οδηγώντας σε μία βελτιωμένη πρωτεΐνη. Οι αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων οδηγούν συνήθως σε γονίδια με **λανθασμένο νόημα** (καθώς είναι δυνατόν η αντικατάσταση να οδηγήσει στην αλλαγή ενός αμινοξέος στο πεπτίδιο) ή οδηγούν σε γονίδια **χωρίς νόημα** όταν η αντικατάσταση οδηγήσει σε πρόωρο κωδικόνιο λήξης (βλέπε μεθοδολογία για τη λύση των ασκήσεων).

Οι αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων σε επίπεδο DNA διακρίνονται:

- α)** Σε αντικατάσταση πουρίνης από πουρίνη π.χ. A από G ή αντίστροφα και πυριμιδίνης από πυριμιδίνη π.χ. T από C ή αντίστροφα. Και
- β)** Σε αντικατάσταση πουρίνης από πυριμιδίνη π.χ. G από T ή αντίστροφα πυριμιδίνης από πουρίνη π.χ. C από A ή αντίστροφα.

Στη δεύτερη περίπτωση οι μεταλλάξεις είναι συνήθως πιο δραστικές, διότι από χημικής απόψεως μία πουρίνη μοιάζει περισσότερο με μία πουρίνη και μία πυριμιδίνη με μία πυριμιδίνη, αλλά και εξαιτίας του εκφυλισμού του γενετικού κώδικα. π.χ. ${}^5\text{TTT}_3 \rightarrow \text{Phe}$ και ${}^5\text{TTC}_3 \rightarrow \text{Leu}$.



Εικ. 6.8: Αντικατάσταση. Επιπτώσεις στο πεπτίδιο.



ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ: Είναι η διαδικασία απομάκρυνσης του πλεονάζοντος σιδήρου από τον οργανισμό ασθενών που υφίσταται μεταγγίσεις αίματος, όπως οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία (α-θαλασσαιμία ή β-θαλασσαιμία).

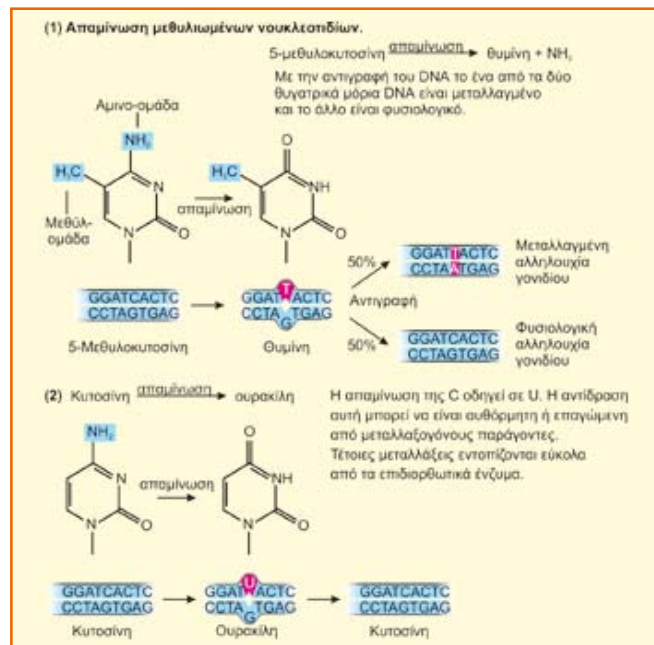
Ο οργανισμός του ανθρώπου δε διαθέτει φυσιολογικό μηχανισμό απομάκρυνσης του πλεονάζοντος σιδήρου ώστε να διατηρεί σταθερή τη συγκέντρωσή του στο σώμα. Έτσι, οι ασθενείς που υπόκεινται σε συνεχείς μεταγγίσεις αίματος, συσσωρεύουν σίδηρο στον οργανισμό τους, τον οποίο δεν μπορούν να αποβάλλουν. Η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο ενέχει σοβαρούς κινδύνους για όλους τους ιστούς και τα όργανα των ασθενών και χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση οδηγεί στο θάνατο. Γι' αυτό σήμερα εφαρμόζεται συστηματικά η αποσιδήρωση με κατάλληλα φάρμακα που δεσμεύουν και απομακρύνουν τον πλεονάζοντα σίδηρο από τον οργανισμό.

ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ: Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπου ο αριθμός των χρωμοσωμάτων διαφέρει του φυσιολογικού. Οι ανωμαλίες αυτές είναι αποτέλεσμα λαθών που συμβαίνουν κατά τη μειωτική διαίρεση, οπότε δημιουργούνται γαμέτες με λανθασμένο αριθμό χρωμοσωμάτων. Όταν οι γαμέτες αυτοί συντηχθούν με φυσιολογικούς γαμέτες οδηγούν στη δημιουργία ζυγωτού με λανθασμένη ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο συνήθως οδηγεί σε έμβρυο που αποβάλλεται ή επιζεί μέχρι τη γέννηση, εμφανίζοντας ωστόσο συνήθως σοβαρά προβλήματα. Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι οι ανευπλοειδίες (βλέπε αντίστοιχο όρο).

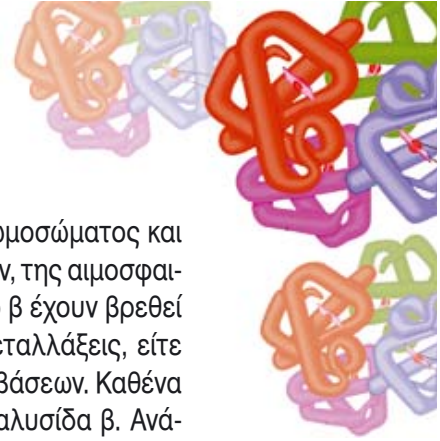
ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ (ΑΥΘΟΡΜΗΤΕΣ) ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ: Είναι μόνιμες αλλαγές στο γενετικό υλικό που εμφανίζονται απρόσμενα και συμβαίνουν χωρίς εξωκυτταρική ή εξωσωματική επίδραση, δηλαδή κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Τέτοιες μεταλλάξεις συμβαίνουν με χαμηλή συχνότητα.

Μία αυτόματη μετάλλαξη μπορεί να προκύψει με διάφορους τρόπους:

- Συχνά η κυτοσίνη είναι μεθυλιωμένη. Η βάση αυτή εάν υποστεί απαμίνωση οδηγεί σε θυμίνη η οποία δεν αναγνωρίζεται ως λάθος από τα επιδιορθωτικά ένζυμα.
- Από χημικές αντιδράσεις που τείνουν να συμβαίνουν αυθόρμητα στο DNA, όπως η αυθόρμητη μετατροπή (απαμίνωση) της C σε U.
- Από λάθος που έγινε και δεν επιδιορθώθηκε κατά την αντιγραφή του DNA.
- Από λάθη που γίνονται κατά τη μείωση και μπορούν να οδηγήσουν σε ανευπλοειδίες και δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.



Εικ. 6.9: Αυτόματη (αυθόρμητη) Μετάλλαξη. Μηχανισμός δημιουργίας.



β-ΓΟΝΙΔΙΟ: Είναι το γονίδιο που εδράζεται σε γενετικό τόπο του 11^{ου} χρωμοσώματος και ελέγχει τη σύνθεση των φυσιολογικών αλυσίδων β, μήκους 146 αμινοξέων, της αιμοσφαιρίνης Α. Το γονίδιο β περιέχει τρία εξώνια και δύο εσώνια. Για το γονίδιο β έχουν βρεθεί περισσότερα από 300 αλληλόμορφα που οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις, είτε αντικαταστάσεις ζευγών βάσεων είτε προσθήκες είτε ελλείψεις ζευγών βάσεων. Καθένα από αυτά τα αλληλόμορφα οδηγεί σε μη-φυσιολογική πολυπεπτιδική αλυσίδα β. Ανάλογα με το κατά πόσο επηρεάζεται η λειτουργικότητα της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας που κωδικοποιείται από καθένα από αυτά τα αλληλόμορφα, εμφανίζεται από ήπια έως πολύ βαριάς μορφής αναιμία στο άτομο που είναι ομόζυγο για αυτό.

β^s-ΓΟΝΙΔΙΟ: Όταν το β γονίδιο που κωδικοποιεί για τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες β της αιμοσφαιρίνης Α, υποστεί μία μετάλλαξη και συγκεκριμένα μία αντικατάσταση της νουκλεοτιδικής βάσης Τ σε Α στην κωδική αλυσίδα του 6^{ου} κωδικονίου του πρώτου εξωνίου, ονομάζεται γονίδιο β^s. Το γονίδιο β^s κωδικοποιεί για τη μεταλλαγμένη β^s πολυπεπτιδική αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης, που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη S (HbS). Οι β^s πολυπεπτιδικές αλυσίδες διαφέρουν από τις φυσιολογικές β μόνο στο 6^ο αμινοξύ, όπου αυτές έχουν βαλίνη αντί για το γλουταμινικό οξύ των φυσιολογικών αλυσίδων β. Η αλλαγή αυτή στη β-αλυσίδα, αρκεί ώστε αυτή να μην μπορεί να έχει την κατάλληλη τριτοταγή δομή, με αποτέλεσμα τα ερυθρά αιμοσφαίρια να εμφανίζουν δρεπανοειδές σχήμα.

β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ: Πρόκειται για αιμοσφαιρινοπάθεια που οφείλεται σε ελαττωμένη ή ελαττωματική σύνθεση των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης Α (HbA).

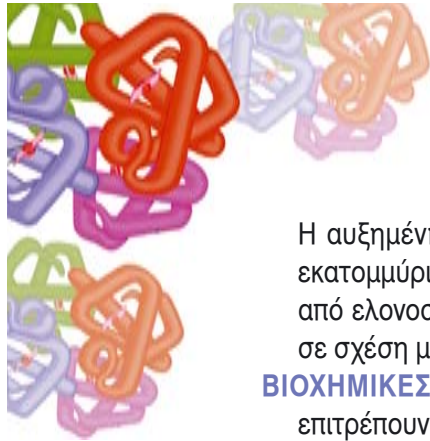
Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας.

Η β-θαλασσαιμία οφείλεται στο γεγονός ότι το γονίδιο β που κωδικοποιεί για τις β-πολυπεπτιδικές αλυσίδες έχει υποστεί μεταλλάξεις που δεν επιτρέπουν τη φυσιολογική σύνθεση ή τη φυσιολογική επεξεργασία του mRNA.

Έχει υπολογιστεί ότι κάθε χρόνο γεννιούνται 300.000-400.000 βρέφη που είναι ομόζυγα για τη β-θαλασσαιμία. Ειδικότερα στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 3.500 ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή β-θαλασσαιμία.

Στα ομόζυγα άτομα για τη β-θαλασσαιμία, καθώς δεν παράγονται αρκετές β-πολυπεπτιδικές αλυσίδες, παρατηρείται υπερ-συγκέντρωση α-αλυσίδων, οι οποίες καθιζάνουν μέσα στα πρόδρομα ερυθρά αιμοσφαίρια στον ερυθρό μυελό των οστών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των πρόδρομων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τελικά μόνο το 15-30% των πρόδρομων ερυθρών αιμοσφαιρίων ωριμάζει και μπαίνει στην κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο, ακόμη και αυτά έχουν πολύ μικρό χρόνο ζωής (φυσιολογικά τα ώριμα ερυθροκύτταρα ζουν για περίπου 120 ημέρες) συμβάλλοντας σε σοβαρή αναιμία. Ο οργανισμός του ασθενούς προκειμένου να ανταπεξέλθει στη σοβαρή αναιμία αυξάνει 10-20 φορές τον ερυθρό μυελό των οστών που αποτελεί το κέντρο της αιμοποίησης. Παράλληλα διογκώνεται το ήπαρ και ο σπλήνας και αυξάνεται η απορρόφηση σιδήρου, η οποία οδηγεί τελικά στο θάνατο.

Η θεραπεία της β-θαλασσαιμίας τα τελευταία 30 χρόνια συνίσταται στις τακτικές μεταγίσεις αίματος και την αποσιδήρωση. Εάν βρεθεί κατάλληλος δότης τότε είναι δυνατή και η ριζική θεραπεία της ασθένειας με μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σήμερα δε, γίνονται προσπάθειες για τη γονιδιακή θεραπεία της νόσου (βλέπε κεφ. 8).



Η αυξημένη παρουσία των ετερόζυγων ατόμων για τη β-θαλασσαιμία (περίπου 150 εκατομμύρια) στις περιοχές της Γης όπου υπήρχε ή ακόμα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος από ελονοσία, υποδηλώνει το πλεονέκτημα της επιβίωσής τους έναντι της ελονοσίας, σε σχέση με τους φυσιολογικούς (βλέπε και όρο *Ελονοσία*).

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ: Είναι κατάλληλες εργαστηριακές μέθοδοι που επιτρέπουν τον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό πρωτεϊνών (π.χ. ενζύμων) ή άλλων ουσιών των κυττάρων και των υγρών του σώματος, που σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες. Για παράδειγμα βιοχημική μέθοδος, είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός της αιμοσφαιρίνης HbA₂ σε άτομο που είναι ετερόζυγο για β-θαλασσαιμία. Οι βιοχημικές αναλύσεις απαιτούν εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό και κατάλληλα εξοπλισμένο βιοχημικό εργαστήριο.

ΓΑΜΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ: Είναι η μετάλλαξη που λαμβάνει χώρα στους γαμέτες ή στα μειοκύτταρα από τα οποία τελικά θα σχηματιστούν οι γαμέτες. Εφόσον ο μεταλλαγμένος γαμέτης συντηχθεί με φυσιολογικό γαμέτη του αντίθετου φύλου του ίδιου είδους, τότε το ζυγωτό που θα προκύψει θα φέρει τη μετάλλαξη. Συνεπώς οι γαμετικές μεταλλάξεις μεταβιβάζονται στις επόμενες γενεές.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ: Είναι οι συμβουλές που λαμβάνουν από ειδικούς επιστήμονες, τα μεμονωμένα άτομα, ζευγάρια και οικογένειες σχετικά με την πιθανότητα που έχουν να αποκτήσουν απογόνους που θα νοσούν από κάποια γενετική νόσο. Οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες για τους ενδιαφερόμενους γιατί τους βοηθούν στη λήψη αποφάσεων, κυρίως για τη διακοπή ή μη της κύησης. Αν και γενετική καθοδήγηση μπορεί να ζητήσουν όλοι οι υποψήφιοι γονείς, ορισμένες ομάδες ατόμων είναι απαραίτητο να το κάνουν. Αυτές είναι:

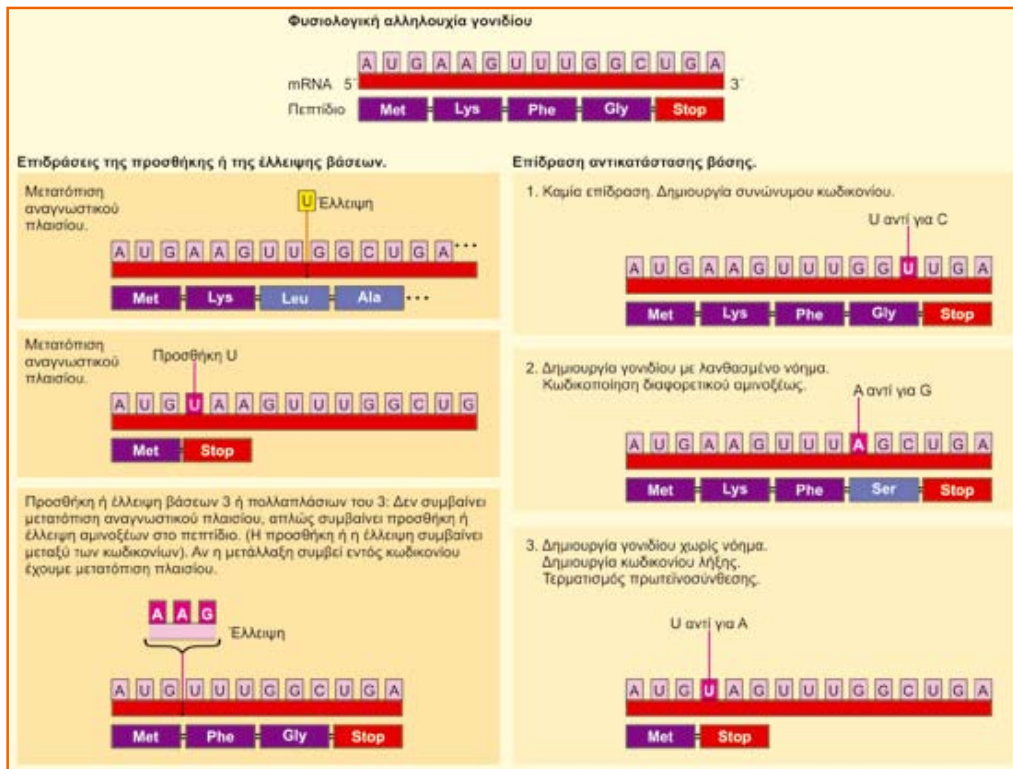
- Άτομα-φορείς γενετικών νόσων.
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό γενετικών νόσων.
- Γυναίκες άνω των 35 ετών.
- Γυναίκες με πολλαπλές αποβολές.

Οι ειδικοί επιστήμονες συμβουλεύουν τους ενδιαφερόμενους στηριζόμενοι σε στοιχεία που αφορούν στις γενετικές νόσους και είναι γνωστά για αυτές, όπως ο τρόπος κληρονομιάς τους, η συχνότητα εμφάνισής τους, οι επιπτώσεις τους και οι πιθανοί τρόποι θεραπείας (βλέπε *ένθετο, Γενετική καθοδήγηση-διάγνωση και πρόληψη*).

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ: Κάθε περιορισμένης έκτασης αλλαγή στην αλληλουχία ή το πλήθος των ζευγών των νουκλεοτιδίων ενός γονιδίου. Η αλλαγή στην αλληλουχία πραγματοποιείται με την **αντικατάσταση** ενός ζεύγους ή μικρού αριθμού ζευγών νουκλεοτιδίων του γονιδίου από ζεύγη νουκλεοτιδίων διαφορετικά των φυσιολογικών.

Η αλλαγή στο πλήθος των ζευγών των νουκλεοτιδίων ενός γονιδίου πραγματοποιείται με την **προσθήκη** ή την **έλλειψη** ενός ή μικρού αριθμού ζευγών βάσεων του γονιδίου. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις είναι η αιτία δημιουργίας των διαφορετικών αλληλομόρφων ενός γονιδίου. Συνήθως ένα επικρατές αλληλόμορφο μετατρέπεται σε υπολειπόμενο.

Οι μεταλλάξεις αυτές δημιουργούνται είτε αυτόματα π.χ. από λάθος κατά την αντιγραφή ή την επιδιόρθωση του DNA είτε επάγονται από διάφορους μεταλλαξογόνους παράγοντες όπως π.χ. ακτινοβολίες.

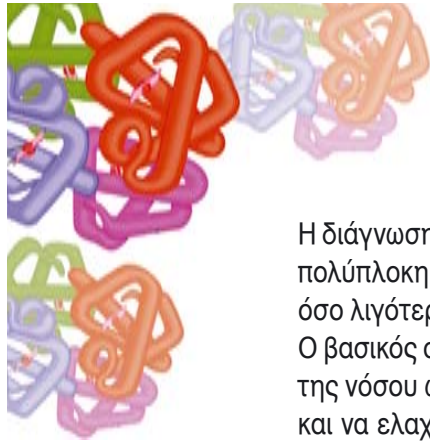


Εικ. 6.10: Γονιδιακή Μετάλλαξη.

Πολλές φορές οι γονιδιακές μεταλλάξεις των κυττάρων αναφέρονται μόνο σε επίπεδο κωδικής αλυσίδας του γονιδίου, μιας και αυτή είναι που φέρει τη γενετική οδηγία. Υπονοείται όμως ότι αυτές ουσιαστικά αναφέρονται σε ζεύγος βάσεων στο δίκλωνο γονίδιο. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις αφορούν μικρό αριθμό ζευγών βάσεων και δεν επηρεάζουν σημαντικά ή καθόλου τη δομή των χρωμοσωμάτων. Συνεπώς, οι γονιδιακές μεταλλάξεις δεν μπορούν να γίνουν ορατές στον καρυότυπο. Ο εντοπισμός των γονιδιακών μεταλλάξεων είναι εφικτός με γενετική ανάλυση (διασταυρώσεις) ή με μοριακές τεχνικές και μεθόδους όπως π.χ η μέθοδος PCR, η τεχνική της πέψης με περιοριστικά ένζυμα και η υβριδοποίηση. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις είναι δυνατό να μην έχουν καμία επίπτωση στο φαινότυπο είτε να τον επηρεάσουν δραστικά (βλέπε ένθετο, *Μεταλλάξεις*).

Οι προσθήκες, οι ελλείψεις ή οι αντικαταστάσεις είναι δυνατό να συμβούν σε οποιοδήποτε σημείο του γονιδιώματος ανεξαρτήτως αν είναι ή όχι γονίδιο. Όμως οι μεταλλάξεις αυτές, εκτός των ορίων ενός γονιδίου ή και του υποκινητή του, θεωρητικά δεν έχουν επιπτώσεις εκτός και αν δημιουργούν καινούρια γονίδια που εκφράζονται.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ: Η διαγνωστική των γενετικών ασθενειών, έχει ως αντικείμενο τις αρχές και τις μεθόδους προσδιορισμού των αιτιών των γενετικών ασθενειών με βάση τις γνώσεις που έχουμε αποκτήσει σε μοριακό επίπεδο για τους μηχανισμούς που τις δημιουργούν καθώς και με βάση τα ορατά συμπτώματα και την εξέλιξή τους στον ασθενή και τους φορείς, αλλά και με τη βοήθεια εργαστηριακών μεθόδων και τεχνικών (βλέπε ένθετο, *Διαγνωστικές μέθοδοι γενετικών ασθενειών*).



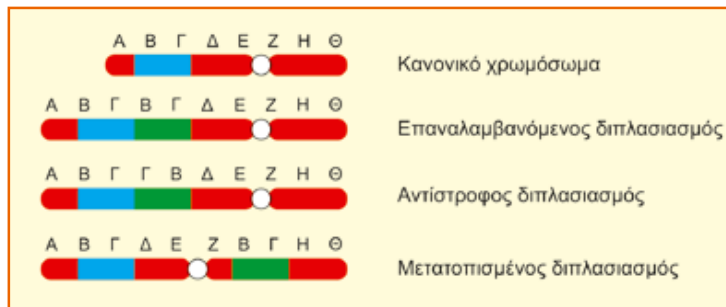
Η διάγνωση μιας γενετικής νόσου ενδέχεται να είναι από απλή και άμεση έως ιδιαίτερος πολύπλοκη και χρονοβόρα. Τόσο πιο δύσκολη γίνεται η διάγνωση μιας γενετικής νόσου όσο λιγότερη γνώση διαθέτουμε γι' αυτήν.

Ο βασικός στόχος της διάγνωσης είναι ο έγκαιρος, έγκυρος και ακριβής προσδιορισμός της νόσου ώστε να εφαρμοστεί το ταχύτερο δυνατόν η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές της ασθένειας. Στην περίπτωση εμβρύων μέσω του προγεννητικού ελέγχου, δίνεται και η δυνατότητα διακοπής της κύησης. Ακόμη ο εντοπισμός των φορέων της νόσου επιτρέπει τον υπολογισμό των πιθανοτήτων απόκτησης απογόνων με τη συγκεκριμένη νόσο.

Η διάγνωση των γενετικών νόσων:

- Διακρίνεται σε κλινική και εργαστηριακή ανάλογα με το χώρο που πραγματοποιείται.
- Εξασφαλίζεται με τη σωστή γνώση για τη συμπτωματολογία, την εξέλιξη της ασθένειας και το μοριακό της υπόβαθρο, αν αυτό είναι γνωστό.
- Στηρίζεται στη σωστή εφαρμογή των κατάλληλων τεχνικών και μεθόδων (καρυότυπος, βιοχημικές αναλύσεις, μοριακές μέθοδοι, υβριδοποίηση, χρήση περιοριστικών ενζύμων).

ΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ: Τύπος δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Στον διπλασιασμό δημιουργείται ένα ή περισσότερα επιπλέον αντίγραφα μίας ορισμένης χρωμοσωμικής περιοχής στο χρωμόσωμα.

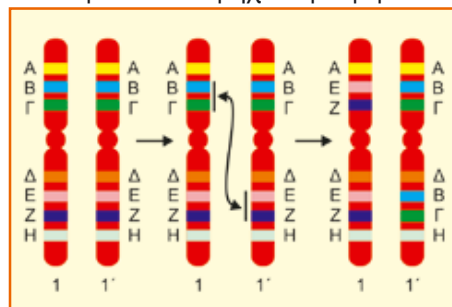


Εικ. 6.11α: Διάφοροι τύποι των διπλασιασμών.

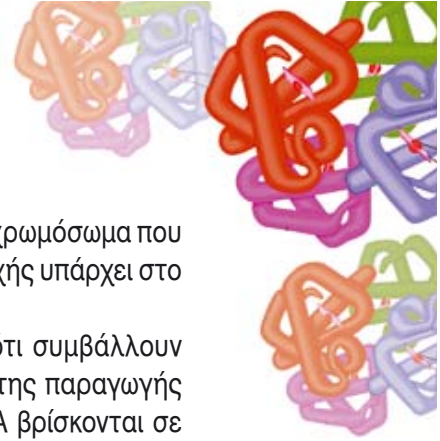
Οι διπλασιασμένες περιοχές μπορεί να είναι γειτονικές (συνεχόμενες) με την ίδια φορά ή γειτονικές με αντίθετη φορά ή τέλος μπορεί να μην είναι γειτονικές.

Οι διπλασιασμοί είναι αποτέλεσμα λάθους κατά τη μείωση ή αποτέλεσμα επίδρασης μεταλλαξογόνων παραγόντων. Ένας πιθανός μηχανισμός δημιουργίας διπλασιασμού και έλλειψης ταυτόχρονα είναι ο εξής: Σε δύο ομόλογα χρωμοσώματα δημιουργούνται θραύσεις σε διαφορετικά σημεία και τα θραύσματα επανενώνονται στα χρωμοσώματα αλλά το κάθε θραύσμα ενώνεται με διαφορετικό χρωμόσωμα, από αυτό από το οποίο προήλθε. Έτσι καθένα από τα δύο χρωμοσώματα που προκύπτει με αυτό το μηχανισμό φέρει ένα διπλασιασμένο τμήμα και μια έλλειψη.

Οι διπλοποιήσεις προκαλούν συνήθως φαινοτυπικές ανωμαλίες καθώς αυξάνουν ανισόρροπα την ποσότητα του γενετικού υλικού, αλλά είναι δυνατό να έχουν και θετικές επιδράσεις, όπως στην περίπτωση των γονιδίων α των αιμοσφαιρινών. Συνήθως τα άτομα με διπλασιασμό είναι ετερόζυγα γι' αυτόν, δηλαδή φέρουν στο γονιδιώμά τους τρία αντίγραφα για την περιοχή που



Εικ. 6.11β: Διπλασιασμός. Μηχανισμός δημιουργίας.

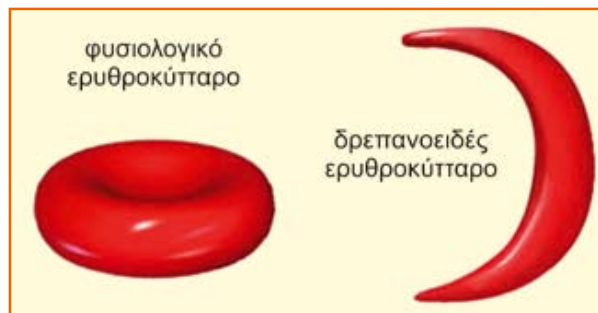


έχει υποστεί διπλασιασμό, δύο αντίγραφα της περιοχής υπάρχουν στο χρωμόσωμα που έχει υποστεί τον διπλασιασμό και ένα φυσιολογικό αντίγραφο της περιοχής υπάρχει στο ομόλογό του, μη μεταλλαγμένο χρωμόσωμα.

Οι διπλασιασμοί είναι ένας σημαντικός μηχανισμός της εξέλιξης, διότι συμβάλλουν στην αύξηση του γονιδιώματος των κυττάρων αλλά και στην αύξηση της παραγωγής ενός γονιδιακού προϊόντος (π.χ. τα γονίδια που κωδικοποιούν για rRNA βρίσκονται σε πολύ περισσότερα από δύο αντίγραφα σε όλους σχεδόν τους οργανισμούς, τα οποία προήλθαν από διπλασιασμούς).

Ακόμη, οι διπλασιασμοί συμβάλλουν στη δημιουργία νέων πιθανών ωφέλιμων γονιδίων, διότι επιτρέπουν τη διαιώνιση μίας μετάλλαξης που μπορεί να συμβεί μέσα σε ένα αντίγραφο ενός γονιδίου που βρίσκεται εντός της χρωμοσωμικής περιοχής που έχει διπλασιαστεί. Αυτό είναι δυνατό διότι, η βασική λειτουργία του γονιδίου καλύπτεται από το άλλο αντίγραφο του. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργήθηκαν τα γονίδια των αλυσίδων α, β, γ και δ των αιμοσφαιρινών.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΔΡΕΠΑΝΩΣΗΣ: Τεχνική διάγνωσης της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Η δοκιμασία δρεπάνωσης γίνεται με τη μικροσκοπική παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων υπό συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Εάν το άτομο νοσεί από δρεπανοκυτταρική αναιμία, τότε τα ερυθροκύτταρά του παίρνουν το χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα, αντί του φυσιολογικού σχήματός τους που έχει τη μορφή αμφίκιλλου δίσκου.



Εικ. 6.12: Δοκιμασία δρεπάνωσης.

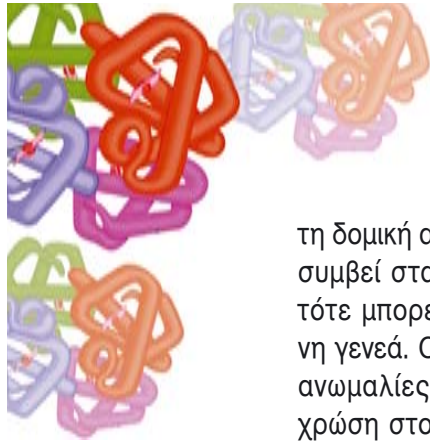
ΔΟΜΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ: Αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων. Μπορεί να αφορούν μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος.

Πολλές δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες οδηγούν σε δραστικές επιπτώσεις στο φαινότυπο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μεταβάλουν τον αριθμό και τη θέση των γονιδίων και επιπλέον επειδή είναι δυνατόν κατά τη δημιουργία τους να καταστραφεί κάποιο ή κάποια σημαντικά γονίδια.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες περιορισμένης έκτασης που δεν περιλαμβάνουν γονίδια, θεωρητικά δεν έχουν επιπτώσεις εφόσον δεν οδηγούν στη δημιουργία νέων γονιδίων ή δε διαταράσσουν τη σύναψη των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση.

Οι ανωμαλίες αυτές μπορούν να συμβούν *de novo* (εκ νέου) σε ένα κύτταρο οποιουδήποτε ιστού, καθώς δημιουργούνται είτε αυθόρμητα στο κύτταρο είτε επάγονται μετά από τη δράση μεταλλαξογόνων παραγόντων.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες συμβαίνουν όταν λάβει χώρα κάποια θραύση στα χρωμοσώματα και επακολουθήσει απώλεια μέρους ή/και επανένωση των θραυσμάτων. Έτσι θα προκύψει ένα κύτταρο που θα περιέχει μία φυσιολογική χρωμοσωμική σειρά και μία σειρά χρωμοσωμάτων που θα φέρει τη δομική ανωμαλία (ετερόζυγο κύτταρο για



τη δομική ανωμαλία). Εάν η δομική ανωμαλία συμβεί στα μειοκύτταρα ή στους γαμέτες, τότε μπορεί να μεταβιβάζεται στην επόμενη γενεά. Ορισμένες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες ($>3-5 \times 10^6$ ζ.β.) εντοπίζονται με χρώση στον καρυότυπο ενώ κάποιες άλλες ($<3-5 \times 10^6$ ζ.β.) εντοπίζονται μόνο με μοριακές μεθόδους ή γενετική ανάλυση.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι:

- Έλλειψη (βλέπε αντίστοιχο όρο).
- Διπλασιασμός (βλέπε αντίστοιχο όρο).
- Μετατόπιση (βλέπε αντίστοιχο όρο).
- Αμοιβαία μετατόπιση (βλέπε αντίστοιχο όρο).
- Αναστροφή (βλέπε αντίστοιχο όρο).

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: Είναι μία γενετική νόσος που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο. Η ασθένεια οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη (αντικατάσταση

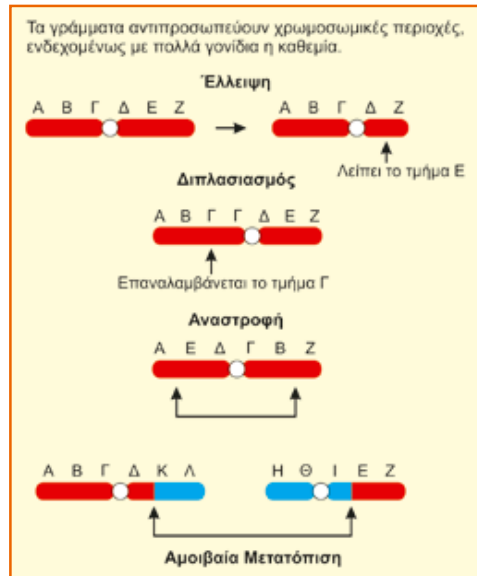
βάσης) στο 6^ο κωδικόνιο του γονιδίου που κωδικοποιεί τις β-αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης A. Τα άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία παράγουν έτσι μία μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη, την αιμοσφαιρίνη S (HbS). Η αιμοσφαιρίνη αυτή διαφέρει από τη φυσιολογική A μόνο σε ένα αμινοξύ. Στις β^s-αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης S το 6^ο αμινοξύ είναι βαλίνη (ένα υδρόφοβο αμινοξύ) ενώ στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A, στην αντίστοιχη θέση, υπάρχει γλουταμινικό οξύ (ένα αρνητικά φορτισμένο αμινοξύ). Αυτή η αντικατάσταση έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της στερεοδιάταξης του μορίου της αιμοσφαιρίνης S στο χώρο, με συνέπεια τα μόριά της να έχουν πολύ χαμηλή διαλυτότητα απουσία οξυγόνου και να συνδέονται μεταξύ τους ώστε να καθιζάνουν με τη μορφή ινώδους ιζήματος. Όταν η φορτισμένη με οξυγόνο HbS αποδώσει το οξυγόνο της, τα επιμέρους μόρια των αφόρτιστων HbS προσδένονται μεταξύ τους. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας των ιδιοτήτων που έχει η πλευρική ομάδα της βαλίνης. Τα συσσωματώματα των HbS μορίων, μεταβάλλουν ριζικά το σχήμα του ερυθρού αιμοσφαιρίου με αποτέλεσμα το φαινόμενο της δρεπάνωσης, από το οποίο παίρνει το όνομά της και η νόσος.

Τα δρεπανοκύτταρα έχουν μικρότερο χρόνο ζωής από τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια και παρεμποδίζουν την κυκλοφορία του αίματος καθώς δεν μπορούν να διαπεράσουν τα τριχοειδή αγγεία.

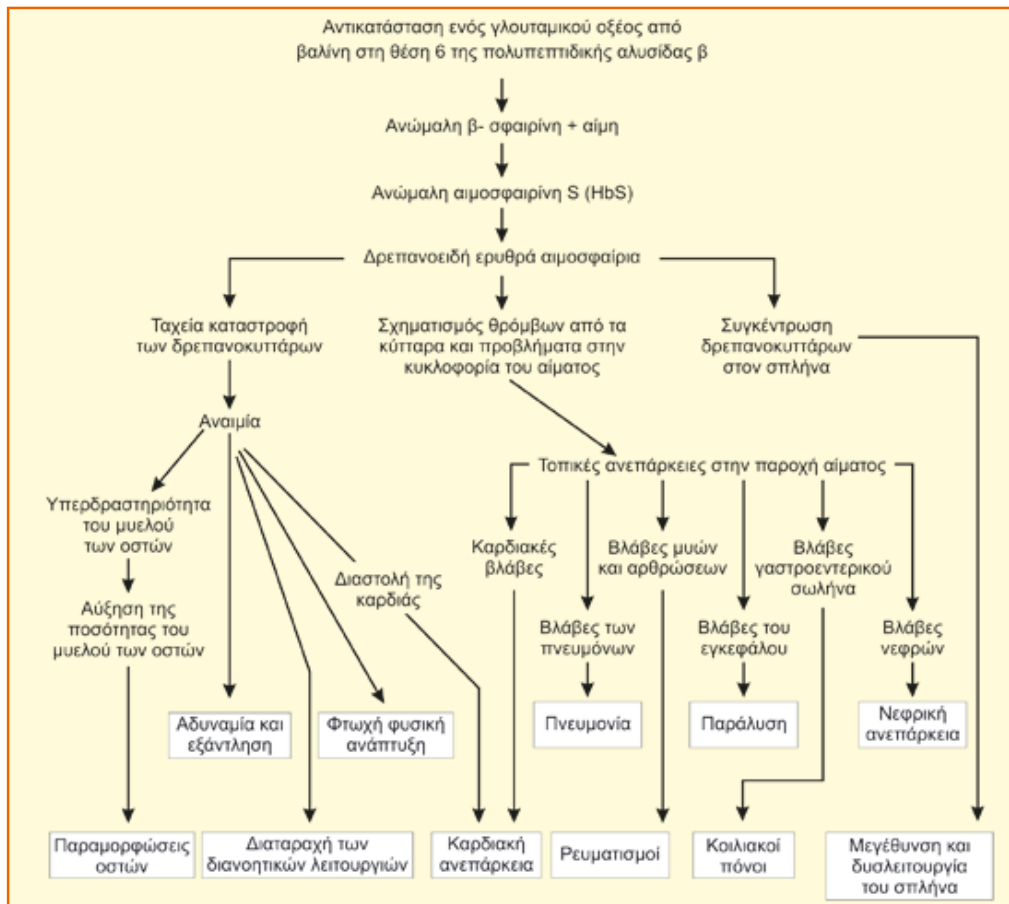
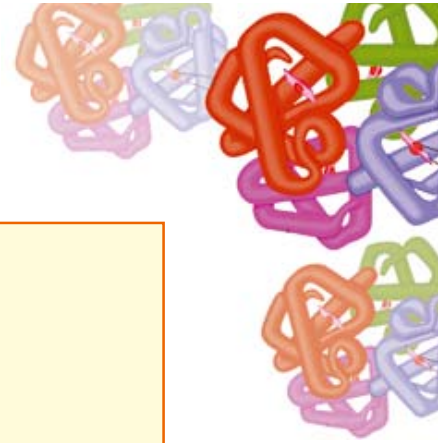
Στο παρελθόν η ασθένεια ήταν κατά κανόνα θανατηφόρος, συνήθως πριν τα τριάντα χρόνια, εξαιτίας νεφρικής ανεπάρκειας, καρδιακής ανεπάρκειας κ.ά. (βλέπε εικόνα 6.14α).

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο β^s, παράγουν μόνο HbS και περίπου το 50% των ερυθροκυττάρων τους είναι δρεπανοειδή.

Οι ομόζυγοι για το φυσιολογικό γονίδιο β παράγουν μόνο HbA και διαθέτουν μόνο φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Τέλος, οι ετερόζυγοι για το γονίδιο β^s έχουν και τα δύο είδη αιμοσφαιρινών S και A, στις ίδιες περίπου ποσότητες και συνήθως μόνο το 1% των ερυθρών



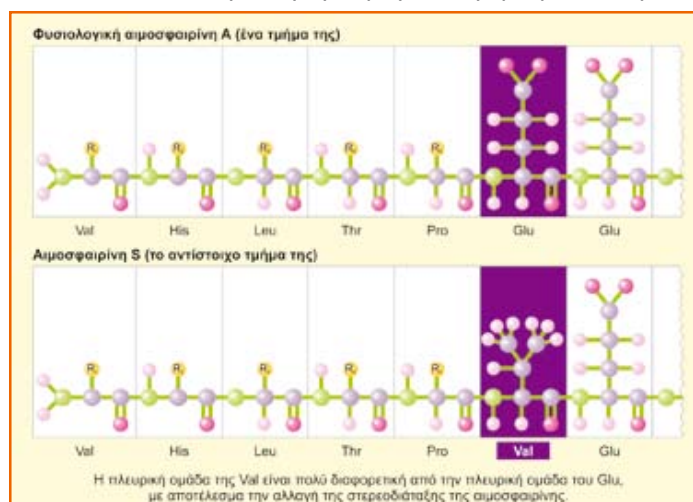
Εικ. 6.13: Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.



Εικ. 6.14α: Οι επιπτώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας στον ανθρώπινο οργανισμό.

αιμοσφαιρίων τους είναι δρεπανοκύτταρα, γι' αυτό και τα άτομα αυτά είναι και συνήθως ασυμπτωματικά ως προς την ασθένεια. Η έντονη άσκηση σε μεγάλο υψόμετρο, τα αεροπορικά ταξίδια και η αναισθησία ενέχουν κινδύνους για τους φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Η γεωγραφική κατανομή των ετερόζυγων ατόμων για την ασθένεια είναι όμοια με αυτή της β-θαλασσαιμίας, αφού και οι ετερόζυγοι της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας εμφανίζουν πλεονεκτήματα επιβίωσης έναντι της ελονοσίας.



Εικ. 6.14β: Σύγκριση των αιμοσφαιρινών A και S σε επίπεδο αμινοξέων.



Για τη διάγνωση της ασθένειας σήμερα εφαρμόζονται πολλές βιοχημικές και μοριακές τεχνικές. Η θεραπεία της δρεπανοκυταρικής αναιμίας είναι ανάλογη με αυτή της β-θαλασσαιμίας (βλέπε αντίστοιχο όρο).

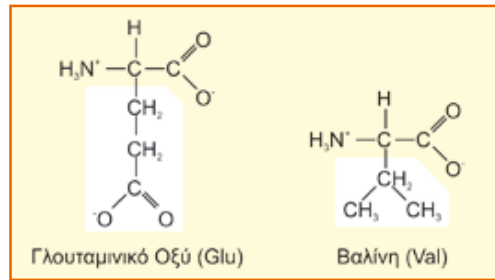
ΔΡΕΠΑΝΩΣΗ: Το φαινόμενο που παρατηρείται στο σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, για τα άτομα που διαθέτουν τη μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη S.

Η δοκιμασία δρεπάνωσης αποτελεί διαγνωστική τεχνική για τον εντοπισμό των ατόμων που παράγουν HbS (βλέπε αντίστοιχο όρο).

ΕΛΛΕΙΨΗ: Τύπος μετάλλαξης που συνίσταται στην απώλεια αλληλουχιών DNA από ένα συνήθως χρωμόσωμα.

Η έλλειψη μπορεί να περιλαμβάνει ένα μόνο ή περισσότερα ζεύγη νουκλεοτιδίων, νουκλεοτίδια από ένα γονίδιο (γονιδιακή μετάλλαξη) ή μεγαλύτερο μέρος ενός χρωμοσώματος στο οποίο εδράζονται ένα ή πολλά γονίδια (δομική χρωμοσωμική ανωμαλία).

Γονιδιακή μετάλλαξη: Είναι η απώλεια ενός συνήθως ή περισσότερων ζευγών νουκλεοτιδίων από ένα γονίδιο. Οι ελλείψεις αυτές συνήθως έχουν πολύ σοβαρές επιπτώσεις διότι διαταράσσουν το πλαίσιο ανάγνωσης. Πιο συγκεκριμένα, όταν αφαιρεθεί ένα ζεύγος νουκλεοτιδίων ή ένας αριθμός συνεχόμενων ζευγών νουκλεοτιδίων που είναι μη ακέραιο πολλαπλάσιο του τρία, τότε όλα τα νουκλεοτίδια από το σημείο της έλλειψης και προς το 3' άκρο του γονιδίου θα ομαδοποιηθούν σε διαφορετικά κωδικόνια. Αυτό συμβαίνει αφού ο γενετικός κώδικας είναι κώδικας τριπλέτας, μη επικαλυπτόμενος και συνεχής. Έτσι, κατά τη μετάφραση του μεταλλαγμένου, λόγω της έλλειψης, mRNA θα παραχθεί μια εντελώς διαφορετική πρωτεΐνη από το σημείο της έλλειψης και μετά. Η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να είναι μερικώς λειτουργική, μη λειτουργική



Εικ. 6.14γ: Σύγκριση πλευρικών ομάδων των αμινοξέων Glu, Val.

Φυσιολογική αλληλουχία γονιδίου

mRNA 5' **AUGAAGUUUGGCUGA** 3'

Πεπτίδιο **Met Lys Phe Gly Stop**

Επιδράσεις της προσθήκης ή της έλλειψης βάσεων.

α. Απομάκρυνση μιας βάσης οδηγεί σε μετατόπιση αναγνωστικού πλαισίου. Γενικότερα η έλλειψη βάσεων με αριθμό διάφορο του τρία ή των πολλαπλάσιών του, οδηγεί σε μετατόπιση πλαισίου, με αποτέλεσμα ένα εντελώς διαφορετικό πεπτίδιο ή τον πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης.

U Έλλειψη

AUGAAGUUUGGCUGA...

Met Lys Leu Ala ...

β. Απομάκρυνση ενός κωδικονίου ή βάσεων που είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του τρία δεν διαταράσσει το αναγνωστικό πλαίσιο και προκύπτει ένα πεπτίδιο με λιγότερα αμινοξέα, εκτός αν αφαιρεθεί το κωδικόνιο λήξης.

AAG

AUGAAGUUUGGCUGA

Met Phe Gly Stop

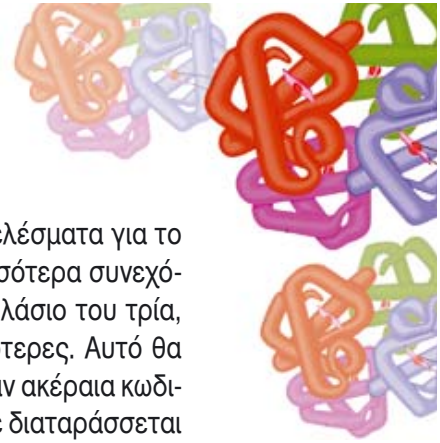
γ. Απομάκρυνση μιας τριπλέτας νουκλεοτιδίων, που δεν συνιστούν κωδικόνιο οδηγεί σε μετατόπιση πλαισίου, για δύο κωδικόνια.

AGU

AUGAAGUUUGGCUGA

Met Ile Gly Stop

Εικ. 6.15: Έλλειψη βάσεων. Γονιδιακή Μετάλλαξη.



ή να εκτελεί μια εντελώς διαφορετική λειτουργία με απρόσμενα αποτελέσματα για το κύτταρο. Στην περίπτωση που αφαιρεθούν από το γονίδιο τρία ή περισσότερα συνεχόμενα ζεύγη νουκλεοτιδίων, σε αριθμό όμως που είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του τρία, τότε πιθανόν οι επιπτώσεις στην παραγόμενη πρωτεΐνη να είναι μικρότερες. Αυτό θα εξαρτηθεί από το αν η τριπλέτα ή οι τριπλέτες που απομακρύνθηκαν ήταν ακέραια κωδικόνια ή όχι. Στην περίπτωση που συνιστούσαν ακέραια κωδικόνια τότε δε διαταράσσεται το αναγνωστικό πλαίσιο και κωδικοποιείται ένα πεπτιδίο με μειωμένο του φυσιολογικού αριθμό αμινοξέων. Εάν όμως η τριπλέτα ή οι τριπλέτες που απομακρύνθηκαν δε συνιστούσαν ακέραια κωδικόνια, τότε έχουμε και πάλι μετατόπιση αναγνωστικού πλαισίου (βλέπε και όρο *Γονιδιακή μετάλλαξη*).

Δομική χρωμοσωμική ανωμαλία: Είναι η απώλεια ενός χρωμοσωμικού τμήματος. Είναι δυνατό να προκληθεί από τη δράση ισχυρής ιονίζουσας ακτινοβολίας, όπως οι ακτίνες Χ και γ, που λόγω της υψηλής τους ενέργειας μπορούν να θραύσουν τα χρωμοσώματα. Μία έλλειψη μπορεί να είναι ακραία (οπότε περιλαμβάνει συνήθως μόνο μία θραύση) ή ενδιάμεση (οπότε περιλαμβάνει δύο θραύσεις του χρωμοσώματος, απομάκρυνση του θραύσματος και επανασυγκόλληση των χρωμοσωμικών τμημάτων). Και οι δύο οδηγούν σε ένα χρωμόσωμα μικρότερο από το φυσιολογικό. Το τμήμα του χρωμοσώματος που απομακρύνεται, εφόσον δεν φέρει κεντρομερίδιο, χάνεται κατά την κυτταρική διαίρεση.

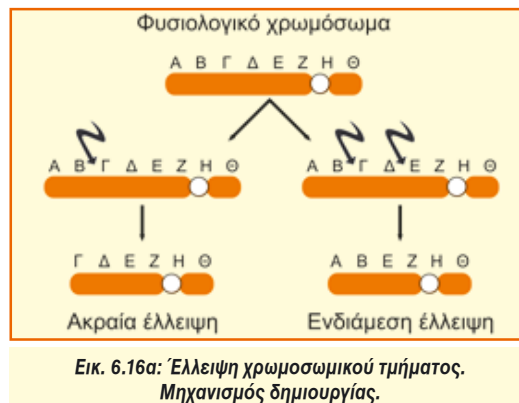
Η επίδραση των ελλείψεων στο φαινότυπο είναι πολύ δραστική. Ομόζυγα άτομα για μία έλλειψη είναι αβιώσιμα, όπως επίσης και πολλά ετερόζυγα άτομα. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι:

- Η έλλειψη διαταράσσει τη γονιδιακή σύσταση του γονιδιώματος.
- Η έλλειψη επικρατών αλληλομόρφων γονιδίων επιτρέπει την έκφραση των υπολειπόμενων παθολογικών ή θνησιγόνων αλληλόμορφων, που εξαιτίας της έλλειψης εκφράζονται φαινοτυπικά.

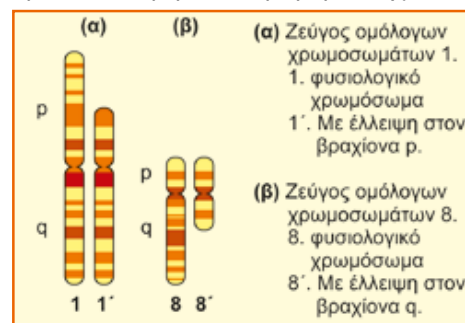
Τα χρωμοσώματα με δομικές ελλείψεις, σε αντίθεση με τα γονίδια που φέρουν νουκλεοτιδικές ελλείψεις, δεν μπορούν να επανέλθουν στη φυσιολογική τους κατάσταση.

Οι δομικές ελλείψεις, όπως και οι διπλασιασμοί χρησιμοποιούνται στη γενετική ανάλυση για τη χαρτογράφηση γονιδίων (βλέπε κεφ. 8).

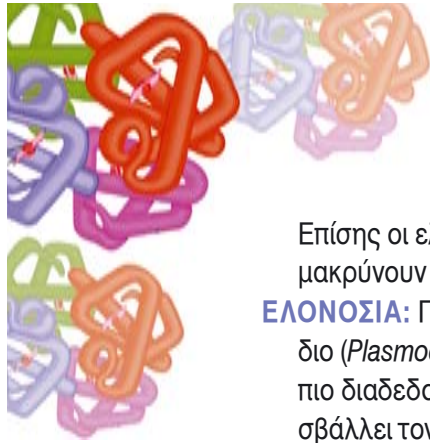
Οι δομικές και γονιδιακές ελλείψεις, είναι η αιτία πολλών γενετικών νόσων όπως το σύνδρομο “φωνή της γάτας”, η μεσογειακή αναιμία (θαλασσαιμία α και β), η κυστική ίνωση κ.ά.



Εικ. 6.16α: Έλλειψη χρωμοσωμικού τμήματος. Μηχανισμός δημιουργίας.



Εικ. 6.16β: Έλλειψη. Δομική χρωμοσωμική ανωμαλία.



Επίσης οι ελλείψεις σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου καθώς αδρανοποιούν ή απομακρύνουν ογκοκατασταλτικά γονίδια (βλέπε αντίστοιχο όρο).

ΕΛΟΝΟΣΙΑ: Πρόκειται για λοιμώδες νόσημα που οφείλεται σε ένα πρωτόζωο, το πλασμώδιο (*Plasmodium* sp.). Υπάρχουν τέσσερα είδη *Plasmodium* που μολύνουν τον άνθρωπο. Το πιο διαδεδομένο είναι το *P. vivax* αλλά το πιο επικίνδυνο είναι το *P. falciparum* διότι προσβάλλει τον εγκέφαλο. Ο άνθρωπος αποτελεί τον κύριο ξενιστή του παράσιτου ανάμεσα σε όλα τα θηλαστικά. Τα θηλυκά κουνούπια του γένους *Anopheles* sp. αποτελούν τον ενδιάμεσο ξενιστή του παρασίτου. Δηλαδή το παράσιτο διανύει ένα μέρος του κύκλου της ζωής του εντός του ανθρώπου και το υπόλοιπο εντός του θηλυκού κουνουπιού, το οποίο όμως δε θανατώνεται από το παράσιτο, και αποτελεί και το φορέα του παράσιτου από άνθρωπο σε άνθρωπο. Ο κύκλος της ζωής του παράσιτου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος. Συνοπτικά, μετά την είσοδό του μέσω του κουνουπιού στο αίμα, το πλασμώδιο κατευθύνεται στο ήπαρ, όπου πολλαπλασιάζεται μέχρι και 40.000 φορές, σε διάστημα δύο εβδομάδων περίπου. Στη συνέχεια τα νέα πλασμώδια μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος όπου προσβάλλουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια στα οποία συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Σε αυτό το στάδιο ο ανθρώπινος οργανισμός ανεβάζει πυρετό συνήθως μεγαλύτερο των 40°C, που πολλές φορές είναι θανατηφόρος. Επιπλέον εμφανίζονται και συμπτώματα αναιμίας λόγω καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

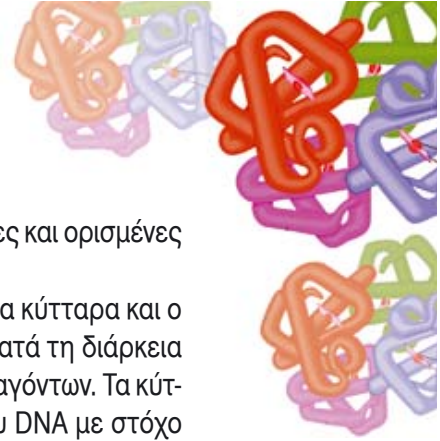
Η ελονοσία ενδημεί στις τροπικές και υποτροπικές περιοχές του πλανήτη, όπου ενδημεί και το κουνούπι-ξενιστής. Σήμερα η ελονοσία είναι ενδημική νόσος σε περισσότερες από 100 χώρες και υπολογίζεται ότι έχουν προσβληθεί πάνω από 100.000.000 άνθρωποι, ενώ κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι πεθαίνουν περίπου 1.000.000, οι περισσότεροι εκ των οποίων είναι παιδιά. Δυστυχώς δεν έχει ακόμα βρεθεί το εμβόλιο κατά της ελονοσίας και παράλληλα το παράσιτο έχει αναπτύξει ανθεκτικότητα στην υπάρχουσα θεραπευτική αγωγή.

Οι ασθενείς και οι φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και της θαλασσαιμίας εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην ελονοσία καθώς το πλασμώδιο δεν μπορεί να πολλαπλασιαστεί στα ερυθροκύτταρά τους. Έτσι, οι φορείς απαντούν σε μεγάλη συχνότητα στις περιοχές που ενδημεί ή ενδημούσε η ελονοσία.

Στις περιοχές αυτές οι άνθρωποι που ήταν ομόζυγοι για κάποια μορφή αναιμίας, συνήθως πεθαίνουν νέοι από την αναιμία. Οι υγιείς ως προς την αναιμία είχαν και έχουν αυξημένη πιθανότητα να πεθάνουν από ελονοσία. Έτσι, οι φορείς της αναιμίας που δεν υποφέρουν από αυτήν και παράλληλα δεν ευνοούν την ανάπτυξη του πλασμωδίου στα κύτταρά τους, έχουν αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης και διαιώνισης συγκριτικά με τους άλλους δύο γονότυπους.

ΕΝΕΡΓΟ ΚΕΝΤΡΟ: Μία μικρή περιοχή του ένζυμου, στην οποία προσδένεται το υπόστρωμα και συνίσταται από τα αμινοξέα που συμμετέχουν απ' ευθείας στην κατάλυση της βιοχημικής αντίδρασης που πραγματοποιεί το ένζυμο.

ΕΠΑΓΩΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ: Ονομάζονται οι μόνιμες αλλαγές στο γενετικό υλικό που προκαλούνται από την έκθεση, πέραν ενός ορίου, στην επίδραση ενός εξωκυτταρικού και εξωσωματικού μεταλλαξογόνου παράγοντα.



Οι μεταλλαξογόνοι παράγοντες μπορούν να είναι διάφορες χημικές ουσίες και ορισμένες ακτινοβολίες (βλέπε αντίστοιχο όρο).

ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ: Τα επιδιορθωτικά ένζυμα υπάρχουν σε όλα τα κύτταρα και ο ρόλος τους είναι η επιδιόρθωση των λαθών που συμβαίνουν στο DNA κατά τη διάρκεια της ζωής του κυττάρου, είτε αυθόρμητα είτε λόγω μεταλλαξογόνων παραγόντων. Τα κύτταρα διαθέτουν πολλούς και διαφορετικούς τρόπους επιδιόρθωσης του DNA με στόχο να ελαχιστοποιήσουν τις μεταλλάξεις και τις επιπτώσεις τους στο κύτταρο. Κύτταρα στα οποία δε λειτουργούν οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί τους εμφανίζουν υψηλότερο ρυθμό μεταλλάξεων. Στον άνθρωπο κάτι τέτοιο σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου (βλέπε και αντίστοιχο όρο σελ. 91, Α' τόμος).

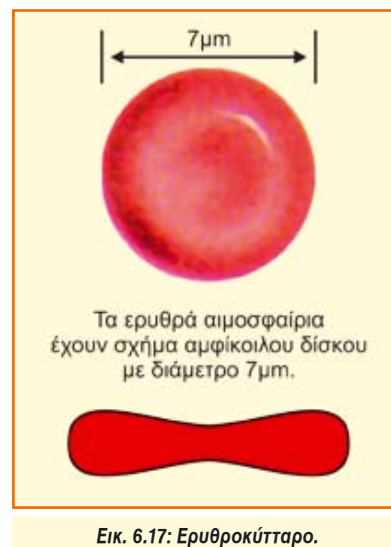
ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΑ): Είναι κύτταρα του αίματος, που έχουν ως ρόλο τη μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς του σώματος και την απομάκρυνση από αυτούς, μέρους του διοξειδίου του άνθρακα. Το ρόλο τους αυτό επιτελούν χάρη στην αιμοσφαιρίνη, η οποία τους προσδίδει και το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα. Κάθε ερυθροκύτταρο περιέχει περίπου 250×10^6 μόρια αιμοσφαιρίνης.

Τα πρόδρομα ερυθροκύτταρα είναι εμπύρνα και βρίσκονται στο μυελό των οστών όπου ωριμάζουν σε ερυθροκύτταρα που εισέρχονται ακολούθως στην κυκλοφορία του αίματος, όπου επιζούν για 120 ημέρες περίπου. Η καταστροφή των γηρασμένων ερυθροκυττάρων γίνεται στον σπλήνα και το ήπαρ. Κάθε δευτερόλεπτο παράγονται περίπου 3×10^6 ερυθροκύτταρα και καταστρέφονται άλλα τόσα.

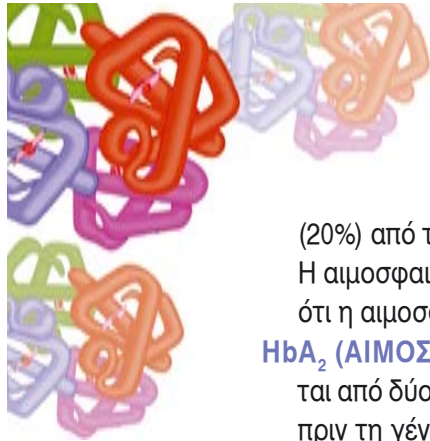
Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι απύρνα ενώ στερούνται και μιτοχονδρίων. Το σχήμα των ώριμων ερυθροκυττάρων έχει τη μορφή αμφίκιουλου δίσκου.

ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ: Είναι η φαινοτυπική παραλλακτικότητα που εμφανίζει ένας χαρακτήρας όπως π.χ. μία ασθένεια η οποία μπορεί να εμφανίζει έντονη διαφοροποίηση στην εκδήλωση των συμπτωμάτων της ώστε αυτά να χαρακτηρίζονται από ήπια έως πολύ σοβαρά. Η ετερογένεια αντανακλά τη γονοτυπική παραλλακτικότητα για το γονίδιο που ελέγχει το χαρακτήρα. Για παράδειγμα, η ασθένεια της β-θαλασσαιμίας εμφανίζει ετερογένεια (φαινοτυπική παραλλακτικότητα) και ελέγχεται από το γονίδιο β, που κωδικοποιεί για τις β-αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης Α. Το γονίδιο β έχει τουλάχιστον 300 πολλαπλά αλληλόμορφα (γονοτυπική παραλλακτικότητα).

HbA (ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ Α): Αποτελεί την κύρια αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων (>95% των αιμοσφαιρινών). Ουσιαστικά αντικαθιστά σταδιακά την εμβρυακή αιμοσφαιρίνη F (HbF) μετά τη γέννηση. Όπως όλες οι αιμοσφαιρίνες, είναι ένα τετραμερές και αποτελείται από δύο α και δύο β πολυπεπτιδικές αλυσίδες και τέσσερις ομάδες αίμης, μία σε κάθε αλυσίδα. Περιέχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και ρόλος της είναι η δέσμευση του οξυγόνου από τους πνεύμονες και η απόδοσή του στους ιστούς όπως και η δέσμευση μέρους του CO_2



Εικ. 6.17: Ερυθροκύτταρο.



(20%) από τους ιστούς και η μεταφορά του στους πνεύμονες για την εκπνοή του. Η αιμοσφαιρίνη A έχει μικρότερη ικανότητα πρόσδεσης με το οξυγόνο (συγγένεια) από ότι η αιμοσφαιρίνη F των εμβρύων.

HbA₂ (ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ A₂): Όπως όλες οι αιμοσφαιρίνες είναι ένα τετραμερές. Αποτελείται από δύο αλυσίδες α και δύο αλυσίδες δ. Η σύνθεσή της στον οργανισμό αρχίζει λίγο πριν τη γέννηση όπου εκφράζεται το γονίδιο δ που κωδικοποιεί τις αλυσίδες δ (βλέπε *εικ. 6.2β*). Το γονίδιο δ ανήκει στην οικογένεια των β-γονιδίων, δηλαδή βρίσκεται στο 11^ο χρωμόσωμα, κοντά στο γονίδιο β και διαφέρει στην αλληλουχία του ελάχιστα από αυτή του β.

Η αιμοσφαιρίνη A₂ αποτελεί περίπου το 2% των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου και το ποσοστό της αυξάνεται σε άτομα φορείς της β-θαλασσαιμίας ώστε να υποκαταστήσει την έλλειψη ή την ελαττωματική λειτουργία της HbA.

HbF (ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ F): Αποτελεί την εμβρυακή αιμοσφαιρίνη. Εμφανίζεται στο έμβρυο πριν την 6^η εβδομάδα της κύησης. Αποτελείται από δύο α και δύο γ πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Το γονίδιο γ ανήκει στην οικογένεια των β-γονιδίων των αιμοσφαιρινών, δηλαδή βρίσκεται και αυτό στο 11^ο χρωμόσωμα κοντά στο β-γονίδιο και διαφέρει στην αλληλουχία του ελάχιστα από αυτή του β. Η εμβρυακή αιμοσφαιρίνη F εμφανίζει καλύτερη ικανότητα πρόσδεσης με το οξυγόνο από ότι η αιμοσφαιρίνη A. Αυτό είναι απαραίτητο ώστε να οξυγονώνονται ικανοποιητικά τα κύτταρα του εμβρύου.

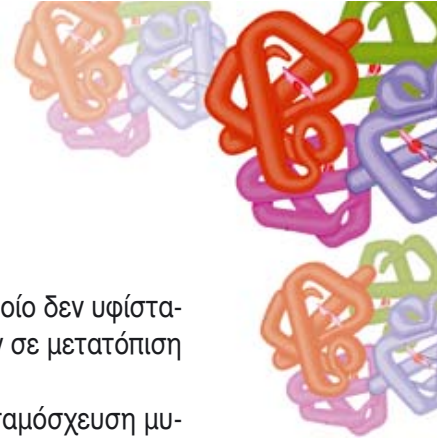
Το έμβρυο παίρνει οξυγόνο από τη μητέρα του με απλή διάχυση από τον πλακούντα. Εάν η μητέρα και το έμβρυο είχαν τον ίδιο τύπο αιμοσφαιρίνης, τότε αυτή η διαδικασία δε θα ήταν αποδοτική, αφού η αιμοσφαιρίνη της μητέρας θα είχε την ίδια συγγένεια με την αιμοσφαιρίνη του εμβρύου. Καθώς όμως η HbF του εμβρύου έχει μεγαλύτερη συγγένεια με το οξυγόνο από ότι η HbA της μητέρας, το οξυγόνο μεταφέρεται αποδοτικά από τους πνεύμονες της μητέρας, μέσω του κυκλοφορικού της συστήματος, στο έμβρυο.

Η βιοσύνθεση της HbF σταματάει λίγο μετά τη γέννηση, όταν σταματάει η έκφραση των γονιδίων γ (βλέπε *εικ. 6.2β*).

HbS (ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ S): Παθολογική αιμοσφαιρίνη υπεύνηνη για την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Αποτελείται από δύο α και δύο β^s αλυσίδες (βλέπε: α-γονίδιο και β^s-γονίδιο).

ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΕΣ: Κατηγορία αιμοσφαιρινοπαθειών. Αποτελούν μία ομάδα γενετικών αναιμιών που έχουν ως κοινό γνώρισμα την ελλιπή ή ελαττωματική σύνθεση σε μία ή περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες της σφαιρίνης (το τετραμερές των πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης χωρίς την αίμη) που συνιστούν τη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη.

Η β-θαλασσαιμία θεωρείται η πιο κοινά απαντώμενη γενετική διαταραχή παγκοσμίως και εμφανίζεται σε υψηλές συχνότητες στις περιοχές της Μεσογείου, της Μέσης Ανατολής, της Ν.Α. Ασίας και γενικότερα στις περιοχές όπου υπάρχει μεγάλη συχνότητα φορέων της β-θαλασσαιμίας εξαιτίας της ανθεκτικότητάς τους στην ελονοσία. Από τη διασταύρωση δύο φορέων υπάρχει 25% πιθανότητα σχηματισμού ομόζυγου ζυγωτού για τη θαλασσαιμία. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 270.000.000 φορείς μεταλλαγμένων αλληλόμορφων της σφαιρίνης.



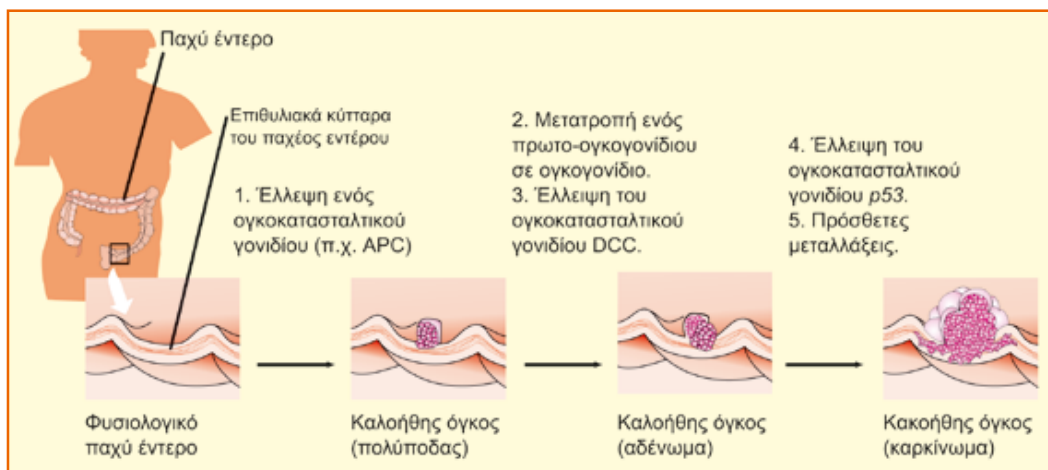
Μερικές από τις αιτίες των θαλασσαιμιών είναι:

- Έλλειψη του γονιδίου της αιμοσφαιρίνης (βλέπε *α-θαλασσαιμία*).
 - Μεταλλάξεις κατά την αντιγραφή, οι οποίες οδηγούν σε mRNA το οποίο δεν υφίσταται σωστή μετα-μεταγραφική τροποποίηση ή μεταλλάξεις που οδηγούν σε μετατόπιση αναγνωστικού πλαισίου ή πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης.
- Οι θαλασσαιμίες αντιμετωπίζονται με συχνές μεταγγίσεις αίματος, μεταμόσχευση μυελού των οστών ενώ σήμερα γίνονται προσπάθειες και για τη γονιδιακή θεραπεία τους (βλέπε και τους όρους: *α-θαλασσαιμία, β-θαλασσαιμία, αιμοσφαιρινοπάθειες*).

ΚΑΡΚΙΝΟΣ: Μια κατηγορία ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τον ταχύτατο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων ενός ιστού, ενός πολυκύτταρου, ευκαρυωτικού οργανισμού.

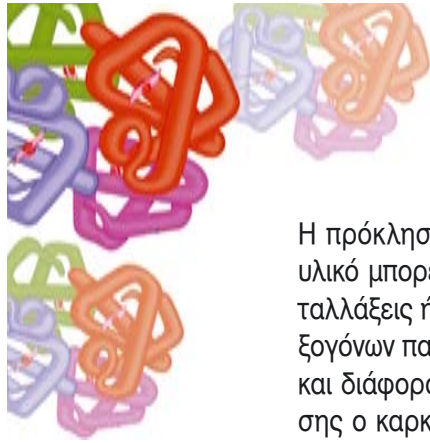
Ο καρκίνος γενικά οφείλεται σε συσσώρευση μεταλλάξεων (απαιτούνται τουλάχιστον πάνω από δύο) σε κρίσιμα γονίδια, που σχετίζονται με τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και την επιδιόρθωση του DNA στα σωματικά κύτταρα ενός οργανισμού.

Φυσιολογικά γονίδια	Μεταλλαγμένα γονίδια
Πρωτο-ογκογονίδια (προάγουν την κυτταρική διαίρεση)	Ογκογονίδια (ενισχυμένη δράση πρωτο-ογκογονιδίων)
Ογκοκατασταλτικά (διακοπή της κυτταρικής διαίρεσης)	Ογκοκατασταλτικά με μειωμένη λειτουργικότητα
Ογκοκατασταλτικά (επαγωγή κυτταρικού θανάτου)	Ογκοκατασταλτικά με μειωμένη λειτουργικότητα
Πρωτο-ογκογονίδια (παρεμπόδιση του κυτταρικού θανάτου)	Ογκογονίδια (ενισχυμένη δράση)
Ογκοκατασταλτικά γονίδια (επαγωγή της επιδιόρθωσης του DNA)	Ογκοκατασταλτικά (απώλεια της λειτουργίας τους)



Εικ. 6.18α: Καρκίνος του παχέος εντέρου. Μηχανισμός δημιουργίας.

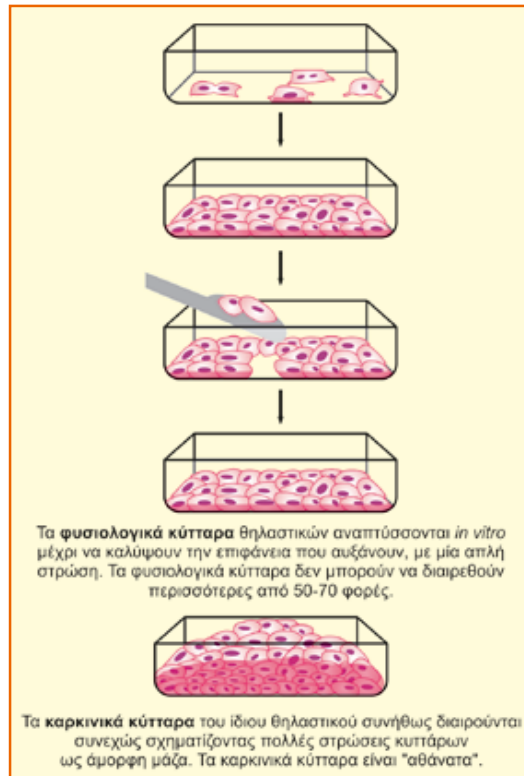
Ο καρκίνος μπορεί να είναι αποτέλεσμα γονιδιακών μεταλλάξεων, δομικών ή και αριθμητικών ανωμαλιών.



Η πρόκληση των αλλαγών στο γενετικό υλικό μπορεί να είναι από αυτόματες μεταλλάξεις ή / και από τη δράση μεταλλαξογόνων παραγόντων, όπως ακτινοβολίες και διάφορα χημικά μεταλλαξογόνα. Επίσης ο καρκίνος είναι δυνατό να προκληθεί μετά τη μόλυνση του κυττάρου από κάποιο ογκογόνο ιό. Πιθανότατα δεν αρκεί μόνο η μόλυνση από τον ιό αλλά θα πρέπει να υπάρχουν ή να υπάρξουν και ορισμένες μεταλλάξεις στο κυτταρικό γονιδίωμα.

Ο καρκίνος είναι ουσιαστικά ένας κακοήθης όγκος (νεόπλασμα) που εισβάλλει και καταστρέφει τον ιστό στον οποίο αναπτύσσεται και εμφανίζει μετάσταση (βλέπε αντίστοιχο όρο).

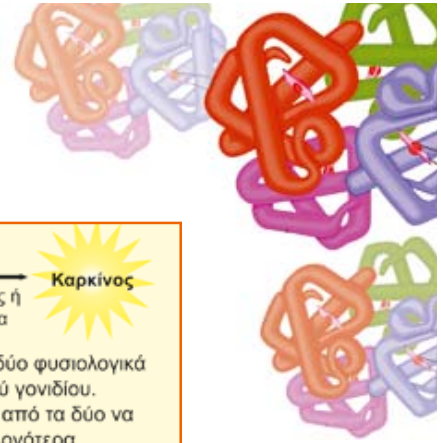
☑ **ΣΧΟΛΙΟ:** Οι καλοήθεις όγκοι δεν ονομάζονται καρκίνοι και δεν καταστρέφουν τον ιστό στον οποίο εμφανίστηκαν και ακόμη δεν οδηγούν στο θάνατο, εκτός και αν εμφανιστούν στον εγκέφαλο (βλέπε τον όρο Όγκος).



Εικ. 6.18β: Οι δυνατότητες διαίρεσης των φυσιολογικών και των καρκινικών κυττάρων διαφέρουν.

Οι έξι ικανότητες του καρκίνου:

- Τα φυσιολογικά κύτταρα περιμένουν ένα εξωτερικό σήμα για να διαιρεθούν. Τα καρκινικά κύτταρα μιμούνται τα δικά τους προαναπτυξιακά μηνύματα.
- Τα καρκινικά κύτταρα αγνοούν τα μηνύματα που δέχονται από τα υγιή κύτταρα του ιστού για καταστολή της διαίρεσής τους.
- Τα φυσιολογικά κύτταρα, όταν το γενετικό τους υλικό έχει υποστεί έναν αριθμό μεταλλάξεων και πάνω, προγραμματίζουν τον κυτταρικό τους θάνατο. Τα καρκινικά κύτταρα παρακάμπτουν αυτό το μηχανισμό.
- Οι όγκοι υποκινούν τα αιμοφόρα αγγεία να αναπτύξουν νέες διακλαδώσεις που να διατρέχουν όλο τον όγκο ώστε αυτός να τρέφεται και να οξυγονώνεται.
- Τα φυσιολογικά κύτταρα πεθαίνουν μετά από 50-70 διαιρέσεις. Τα καρκινικά κύτταρα τροποποιούν τους μηχανισμούς τους παρατείνοντας κατά πολύ την ικανότητα να διαιρούνται.
- Όλες οι παραπάνω ικανότητες των καρκινικών κυττάρων απαιτούνται για τη δημιουργία του όγκου αλλά δεν είναι θανατηφόροι. Η έκτη ιδιότητα όμως, δηλαδή η ικανότητά τους να πραγματοποιούν μεταστάσεις, είναι αυτή που προσδίδει στον καρκίνο το θανατηφόρο χαρακτήρα του.



Ο καρκίνος είναι μια γενετική νόσος υπό την έννοια ότι μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων γονιδίων. Όμως, ο καρκίνος δεν κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας. Κληρονομείται όμως η προδιάθεση εμφάνισης κάποιας μορφής καρκίνου. Το αν ένα άτομο θα εκδηλώσει καρκίνο έχοντας κληρονομήσει την προδιάθεση για ένα ορισμένο τύπο, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως είναι το περιβάλλον που ζει, οι καθημερινές συνήθειες (π.χ. κάπνισμα) κ.ά. Ο καρκίνος είναι μια πολυδιάστατη νόσος που σήμερα αποτελεί

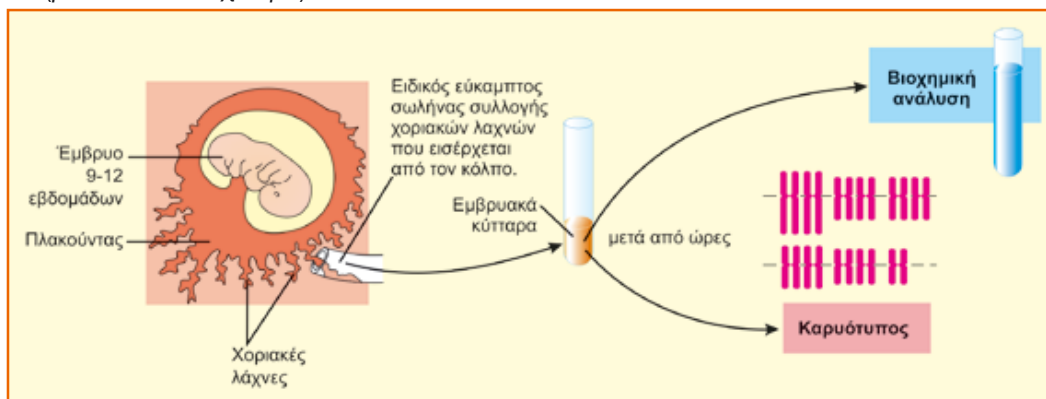
μία από τις σοβαρότερες αιτίες θανάτου. Αν και η έρευνα για την πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του καρκίνου και της εξεύρεσης της θεραπείας του διεξάγεται με εντατικούς ρυθμούς, φαίνεται να βρισκόμαστε ακόμα μακριά. Ωστόσο σήμερα υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές μέθοδοι που οδηγούν ακόμη και στην πλήρη ίαση ορισμένων μορφών καρκίνου.

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ: Είδος καρκίνου του αίματος όπου συμβαίνει υπερβολική αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Στις λευχαιμίες συσσωρεύονται ανώριμα λευκά αιμοσφαίρια στον ερυθρό μυελό των οστών και παρεμποδίζεται έτσι η παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ορισμένες μορφές λευχαιμίας είναι σήμερα δυνατόν να αντιμετωπιστούν με αρκετή επιτυχία.

ΛΗΨΗ ΧΟΡΙΑΚΩΝ ΛΑΧΝΩΝ: Είναι μια μέθοδος προγεννητικού ελέγχου κατά την οποία πραγματοποιείται λήψη εμβρυακών κυττάρων από τις προεκβολές (λάχνες) του χορίου (βλέπε αντίστοιχο όρο).



Εικ. 6.18γ: Η προδιάθεση για καρκίνο κληρονομείται.



Εικ. 6.19: Λήψη χοριακών λαχνών.



Η λήψη χοριακών λαχνών πραγματοποιείται από την 9^η -12^η εβδομάδα της κύησης με τη βοήθεια ενός ειδικού σωλήνα που εισέρχεται στη μήτρα οπότε λαμβάνεται μικρός αριθμός εμβρυακών κυττάρων από τον πλακούντα (βλέπε αντίστοιχο όρο).

Τα κύτταρα που λαμβάνονται με την τεχνική αυτή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για βιοχημικές και μοριακές αναλύσεις και επειδή διαιρούνται γρήγορα, πολλά βρίσκονται σε στάδιο μίτωσης ώστε να αξιοποιηθούν για την άμεση δημιουργία καρυότυπου. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα πλεονέκτημα σε σχέση με την αμνιοπαρακέντηση όπου τα κύτταρα θα πρέπει πρώτα να καλλιεργηθούν *in vitro* για μερικές εβδομάδες μέχρι να μπορέσουμε να δημιουργήσουμε καρυότυπο. Όμως ο καρυότυπος από την αμνιοπαρακέντηση δίνει καλύτερη εικόνα. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της λήψης χοριακών λαχνών έναντι της αμνιοπαρακέντησης είναι ότι δεν υπάρχει κίνδυνος μόλυνσης του δείγματος με μητρικά κύτταρα (βλέπε και Προγεννητικός έλεγχος). Από την άλλη, με την τεχνική αυτή δεν λαμβάνεται αμνιακό υγρό που είναι απαραίτητο για την διάγνωση ορισμένων ασθενειών.

ΜΕΛΑΝΙΝΗ: Ένα άμορφο πολυμερές, μία μαύρη χρωστική που απαντάται στα ζώα αλλά και στα φυτά και σε μύκητες και βακτήρια, και έχει αμυντικό και προστατευτικό ρόλο. Στον άνθρωπο απαντάται κυρίως στο δέρμα και στις τρίχες. Αυτή η πολυμερισμένη χρωστική παράγεται σε ειδικά κύτταρα του δέρματος που ονομάζονται μελανοκύτταρα και περιέχουν μεγάλες ποσότητες του ενζύμου τυροσινάση (βλέπε και τον όρο Αλφισμός).

ΜΕΛΑΧΡΩΜΑΤΙΚΗ ΞΗΡΟΔΕΡΜΙΑ: Ασθένεια του δέρματος που προδιαθέτει για την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία. Η μελαχρωματική ξηροδερμία οφείλεται σε βλάβη που έχει υποστεί ο μηχανισμός επιδιόρθωσης του DNA όταν αυτό έχει μεταλλαχθεί από την υπεριώδη ακτινοβολία (UV). Η ασθένεια κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο. Εκδηλώνεται μόνο στα ομόζυγα άτομα που φέρουν δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα, τα οποία έχουν χάσει εντελώς τη λειτουργία τους, για ένα από τα επτά τουλάχιστον γονίδια που κωδικοποιούν το συγκεκριμένο επιδιορθωτικό μηχανισμό του DNA.

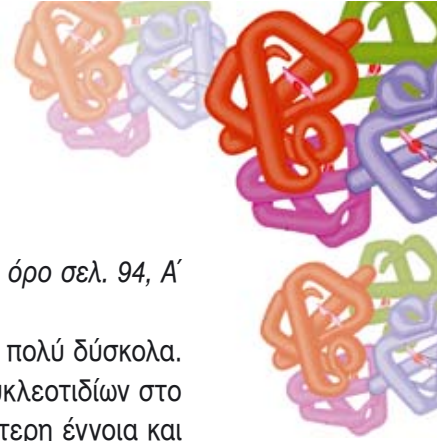
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: Συνώνυμος όρος με τη β-θαλασσαιμία (βλέπε αντίστοιχο όρο).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: Γενετικά νοσήματα που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε ένα τουλάχιστον γονίδιο που κωδικοποιεί για ένα ένζυμο, το οποίο συμμετέχει σε κάποιο μεταβολικό μονοπάτι. Όταν ένα ένζυμο ενός μεταβολικού μονοπατιού δε λειτουργεί ή απουσιάζει, τότε αυτό το στάδιο του μονοπατιού, όπως και όλα τα επόμενα από αυτό, δεν πραγματοποιούνται, αφού το προϊόν κάθε σταδίου ενός μεταβολικού μονοπατιού είναι το αντιδρόν του επόμενου σταδίου.

Παραδείγματα τέτοιων νοσημάτων είναι η φαινυλκετονουρία και ο αλφισμός, έχουν όμως βρεθεί τουλάχιστον 200 μεταβολικά νοσήματα.

Σήμερα η αντιμετώπιση των μεταβολικών νοσημάτων στηρίζεται σε τέσσερις στρατηγικές:

- α) Στον περιορισμό του υποστρώματος όταν δε λειτουργεί ένα ένζυμο (π.χ. PKU).
- β) Στην αναπλήρωση του ενζύμου αν είναι γνωστό το ένζυμο και εφικτή η απομόνωση ή η παραγωγή του.
- γ) Στην παρεμπόδιση μίας επιζήμιας μεταβολικής αντίδρασης.
- δ) Στη γονιδιακή θεραπεία (κεφ. 8).



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ: Βλέπε αντίστοιχο όρο σελ. 94, Α' Τόμος.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΔΟΣ Ή ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ: Βλέπε αντίστοιχο όρο σελ. 94, Α' Τόμος.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ (ΜΕΤΑΛΛΑΓΗ): Ο όρος μετάλλαξη (μεταλλαγή) ορίζεται πολύ δύσκολα. Συχνά ορίζεται ως κάθε αλλαγή στην αλληλουχία των ζευγών των νουκλεοτιδίων στο γονιδίωμα. Μερικές φορές όμως ο όρος χρησιμοποιείται με την ευρύτερη έννοια και για αλλαγές που αφορούν τον αριθμό και τη δομή των χρωμοσωμάτων (χρωμοσωμικές ανωμαλίες).



Μετάλλαξη (μεταλλαγή) ονομάζεται με την ευρεία έννοια κάθε μόνιμη αλλαγή του γενετικού υλικού.
Στα κύτταρα ο όρος μετάλλαξη αφορά κάθε αλλαγή στο DNA.
Στους ιούς αφορά κάθε αλλαγή στο γενετικό τους υλικό, είτε αυτό είναι DNA είτε αυτό είναι RNA.



Επισημαίνουμε ακόμη ότι ο όρος **μεταλλαγή** (mutation) είναι αυτός που περιγράφει την αλλαγή που συμβαίνει στο DNA. Ο όρος **μετάλλαξη** (mutant) αναφέρεται στο φαινοτυπικό προϊόν της αλλαγής αυτής, που συνέβη στο DNA.
Δηλαδή, ο όρος μεταλλαγή αναφέρεται στην αλλαγή στο γονότυπο ενώ ο όρος μετάλλαξη αναφέρεται στη συνέπεια της μεταλλαγής στο φαινότυπο.
Το σχολικό βιβλίο χρησιμοποιεί μόνο τον όρο μετάλλαξη χωρίς να κάνει διάκριση. Προκειμένου λοιπόν να αποφευχθεί η σύγχυση, χρησιμοποιούμε και εμείς τον όρο μετάλλαξη όπως και το σχολικό βιβλίο.

Πέρα όμως από τη δυσκολία μας να ορίσουμε τι είναι η μετάλλαξη, οι μεταλλάξεις συμβαίνουν στη φύση και είναι πολύ σημαντικές για τη ζωή και την εξέλιξή της.

Οι μεταλλάξεις:

- Στη φύση είναι μία τυχαία αλλά σπάνια διαδικασία: Οποιοσδήποτε οργανισμός ή ιός σε οποιαδήποτε στιγμή μπορεί να υποστεί μετάλλαξη σε οποιοδήποτε σημείο του γονιδιώματός του.



Η πιθανότητα να εμφανιστεί μια ορισμένη μετάλλαξη δεν επηρεάζεται από το πόσο ωφέλιμη θα ήταν αυτή η μετάλλαξη. Ούτε πραγματοποιούνται μεταλλάξεις με σκοπό να υπάρχουν εν αναμονή μίας αλλαγής στο περιβάλλον.



- Διακρίνονται:
 - Ως προς την έκταση της αλλαγής:
 - Γονιδιακές (αντικατάσταση, προσθήκη, έλλειψη).
 - Χρωμοσωμικές (δομικές, αριθμητικές).
 - Ως προς τον τύπο των κυττάρων ενός πολυκύτταρου οργανισμού:
 - Σωματικές (μη κληρονομήσιμες).
 - Γαμετικές (κληρονομήσιμες).
 - Ως προς τις αιτίες πρόκλησής τους:
 - Αυτόματες (αυθόρμητες) που οφείλονται σε λάθη των μοριακών μηχανισμών των κυττάρων.
 - Επαγόμενες που οφείλονται στην επίδραση μεταλλαξογόνων παραγόντων όπως οι ακτινοβολίες και οι χημικές ουσίες.
 - Ως προς τις επιπτώσεις:
 - Επιβλαβείς (συχνές).
 - Ουδέτερες → αιτίες εξέλιξης και βελτίωσης των οργανισμών.
 - Επωφελείς → αιτίες εξέλιξης και βελτίωσης των οργανισμών.
(Βλέπε ένθετο, Μεταλλάξεις)



Κατά πόσο μια μετάλλαξη είναι επιβλαβής, ουδέτερη ή επωφελής, συχνά εξαρτάται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες που ζει ο οργανισμός. Μία μετάλλαξη μπορεί να είναι επιβλαβής σε ένα περιβάλλον (π.χ. κοντό και αραιό τρίχωμα στα ψυχρά κλίματα) και επωφελής σε ένα άλλο (π.χ. στα θερμά κλίματα).

- Αποτελούν τη βάση της Γενετικής. (Θυμηθείτε στο 5ο κεφάλαιο: «Είναι απαραίτητο ο οργανισμός ο οποίος χρησιμοποιείται για τη μελέτη των μηχανισμών της κληρονομικότητας να εμφανίζει ποικιλότητα σε κάποιους χαρακτήρες. Δεν μπορούμε για παράδειγμα να μελετήσουμε την κληρονομικότητα του χρώματος των μαλλιών σε ένα πληθυσμό στον οποίο όλα τα άτομα έχουν ξανθά μαλλιά.»).
- Είναι η αιτία της γενετικής παραλλακτικότητας και κατ' επέκταση της φαινοτυπικής παραλλακτικότητας.
 - Αποτελούν τη διαδικασία με την οποία δημιουργούνται τα αλληλόμορφα των γονιδίων.
 - Μπορούν να οδηγήσουν ένα γονίδιο σε απώλεια της λειτουργίας του, σε περιορισμό της λειτουργίας του, σε υπερέκφραση της λειτουργίας ή και σε απόκτηση νέας λειτουργίας.
 - Η απώλεια της λειτουργίας είναι συνήθως υπολειπόμενη μετάλλαξη ενώ η υπερέκφραση είναι συνήθως επικρατής μετάλλαξη.
- Δεν είναι πάντα ορατές στο φαινότυπο.
 - Στους απλοειδείς οργανισμούς όλες οι μεταλλάξεις στα γονίδια που εκφράζονται, είναι ορατές στον φαινότυπο.
 - Στους διπλοειδείς οργανισμούς οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε επικρατή αλληλόμορφο είναι ορατές στο φαινότυπο. Οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπολειπόμενο αλληλόμορφο γίνονται ορατές μόνο σε ομόζυγη κατάσταση (εξαίρεση αποτελούν



- τα φυλοσύνδετα γονίδια στα αρσενικά άτομα).
- Στα μιτοχόνδρια και στους χλωροπλάστες οι μεταλλάξεις είναι δύσκολο να εμφανιστούν στο φαινότυπο εφόσον υπάρχουν πολλά αντίγραφα του γενετικού τους υλικού (2 - 10 αντίγραφα στα μιτοχόνδρια) και κάθε κύτταρο περιέχει πολλά τέτοια οργανίδια.
 - Η έκταση των επιπτώσεών τους στον οργανισμό εξαρτάται από το αναπτυξιακό στάδιο στο οποίο συνέβη η μετάλλαξη.
 - Στο ζυγωτό → όλα τα κύτταρα του οργανισμού φέρουν τη μετάλλαξη.
 - Σε ένα σωματικό κύτταρο του ενήλικου οργανισμού → μόνο το συγκεκριμένο κύτταρο και εφόσον η μετάλλαξη δεν είναι θνησιγόνος όλα τα κύτταρα που θα είναι απόγονοί του.
 - Συνήθως είναι επιβλαβείς και οδηγούν σε αβιωσιμότητα ή ανικανότητα διαιώνισης των κυττάρων ή των ατόμων που τις φέρουν. Είναι λοιπόν σπάνιες, γιατί σπανίως επιζούν ή διαιωνίζονται τα κύτταρα ή τα άτομα που τις φέρουν.
 - Οι μεταλλάξεις που εντοπίζουμε στα γονίδια είναι πολύ λιγότερες από τις μεταλλάξεις που εντοπίζονται στο υπόλοιπο γονιδίωμα.
 - Αποτελούν το θεμελιώδη μηχανισμό της εξέλιξης και της αύξησης της προσαρμοστικότητας (επιβίωση και διαιώνιση) των ειδών στο περιβάλλον τους (οι μεταλλάξεις δεν κατευθύνουν την εξέλιξη αλλά προάγουν τη γενετική παραλλακτικότητα πάνω στην οποία δρα η φυσική επιλογή και οι άλλοι παράγοντες της εξέλιξης).
 - Από τη στιγμή που θα δημιουργηθούν μπορούν να διατηρηθούν χάρη στον αυτοδιπλασιασμό του DNA και να διαιωνισθούν μέσω της κυτταρικής διαίρεσης (διχοτόμησης, μίτωσης, μείωσης). Το αν θα διατηρηθούν και θα διαιωνισθούν όμως εξαρτάται από τις επιπτώσεις που θα έχουν στο κύτταρο που τις φέρει.



Οι επίκτητες αλλαγές που αποκτά ένας οργανισμός κατά τη διάρκεια της ζωής του εξαιτίας της αλληλεπίδρασης του με το περιβάλλον δεν κληρονομούνται.

- Το περιβάλλον δεν προκαλεί την εμφάνιση ωφέλιμων μεταλλάξεων. Με άλλα λόγια οι ευνοϊκές μεταλλάξεις επιλέγονται αλλά δεν δημιουργούνται από το περιβάλλον. Για παράδειγμα, η ανθεκτικότητα του παράσιτου της ελονοσίας στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, οφείλεται στην επιβίωση των ανθεκτικών ατόμων του παράσιτου που ήδη υπήρχαν στον πληθυσμό. Η ανθεκτικότητά τους οφείλεται σε μετάλλαξη που είχε συμβεί στο παρελθόν (πριν την εφαρμογή των φαρμάκων).

Οι μεταλλάξεις έχουν και κόστος και οφέλη για τους οργανισμούς και τους πληθυσμούς τους.

ΜΕΤΑΛΛΑΞΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, χημικοί ή φυσικοί που αντιδρούν με το γενετικό υλικό και αυξάνουν τη συχνότητα των μεταλλάξεων. Οι χημικοί παράγοντες είναι διάφορες χημικές ουσίες όπως η φορμαλδεΰδη, οι αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες κ.ά., οι οποίοι μπορούν να δρουν ως εξής:

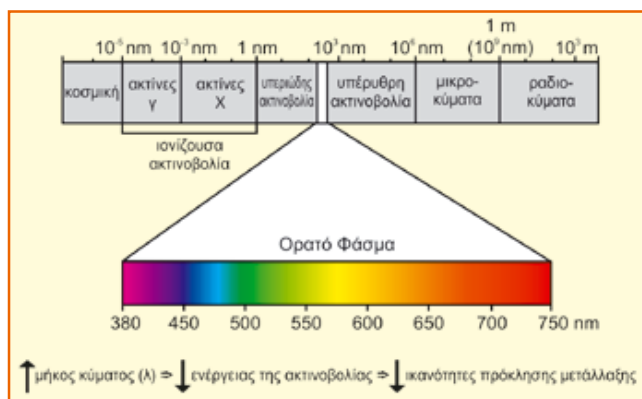


- Αλλάζουν τις φυσικές νουκλεοτιδικές βάσεις του DNA, οι οποίες πλέον ζευγαρώνουν λανθασμένα.
- Προσθέτουν χημικές ομάδες στις φυσικές βάσεις, οι οποίες πάλι ζευγαρώνουν λανθασμένα.
- Είναι χημικά ανάλογα των φυσικών βάσεων, δηλαδή μοιάζουν πολύ με τις φυσικές βάσεις. Ενσωματώνονται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής στο DNA και ζευγαρώνουν λανθασμένα.
- Είναι χημικές ουσίες που ενσωματώνονται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής στο DNA και καταστρέφουν τη διπλή έλικα.



Υπάρχει μεγάλη σχέση ανάμεσα σε πολλές χημικές μεταλλαξογόνες ουσίες και τον καρκίνο. Ένα χημικό μεταλλαξογόνο είναι καρκινογόνο όταν επάγει καρκινογένεση. Έχει βρεθεί ότι τα περισσότερα χημικά μεταλλαξογόνα είναι και καρκινογόνα και αντιστρόφως ότι τα περισσότερα χημικά καρκινογόνα είναι μεταλλαξογόνα.

Οι φυσικοί παράγοντες είναι οι **ακτινοβολίες**. Μέσα στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα (10^3 - 10^5 nm) η δραστηριότητα μιας ακτινοβολίας στην πρόκληση μεταλλάξεων είναι αντιστρόφως ανάλογη του μήκους κύματός της. Δηλαδή, όσο μικρότερο είναι το μήκος κύματος μιας ακτινοβολίας τόσο πιο επικίνδυνη είναι για την πρόκληση μεταλλάξεων.



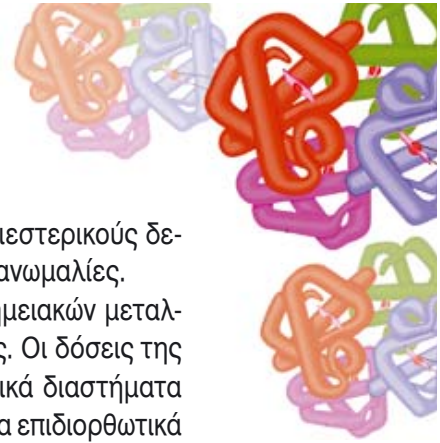
Εικ. 6.20: Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα.

Μην ξεχνάμε ότι το ορατό φάσμα είναι αυτό που αντιλαμβανόμαστε με την όρασή μας. Μεταλλαξογόνες ακτινοβολίες είναι η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), η ιονίζουσα ακτινοβολία (X, α, β, γ ακτίνες) και η κοσμική, τις οποίες δεν μπορούμε να αντιληφθούμε με την όρασή μας.

Υπεριώδης ακτινοβολία (UV): Παράγεται από τον ήλιο και το μεγαλύτερο μέρος της απορροφάται από το στρώμα του όζοντος της ατμόσφαιρας. Η “τρύπα” του όζοντος της στρατόσφαιρας (15-30km από την επιφάνεια της Γης) επιτρέπει ανεμπόδιστα την είσοδο της UV ακτινοβολίας στη Γη.

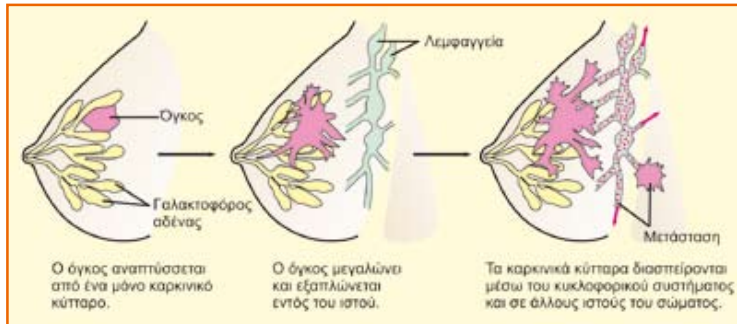
Η υπεριώδης ακτινοβολία απορροφάται από τη θυμίνη με αποτέλεσμα τη δημιουργία διμερών θυμίνης (ένωση δύο θυμίνων στον ίδιο κλώνο του DNA) που παρεμποδίζουν την αντιγραφή του DNA.

Ιονίζουσα ακτινοβολία (X, α, β, γ): Παράγεται από τον ήλιο και από ραδιενεργά υλικά και προκαλεί ιονισμό των μορίων-στόχων. Η ιονίζουσα ακτινοβολία καθώς διαπερνά τα κύτταρα δημιουργεί ελεύθερες ρίζες και ενεργά ιόντα, τα οποία μπορούν να αλλάξουν τις βάσεις του DNA και να μην αναγνωρίζονται πλέον από την DNA πολυμεράση.

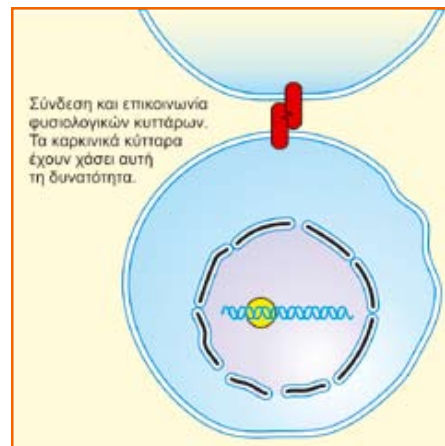


Ακόμη, η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να θραύσει τους 3'→5' φωσφοδιεστερικούς δεσμούς, οδηγώντας σε θραύσεις στα χρωμοσώματα και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Εντός ορισμένων ορίων ποσότητας ακτινοβολίας, η συχνότητα των σημειακών μεταλλάξεων που δημιουργούνται είναι ανάλογη της δόσης της ακτινοβολίας. Οι δόσεις της ακτινοβολίας δρουν προσθετικά. Εάν όμως μεσολαβούν μεγάλα χρονικά διαστήματα μεταξύ των αντινοβολίσεων με μικρές δόσεις (π.χ. ακτινογραφίες), τότε τα επιδιορθωτικά συστήματα των κυττάρων έχουν χρόνο για να επιδιορθώσουν τις μεταλλάξεις.

ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ: Ονομάζεται η ικανότητα των κακοήθων καρκινικών κυττάρων να εισβάλουν στους γειτονικούς ιστούς και να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, οπότε να μεταναστεύουν σε άλλα όργανα του σώματος, όπου εγκαθίστανται και συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα δημιουργώντας και εκεί όγκο. Ορισμένα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν για πρωτεΐνες που αναγνωρίζονται και συνδέονται με τα γειτονικά κύτταρα. Στον καρκίνο, μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια έχουν οδηγήσει σε απώλεια της επικοινωνίας και της σύνδεσης με τα γειτονικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων μέσα στο αίμα.



Εικ. 6.21α: Μετάσταση.

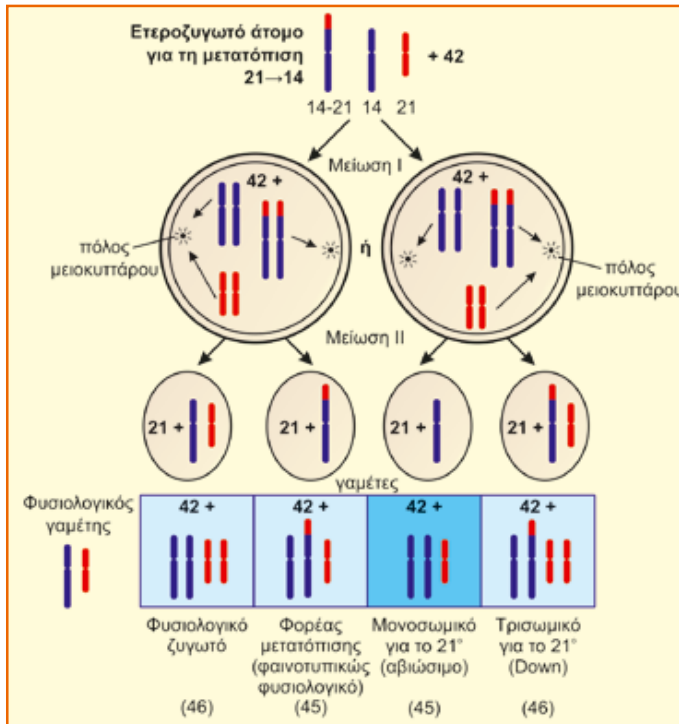
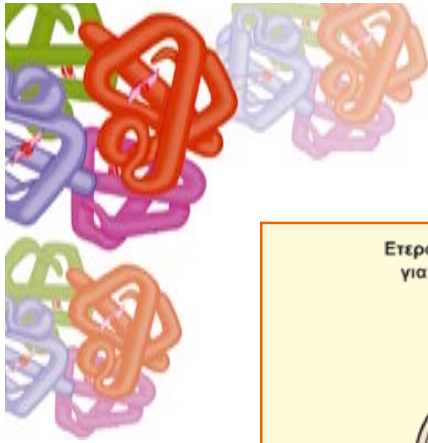


Εικ. 6.21β: Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια σχετίζονται με την μετάσταση.

ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΗ: Τύπος δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Στη μετατόπιση πραγματοποιείται θραύση ενός χρωμοσώματος και ένα θραύσμα ενώνεται σε ένα άλλο μη ομόλογο χρωμόσωμα (βλέπε και Αμοιβαία μετατόπιση). Μία μετατόπιση μπορεί να μεταβάλει σημαντικά το μήκος του χρωμοσώματος και να διαφοροποιήσει τη θέση του κεντρομεριδίου. Τα άτομα με μετατόπιση δίνουν γαμέτες με περίσσεια ή έλλειψη γενετικού υλικού. Στον άνθρωπο 3,2% των χρωμοσωμικών ανωμαλιών οφείλονται σε μετατοπίσεις.

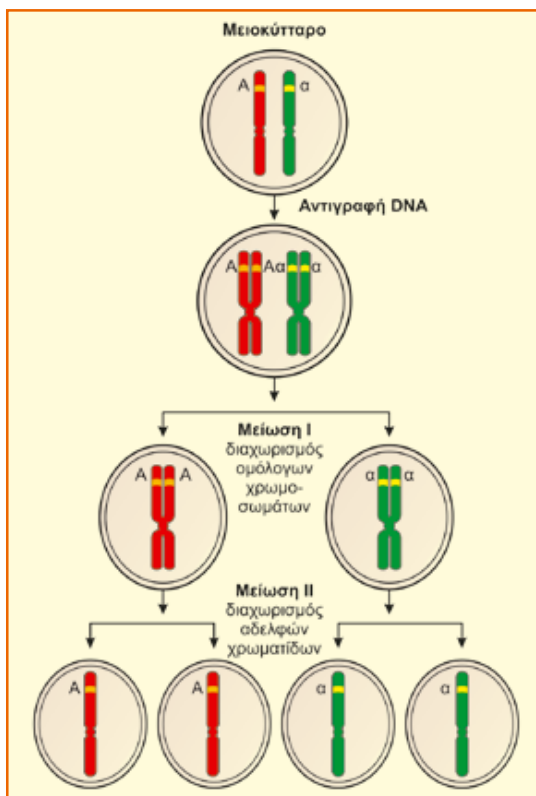


Εικ. 6.22α: Μετατόπιση. Δομική χρωμοσωμική ανωμαλία.



Το 5% των ατόμων με σύνδρομο Down προκύπτουν από γαμέτες ατόμου που έχει υποστεί μετατόπιση. Συγκεκριμένα το μεγαλύτερο μέρος του 21^{ου} χρωμοσώματος έχει μετατοπιστεί στο ένα άκρο του χρωμοσώματος 14. Ο γονέας που φέρει τη μετατόπιση δεν πάσχει από το σύνδρομο Down, όμως δημιουργεί γαμέτες, που όταν συντηχθούν με φυσιολογικούς γαμέτες, οδηγούν σε άτομο με σύνδρομο Down.

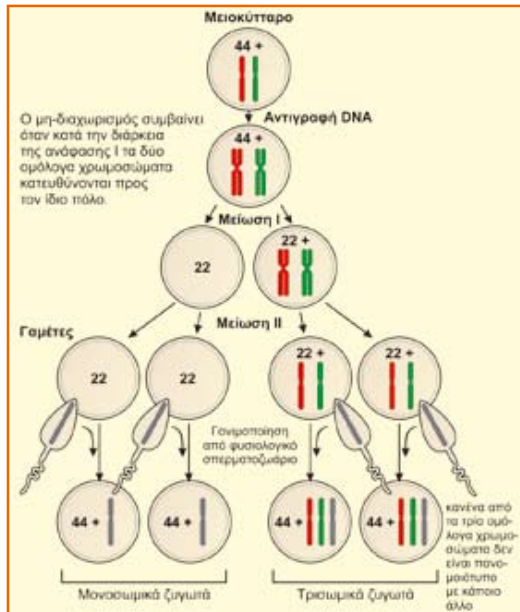
Εικ. 6.22β: Δημιουργία ζυγωτού με τρισωμία 21 ως αποτέλεσμα μετατόπισης.



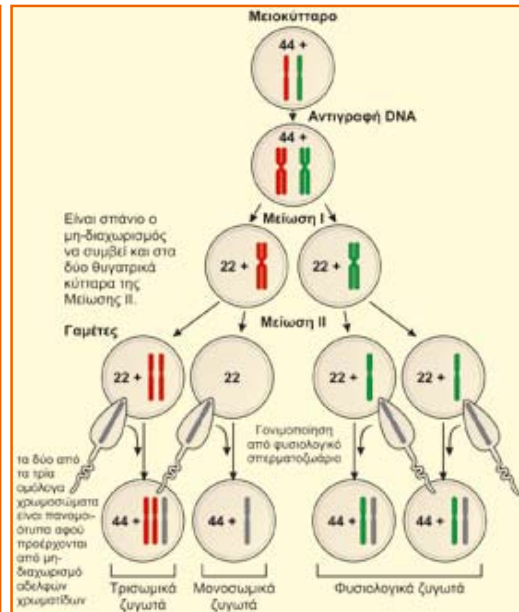
Εικ. 6.23α: Φυσιολογική μείωση.

ΜΗ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ: Ονομάζεται το φαινόμενο του ανώμαλου διαχωρισμού των ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων κατά την πρώτη ή τη δεύτερη μειωτική διαίρεση αντίστοιχα. Αποτέλεσμα του μη-διαχωρισμού είναι η δημιουργία γαμετών με λιγότερα ή περισσότερα χρωμοσώματα. Όταν οι γαμέτες αυτοί συντηχθούν με φυσιολογικούς γαμέτες, τότε προκύπτουν άτομα με ανευπλοειδία (βλέπε και τον όρο *Ανευπλοειδία*).

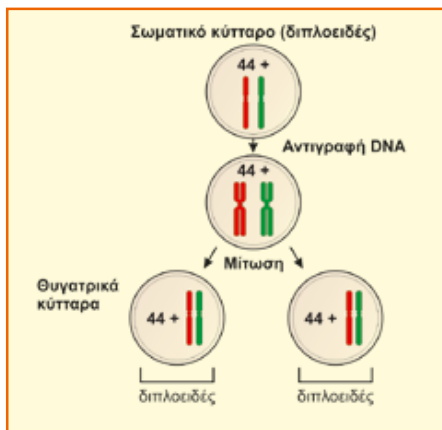
Μη- διαχωρισμός είναι δυνατό να συμβεί και κατά τη μίτωση, οπότε δεν αποχωρίζονται οι αδελφές χρωματίδες. Σε αυτή την περίπτωση τα θυγατρικά σωματικά κύτταρα που προκύπτουν είναι ανευπλοειδή, το ένα εμφανίζει μονωσωμία και το άλλο τρισωμία (βλέπε αντίστοιχους όρους).



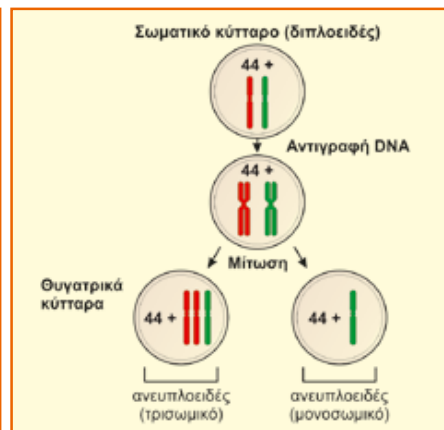
Εικ. 6.23β: Μη διαχωρισμός στη μείωση I.



Εικ. 6.23γ: Μη διαχωρισμός στη μείωση II.



Εικ. 6.23δ: Φυσιολογικός διαχωρισμός στη μίτωση.

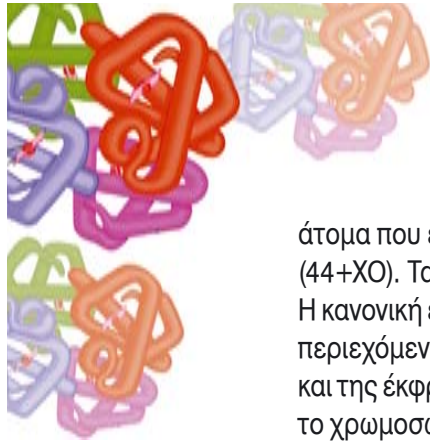


Εικ. 6.23ε: Μη-διαχωρισμός κατά τη μίτωση.

ΜΟΝΟΣΩΜΙΑ: Τύπος αριθμητικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Σε αυτόν τον τύπο ανευπλοειδίας τα κύτταρα έχουν ένα χρωμόσωμα, αυτοσωμικό ή φυλετικό, λιγότερο. Έτσι ένα μονosωμικό άτομο, ενός είδους με n απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων, έχει $2n-1$ χρωμοσώματα.

Τα ζυγωτά με μονosωμία προκύπτουν από τη γονιμοποίηση ενός φυσιολογικού γαμέτη με n χρωμοσώματα από ένα γαμέτη με $n-1$ χρωμοσώματα. Ο τελευταίος γαμέτης είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού κατά την πρώτη ή τη δεύτερη μειωτική διαίρεση (βλέπε εικόνα 6.23α, β και γ).

Στον άνθρωπο έμβρυα με μονosωμία σε αυτοσωμικό χρωμόσωμα αποβάλλονται στα πρώιμα στάδια της κύησης ώστε η κύηση να περνά απαρατήρητη. Επίσης αποβάλλονται έμβρυα, στα οποία απουσιάζει το X φυλετικό χρωμόσωμα. Τα μοναδικά μονosωμικά

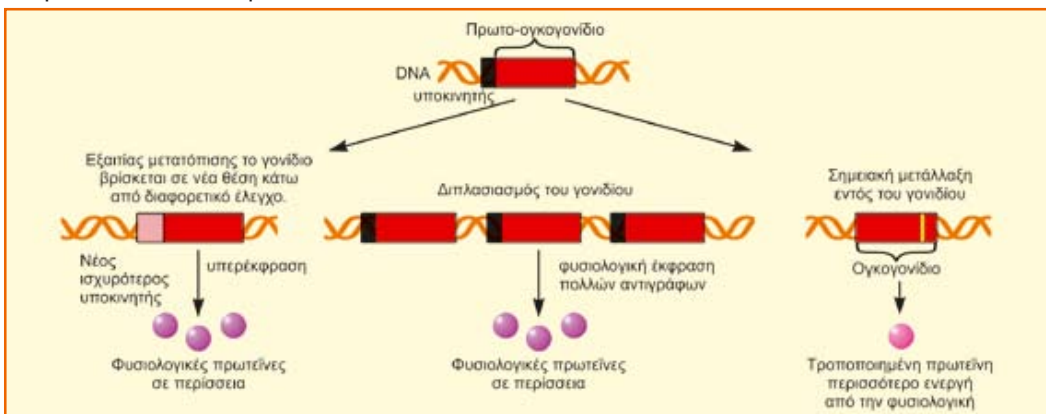


άτομα που επιζούν στον άνθρωπο είναι αυτά με μονοσωμία στο Χ φυλετικό χρωμόσωμα (44+XO). Τα άτομα αυτά εμφανίζουν το σύνδρομο Turner (βλέπε αντίστοιχο όρο).

Η κανονική εμβρυϊκή ανάπτυξη φαίνεται ότι απαιτεί ένα ακριβές διπλοειδές χρωμοσωμικό περιεχόμενο, το οποίο διατηρεί την απαιτούμενη ισορροπία της γενετικής πληροφορίας και της έκφρασής της. Η μονοσωμία οδηγεί σε υψηλή θνησιμότητα καθώς διαταράσσεται το χρωμοσωμικό περιεχόμενο και επιπρόσθετα διότι κάθε επιβλαβής υπολειπόμενος αλληλόμορφος που εδράζεται στο χρωμόσωμα που βρίσκεται σε μονοσωμία, εκφράζεται φαινοτυπικά. Η μονοσωμία ως ανευπλοειδία εντοπίζεται εύκολα στον καρυότυπο.

ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ: Γονίδια τα οποία εντοπίζονται σε ιούς και σε καρκινικά κύτταρα και επάγουν την κυτταρική αύξηση και διαίρεση οδηγώντας στη δημιουργία όγκων.

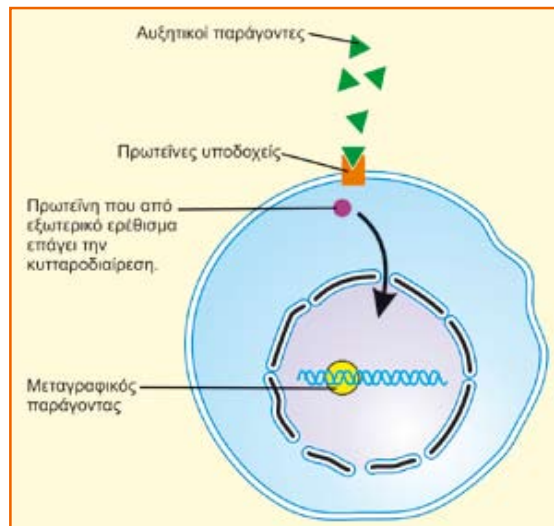
Τα ογκογονίδια αρχικά ανακαλύφθηκαν σε ογκογόνους ιούς που προσβάλλουν τα κύτταρα και ενθέτουν το γονιδίωμά τους στο γονιδίωμα του κυττάρου. Τα ογκογονίδια των ιών επάγουν την υπερέκφραση γονιδίων του κυττάρου που προκαλούν την κυτταρική αύξηση και διαίρεση (πρωτο-ογκογονίδια). Λίγο αργότερα αποκαλύφθηκε και η ύπαρξη ογκογονιδίων στα καρκινικά κύτταρα. Τα ογκογονίδια είναι μεταλλαγμένα πρωτο-ογκογονίδια των κυττάρων.



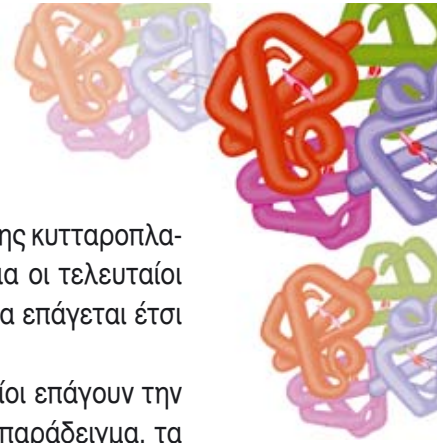
Εικ. 6.24α: Μετατροπή πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο.

Τα πρωτο-ογκογονίδια μεταλλάσσονται σε ογκογονίδια είτε από αυτόματες μεταλλάξεις είτε από μεταλλαξογόνους παράγοντες (καρκινογόνα χημικά, ακτινοβολίες) είτε από ιούς, όπως είπαμε παραπάνω. Αυτές οι μεταλλάξεις μπορεί να είναι γονιδιακές ή χρωμοσωμικές κυρίως μετατοπίσεις ή διπλασιασμοί. Ο ρόλος των ογκογονιδίων στον καρκίνο μπορεί να είναι:

- a. Η υπερέκφραση πρωτεϊνών που επάγουν την κυτταρική διαίρεση (αυξητικοί παράγοντες).



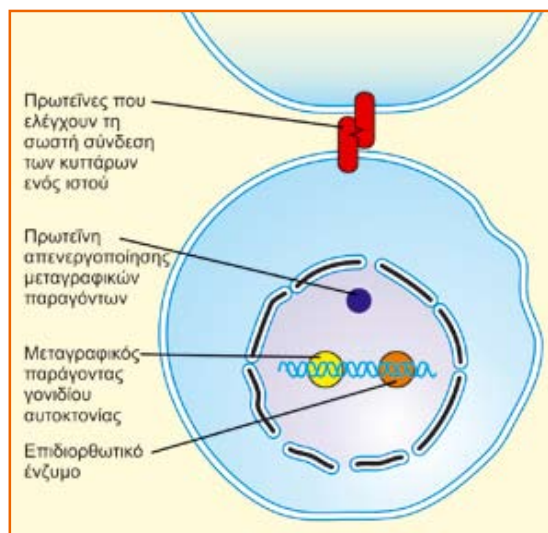
Εικ. 6.24β: Ογκογονίδια. Μηχανισμοί δράσης.



- β.** Η κωδικοποίηση μεταλλαγμένων κυτταρικών υποδοχέων (πρωτεΐνες της κυτταροπλασματικής μεμβράνης) για τους αυξητικούς παράγοντες, με συνέπεια οι τελευταίοι να συνδέονται πιο συχνά από ότι απαιτείται με τους υποδοχείς και να επάγεται έτσι εντονότερα η κυτταρική διαίρεση.
- γ.** Η κωδικοποίηση μεταλλαγμένων μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι επάγουν την υπερέκφραση των γονιδίων των οποίων ελέγχουν την έκφραση. Για παράδειγμα, τα γονίδια της αντιγραφής.
- δ.** Η κωδικοποίηση μεταλλαγμένων πρωτεϊνών, οι οποίες από ένα εξωτερικό ερέθισμα δίνουν το σήμα για την έναρξη της κυτταροδιαίρεσης περισσότερο συχνά από ότι απαιτείται.

Τέλος ορισμένα ογκογονίδια ελέγχουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο εμποδίζοντας τα κύτταρα να πεθάνουν, αντί για αυτό τα κύτταρα συνεχίζουν να διαιρούνται.

ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ: Φυσιολογικά γονίδια του γονιδιώματος των κυττάρων που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση. Πολλά ογκοκατασταλτικά γονίδια ενεργοποιούνται κατά τη φάση του κυτταρικού κύκλου πριν την αντιγραφή. Τα ογκοκατασταλτικά αυτά γονίδια κωδικοποιούν για πρωτεΐνες που απενεργοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες που ελέγχουν την έκφραση των γονιδίων της αντιγραφής και της φάσης μετά την αντιγραφή.

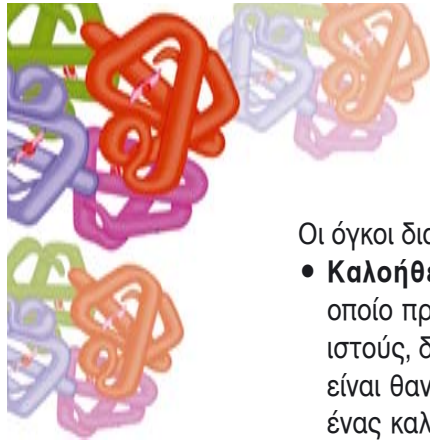


Εικ. 6.25: Ογκοκατασταλτικά γονίδια. Μηχανισμοί δράσης.

Άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν για πρωτεΐνες που ελέγχουν τη σωστή σύνδεση των κυττάρων μεταξύ τους σε έναν ιστό (βλέπε εικ. 6.21β). Συνήθως τα καρκινικά κύτταρα στερούνται τέτοιων συνδέσεων, οδηγώντας σε μετάσταση. Ακόμη, ορισμένα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν για επιδιορθωτικά ένζυμα. Τέλος, ορισμένα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν για πρωτεΐνες με δράση μεταγραφικών παραγόντων για την ενεργοποίηση των γονιδίων “αυτοκτονίας” των κυττάρων. Τα ογκοκατασταλτικά αυτά γονίδια ενεργοποιούνται όταν το DNA έχει πάθει ανεπανόρθωτες βλάβες, οπότε το κύτταρο πρέπει να πεθάνει.

Μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια μπορούν να επηρεάσουν οποιοδήποτε από τους παραπάνω τρόπους με τους οποίους το κύτταρο ελέγχει την κυτταρική διαίρεση, με συνέπεια τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη δημιουργία όγκου.

ΟΓΚΟΣ: Συνοθήλευμα κυττάρων που έχουν χάσει τον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης και διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Όλα τα κύτταρα ενός όγκου αποτελούν κλώνο ενός αρχικού μεταλλαγμένου κυττάρου. Κάθε όγκος αποτελείται από εκατομμύρια κύτταρα.



Οι όγκοι διακρίνονται σε:

- **Καλοήθειες.** Τα κύτταρα των όγκων αυτών μοιάζουν με τα κύτταρα του ιστού από τον οποίο προήλθαν, αναπτύσσονται αργά και δεν μπορούν να εξαπλωθούν σε άλλους ιστούς, δηλαδή δεν είναι μεταστάσιμοι. Οι καλοήθειες όγκοι δεν είναι καρκίνοι και δεν είναι θανατηφόροι, εκτός και αν βρίσκονται στον εγκέφαλο. Ωστόσο είναι δυνατόν ένας καλοήθης όγκος να μετατραπεί σε κακοήγη αν τα κύτταρά του υποστούν και άλλες κρίσιμες μεταλλάξεις.
- **Κακοήθειες.** Τα κύτταρα ενός κακοήθους όγκου δεν εμφανίζουν πολλές ομοιότητες με τα φυσιολογικά κύτταρα του ιστού από τον οποίο προήλθαν. Τα κύτταρα των κακοήθων όγκων εμφανίζουν ασυνήθιστη δομή, δηλαδή εμφανίζουν ποικίλου μεγέθους πυρήνα και σχήμα. Έχουν μεταστατική ικανότητα και αποκτούν “αθανασία” υπερεκφράζοντας γονίδια ή καταστέλλοντας γονίδια που στα φυσιολογικά κύτταρα υφίστανται αυστηρό έλεγχο της έκφρασής τους (βλέπε και τον όρο *Καρκίνος*).

ΟΥΔΕΤΕΡΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ: Ονομάζεται η μετάλλαξη που δεν προκαλεί παρατηρήσιμες αλλαγές στο φαινότυπο και δεν επηρεάζει ούτε θετικά ούτε αρνητικά την ικανότητα επιβίωσης και διαίωσης του οργανισμού που την φέρει.

Για παράδειγμα μία αντικατάσταση βάσης σε ένα γονίδιο μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή ενός αμινοξέος στην πρωτεΐνη. Αν το αμινοξύ δεν βρίσκεται στο ενεργό κέντρο της πρωτεΐνης ή έχει πλευρική ομάδα με παρόμοιες ιδιότητες με την πλευρική ομάδα του φυσιολογικού αμινοξέος, τότε μπορεί να μην προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στη στερεοδιάταξη του πρωτεϊνικού μορίου και γενικότερα να μην επηρεάσει τη λειτουργικότητά του.

ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ: Το όργανο που σχηματίζεται από το χορίο του εμβρύου και από τους ιστούς του ενδομητρίου της μητέρας. Μέσω αυτού του οργάνου το έμβρυο εξασφαλίζει τα θρεπτικά συστατικά και απομακρύνει τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού του. Ο πλακούντας εκκρίνει ορμόνες που εμποδίζουν την έμμηνο ρήση κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε όρο: *Λήψη χοριακών λαχνών*).

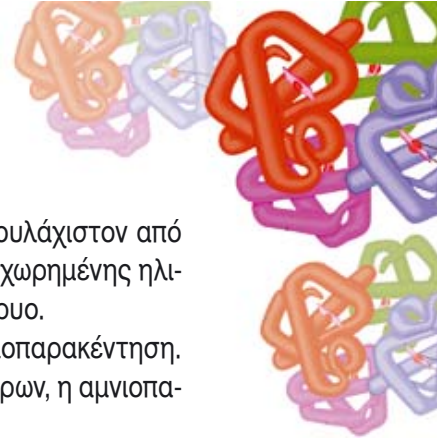
ΠΛΑΣΜΩΔΙΟ: Πρωτόζωο, ευκαρυωτικός μονοκύτταρος οργανισμός, που προκαλεί την ασθένεια της ελονοσίας.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ: Σύνολο τεχνικών και μεθόδων που επιτρέπουν τη συλλογή εμβρυακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη χρησιμοποίησή τους για μοριακές, βιοχημικές και κυτταρολογικές αναλύσεις ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή όχι πιθανών γενετικών νόσων ή χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο έμβρυο, ώστε να αποφασιστεί από τους γονείς η συνέχιση ή η διακοπή της κύησης.

Ο προγεννητικός έλεγχος συνίσταται κυρίως όταν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να εμφανίσει κάποια γενετική νόσο εξαιτίας οικογενειακού ιστορικού γενετικών ασθενειών σε έναν τουλάχιστον από τους γονείς ή όταν ένας τουλάχιστον γονέας είναι διαπιστωμένο ότι είναι φορέας κάποιας γενετικής νόσου. Επίσης ο προγεννητικός έλεγχος συνίσταται όταν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να εμφανίσει κάποια



Εικ. 6.26: Πλασμώδιο.



χρωμοσωμική ανωμαλία (δομική ή αριθμητική) εξαιτίας του ότι ένας τουλάχιστον από τους γονείς είναι φορέας μίας τέτοιας ανωμαλίας είτε εξαιτίας της προχωρημένης ηλικίας του είτε λόγω διαπίστωσης υπερηχογραφικών ανωμαλιών στο έμβρυο.

Η πρώτη διάγνωση σε έμβρυο πραγματοποιήθηκε το 1967 μετά από αμνιοπαρακέντηση. Σήμερα εφαρμόζονται δύο κυρίως μέθοδοι συλλογής εμβρυακών κυττάρων, η αμνιοπαρακέντηση και η λήψη χοριακών λαχνών (βλέπε αντίστοιχους όρους).

Ο καρυότυπος του εμβρύου που προκύπτει από την κυτταρογενετική ανάλυση των εμβρυακών κυττάρων που συνελέχθησαν, αποτελεί μέχρι σήμερα τον κύριο τρόπο για την προγεννητική διάγνωση.

Έχει όμως διάφορους περιορισμούς:

- Απαιτούνται 10-20 ημέρες για να καλλιεργηθούν τα κύτταρα ώστε να ολοκληρωθεί η εξέταση.
- Δεν είναι δυνατή η διάγνωση δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών με έκταση μικρότερη των 3-5 εκατομμυρίων ζευγών βάσεων. Δεν μπορεί να γίνει διάγνωση γενετικών μεταλλάξεων, αυτές γίνονται με μοριακές τεχνικές.
- Τόσο η αμνιοπαρακέντηση όσο και η λήψη χοριακών λαχνών ενέχουν τον κίνδυνο αποβολής σε ποσοστό από 0,5% έως 1,5%.



Εικ. 6.27: Συνοπτική παρουσίαση προγεννητικού ελέγχου.

Σήμερα όμως αναπτύσσονται ραγδαία πιο ευαίσθητες και πιο γρήγορες μέθοδοι μοριακής διάγνωσης που συμπληρώνουν τη συμβατική διάγνωση με τον καρυότυπο. Τέτοιες μέθοδοι είναι το PCR, που επιτρέπει τη διάγνωση γονιδιακών μεταλλάξεων και η μέθοδος



FISH (βλέπε σχολικό βιβλίο σελ. 180) που επιτρέπει τη διάγνωση δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών μικρής έκτασης (<3Mb) και ανευπλοειδιών.

Φυσικά οι μοριακές αναλύσεις δεν μπορούν να εφαρμοστούν για όλες τις περιπτώσεις γενετικών ασθενειών ή δομικών ανωμαλιών. Αυτό θα γίνει εφικτό μόνο όταν έχουν καταγραφεί όλες οι ασθένειες και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ο φαινότυπος που δίνουν. Προς το παρόν η αποτελεσματικότερη προσέγγιση προγεννητικού ελέγχου των χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου, παραμένει η εξαγωγή ενός πρώτου συμπεράσματος από τις χοριακές λάχνες ή του αμνιακού υγρού σε διάστημα 24-48 ωρών και στη συνέχεια ολοκλήρωση της εξέτασης με μελέτη του καρυότυπου από κύτταρα του εμβρύου, που καλλιεργήθηκαν 10-20 ημέρες *in vitro*. Στις περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης, ο έλεγχος των εμβρύων γίνεται πριν εμφυτευτεί το έμβρυο στη μήτρα ώστε αυτό να είναι υγιές (βλέπε ένθετο, Διαγνωστικές μέθοδοι γενετικών ασθενειών και Γενετική Καθοδήγηση-διάγνωση και πρόληψη).

ΠΡΟΣΘΗΚΗ: Ένας τύπος γονιδιακής μετάλλαξης που συνίσταται στην πρόσθεση ενός (συνήθως) ή περισσότερων ζευγών νουκλεοτιδίων σε ένα γονίδιο.

Οι προσθήκες έχουν συνήθως πολύ σοβαρές επιπτώσεις διότι διαταράσσουν το πλαίσιο ανάγνωσης του γονιδίου, όπως και οι ελλείψεις ζευγών νουκλεοτιδίων (βλέπε έλλειψη ως γονιδιακή μετάλλαξη). Ότι ισχύει για τις ελλείψεις ισχύει και για τις προσθήκες (βλέπε και όρο Γονιδιακή μετάλλαξη).

ΠΡΩΤΟ-ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ: Γονίδια που φυσιολογικά απαντούν στο γονιδίωμα των κυττάρων και ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι η κωδικοποίηση πρωτεϊνών που επάγουν τη φυσιολογική κυτταρική αύξηση και διαίρεση.

Ορισμένα πρωτο-ογκογονίδια κωδικοποιούν για πρωτεΐνες με δράση αυξητικών παραγόντων, οι οποίες επάγουν την κυτταρική διαίρεση. Κάποια άλλα, κωδικοποιούν για πρωτεΐνες που εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη και λειτουργούν ως υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων που επάγουν την κυτταροδιαίρεση. Επίσης, ορισμένα άλλα πρωτο-ογκογονίδια κωδικοποι-

Φυσιολογική αλληλουχία γονιδίου

mRNA 5' **AUGAAGUUUGGCUGA** 3'

Πεπτιδίο **Met Lys Phe Gly Stop**

Επιδράσεις της προσθήκης ή της έλλειψης βάσεων.

α. Προσθήκη μίας βάσης οδηγεί σε μετατόπιση αναγνωστικού πλαισίου. Γενικότερα η προσθήκη βάσεων σε αριθμό διάφορο του τρία ή πολλαπλάσιο του τρία, οδηγεί σε μετατόπιση πλαισίου, με αποτέλεσμα ένα εντελώς διαφορετικό πεπτιδίο ή στον πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης.

Προσθήκη U

AUGUAAGUUUGGCUGA

Met Stop

β. Προσθήκη ενός κωδικονίου ή βάσεων που είναι σε αριθμό ακέραιο πολλαπλάσιο του τρία ανάμεσα σε δύο κωδικόνια. Δεν διαταράσσεται το αναγνωστικό πλαίσιο και προκύπτει ένα πεπτιδίο με περισσότερα αμινοξέα εκτός και αν προστεθεί κωδικόνιο λήξης.

AGG

AUGAAGUAAGUUUGGCUGA

Met Lys Phe Gly Stop

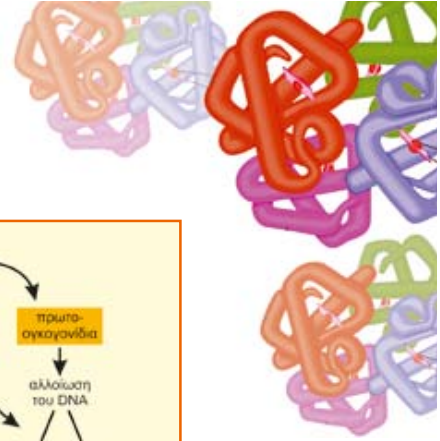
γ. Η προσθήκη μίας τριπλέτας νουκλεοτιδίων μέσα σε ένα κωδικόνιο οδηγεί σε μετατόπιση πλαισίου για δύο κωδικόνια.

Προσθήκη

AUGAAGUAACGUUGGCUGA

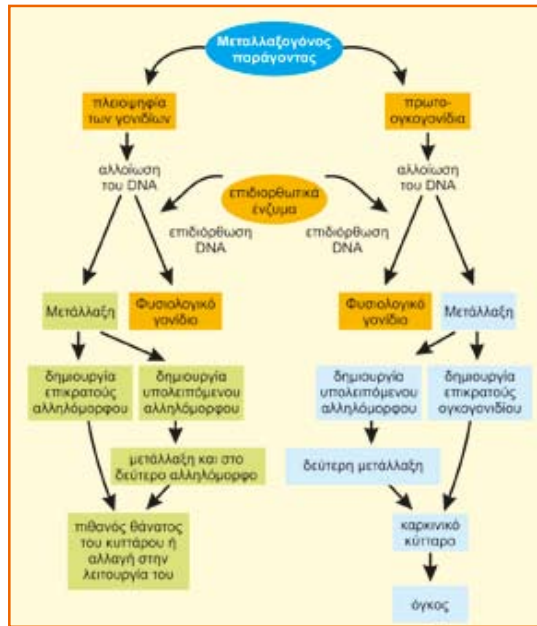
Met Lys Tyr Val Gly Stop

Εικ. 6.28: Προσθήκη νουκλεοτιδικών βάσεων.



ούν για μεταγραφικούς παράγοντες που ενεργοποιούν γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην κυτταρική διαίρεση. Τέλος, υπάρχουν πρωτο-ογκογονίδια που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες, οι οποίες συμμετέχουν στη διαδικασία μεταφοράς σήματος ενδοκυτταρικά για την επαγωγή της κυτταρικής διαίρεσης (βλέπε εικ. 6.24).

Όταν τα πρωτο-ογκογονίδια υποστούν μετάλλαξη μπορούν να μετατραπούν σε ογκογονίδια, τα οποία επάγουν την ανώμαλη πορεία του κυτταρικού κύκλου που σε συνδυασμό και με μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια οδηγούν στη δημιουργία καρκίνου (βλέπε και τους όρους Ογκογονίδιο-Ογκοκατασταλτικό γονίδιο-Καρκίνος).



Εικ. 6.29: Πρωτο-ογκογονίδια και καρκινογένεση.

ΡΕΤΙΝΟΒΛΑΣΤΩΜΑ: Ο καρκίνος του αμφιβληστροειδούς χιτώνα των οφθαλμών. Το ρετινοβλάστωμα οφείλεται σε έλλειψη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου RB που εδράζεται στο χρωμόσωμα 13 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη pRb.

Η πρωτεΐνη pRb βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων και φυσιολογικά όταν είναι ενεργή αδρανοποιεί έναν ορισμένο παράγοντα μεταγραφής με συνέπεια τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου. Διαφορετικά, φυσιολογικά, όταν η pRb βρίσκεται σε καταστολή τα κύτταρα εισέρχονται στη φάση της αντιγραφής του DNA τους καθώς εκφράζονται τα κατάλληλα γονίδια.

Στην περίπτωση του ρετινοβλαστώματος η πρωτεΐνη pRb απουσιάζει ή αδρανοποιείται λόγω μετάλλαξης οπότε ο μεταγραφικός παράγοντας είναι συνεχώς ενεργός και το κύτταρο βρίσκεται σε συνεχή και μη ελεγχόμενη κυτταρική διαίρεση.

Το ρετινοβλάστωμα εμφανίζεται με συχνότητα 1 : 20.000, σε παιδιά ηλικίας 1-3 ετών. Ευτυχώς, ο όγκος μπορεί να αφαιρεθεί, οδηγώντας όμως σε απώλεια της όρασης.

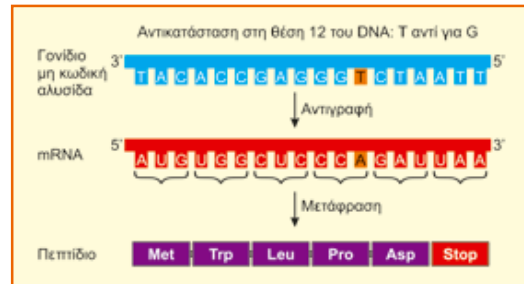
ΣΗΜΕΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ: Είναι οι γονιδιακές μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε ένα μόνο ζεύγος νουκλεοτιδίων. Μπορεί να οφείλονται στην αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη ενός μόνο νουκλεοτιδίου σε έναν από τους δύο κλώνους ενός γονιδίου, όπου κατά την αντιγραφή θα δημιουργηθεί λάθος ζεύγος νουκλεοτιδίων σε ένα από τα δύο θυγατρικά μόρια DNA που θα προκύψουν.

Μία σημειακή μετάλλαξη μπορεί να μετατρέψει ένα αλληλόμορφο (συνήθως επικρατές) σε ένα άλλο αλληλόμορφο (συνήθως υπολειπόμενο). Δηλαδή σε επίπεδο γονιδιακού προϊόντος είναι δυνατόν μία πρωτεΐνη να πάψει να είναι λειτουργική ή να αποκτήσει νέα λειτουργία (βλέπε όρο Γονιδιακή μετάλλαξη).

Οι σημειακές μεταλλάξεις δημιουργούνται από λάθη κατά την αντιγραφή του DNA που δεν επιδιορθώνονται ή από τη δράση μεταλλαξογόνων παραγόντων.



ΣΙΩΠΗΛΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ: Είναι οι σημειακές μεταλλάξεις αντικατάστασης νουκλεοτιδίου, οι οποίες λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα, δεν οδηγούν σε αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων της πρωτεΐνης, με συνέπεια να μην υπάρχει καμία απολύτως αλλαγή στη δομή και τη λειτουργία της πρωτεΐνης. Οι σιωπηλές μεταλλάξεις είναι αρκετά συχνές και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν εκφράζονται φαινοτυπικά και δεν επηρεάζουν την επιβίωση και τη διαίωση των ατόμων φορέων τους.



Εικ. 6.30: Σιωπηλές μεταλλάξεις.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ: Ως σύνδρομο χαρακτηρίζεται ένα σύνολο από συγκεκριμένα συμπτώματα που εμφανίζονται και χαρακτηρίζουν ένα μη-φυσιολογικό φαινότυπο.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ DOWN (47, 21+): Η πιο συχνά απαντώμενη ανευπλοειδία στον άνθρωπο (3 : 2.000 γεννήσεις). Πρόκειται για τρισωμία στο 21^ο χρωμόσωμα του ανθρώπου και οφείλεται σε ποσοστό 95% (βλέπε και τον όρο *Μετατόπιση*) σε μη-διαχωρισμό των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση ή των αδελφών χρωματίδων κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση του μειοκύτταρου. Συμβαίνει συνήθως κατά τον σχηματισμό γαμετών της μητέρας, με αυξημένες πιθανότητες όταν αυτή έχει ξεπεράσει το 35^ο έτος της ηλικίας της. Τα άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στο πρόσωπο, χαμηλό ανάστημα, ατέλειες στο σχηματισμό της καρδιάς και του αναπνευστικού συστήματος και διανοητική καθυστέρηση. Επιπλέον, τα άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν προδιάθεση για ανάπτυξη λευχαιμίας και τη νόσο Alzheimer (ίσως δεν είναι τυχαίο ότι κάποια γονίδια που σχετίζονται με αυτές τις ασθένειες εδράζονται στο χρωμόσωμα 21).

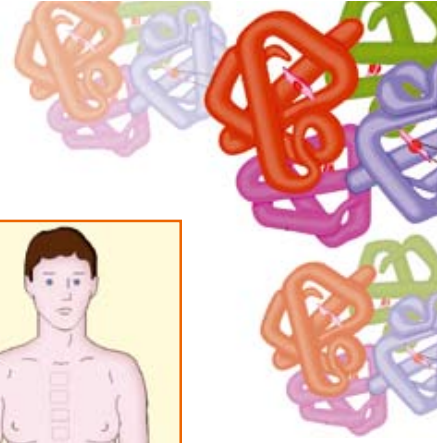


Εικ. 6.31: Σύνδρομο Down.

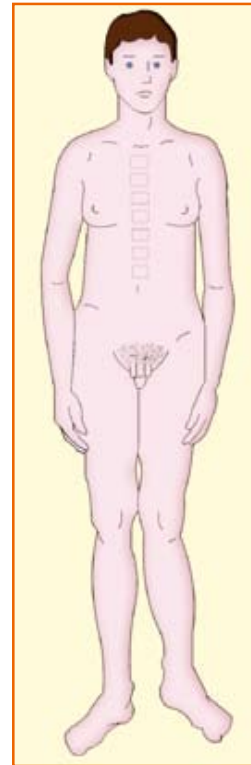
Τα περισσότερα άτομα με σύνδρομο Down πεθαίνουν πριν τη δεύτερη εικοσαετία της ζωής τους αλλά ορισμένα (8%) ζουν και μέχρι 40 ετών. Τα αρσενικά άτομα με σύνδρομο Down είναι στείρα, όμως τα θηλυκά μπορεί να είναι γόνιμα και δίνουν φυσιολογικούς ή τρισωμικούς απογόνους.



Η συσχέτιση της ηλικίας της μητέρας και της αυξημένης πιθανότητας απόκτησης απογόνων με σύνδρομο Down δεν έχει εξηγηθεί ακόμη. Μια πιθανή ερμηνεία είναι ότι, τα μειοκύτταρα της γυναίκας σχηματίζονται πριν από τη γέννησή της και διατηρούνται σε λανθάνουσα κατάσταση (πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης) μέχρι την εφηβεία, μετά την οποία ωριμάζουν διαδοχικά κάθε μήνα, μέχρι την εμμηνόπαυση.



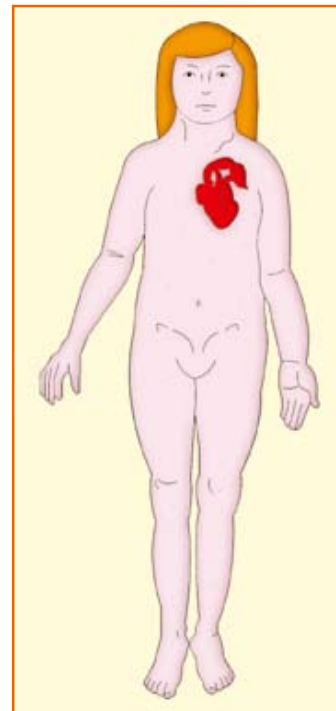
ΣΥΝΔΡΟΜΟ Klinefelter (44+XXY): Τρισωμία στα φυλετικά χρωμοσώματα με ένα επιπλέον Χ φυλετικό χρωμόσωμα. Το σύνδρομο Klinefelter εμφανίζει συχνότητα 1 : 2.000 γεννήσεις και προκύπτει από λάθος διαχωρισμό των μειοκυττάρων της μητέρας στην πρώτη ή τη δεύτερη μειωτική διαίρεση ή από λάθος διαχωρισμό των μειοκυττάρων του πατέρα, κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση. Τα άτομα αυτά είναι αρσενικά, στείρα, εμφανίζουν ατροφία όρχεων και γενικά εμφανίζουν αρκετά θηλυκά χαρακτηριστικά, όπως μικρή ανάπτυξη μαστών και συνήθως εμφανίζουν και διανοητική καθυστέρηση.



Εικ. 6.32: Σύνδρομο Klinefelter

ΣΥΝΔΡΟΜΟ Turner (44+XO): Η μοναδική μονοσωμία που επιζεί στον άνθρωπο. Έχει συχνότητα εμφάνισης 1 : 5.000 γεννήσεις και μπορεί να προκύψει από τη γονιμοποίηση ενός ωαρίου, προϊόν μη-διαχωρισμού κατά τη μείωση I ή II, με 22 αυτοσωμικά χρωμοσώματα και στερούμενου φυλετικού χρωμοσώματος, από ένα φυσιολογικό σπερματοζώαριο με Χ φυλετικό χρωμόσωμα ή από τη γονιμοποίηση ενός φυσιολογικού ωαρίου με ένα σπερματοζώαριο να στερείται φυλετικού χρωμοσώματος, ως προϊόν ανώμαλης μείωσης των μειοκυττάρων του πατέρα.

Αν και η πιθανότητα δημιουργίας ζυγωτού Klinefelter ή Turner περιμένουμε να είναι ίδια, ωστόσο γεννιούνται λιγότερα άτομα με σύνδρομο Turner, διότι πολλά αποβάλλονται φυσιολογικά, ως έμβρυα. Τα άτομα με το σύνδρομο Turner είναι θηλυκά, στείρα με υποτυπώδη σχηματισμό ωοθηκών. Ακόμη, τα άτομα με σύνδρομο Turner είναι χαμηλού αναστήματος, με κοντό λαιμό, στένωση αορτής κ.ά. Ωστόσο με τη λήψη κατάλληλων ορμονών είναι δυνατόν τα άτομα αυτά να αναπτύξουν τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του θηλυκού.

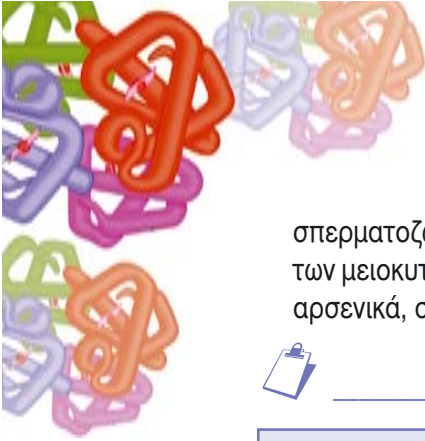


Εικ. 6.33: Σύνδρομο Turner με ένα

ΣΥΝΔΡΟΜΟ “ΚΛΑΜΑ ΤΗΣ ΓΑΤΑΣ” (cri-du-chat): Αυτό το σύνδρομο οφείλεται σε δομική χρωμοσωμική ανωμαλία και συγκεκριμένα έλλειψη του ακραίου τμήματος του μικρού βραχίονα του ενός χρωμοσώματος 5.

Άτομα με σύνδρομο γεννιούνται με συχνότητα 1 : 50.000 γεννήσεις. Τα άτομα αυτά χαρακτηρίζονται από το κλάμα τους ως βρέφη, το οποίο μοιάζει με νιαούρισμα γάτας λόγω ανωμαλίας στην ανάπτυξη του λάρυγγα. Επιπλέον εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση, καρδιακές επιπλοκές, κ.ά.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ 44 + XYY (ΥΠΕΡΑΡΡΕΝ): Τρισωμία στα φυλετικά χρωμοσώματα με ένα επιπλέον Υ χρωμόσωμα. Εμφανίζεται με συχνότητα 1 : 2.000 γεννήσεις και προκύπτει από τη γονιμοποίηση ενός φυσιολογικού ωαρίου με ένα



σπερματοζωάριο που φέρει δύο Y φυλετικά χρωμοσώματα ως προϊόν μη-διαχωρισμού των μειοκυττάρων του πατέρα κατά τη μείωση II. Τα άτομα αυτά όπως είναι φυσικό είναι αρσενικά, συνήθως με μεγάλο ανάστημα και γενικά ζουν φυσιολογικά.



Παρατηρούμε ότι γενικά η παρουσία ενός επιπλέον χρωμοσώματος X έχει σοβαρότερες επιπτώσεις στο φαινότυπο από ότι η παρουσία ενός επιπλέον χρωμοσώματος Y. Μία πιθανή ερμηνεία είναι ότι το Y χρωμόσωμα περιέχει λιγότερα γονίδια από το X φυλετικό χρωμόσωμα. Για τον ίδιο λόγο όμως, επιβιώνει η μονοσωμία 44+XO και δεν επιβιώνει η μονοσωμία 44+YO.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ 44 + XXX (ΥΠΕΡΘΗΛΥ): Θηλυκά άτομα με τρισωμία στο X φυλετικό χρωμόσωμα εμφανίζουν συχνότητα 1 : 2.000 γεννήσεις. Τα άτομα αυτά είναι κατά κανόνα υγιή και δε διακρίνονται από τα XX θηλυκά άτομα, παρά μόνο από τον καρυότυπο.

ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ: Οι μικρής ή μεγάλης έκτασης αλλαγές στο γενετικό υλικό που συμβαίνουν στα σωματικά κύτταρα ενός οργανισμού. Οι σωματικές μεταλλάξεις δε μεταβιβάζονται στους απογόνους των αμφιγονικά αναπαραγόμενων ατόμων που τις φέρουν, εκτός και αν συμβούν στα μειοκύτταρά τους.

Για τα φυτά που υπάρχει η δυνατότητα του αγενούς πολλαπλασιασμού (βλέπε ένθετο κεφ. 5) είναι δυνατή η ανάπτυξη ενός φυτού κλώνου από ένα μεταλλαγμένο ιστό του φυτού.

Οι σωματικές μεταλλάξεις αποτελούν την πλειονότητα των μεταλλάξεων, δεδομένου ότι ένας ενήλικος οργανισμός αποτελείται από 10^{13} περίπου σωματικά κύτταρα.

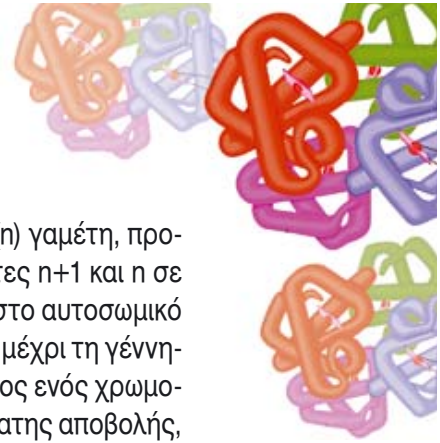
Οι σωματικές μεταλλάξεις μπορούν να προκύψουν είτε αυτόματα (αυθόρμητα) κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου είτε να είναι αποτέλεσμα δράσης μεταλλαξογόνων παραγόντων του περιβάλλοντος.

Οι σωματικές μεταλλάξεις μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε αναπτυξιακό στάδιο της ζωής ενός οργανισμού, αρχής γενομένης από το ζυγωτό. Βεβαίως όσο νωρίτερα κατά την εμβρυογένεση συμβεί μία μετάλλαξη σε ένα κύτταρο, τόσο μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων του οργανισμού θα φέρει τη μετάλλαξη αυτή. Μία σωματική γονιδιακή μετάλλαξη εκφράζεται φαινοτυπικά μόνο αν αφορά σε επικρατή αλληλόμορφο διαφορετικά αν αφορά σε υπολειπόμενο αλληλόμορφο (το σύνθητες), η φαινοτυπική της έκφραση προϋποθέτει την ύπαρξη της μετάλλαξης σε ομοζυγωτία κάτι που συμβαίνει σπανίως.

Οι σωματικές μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε ογκοκατασταλτικά ή και πρωτο-ογκογονίδια είναι δυνατό να οδηγήσουν στην ανάπτυξη καρκίνου.

ΤΡΙΣΩΜΙΑ ($2n+1$): Αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία και συγκεκριμένα ανευπλοειδία όπου υπάρχει ένα χρωμόσωμα επιπλέον του φυσιολογικού ζεύγους των ομόλογων χρωμοσωμάτων.

Τρισωμίες μπορούμε να σημειωθούν τόσο για τα αυτοσωμικά όσο και για τα φυλετικά χρωμοσώματα. Η ανευπλοειδία αυτή είναι αποτέλεσμα μη-διαχωρισμού είτε κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση σε ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων είτε κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση σε ένα ζεύγος αδελφών χρωματίδων. Σε κάθε περίπτωση προκύπτει



ένας $n+1$ γαμέτης. Αν ο γαμέτης αυτός συντηχθεί με ένα φυσιολογικό (n) γαμέτη, προκύπτει $2n+1$ άτομο (βλέπε εικόνα 6.7). Ένα τρισωμικό άτομο δίνει γαμέτες $n+1$ και n σε ίσες αναλογίες. Στον άνθρωπο η πιο συχνά απαντώμενη τρισωμία είναι στο αυτοσωμικό χρωμόσωμα 21 (σύνδρομο Down, βλέπε αντίστοιχο όρο). Ακόμη, επιζούν μέχρι τη γέννηση, άτομα με τρισωμία 18 και 13. Γενικά, όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος ενός χρωμοσώματος τόσο περισσότερα γονίδια έχει, επομένως η πιθανότητα αυτόματης αποβολής, στα πρώιμα στάδια της κύησης, ενός τρισωμικού ατόμου, για ένα μεγάλο αυτοσωμικό χρωμόσωμα είναι μεγαλύτερη. Αντίθετα, η προγεννητική θνησιμότητα είναι μικρή για τρισωμίες στα φυλετικά χρωμοσώματα (βλέπε Σύνδρομο XXY, XXX, XYY).

Στην τρισωμία βέβαια, όπως και στη μονοσωμία υπάρχει ανισορροπία στην ποσότητα και την έκφραση της γενετικής πληροφορίας, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για τη φυσιολογική ανάπτυξη ενός οργανισμού.

ΤΡΙΣΩΜΙΑ 13 (ΣΥΝΔΡΟΜΟ Patau 47, 13+): Τρισωμία για το αυτοσωμικό χρωμόσωμα 13. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν δυσμορφίες στο κεφάλι, κώφωση, πολυδακτυλία, καρδιακές και νεφρικές ανωμαλίες και άλλα μη φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Τα άτομα με σύνδρομο Patau έχουν μέσο όρο ζωής 4 μήνες, γεννιούνται με συχνότητα 1 : 20.000 γεννήσεις και συνήθως είναι αγόρια.

ΤΡΙΣΩΜΙΑ 18 (ΣΥΝΔΡΟΜΟ Edwards 47, 18+): Τρισωμία για το αυτοσωμικό χρωμόσωμα 18. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν περιορισμένη ανάπτυξη, παραμορφωμένη και στενή λεκάνη, καρδιακές και νεφρικές ανωμαλίες και άλλα μη φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Τα άτομα με τρισωμία 18 είναι συνήθως κορίτσια, γεννιούνται με συχνότητα 1 : 8.000 γεννήσεις και έχουν μέσο όρο ζωής 8-10 ημέρες.

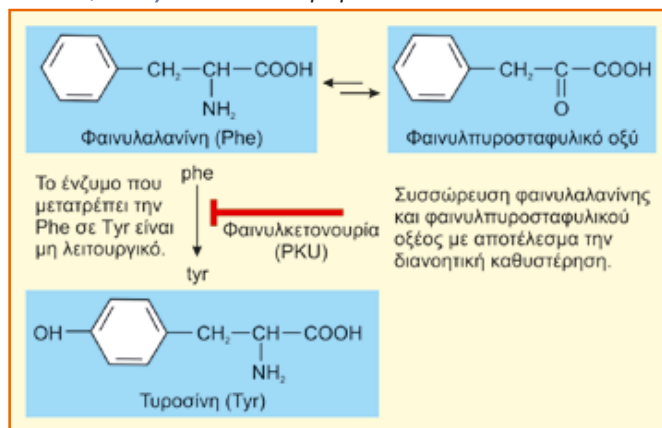
ΤΡΙΣΩΜΙΑ 21 (ΣΥΝΔΡΟΜΟ Down 47, 21+): Βλέπε Σύνδρομο Down.

ΦΑΙΝΥΛΚΕΤΟΝΟΥΡΙΑ (PKU):

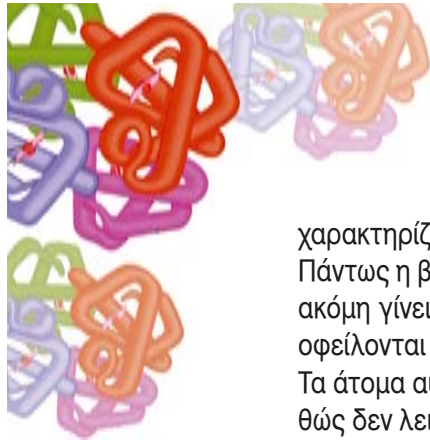
Μία μεταβολική νόσος που οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για το ένζυμο υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης. Η μετάλλαξη που οδηγεί στην ασθένεια PKU, συνήθως προκαλεί την αντικατάσταση του 408^{ου} αμινοξέος στο πολυπεπτίδιο των 451 αμινοξέων της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης.

Στο φυσιολογικό ένζυμο το 408^ο αμινοξύ είναι η αργινίνη ενώ οι ασθενείς με PKU σε αυτή τη θέση φέρουν τρυπτοφάνη.

Το φυσιολογικό ένζυμο καταλύει τη μετατροπή του αμινοξέος φαινυλαλανίνη που παίρνουμε με την τροφή μας σε τυροσίνη, στο ήπαρ. Οι ασθενείς με PKU διαθέτουν ένα μη λειτουργικό ένζυμο με αποτέλεσμα την περίσσεια της φαινυλαλανίνης στο αίμα και συνεπώς τη συσσώρευση φαινυλπυροσταφυλικού οξέος στα ούρα των ασθενών που



Εικ. 6.34: Φαινυλκετονουρία. Μηχανισμός δημιουργίας.



χαρακτηρίζονται από διανοητική καθυστέρηση και ανοικτού χρώματος δέρμα και μαλλιά. Πάντως η βαθύτερη αιτία της διανοητικής καθυστέρησης των ασθενών με PKU δεν έχει ακόμη γίνει κατανοητή. Από την άλλη μεριά, τα ανοικτού χρώματος δέρμα και μαλλιά οφείλονται στις ανεπαρκείς ποσότητες τυροσίνης ως πρόδρομου μορίου της μελανίνης. Τα άτομα αυτά διαθέτουν μόνο όση τυροσίνη λαμβάνουν μέσω της διατροφής τους καθώς δεν λειτουργεί το μεταβολικό βήμα της υδροξυλίωσης της φαινυλαλανίνης.

Η PKU ακολουθεί αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και τα ετερόζυγα άτομα έχουν φυσιολογικό φαινότυπο διότι αν και παράγουν τη μισή ποσότητα λειτουργικού ενζύμου, αυτή είναι αρκετή.

Η διάγνωση της PKU είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί προγεννητικά ή αμέσως με τη γέννηση του παιδιού, διότι το μητρικό γάλα είναι πλούσιο σε φαινυλαλανίνη και λίγες ημέρες διατροφής αρκούν για να οδηγήσουν σε διανοητική καθυστέρηση. Πρέπει να σημειωθεί ότι μέχρι τη γέννηση ο μεταβολισμός της φαινυλαλανίνης γίνεται από τη μητέρα.

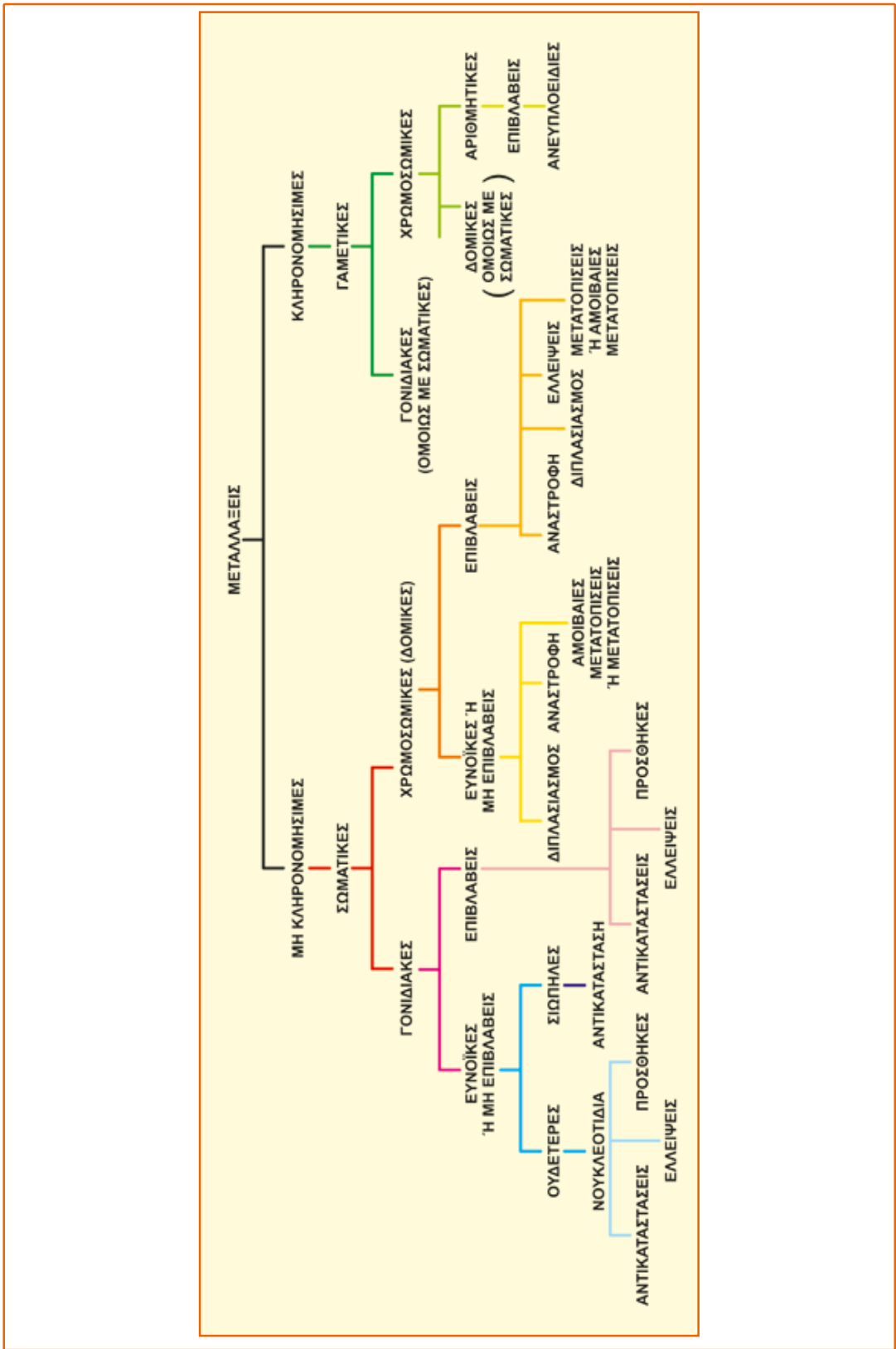
Η διάγνωση της νόσου γίνεται είτε βιοχημικά με ποσοτικό προσδιορισμό της φαινυλαλανίνης στο αίμα του νεογνού είτε με μέτρηση της δραστηριότητας της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης, είτε μοριακά μέσω PCR.

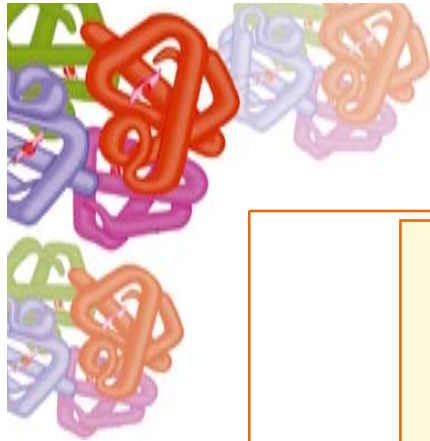
Αν διαπιστωθεί ότι το νεογνό νοσεί από PKU πρέπει να ακολουθήσει εφ' όρου ζωής δίαιτα φτωχή σε φαινυλαλανίνη ώστε να αποφευχθεί η διανοητική καθυστέρηση.

ΧΟΡΙΟ: Εξωεμβρυϊκή μεμβράνη, η οποία σχηματίζει ένα εξωτερικό περίβλημα γύρω από το έμβρυο και συμβάλλει στο σχηματισμό του πλακούντα μαζί με το ενδομήτριο. Το χορίο συνίσταται και από κύτταρα του εμβρύου, γι' αυτό το λόγο άλλωστε, συλλέγονται κύτταρά του με τη μέθοδο της λήψης χοριακών λαχνών για τον προγεννητικό έλεγχο (βλέπε αντίστοιχο όρο).

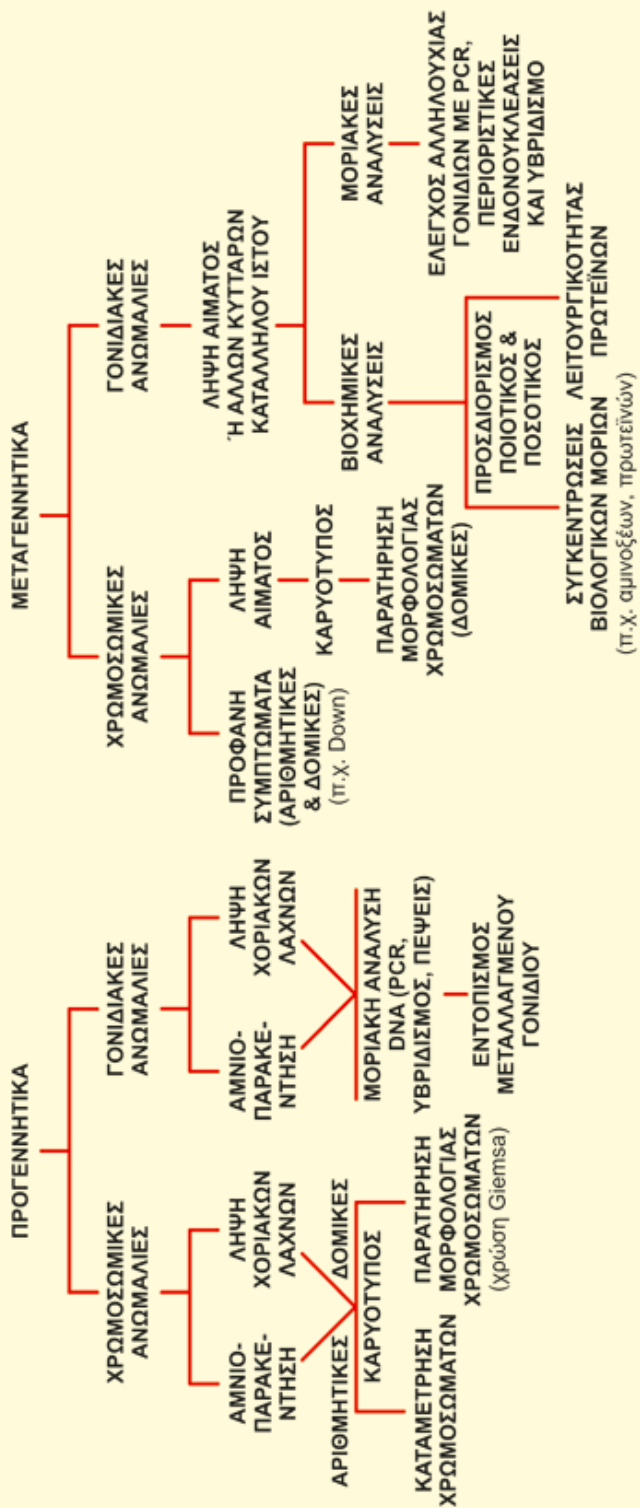
ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ: Μεγάλης έκτασης αλλαγές στο γενετικό υλικό. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε δομικές και αριθμητικές (βλέπε αντίστοιχους όρους). Δημιουργούνται είτε αυτόματα (αυθόρμητα) από λάθη κατά τη διάρκεια των κυτταρικών διαιρέσεων είτε επάγονται από τη δράση μεταλλαξογόνων παραγόντων. Κατά κανόνα έχουν σοβαρές επιπτώσεις στο φαινότυπο και η διάγνωσή τους, πέρα από τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, γίνεται μέσω εξέτασης καρυότυπου.

ΧΡΩΣΗ (Giemsa): Η χρώση είναι μία βιοχημική τεχνική κατά την οποία προστίθεται μία κατάλληλη κάθε φορά ειδική χρωστική ουσία (π.χ. methylene blue) σε ένα υπόστρωμα (π.χ. DNA, πρωτεΐνες) για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό του υποστρώματος. Κατά τη δημιουργία του καρυότυπου για να είναι δυνατή η παρατήρηση των χρωμοσωμάτων στο μικροσκόπιο, τα χρωμοσώματα βάφονται με ειδικές χρωστικές, η πιο κοινή από τις οποίες είναι η Giemsa. Για να αποκτήσουμε πιο λεπτομερή εικόνα της δομής των χρωμοσωμάτων χρησιμοποιούμε για τη χρώση τις μεθόδους ζωοποίησης, όπου τα χρωμοσώματα δεν είναι βαμμένα ομοιόμορφα σε όλο το μήκος τους, αλλά εμφανίζουν ανοικτόχρωμες και σκουρόχρωμες ζώνες. Κατά τη χρώση Giemsa οι σκουρόχρωμες ζώνες των χρωμοσωμάτων είναι αυτές στις οποίες έχει συνδεθεί η χρωστική. Οι ζώνες αυτές προσδιορίζουν περιοχές πλούσιες σε A - T και είναι φτωχές σε γονίδια. Το μέγεθος και η θέση των σκουρόχρωμων και ανοικτόχρωμων περιοχών (διαζώνωση) κάθε ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων είναι μοναδική. Έτσι, είναι δυνατή από τη διαζώνωση των χρωμοσωμάτων στον καρυότυπο, να διαγνωσθούν δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

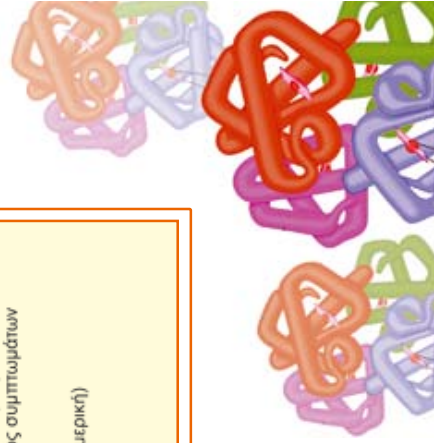
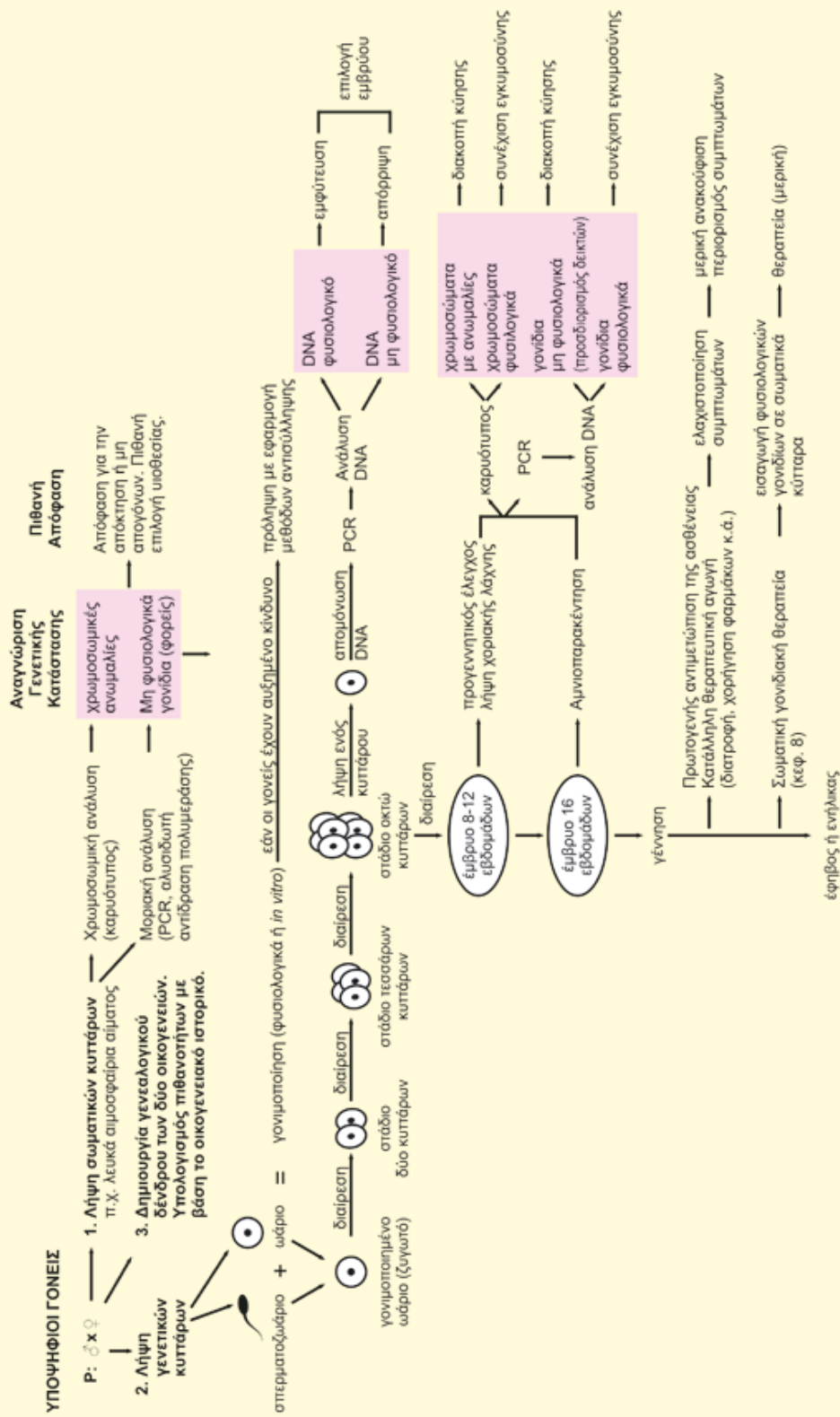




ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ





THOMAS HUNT MORGAN (1866 -1945)

Οι νόμοι της κληρονομικότητας του G. Mendel έμειναν στην αφάνεια για περίπου μισό αιώνα, μέχρι να ξαναανακαλυφθούν και να γίνουν πλήρως κατανοητοί και αποδεκτοί από την επιστημονική κοινότητα.

Η καθυστέρηση αυτή ήταν όπως αποδείχτηκε αναγκαία ώστε να ωριμάσει η επιστημονική σκέψη και να γεννηθεί ένας νέος επιστημονικός κλάδος, που πολύ σύντομα αυτονομήθηκε από τους υπόλοιπους κλάδους της Βιολογίας, ανάμεσα στους οποίους κατέχει εξέχουσα θέση.

Η ανάπτυξη της Γενετικής είναι άμεσα συνδεδεμένη με τον Αμερικανό εμβρυολόγο Thomas Hunt Morgan.

Ο T. H. Morgan γεννήθηκε στο Kentucky των Η.Π.Α, φοίτησε στο τοπικό πανεπιστήμιο από το οποίο αποφοίτησε το 1886, ενώ το 1890 του απονεμήθηκε διδακτορικό δίπλωμα στην φυσιολογία και την μορφολογία από το πανεπιστήμιο John Hopkins.

Ο T. H. Morgan παρακολουθώντας την επαναανάκλυψη των νόμων του Mendel το 1900, έστρεψε τα ερευνητικά του ενδιαφέροντα, στο πανεπιστήμιο Columbia της Νέας Υόρκης όπου βρισκόταν και αργότερα στο California Institute of Technology (Caltech), στη μελέτη των μεταλλάξεων του εντόμου *Drosophila melanogaster*. Ο T. H. Morgan ήταν αυτός που επέλεξε την «μύγα του κρασιού» ως κατάλληλο οργανισμό για τα πειράματά του και καθιέρωσε αυτό το έντομο, ως τον οργανισμό μοντέλο της Γενετικής.

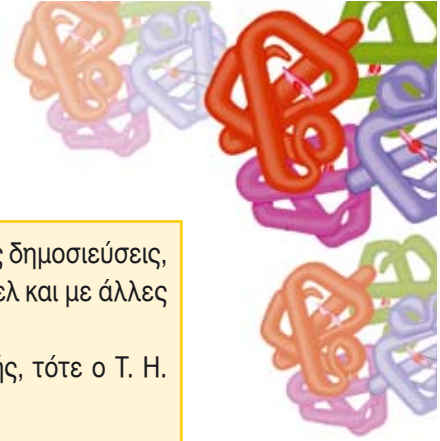
Τα αποτελέσματα των μελετών του T.H. Morgan και των μαθητών του με τον οργανισμό *D. melanogaster* υπήρξαν θεμελιώδη, για την πρόοδο της επιστήμης.

Τα σημαντικότερα από αυτά είναι:

- Η ανακάλυψη των φυλοσύνδετων γονιδίων. (T. H. Morgan)
- Η γραμμική τοποθέτηση των γονιδίων στα χρωμοσώματα και η χαρτογράφησή τους. (A. H. Sturtevant)
- Η απόδειξη της χρωμοσωμικής θεωρίας της κληρονομικότητας - Τα χρωμοσώματα αποτελούν τη μηχανική βάση της. (C. B. Bridges)
- Η χρωμοσωμική σύνδεση. (L. Morgan)
- Οι αυθόρμητες μεταλλάξεις και η δημιουργία μεταλλαγών με ακτίνες X. (H. J. Muller)
- Ο γενετικός ανασυνδυασμός - επιχιασμός. (B. McClintock)
- Συνθετική θεωρία της εξέλιξης. (T. Dobzhansky) κ.ά.

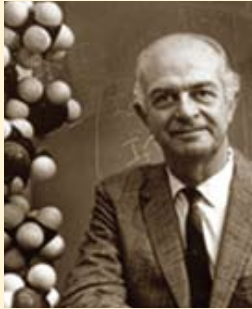
Όλες αυτές οι ανακαλύψεις και πολλές ακόμα, που έγιναν από τον ίδιο και τους μαθητές του, αποτέλεσαν τα θεμέλια της σύγχρονης Γενετικής, και επιβεβαίωσαν την ορθότητα της γενετικής ανάλυσης για τα φαινόμενα της αναπαραγωγής, ενώ συντέλεσαν ώστε να καταλάβει ο κλάδος της Γενετικής περίοπτη θέση ανάμεσα στις βιολογικές επιστήμες.

Στον T. H. Morgan απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας ή Ιατρικής το 1933, για της ανακαλύψεις του σχετικά με το ρόλο των χρωμοσωμάτων στην κληρονομικότητα. Ο T. H. Morgan ήταν ο πρώτος επιστήμονας που βραβεύτηκε με το βραβείο Νόμπελ για μελέτες Γενετικής.



Κατά τη διάρκεια της καριέρας του έγραψε 22 βιβλία και 370 επιστημονικές δημοσιεύσεις, ενώ πολλοί από τους μαθητές του βραβεύτηκαν επίσης με το βραβείο Νόμπελ και με άλλες εξέχουσες διακρίσεις.

Αν ο G. Mendel έσπειρε μαζί με τα μπιζέλια του τον σπόρο της Γενετικής, τότε ο T. H. Morgan την απογείωσε ως επιστήμη με τα φτερά της *D. Melanogaster!*



LINUS CARL PAULING (1901-1994)

Αμερικανός θεωρητικός φυσικός, μοριακός βιολόγος και βιοχημικός. Συγκαταλέγεται ανάμεσα στους πιο σημαντικούς φυσικοχημικούς του 20^{ου} αιώνα και ανάμεσα στους σημαντικότερους επιστήμονες της ιστορίας. Ο L. Pauling ήταν πρωτοπόρος στα πεδία της Κβαντικής Χημείας, της Μοριακής Βιολογίας και της Βιοχημείας.

Αποφοίτησε το 1922 από το πανεπιστήμιο του Όρεγκον και του απονεμήθηκε το διδακτορικό δίπλωμα το 1925 από το California Institute of Technology. Στη συνέχεια βρέθηκε στην Ευρώπη, όπου σπούδασε δίπλα σε τρεις κορυφαίους φυσικούς, τον A. Sommerfeld, τον E. Schrödinger και τον N. Bohr. Κατόπιν επέστρεψε στην Αμερική ως καθηγητής στο California Institute of Technology. Αρχικά ασχολήθηκε με τη Κβαντομηχανική και συγκεκριμένα με τη φύση των χημικών δεσμών και τη δομή των μορίων και των κρυστάλλων. Για αυτές του της μελέτες, του απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ Χημείας το 1954.

Ο L. Pauling κινήθηκε από το πεδίο της Φυσικοχημείας στο χώρο της Βιολογικής Χημείας, όπου επέκτεινε τις έννοιες της Κβαντικής Μηχανικής στο επίπεδο των βιολογικών μορίων. Κατόρθωσε να ξεχωρίσει τους ισχυρούς από τους ασθενείς δεσμούς, ερμήνευσε την μετουσίωση των πρωτεϊνών και γενικότερα κατάφερε να ανάγει τις ιδιότητες της εξειδίκευσης των έμβιων όντων σε φυσικοχημικούς όρους. Οι έννοιες που εισήγαγε, του ασθενούς δεσμού και της συμπληρωματικότητας της δομής των μορίων, αποτελούν τις αρχές, στις οποίες στηρίζεται η δομή και η λειτουργία των έμβιων όντων.

Από πολλούς θεωρείται ότι, αν το 1952 ο L. Pauling είχε τη δυνατότητα να συζητήσει με την R. Franklin το μοντέλο της δομής του DNA που είχε αναπτύξει, οι γνώσεις του σε συνδυασμό με τα πειραματικά αποτελέσματα της Franklin, θα τους οδηγούσαν ταχύτερα από τους Watson και Crick στην δομή της διπλής έλικας.

Πέραν όλων των άλλων ο L. Pauling ήταν ο πρώτος που εντόπισε τις γονιδιακές μεταλλάξεις, προσδιορίζοντας τη μεταλλαγή που ευθύνεται για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Ο L. Pauling είναι γνωστός για την ευελιξία του να κινείται στο γνωστικό πεδίο της Ανόργανης Χημείας, της Οργανικής Χημείας, της Μεταλλουργίας, της Ανοσολογίας, της Αναισθησιολογίας, της Ψυχολογίας, της Ορθομοριακής Ιατρικής και φυσικά της Θεωρητικής Φυσικής. Ο L. Pauling βραβεύτηκε για δεύτερη φορά με το βραβείο Νόμπελ το 1962, αυτή τη φορά για την εκστρατεία του εναντίων των πυρηνικών δοκιμών (βραβείο Νόμπελ Ειρήνης).

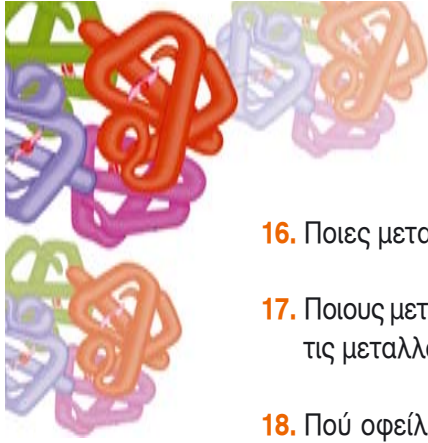
Είναι το μοναδικό πρόσωπο στην ιστορία του βραβείου Νόμπελ, που του απονέμονται δύο βραβεία χωρίς να τα μοιραστεί με κανέναν άλλον. Για παράδειγμα στην Marie Curie απονεμήθηκαν δύο βραβεία Νόμπελ, ένα Φυσικής και ένα Χημείας, το πρώτο όμως το μοιράστηκε μαζί με το σύζυγο της Pierr Curie και τον Henri Becquerel.



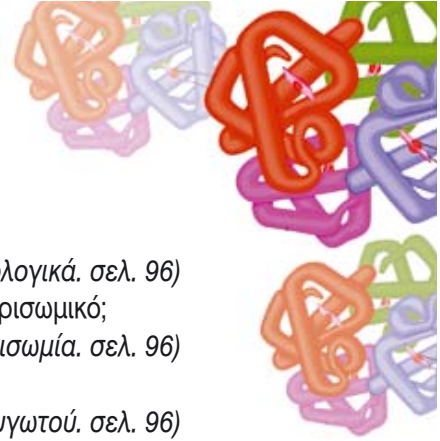
ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΕΚΜΑΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΘΕΩΡΙΑΣ



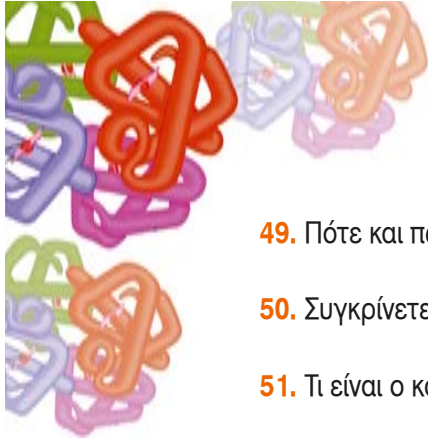
1. Τι ορίζουμε ως μεταλλάξεις;
(Απ.: Το γενετικό υλικό ... απαραίτητο. σελ. 89)
2. Από τι εξαρτάται το αν μία μετάλλαξη θα οδηγήσει σε τροποποιημένο φαινότυπο;
(Απ.: Αυτό ... στην πρωτεΐνη. σελ. 89)
3. Σε ποιες κατηγορίες διακρίνονται οι μεταλλάξεις; Τι προκαλούν στον πληθυσμό;
(Απ.: Οι γενετιστές ... καρκίνου. σελ. 89)
4. Σε ποια κύτταρα συμβαίνουν μεταλλάξεις; Είναι όλες κληρονομήσιμες;
(Απ.: Μεταλλάξεις ... επόμενη. σελ. 89)
5. Ποιες μεταλλάξεις είναι σημαντικότερες, αυτές που συμβαίνουν σε σωματικά κύτταρα ή αυτές που συμβαίνουν σε γεννητικά κύτταρα και γιατί;
(Απ.: Μεταλλάξεις ... σωματικά κύτταρα. σελ. 89)
6. Ποια ήταν η σχέση του Νομπελίστα Χημικού Linus Pauling με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία;
(Απ.: Η πρώτη ... αναιμία. σελ. 89)
7. Σε τι διαφέρει η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη HbA από τη μεταλλαγμένη HbS;
(Απ.: Σήμερα ... ως HbS. σελ. 89)
8. Ποια είναι η αιτία της δημιουργίας της HbS;
(Απ.: Η αλλαγή ... βαλίνη. σελ. 89-90)
9. Γιατί η ασθένεια ονομάστηκε δρεπανοκυτταρική αναιμία; Τι προβλήματα δημιουργούν τα δρεπανοκύτταρα;
(Απ.: Αυτή η μετάλλαξη ... δρεπανοειδές σχήμα. σελ. 90, Τα δρεπανοκύτταρα ... αναιμίας. σελ. 90)
10. Σε τι διαφέρουν οι ασθενείς από τους φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;
(Απ.: Ασθενείς με ... 3000m. σελ. 90)
11. Πότε η αντικατάσταση μίας αζωτούχου βάσης δεν αλλάζει την ακολουθία των αμινοξέων της παραγόμενης πρωτεΐνης και πότε μπορεί να καταστρέψει τη λειτουργικότητα της;
(Απ.: Το παράδειγμα ... πρωτεΐνης. σελ. 90-91)
12. Τι δημιουργεί μεγαλύτερο πρόβλημα στον οργανισμό, η έλλειψη ή προσθήκη μίας αζωτούχου βάσης ή η έλλειψη ή η προσθήκη τριών διαδοχικών βάσεων;
(Απ.: Ένας άλλος ... αρχική. σελ. 91)
13. Πώς σχετίζεται η εξέλιξη των ειδών με τις μεταλλάξεις;
(Απ.: Μολονότι ... συμβεί. σελ. 91)
14. Να αναφέρετε πότε οι μεταλλάξεις δεν είναι επιβλαβείς.
(Απ.: Οι περισσότερες ... μεταλλάξεις. σελ. 91)
15. Σε ποιες περιοχές του γονιδιώματος συμβαίνουν μεταλλάξεις;
(Απ.: Αλλαγές ... υπόλοιπες. σελ. 91)



16. Ποιες μεταλλάξεις ονομάζονται αυτόματες και από πού προέρχονται;
(Απ.: Οι μεταλλάξεις ... των χρωμοσωμάτων. σελ. 92)
17. Ποιους μεταλλαξογόνους παράγοντες γνωρίζετε και πώς το κύτταρο μπορεί να υπερπηδά τις μεταλλάξεις που αυτοί δημιουργούν;
(Απ.: Όλες ... φυσιολογικά. σελ. 92)
18. Πού οφείλεται η ετερογένεια των συμπτωμάτων μεταξύ ατόμων που νοσούν από την ίδια γενετική ασθένεια;
(Απ.: Στη συνέχεια ... ασθένεια. σελ. 92)
19. Ποιες είναι οι φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, σε ποια στάδια της ζωής του εμφανίζονται και ποια είναι η δομή τους;
(Απ.: Τα ερυθρά ... της HbF. σελ. 93)
20. Τι είναι οι αιμοσφαιρινοπάθειες και ποτέ μία μετάλλαξη έχει πολύ σοβαρές ή ήπιες επιπτώσεις στον οργανισμό μας;
(Απ.: Τα γονίδια ... του μορίου. σελ. 93)
21. Σε ποια κατηγορία ασθενειών υπάγεται η θαλασσαιμία και σε ποιους τύπους τη διακρίνουμε;
(Απ.: Μία από ... β-θαλασσαιμία. σελ. 93)
22. Τι σημαίνει ότι η β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και ποια είναι τα συμπτώματά της σε κάθε περίπτωση;
(Απ.: Η β-θαλασσαιμία ... ποσότητα). σελ. 93)
23. Τι εμφανίζουν τα ετερόζυγα και τι τα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία, πώς γίνεται η διάγνωση και η αντιμετώπιση της; Πώς κληρονομείται;
(Απ.: Τα ομόζυγα άτομα ... 25%. σελ. 93)
24. Γιατί τα ετερόζυγα άτομα για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία και τη β-θαλασσαιμία εμφάνιζαν μεγάλη συχνότητα στον πληθυσμό των χωρών της Μεσογείου;
(Απ.: Η συχνότητα ... αναπαραγωγής. σελ. 93)
25. Πού οφείλεται η α-θαλασσαιμία και πώς καθορίζεται η βαρύτητα των συμπτωμάτων της;
(Απ.: Τα γονίδια ... της ασθένειας. σελ. 93-94)
26. Για ποιο λόγο η α-θαλασσαιμία έχει περισσότερο δυσμενείς επιπτώσεις στον οργανισμό μας από ότι η β-θαλασσαιμία;
(Απ.: Η έλλειψη ... αιμοσφαιρινών. σελ. 93-94)
27. Πού οφείλονται κυρίως οι διαταραχές του μεταβολισμού; Ποιες μεταβολικές νόσους γνωρίζετε και τι τύπο κληρονομικότητας ακολουθούν;
(Απ.: Οι μεταβολικές ... κληρονομικότητας. σελ. 94)
28. Από τι προκαλείται η φαινυλκετονουρία; Πώς αντιμετωπίζεται αυτή η ασθένεια;
(Απ.: Η φαινυλκετονουρία ... φαινυλαλανίνης. σελ. 94)
29. Τι χαρακτηριστικό έχουν τα άτομα που πάσχουν από αλφισμό; Εμφανίζουν όλα τον ίδιο φαινότυπο;
(Απ.: Ο αλφισμός ... ενεργότητα. σελ. 94)
30. Τι ονομάζουμε χρωμοσωμικές ανωμαλίες και σε ποιες κατηγορίες τις διακρίνουμε;
(Απ.: Όπως έχουμε ... του ατόμου. σελ. 94-95)



31. Ποιο φαινόμενο ονομάζεται μη- διαχωρισμός; Τι αποτέλεσμα έχει;
(Απ.: Αν κατά ... φυσιολογικά. σελ. 96)
32. Ποτέ ένα άτομο ονομάζεται ανευπλοειδές; Ποτέ μονοσωμικό και τότε τρισωμικό;
(Απ.: Τα άτομα ... τρισωμία. σελ. 96)
33. Ποιες είναι οι επιπτώσεις της μονοσωμίας για τον οργανισμό;
(Απ.: Η μονοσωμία ... ζυγωτού. σελ. 96)
34. Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορούν να συμβούν για κάθε χρωμόσωμα;
(Απ.: Οι αριθμητικές ... χρωμοσώματα. σελ. 96)
35. Τι γνωρίζετε για το σύνδρομο Down;
(Απ.: Το σύνδρομο Down ... 19 ετών. σελ. 96)
36. Ποιες άλλες αυτοσωμικές αριθμητικές ανωμαλίες γνωρίζετε; Γιατί αυτές εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από το σύνδρομο Down;
(Απ.: Άλλες σχετικά ... γονίδια. σελ. 96)
37. Τι γνωρίζετε για τα σύνδρομα Klinefelter και Turner;
(Απ.: Εκτός από ... στείρα. σελ. 97)
38. Τι είναι οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, πώς προκαλούνται και τι προκαλούν;
(Απ.: Οι δομικές ... χρωμοσώματα. σελ. 97)
39. Ποια είναι τα είδη των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών; Πώς γίνεται η διάγνωση τους;
(Απ.: Ανάλογα ... χρωμόσωμα. σελ.97-98, Για τη διαπίστωση ... Giemsa. σελ. 98)
40. Γιατί τα άτομα που φέρουν αμοιβαία μετατόπιση κινδυνεύουν να αποκτήσουν απογόνους με χρωμοσωμικές ανωμαλίες;
(Απ.: Στις αμοιβαίες ... μη-φυσιολογικοί γαμέτες. σελ.98)
41. Πού μας βοηθάει η διάγνωση των γενετικών ασθενειών;
(Απ.: Οι γνώσεις ... κήσης. σελ. 98)
42. Με ποιους τρόπους μπορεί να πραγματοποιηθεί η διάγνωση των γενετικών ασθενειών;
(Απ.: Η διάγνωση ... (μοριακή διάγνωση). σελ. 98)
43. Με ποιον τρόπο γίνεται σήμερα η διάγνωση της φαινυλκετονουρίας και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;
(Απ.: Στη συνέχεια ... γονιδίου β^s. σελ. 98-99)
44. Τι είναι η γενετική καθοδήγηση;
(Απ.: Η γενετική καθοδήγηση ... απογόνων. σελ. 99)
45. Υπό ποιες μόνο προϋποθέσεις ο ειδικός επιστήμονας μπορεί να συμβουλέψει ένα ζευγάρι; Φέρτε ένα παράδειγμα.
(Απ.: Ο ειδικός ... παραμέτρους κ.ά. σελ. 99)
46. Ποιες ομάδες ατόμων είναι απαραίτητο να απευθύνονται σε ειδικούς πριν προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων;
(Απ.: Παρ' ότι ... αποβολές. σελ. 99)
47. Πότε συνίσταται η διενέργεια προγενετικού έλεγχου και με ποιους τρόπους μπορεί να γίνει;
(Απ.: Στις περιπτώσεις ... ελέγχου / αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών. σελ. 99)
48. Πώς, πότε και τι επιτυγχάνεται με την αμνιοπαρακέντηση;
(Απ.: Με την αμνιοπαρακέντηση ... 100 γενετικών ανωμαλιών. σελ. 99-100)



49. Πότε και πώς πραγματοποιείται η λήψη χοριακών λαχνών; Τι μας προσφέρει;
(Απ.: Εναλλακτική μέθοδος ... αναμιά. σελ. 100)
50. Συγκρίνετε τις δύο μεθόδους προγενετικού ελέγχου.
(Απ.: Η αμνιοπαρακέντηση ... μητέρα. σελ. 100)
51. Τι είναι ο καρκίνος και ποια είναι τα αίτια της εμφάνισής του σε γενετικό επίπεδο;
(Απ.: Ο καρκίνος ... του DNA. σελ. 100-101)
52. Πώς τα πρώτο-ογκογονίδια οδηγούν σε καρκίνο;
(Απ.: Τα ογκογονίδια ... μετατόπισης. σελ. 101)
53. Πώς τα ογκοκατασταλτικά γονίδια οδηγούν σε καρκίνο; Δώστε ένα παράδειγμα.
(Απ.: Τα ογκοκατασταλτικά ... ογκοκατασταλτικού γονιδίου. σελ. 101)
54. Εξηγήστε πώς η αδρανοποίηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA σχετίζεται με την καρκινογένεση.
(Απ.: Τέλος, ... ένζυμα. σελ. 101)
55. Ποιες είναι οι αιτίες της πολυπλοκότητας του καρκίνου;
(Απ.: Η πολυπλοκότητα ... μεταλλάξεις. σελ. 101)



ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΛΕΙΣΤΟΥ ΤΥΠΟΥ



Να βάλετε σε κύκλο το γράμμα που αντιστοιχεί στη σωστή απάντηση ή στη φράση που συμπληρώνει σωστά την πρόταση:

1. Οι μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα

- A. τη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας.
- B. τη δημιουργία κληρονομικών ασθενειών.
- Γ. την εμφάνιση πολλών περιπτώσεων καρκίνου.
- Δ. όλα όσα περιγράφονται παραπάνω.

2. Ποιες από τις παρακάτω προτάσεις, που αφορούν τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, είναι λανθασμένες;

- A. Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν την HbS αντί της HbA.
- B. Οφείλεται σε ελλείψεις ή προσθήκες βάσεων.
- Γ. Το έκτο αμινοξύ της β-αλυσίδας αντί για γλουταμινικό είναι βαλίνη.
- Δ. Το πέμπτο αμινοξύ της α-αλυσίδας αντί για γλουταμινικό είναι λευκίνη.

3. Μία ουδέτερη μετάλλαξη δεν είναι επιβλαβής, διότι

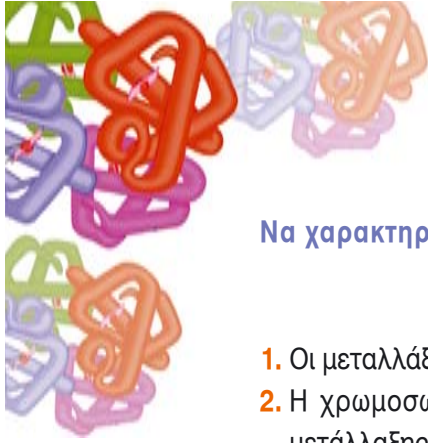
- A. οδηγεί σε συνώνυμο κωδικόνιο.
- B. οδηγεί σε κωδικόνιο που κωδικοποιεί αμινοξύ με παραπλήσιες ιδιότητες με το φυσιολογικό.
- Γ. τα αμινοξέα που προκαλούνται από τέτοιες μεταλλάξεις αποκόπτονται.
- Δ. επιδιορθώνεται πάντοτε από τα επιδιορθωτικά ένζυμα.

4. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις δεν αφορά την α-θαλασσαιμία;

- A. Είναι αποτέλεσμα έλλειψης ολόκληρου του γονιδίου α.
- B. Μπορούν να δημιουργηθούν ελλείψεις σε ένα, δύο, τρία ή και στα τέσσερα γονίδια α.
- Γ. Τα άτομα με α-θαλασσαιμία εμφανίζουν ανθεκτικότητα στο πρωτόζωο της ελονοσίας.
- Δ. Η έλλειψη της α-αλυσίδας επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες.

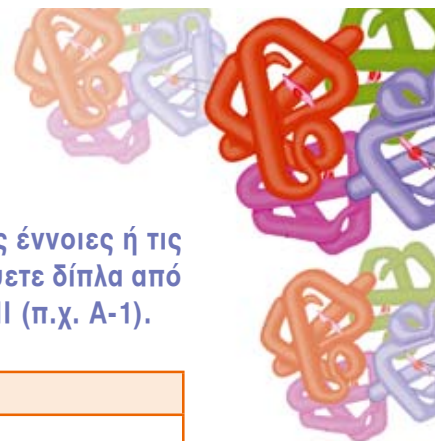
5. Τα άτομα, που εμφανίζουν τρισωμία 13 και 18, εμφανίζουν βαρύτερα συμπτώματα από αυτά που πάσχουν από σύνδρομο Down, επειδή τα χρωμοσώματα

- A. 13 και 18 είναι αυτοσωμικά.
- B. 13 και 18 είναι μεγαλύτερα και με περισσότερα γονίδια.
- Γ. 13 και 18 είναι μικρότερα αλλά περιέχουν σημαντικότερα γονίδια.
- Δ. 13 και 18 είναι φυλοσύνδετα.



Να χαρακτηρίσετε με Σ (σωστό) ή με Λ (λάθος) τις παρακάτω προτάσεις:

- | | Σ | Λ |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Οι μεταλλάξεις δημιουργούν ένα διαφορετικό φαινότυπο. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Η χρωμοσωμική ανωμαλία ταυτίζεται με την έννοια της γονιδιακής μετάλλαξης. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Όλες οι μεταλλάξεις μεταβιβάζονται από τη μία γενεά στην άλλη. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Μόνο οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων μεταβιβάζονται από τη μία γενεά στην άλλη. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε μία χρωμοσωμική ανωμαλία. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Η αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης HbA στη δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε μία γονιδιακή μετάλλαξη. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Το γεγονός ότι ο γενετικός κώδικας είναι εκφυλισμένος μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης των δυσμενών επιπτώσεων μίας μετάλλαξης. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Οι μεγάλης έκτασης αλλαγές στο γονιδίωμα αποτελούν τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Όλες οι μεταλλάξεις είναι επιβλαβείς. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Η μοναδική μονοσωμία που βρέθηκε στον άνθρωπο είναι το σύνδρομο Turner. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Η έλλειψη γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Ο καρκίνος κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Τα πρωτοογκογονίδια υπάρχουν φυσιολογικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Η α-θαλασσαιμία είναι σοβαρότερη από τη β-θαλασσαιμία, διότι η α αλυσίδα είναι συστατικό όλων των αιμοσφαιρινών. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Μεταλλάξεις παρατηρούνται μόνο στις περιοχές του DNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



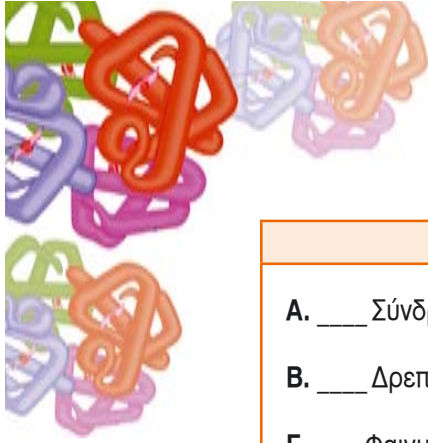
Να αντιστοιχίσετε τους όρους που αναγράφονται στη στήλη I με τις έννοιες ή τις φράσεις που αναγράφονται στη στήλη II. Για το σκοπό αυτό να γράψετε δίπλα από κάθε γράμμα της στήλης I τον αριθμό που ταιριάζει από τη στήλη II (π.χ. Α-1).

I	II
A. ___ Μονοσωμία	1. Σύνδρομο Turner.
B. ___ Έλλειψη	2. Σύνδρομο cri du chat.
Γ. ___ Τρισωμία	3. Σύνδρομο Down.
Δ. ___ Πολυπλοειδία	

I	II
A. ___ α-θαλασσαιμία	1. Έλλειψη ή προσθήκη βάσεων.
B. ___ Δρεπανοκυτταρική αναιμία	2. Αντικατάσταση μίας βάσης.
Γ. ___ β-θαλασσαιμία	3. Έλλειψη ολόκληρου γονιδίου.
Δ. ___ Ανευπλοειδία	

I	II
A. ___ β-θαλασσαιμία	1. Αντικατάσταση γλουταμινικού οξέος από βαλίνη.
B. ___ Ετερόζυγη β-θαλασσαιμία	2. Δε σχηματίζεται μελανίνη.
Γ. ___ Δρεπανοκυτταρική αναιμία	3. Αυξημένη σύνθεση HbA ₂ .
	4. Έλλειψη HbA.

I	II
A. ___ Δρεπανοκυτταρική αναιμία	1. Ερυθροκύτταρα δρεπανοειδούς σχήματος σε συνθήκες έλλειψης O ₂ .
B. ___ Ετερόζυγη β-θαλασσαιμία	2. Συσσώρευση φαινυλαανίνης.
Γ. ___ Φαινυλκετονουρία	3. Έλλειψη HbA και σύνθεση HbA ₂ .
Δ. ___ Αλφισμός	



I	II
A. ____ Σύνδρομο Down	1. Προσδιορισμός HbS στα ερυθροκύτταρα.
B. ____ Δρεπανοκυτταρική αναιμία	2. Αμνιοπαρακέντηση και μελέτη καρυότυπου.
Γ. ____ Φαινυλκετονουρία	3. Ποσοτικός προσδιορισμός HbF.
Δ. ____ β-θαλασσαιμία	4. Μέτρηση συγκέντρωσης ενζύμου.



ΥΠΟΔΕΙΓΜΑΤΙΚΑ ΑΠΑΝΤΗΜΕΝΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ



A. Να απαντήσετε σε καθεμία από τις παρακάτω ερωτήσεις:

1. Σε ποιες κατηγορίες ανάλογα με την έκταση της αλλαγής κατατάσσονται οι μεταλλάξεις;

Το γενετικό υλικό μπορεί να υποστεί αλλαγές με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, που ονομάζονται μεταλλάξεις, δημιουργούν συνήθως ένα διαφορετικό φαινότυπο χωρίς όμως αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Οι μεταλλάξεις κατατάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με την έκταση της αλλαγής στο γενετικό υλικό. 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 αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων ονομάζονται αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ανευπλοειδίες), ενώ οι αλλαγές στη δομή των χρωμοσωμάτων αποτελούν τις δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (αναστροφή, αμοιβαία μετατόπιση, μετατόπιση, διπλασιασμός, έλλειψη).

2. Ποιων κυττάρων οι μεταλλάξεις κληρονομούνται;

Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε γεννητικό ή σωματικό κύτταρο ενός οργανισμού. Μόνο οι μεταλλάξεις των γαμετών και των κυττάρων που θα δώσουν γαμέτες, εν τούτοις, μπορεί να μεταβιβαστούν από τη μία γενεά στην επόμενη, στους αμφιγονικά αναπαραγόμενους οργανισμούς. Στα φυτά που έχουν τη δυνατότητα να αναπαράγονται μονογονικά με την ανάπτυξη ενός τμήματός τους σε αυτοτελές φυτό (βλέπε ένθετο κεφ. 5), είναι δυνατή η μεταβίβαση σωματικών μεταλλάξεων από γενεά σε γενεά. Αυτό γίνεται εφόσον η μετάλλαξη φέρεται στα σωματικά κύτταρα του ιστού που χρησιμοποιήθηκε για τον αγνή πολλαπλασιασμό του φυτού.

Στους προκαρυωτικούς και μονοκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς που αναπαράγονται με διχοτόμηση, οι μεταλλάξεις μεταβιβάζονται από το μητρικό στα θυγατρικά κύτταρα.

3. Ποια διαφορά εντοπίζεται ανάμεσα στα άτομα που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία και στα φυσιολογικά;

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε αντικατάσταση βάσης στην κωδική αλυσίδα του φυσιολογικού γονιδίου β που κωδικοποιεί για τις β-αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης Α. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης στο DNA είναι ο σχηματισμός μεταλλαγμένων αλυσίδων β με συνέπεια τη μη φυσιολογική στερεοδιάταξη του μορίου της HbA. Έτσι, σε συνθήκες έλλειψης O₂ τα ερυθροκύτταρα παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα και τα άτομα που πάσχουν εμφανίζουν συμπτώματα αναιμίας.



Χαρακτηριστικά \ Άτομα	Φυσιολογικό	Με δρεπανοκυτταρική Αναιμία
Γονίδιο	β (6 ^ο κωδικόνιο $5'GAG_3$)	β^s (6 ^ο κωδικόνιο $5'GTG_3$)
Πρωτεΐνη	HbA (6 ^ο αμινοξύ glu)	HbS (6 ^ο αμινοξύ val)
Σύσταση πρωτεΐνης	HbA ($\alpha_2\beta_2$)	HbS ($\alpha_2\beta^s_2$)
Στερεοδιάταξη πρωτεΐνης	Φυσιολογική	Μεταλλαγμένη
Σχήμα ερυθροκυττάρων	Φυσιολογικό, αμφίκιουλο δίσκου	Δρεπανοειδές
Χρόνος ζωής ερυθροκυττάρων	Φυσιολογικός, 80-120 ημέρες	Μικρότερος του φυσιολογικού
Κυκλοφορία αίματος	Φυσιολογική	Απόφραξη στα τριχοειδή αγγεία
Λειτουργία οργάνων	Φυσιολογική	Προβληματική π.χ. στο σπλήνα και τους πνεύμονες
Συμπτώματα αναιμίας	Όχι	Ναι

4. Πού οφείλεται η αλλαγή του σχήματος των ερυθροκυττάρων στα άτομα που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία;

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια μορφή αναιμίας που οφείλεται σε γονιδιακή αντικατάσταση βάσης στο 6^ο κωδικόνιο του γονιδίου β που κωδικοποιεί τις β -αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης A. Εξαιτίας αυτής της αντικατάστασης τα άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία παράγουν μεταλλαγμένες β -αλυσίδες που διαφέρουν από τις φυσιολογικές, στο 6^ο αμινοξύ της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β . Συνέπεια είναι η παραγωγή αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη S) με τροποποιημένη στερεοδιάταξη σε σχέση με τη φυσιολογική. Οι τροποποιημένες αιμοσφαιρίνες έχουν πολύ χαμηλή διαλυτότητα απουσία O_2 και συνδέονται μεταξύ τους με αποτέλεσμα να καθιζάνουν με τη μορφή ινώδους ιζήματος.

Όταν η φορτισμένη με O_2 αιμοσφαιρίνη S αποδώσει το οξυγόνο της, τα επιμέρους μόρια των αφόρτιστων πλέον αιμοσφαιρινών S προσδέονται μεταξύ τους, γεγονός που οφείλεται στις ιδιότητες της πλευρικής ομάδας του μεταλλαγμένου 6^{ου} αμινοξέος (βαλίνη) των αλυσίδων β^s . Τα συσσωματώματα των μορίων των αιμοσφαιρινών S μεταβάλλουν ριζικά το σχήμα των ερυθροκυττάρων με αποτέλεσμα το φαινόμενο της δρεπάνωσης.

5. Σε ποια περίπτωση η HbA₂ αποτελεί διαγνωστικό δείκτη;

Κατά την ενήλικη ζωή του ανθρώπου η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι η αιμοσφαιρίνη A (HbA) με σύσταση $\alpha_2\beta_2$, ενώ ανιχνεύονται και μικρές ποσότητες μίας άλλης αιμοσφαιρίνης, της HbA₂, με σύσταση $\alpha_2\delta_2$.

Η β -θαλασσαιμία είναι μία αιμοσφαιρινοπάθεια που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση των β -αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης A. Η β -θαλασσαιμία προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις, προσθήκες και ελλείψεις βάσεων.

Τα ομόζυγα άτομα με β -θαλασσαιμία εμφανίζουν σοβαρή αναιμία. Τα ετερόζυγα άτομα - φορείς - εμφανίζουν ήπια αναιμία και αυξημένη σύνθεση HbA₂, η οποία αποτελεί διαγνωστικό



δείκτη. Η αύξηση της σύνθεσης της HbA₂ πραγματοποιείται από τον οργανισμό προκειμένου να αντισταθμίσει τις ελαττωμένες αιμοσφαιρίνες A, που παράγει το ετερόζυγο για τη β-θαλασσαιμία άτομο.

6. Να αναφέρετε δύο ασθένειες που οφείλονται σε μεταλλάξεις, οι οποίες κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας.

Η β-θαλασσαιμία και ο αλφισμός είναι δύο ασθένειες που ακολουθούν αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας.

Η β-θαλασσαιμία είναι μία αιμοσφαιρινοπάθεια που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης A και προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις, προσθήκες και ελλείψεις βάσεων. Η β-θαλασσαιμία εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια.

Ο αλφισμός οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης. Στα άτομα που πάσχουν από αλφισμό, υπάρχει έλλειψη της χρωστικής στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα του οφθαλμού. Ο αλφισμός, όπως και η β-θαλασσαιμία, εμφανίζει ετερογένεια.

7. Ποιες μεταλλάξεις ονομάζονται σιωπηλές;

Σιωπηλές μεταλλάξεις ονομάζονται οι αλλαγές που συμβαίνουν σ' ένα γονίδιο και δεν οδηγούν σε αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων της κωδικοποιούμενης πρωτεΐνης, λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα (βλέπε ορολογία αντίστοιχο όρο).

8. Γιατί στα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία εμφανίζεται αύξηση της HbF;

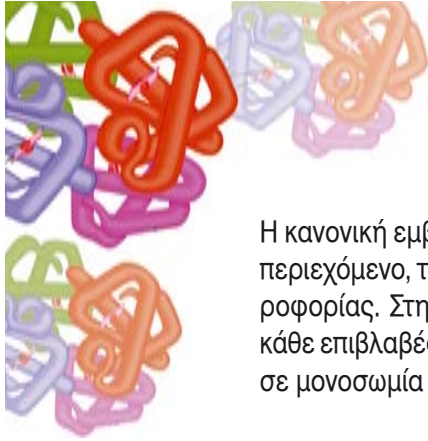
Η β-θαλασσαιμία είναι μία από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης A. Η β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, δηλαδή προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις, προσθήκες ή ελλείψεις βάσεων.

Τα ομόζυγα άτομα με β-θαλασσαιμία εμφανίζουν σοβαρή αναιμία. Η αντιμετώπιση γίνεται με συχνές μεταγγίσεις αίματος. Στα ομόζυγα άτομα παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις αύξηση της κύριας αιμοσφαιρίνης των εμβρύων, της αιμοσφαιρίνης F με σύσταση α₂γ₂. Η αιμοσφαιρίνη F αποτελείται από δύο α και δύο γ πολυπεπτιδικές αλυσίδες και παράγεται από τα ομόζυγα άτομα για τη β-θαλασσαιμία σε μία προσπάθεια μερικής υποκατάστασης της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης A.

9. Γιατί η μονοσωμία είναι συνήθως θανατηφόρος για τον οργανισμό;

Τα ανευπλοειδή άτομα που προκύπτουν από τη σύντηξη ενός γαμέτη, που εξαιτίας μη-διαχωρισμού κατά την πρώτη ή τη δεύτερη μειωτική διαίρεση φέρει ένα χρωμόσωμα λιγότερο του απλοειδούς γονιδιώματος του είδους του, με ένα φυσιολογικό γαμέτη, ονομάζονται μονοσωμικά ως προς το χρωμόσωμα που υπάρχει σε ένα μόνο αντίγραφο στο διπλοειδές γονιδίωμα.

Η μονοσωμία με εξαίρεση αυτή στο X φυλετικό χρωμόσωμα, είναι θανατηφόρος για τον ανθρώπινο οργανισμό και τα μονοσωμικά έμβρυα αποβάλλονται στα πρώτα κιόλας στάδια της κύησης.



Η κανονική εμβρυακή ανάπτυξη φαίνεται ότι απαιτεί ένα ακριβές διπλοειδές χρωμοσωμικό περιεχόμενο, το οποίο διατηρεί την απαιτούμενη ισορροπία και έκφραση της γενετικής πληροφορίας. Στη μονοσωμία διαταράσσεται το χρωμοσωμικό περιεχόμενο και επιπρόσθετα κάθε επιβλαβές υπολειπόμενο αλληλόμορφο που εδράζεται στο χρωμόσωμα που βρίσκεται σε μονοσωμία εκφράζεται φαινοτυπικά.

10. Πώς δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού;

Αν κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν πραγματοποιηθεί φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων, ένα φαινόμενο που ονομάζεται μη-διαχωρισμός, τότε δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογικών γαμετών, που προκύπτουν, με φυσιολογικό γαμέτη, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με “λανθασμένη” ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά (βλέπε εικ. 6.7).

11. Ποια είναι η σημασία της διάγνωσης των γενετικών ανωμαλιών;

Οι γνώσεις που έχουμε αποκτήσει σε μοριακό επίπεδο για τους μηχανισμούς που δημιουργούν τις γενετικές ασθένειες μας προσφέρουν 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 γενετικών ασθενειών.
- Στον προσδιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης μίας γενετικής ασθένειας στους απογόνους μίας οικογένειας, στην οποία έχει παρουσιαστεί η ασθένεια.

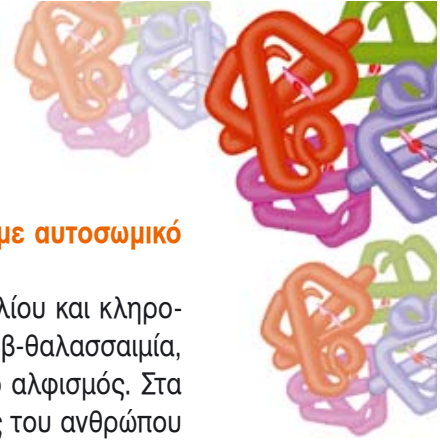
Η έγκαιρη διάγνωση μίας γενετικής ασθένειας προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής, έτσι που να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές της. Ο έλεγχος για τον εντοπισμό των πιθανών φορέων πραγματοποιείται με σκοπό τον υπολογισμό της πιθανότητας δημιουργίας απογόνων που πάσχουν από σοβαρές ασθένειες.

Ακόμη, στην περίπτωση διάγνωσης γενετικών ανωμαλιών κατά τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου, δίνεται η δυνατότητα διακοπής της κύησης.

12. Σε τι βοηθά η έγκαιρη διάγνωση της φαινυλκετονουρίας;

Η φαινυλκετονουρία (PKU= Phenyl Keton Urea) είναι μια 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.

Η έγκαιρη διάγνωση της φαινυλκετονουρίας προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού θεραπευτικής αγωγής, έτσι που να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές της ασθένειας. Εάν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς, κατά τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτήν μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση, εφόρου ζωής, κατάλληλου διαιτολογίου με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.



13. Ποιες ασθένειες που οφείλονται σε μεταλλάξεις κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας;

Οι ασθένειες που γνωρίζουμε μέχρι τώρα από την ύλη του σχολικού βιβλίου και κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας είναι: η β-θαλασσαιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η κυστική ίνωση, η φαινοκυκλονουρία και ο αλφισμός. Στα επόμενα κεφάλαια του σχολικού βιβλίου θα μάθουμε και άλλες ασθένειες του ανθρώπου που ακολουθούν αυτόν τον τύπο κληρονομικότητας.

14. Γιατί μία από τις διαγνωστικές τεχνικές για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι η παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες έλλειψης O₂;

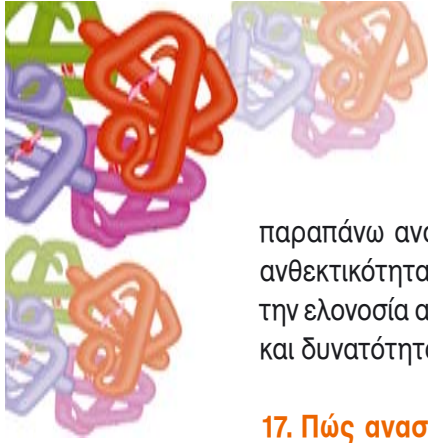
Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία από τις λίγες γενετικές ασθένειες της οποίας ο μηχανισμός δημιουργίας έχει μελετηθεί διεξοδικά (βλέπε ερώτηση 4). Αυτό μας δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης της ασθένειας με τη χρησιμοποίηση πολλών διαφορετικών τεχνικών. Μία από αυτές είναι η παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Στην περίπτωση όπου το άτομο πάσχει, τα ερυθροκύτταρά του παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα (δοκιμασία δρεπάνωσης).

15. Γιατί τα άτομα με μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων του δέρματος;

Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων ενός ιστού. Αυτά σχηματίζουν μάζες κυττάρων (όγκους) και μπορούν να μεταναστεύουν μέσω του αίματος σε άλλα σημεία του σώματος. Αποτελέσματα μελετών έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA έχουν αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Τα άτομα για παράδειγμα που πάσχουν από μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων, κυρίως στις περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στην ακτινοβολία του ηλίου, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Είναι γνωστό ότι η ασθένεια δημιουργείται από ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την υπερϊώδη ακτινοβολία λόγω μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα επιδιορθωτικά ένζυμα.

16. Σε κάποιες περιοχές, όπου εμφανιζόταν παλαιότερα η ελονοσία, η συχνότητα ετερόζυγων ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία και β-θαλασσαιμία είναι αυξημένη. Να δώσετε μία εξήγηση για το παραπάνω φαινόμενο.

Η συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία ή β-θαλασσαιμία είναι αυξημένη σε περιοχές όπου εμφανιζόταν η ελονοσία. Η αυξημένη συχνότητα οφείλεται στην ανθεκτικότητα των φορέων στην προσβολή από το πλασμώδιο (πρωτόζωο) που προκαλεί την ελονοσία. Το πλασμώδιο δεν μπορεί να τραφεί ικανοποιητικά και να πολλαπλασιαστεί στα ελαττωματικά ερυθροκύτταρα. Οι άνθρωποι που έχουν δρεπανοκυτταρική αναιμία ή β-θαλασσαιμία πεθαίνουν νέοι λόγω των προβλημάτων που τους δημιουργεί η αναιμία. Οι άνθρωποι που είναι ομόζυγοι για το φυσιολογικό γονίδιο β έχουν μεγάλη πιθανότητα να πεθάνουν από ελονοσία, εφόσον προσβληθούν, αφού τα πλασμώδια τρέφονται και πολλαπλασιάζονται άριστα εντός των ερυθροκυττάρων τους. Τα ετερόζυγα άτομα για τις



παραπάνω αναιμίες δεν υποφέρουν σημαντικά από αναιμία και παράλληλα εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην ελονοσία. Συνεπώς, η προστασία που προσδίδει η μετάλλαξη ως προς την ελονοσία αποτελεί ένα πλεονέκτημα, που τους παρέχει αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης και δυνατότητα αναπαραγωγής.

17. Πώς αναστέλλεται η δράση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ποιες είναι οι συνέπειες αυτής της αναστολής;

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 γονιδίου, 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. Οι μεταλλάξεις αυτές των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, μπορεί να είναι αποτέλεσμα διάφορων μεταλλαξογόνων παραγόντων, όπως η ακτινοβολία ή χημικές ουσίες ή μπορεί να είναι αυτόματες από λάθη των μηχανισμών του κυττάρου.

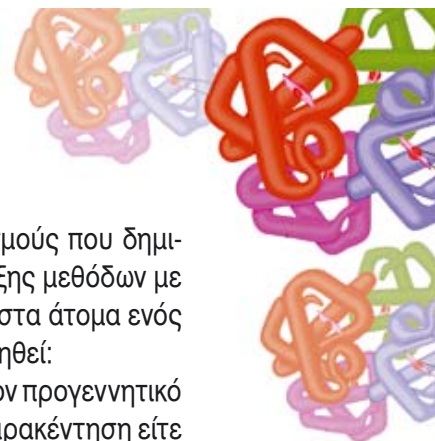
18. Να εξηγήσετε γιατί άτομα στα οποία έχουν συμβεί αμοιβαίες μετατοπίσεις εμφανίζουν κίνδυνο απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

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 που εμφανίζουν έλλειμμα ή πλεόνασμα γενετικού υλικού (βλέπε όρο Αμοιβαία μετατόπιση).

19. Γιατί μία μετάλλαξη, που μπορεί να συμβεί στο ενεργό κέντρο, έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταβολή της ενεργότητας του ενζύμου;

Το ενεργό κέντρο ενός ενζύμου είναι μία πολύ μικρή περιοχή του, στην οποία προσδένεται το υπόστρωμα και συνίσταται από τα αμινοξέα που συμμετέχουν απευθείας στην κατάλυση της βιοχημικής αντίδρασης που πραγματοποιεί το ένζυμο. Το σχήμα του ενεργού κέντρου καθορίζεται από το είδος των αμινοξέων που το συνιστούν και είναι συμπληρωματικό με το σχήμα του υποστρώματος (σχέση κλειδιού-κλειδαριάς). Εάν λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο κάποιο από τα αμινοξέα του ενεργού κέντρου αντικατασταθεί από κάποιο άλλο ή ο αριθμός των αμινοξέων του μεταβληθεί, τότε η ενζυμική ενεργότητα μειώνεται ή χάνεται, αφού το ένζυμο θα εμφανίζει μικρότερη ή μηδενική ικανότητα πρόσδεσης (συγγένεια) με το υπόστρωμα.

20. Ποιες διαγνωστικές μεθόδους θα χρησιμοποιούσατε προκειμένου να διαγνώσετε τη φαινυλκετονουρία και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία σε ένα βρέφος και σε μία γυναίκα έγκυο; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας.



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

- Με τη μελέτη του καρυότυπου τόσο σε ενήλικο όσο και σε έμβryo κατά τον προγεννητικό έλεγχο. Η λήψη των εμβρυακών κυττάρων μπορεί να γίνει είτε με αμνιοπαρακέντηση είτε με λήψη χοριακών λαχνών.
- Με διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες.
- Με την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση).

Η παραπάνω μεθοδολογία εφαρμόζεται και για τη διάγνωση της φαινυλκετονουρίας και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, τόσο σε ένα βρέφος όσο και σε μία έγκυο γυναίκα και το έμβρυό της.

Ασθένεια Άτομο προς εξέταση	Φαινυλκετονουρία	Δρεπανοκυτταρική Αναιμία
Έμβryo	Λήψη εμβρυακών κυττάρων και <ul style="list-style-type: none"> • Προσδιορισμός ενζυμικής ενεργότητας (βιοχημικά). • Εντοπισμός μεταλλαγμένου γονιδίου (μοριακά)¹. 	Λήψη εμβρυακών κυττάρων και <ul style="list-style-type: none"> • Εντοπισμός μεταλλαγμένου γονιδίου β^s (μοριακά)².
Βρέφος	Λήψη αίματος: <ul style="list-style-type: none"> • Υπολογισμός της συγκέντρωσης φαινυλαλανίνης. • Εντοπισμός του μεταλλαγμένου γονιδίου. • Προσδιορισμός ενζυμικής ενεργότητας. 	Λήψη αίματος: <ul style="list-style-type: none"> • Εντοπισμός γονιδίου β^s³.
Έγκυος γυναίκα	Ομοίως με το βρέφος.	Λήψη αίματος: <ul style="list-style-type: none"> • Εντοπισμός γονιδίου β^s (μοριακά). • Δοκιμασία δρεπάνωσης (μικροσκοπική παρατήρηση). • Προσδιορισμός αιμοσφαιρίνης HbS (βιοχημικά).

1. Από το έμβryo δεν μπορεί να γίνει αιμοληψία, οπότε δεν μπορεί να γίνει υπολογισμός της συγκέντρωσης φαινυλαλανίνης (Phe).
2. Από το έμβryo δεν μπορεί να γίνει αιμοληψία για τη διαδικασία δρεπάνωσης και τον προσδιορισμό HbS. Άλλωστε το έμβryo διαθέτει ως κύρια αιμοσφαιρίνη την HbF.
3. Από το βρέφος είναι δυνατή η αιμοληψία όμως ο προσδιορισμός της HbS και η δοκιμασία δρεπάνωσης είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα που υποχωρεί φυσιολογικά η συγκέντρωση της HbF και αυξάνει η παραγωγή β-αλυσίδων.



B. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ - ΕΡΓΑΣΙΕΣ

1. 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) Τα άτομα που έχουν περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων ονομάζονται ανευπλοειδή. Μάλιστα τα άτομα με την ύπαρξη στον καρυότυπό τους ενός επιπλέον χρωμοσώματος ονομάζονται τρισωμικά ως προς το επιπλέον χρωμόσωμα. Ένα άτομο μπορεί να εμφανίζει τρισωμία στα αυτοσωμικά ή στα φυλετικά χρωμοσώματα. Ένα άτομο με 47 χρωμοσώματα διαθέτει ένα επιπλέον χρωμόσωμα σε σχέση με το φυσιολογικό διπλοειδές γονιδίωμα του ανθρώπου που είναι 46 χρωμοσώματα, συνεπώς το άτομο αυτό είναι τρισωμικό. Επειδή τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου που προκαλεί αυτή η τρισωμία εμφανίζονται κατά την εφηβεία, το άτομο αυτό πρέπει να έχει τρισωμία στα φυλετικά χρωμοσώματα και πιθανόν είναι άτομο με σύνδρομο Klinefelter, εφόσον είναι αρσενικό. Οι τρισωμίες στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα εκδηλώνουν άμεσα τα συμπτώματά τους, με την προϋπόθεση ότι τα άτομα που τις φέρουν επιβιώνουν.
- β) Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα, τα ΧΧΥ, αντί του φυσιολογικού ζεύγους ΧΥ ή ΧΧ. Τα άτομα αυτά έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου είναι όμως στείρα.

2. Τα αποτελέσματα μίας εξέτασης για αιμοσφαιρινοπάθειες έδειξαν ότι:

i) Η HbA_2 είναι σε φυσιολογικά επίπεδα.

ii) Η HbF εμφανίζεται σε μικρές ποσότητες.

iii) Η HbA απουσιάζει εντελώς.

iv) HbS εμφανίζεται σε ποσοστό 85-97%.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις:

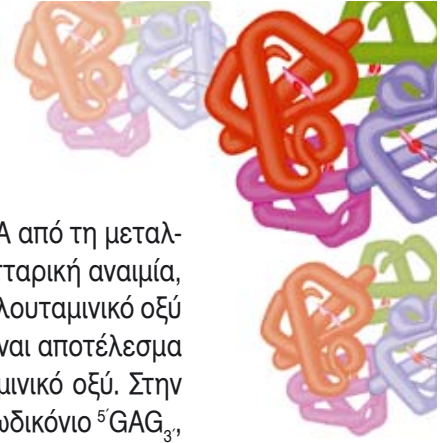
α) Από ποια αιμοσφαιρινοπάθεια πάσχει το άτομο;

β) Πώς δημιουργείται η συγκεκριμένη αιμοσφαιρινοπάθεια;

- α) Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των βιοχημικών αναλύσεων προσδιορισμού των αιμοσφαιρινών του ατόμου αυτού, μπορούμε να εξαγάγουμε το συμπέρασμα ότι το εν λόγω άτομο είναι ομόζυγο για το γονίδιο β^s και νοσεί από δρεπανοκυτταρική αναιμία, διότι εμφανίζει σε πολύ υψηλό ποσοστό τη μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη HbS , ενώ η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη HbA απουσιάζει εντελώς. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης HbA_2 , ήταν φυσιολογικά, επομένως το άτομο αυτό δεν είναι ετερόζυγο για τη β-θαλασσαιμία. Από την άλλη πλευρά τα επίπεδα της εμβρυακής αιμοσφαιρίνης HbF ήταν πολύ χαμηλά, συνεπώς το άτομο δεν είναι ομόζυγο για τη β-θαλασσαιμία.

Στη δρεπανοκυτταρική αναιμία οι ασθενείς έχουν παντελή απουσία της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης HbA , η οποία αντικαθίσταται από τη μεταλλαγμένη HbS .

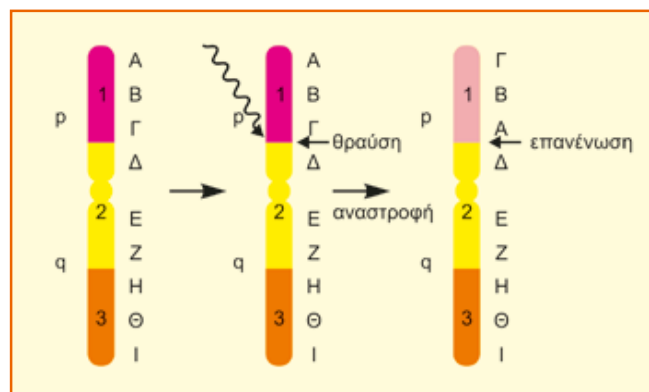
Τέλος το άτομο αυτό δε νοσεί από α-θαλασσαιμία διότι τότε θα έπρεπε όλες οι αιμοσφαιρίνες να ήταν σε χαμηλά ή πολύ χαμηλά επίπεδα, αφού οι αλυσίδες α είναι συστατικά όλων των αιμοσφαιρινών. Αυτό όμως δεν παρατηρείται στις παρούσες εξετάσεις.

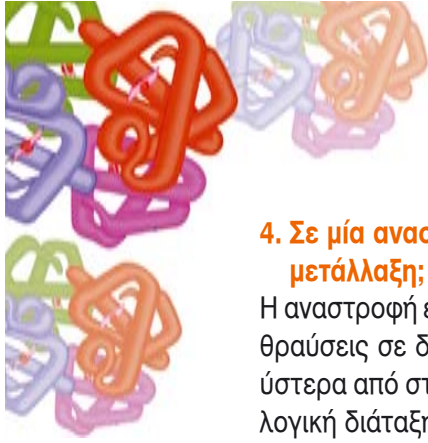


β) Σήμερα γνωρίζουμε ότι η διαφορά της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης HbA από τη μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη HbS που σχηματίζεται στα άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία, εντοπίζεται στο έκτο αμινοξύ της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα μίας γονιδιακής μετάλλαξης στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ. Στην κωδική αλυσίδα του DNA δηλαδή, αλλάζει μια βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο ${}^5\text{GAG}_3$, που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, αντικαθίσταται από το ${}^5\text{GTG}_3$, 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. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία κληρονομείται ως αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια. Έτσι, για να νοσεί ένα άτομο πρέπει να είναι ομόζυγο για το μεταλλαγμένο γονίδιο β το οποίο συμβολίζεται ως β^s.

3. Ένα χρωμόσωμα σε ένα σωματικό κύτταρο παθαίνει αναστροφή σε ένα του άκρο στο $\frac{1}{3}$ του συνολικού μήκους του. Πόσα γονίδια θα επηρεαστούν από αυτή τη μετάλλαξη; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας.

Η αναστροφή είναι ένας τύπος δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Αυτή δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από στροφή 180°. Εάν η αναστροφή, όπως εδώ, γίνει στο ένα άκρο του χρωμοσώματος, τότε χρειάζεται μόνο μία θραύση σε ένα σημείο του χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος που προκύπτει ύστερα από στροφή 180°. Εφόσον αναστράφηκε το $\frac{1}{3}$ του χρωμοσώματος αναμένεται να έχει επέλθει αλλαγή της διάταξης του $\frac{1}{3}$ του συνολικού αριθμού των γονιδίων που εδράζονται στο συγκεκριμένο χρωμόσωμα εφόσον τα γονίδια που εδράζονται στο χρωμόσωμα είναι ομοιόμορφα κατανεμημένα σε όλο το μήκος του. Εάν μάλιστα η θραύση του χρωμοσώματος συνέβη σε σημείο του που δεν εδράζεται κάποιο γονίδιο, τότε δεν αναμένεται αδρανοποίηση κάποιου γονιδίου εξαιτίας της αναστροφής. Εάν όμως στο σημείο της θραύσης βρίσκεται ο γενετικός τόπος κάποιου γονιδίου, τότε το γονίδιο αυτό θα αδρανοποιηθεί. Η αλλαγή στη διάταξη των γονιδίων είναι δυνατόν να επηρεάσει τη ρύθμιση της έκφρασης κάποιων γονιδίων που αναδιατάχθηκαν.





4. Σε μία αναστροφή όλα τα γονίδια είναι παρόντα. Γιατί η αναστροφή αυτή θεωρείται μετάλλαξη;

Η αναστροφή είναι ένας τύπος δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Αυτή δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από στροφή 180° . Η αναστροφή θεωρείται μετάλλαξη διότι διαταράσσει τη φυσιολογική διάταξη των γονιδίων σε ένα χρωμόσωμα. Η αναδιάταξη των γονιδίων είναι δυνατό να επηρεάσει την έκφραση κάποιων από αυτά. Επιπλέον οι θραύσεις που δημιουργούνται στα χρωμοσώματα ώστε να προκύψει η αναστροφή είναι δυνατό να συμβούν εντός ενός ή περισσοτέρων γονιδίων, οπότε τα γονίδια αυτά καταστρέφονται.

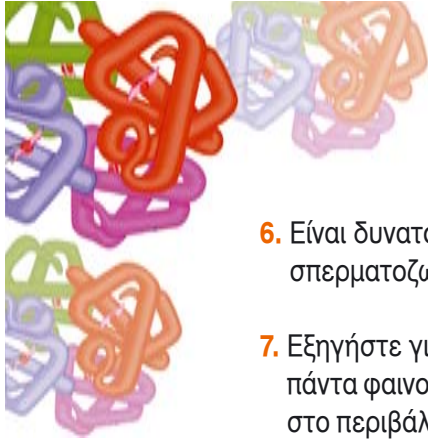
Ακόμη και αν ένα άτομο με αναστροφή δεν εμφανίζει επιπτώσεις στο φαινότυπό του έχει μειωμένη γονιμότητα, διότι δίνει και γενετικά μη ισόρροπους γαμέτες εξαιτίας των προβλημάτων που εμφανίζουν τα χρωμοσώματα με αναστροφές κατά τη σύναψη στην πρώτη μειωτική διαίρεση.



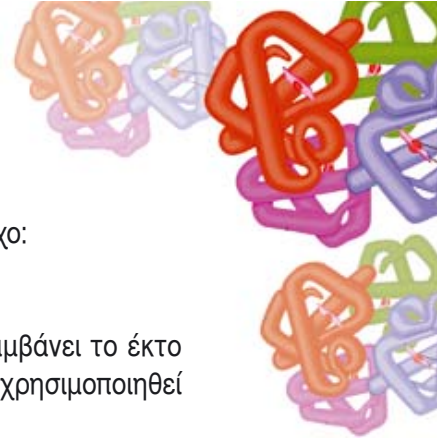
ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗΣ



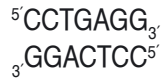
1. Τι είναι μετάλλαξη; Σε ποιες κατηγορίες διακρίνονται οι μεταλλάξεις;
2. Ποιες από τις παρακάτω περιπτώσεις συνιστούν μετάλλαξη;
 - α. Αλλαγή στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του οπερονίου της λακτόζης.
 - β. Προσθήκη τριπλέτας νουκλεοτιδίων σε μη-μεταγράψιμο τμήμα του DNA του λ-φάγου.
 - γ. Έλλειψη πέντε νουκλεοτιδίων εντός του πρώτου εσωνίου ενός γονιδίου ενός ρετροϊού.
 - δ. Η αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου στο mRNA του γονιδίου της DNA πολυμεράσης του ανθρώπου.
 - ε. Η αναστροφή ενός τμήματος του RNA ενός RNA ιού.
 - στ. Η έλλειψη τριών συνεχόμενων γονιδίων ενός φυτού. Τα γονίδια αυτά δεν εκφράζονται στο συγκεκριμένο κύτταρο που υπέστη τη μετάλλαξη.
 - ζ. Η αμοιβαία ανταλλαγή τμημάτων μεταξύ μη-αδελφών χρωματίδων ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση I.
 - η. Ο μη διαχωρισμός δύο αδελφών χρωματίδων κατά τη μιτωτική διαίρεση ενός κυττάρου.
 - θ. Η ύπαρξη 2n χρωμοσωμάτων σε ένα ωάριο.
3. Ποιες από τις παρακάτω μεταλλάξεις μεταβιβάζονται; Αυτές που συμβαίνουν:
 - α. Σε οποιοδήποτε σωματικό κύτταρο εκτός των μειοκυττάρων.
 - β. Στα μειοκύτταρα.
 - γ. Στα πρώτα θυγατρικά κύτταρα της μείωσης.
 - δ. Στους γαμέτες.
 - ε. Στο ζυγωτό.
 - στ. Σε οποιοδήποτε προκαρυωτικό κύτταρο που είναι ικανό να διαιρεθεί.
 - ζ. Στο γενετικό υλικό του λ-φάγου.
 - η. Στο γενετικό υλικό του ιού HIV.
4. Πού αναμένονται περισσότερες μεταλλάξεις, στα γενετικά ή στα σωματικά κύτταρα ενός οργανισμού;
5. Πού αναμένονται περισσότερες μεταλλάξεις, στα νευρικά κύτταρα ενός ανθρώπου ή στα λευκά του αιμοσφαίρια;



6. Είναι δυνατό να συμβεί αυτόματη μετάλλαξη από λάθος της DNA πολυμεράσης σε ένα σπερματοζωάριο;
7. Εξηγήστε για ποιο λόγο μία γονιδιακή μετάλλαξη σε ένα προκαρυωτικό οργανισμό έχει πάντα φαινοτυπικό αντίκτυπο, εφόσον απαιτείται η έκφραση του συγκεκριμένου γονιδίου στο περιβάλλον που διαβιεί το βακτήριο, ενώ αυτό δε συμβαίνει πάντοτε για τις γονιδιακές μεταλλάξεις των ευκαρυωτικών γονιδίων, ακόμα και όταν αυτά εκφράζονται.
8. Αναφέρετε τους παράγοντες που γνωρίζετε και συμβάλλουν στη γενετική ποικιλότητα.
9. Είναι δυνατή η κληρονόμηση μεταλλάξεων που συμβαίνουν σε σωματικά κύτταρα ορισμένων ανώτερων ευκαρυωτικών οργανισμών. Ποιοι μπορεί να είναι αυτοί οι οργανισμοί και πώς είναι δυνατό κάτι τέτοιο;
10. Το γονίδιο ενός μορίου DNA ενός μιτοχονδρίου ενός ανθρώπινου κυττάρου, υπέστη αυτόματη μετάλλαξη κατά την αντιγραφή που δεν επιδιορθώθηκε. Ποιες αναμένεται να είναι οι φαινοτυπικές επιπτώσεις αυτής της μετάλλαξης;
11. Με ποιο τρόπο προκαλούνται οι μεταλλάξεις;
12. Τι σχέση έχει η θεωρία των μοριακών δεσμών σθένους με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία;
13. Πραγματοποιήθηκε αιμοληψία σε τρία άτομα. Το ένα πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία, το άλλο είναι ομόζυγο για το φυσιολογικό γονίδιο β και το τρίτο είναι ετερόζυγο για το γονίδιο β^s . Ο βοηθός του μικροβιολόγου μπέρδεψε τα δείγματα, ωστόσο ο μικροβιολόγος ιατρός δεν έδειξε να ανησυχεί καθώς είναι εύκολο να τα διακρίνει με μικροσκοπική παρατήρηση. Τι πιστεύετε ότι έκανε ο ιατρός;
14. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία ακολουθεί αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης, που σημαίνει ότι μόνο τα ομόζυγα άτομα για το γονίδιο β^s εμφανίζουν ασθενή φαινότυπο. Ωστόσο η μετάλλαξη που φέρει το παθολογικό αλληλόμορφο β^s δεν καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου β^s . Αυτό σημαίνει ότι το φυσιολογικό αλληλόμορφο β δεν είναι επικρατές του β^s σε γονοτυπικό επίπεδο αλλά σε φαινοτυπικό μόνο επίπεδο. Δώστε μία ερμηνεία γιατί τα ετερόζυγα άτομα για το γονίδιο β^s δεν εμφανίζουν ασθενή φαινότυπο.
15. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζει ετερογένεια, όπως η β -θαλασσαιμία;
16. Εξηγήστε πώς μία αλλαγή στη νουκλεοτιδική αλληλουχία του γονιδίου β οδηγεί σε τόσο βαριά συμπτώματα για τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.
17. Πώς μπορεί να εφαρμοστεί η μοριακή μέθοδος διάγνωσης της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;



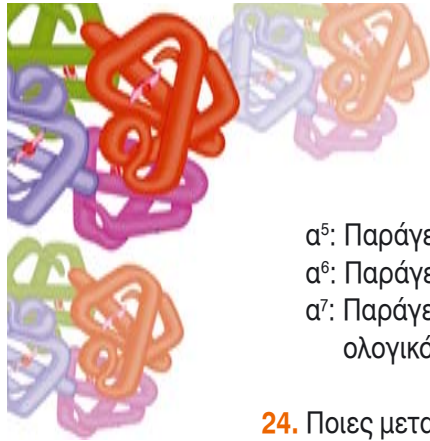
18. Η περιοριστική ενδονουκλεάση *Mst*II αναγνωρίζει την αλληλουχία στόχο:



Η αλληλουχία αυτή βρίσκεται στο φυσιολογικό γονίδιο β και περιλαμβάνει το έκτο κωδικόνιο του μεταφράσιμου τμήματός του. Με ποιο τρόπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί η *Mst*II για τη διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;

Όταν ένα άτομο, στο οποίο εφαρμόστηκε αυτός ο διαγνωστικός έλεγχος για το γενετικό τόπο του γονιδίου β, εμφανίζει τρεις ζώνες σε ηλεκτροφόρηση του DNA του σε πήκτωμα αγαρόζης, ποιος είναι ο γονότυπός του; Ποιος είναι ο γονότυπος ενός ατόμου που εμφανίζει μετά τη δράση της *Mst*II μόνο μία ζώνη σε ηλεκτροφόρηση DNA; Μπορούμε να επιβεβαιώσουμε με ασφάλεια ότι το δεύτερο άτομο νοσεί από δρεπανοκυτταρική αναιμία;

19. Ποια από τις δύο σημειακές μεταλλάξεις εμφανίζει μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει σοβαρότερες επιπτώσεις στο γονιδιακό προϊόν; Η αντικατάσταση ενός νουκλεοτιδίου ή η προσθήκη ενός νουκλεοτιδίου στο μεταφράσιμο τμήμα ενός γονιδίου;
20. Ταξινομήστε με βάση τη σοβαρότητα των επιπτώσεων στο πεπτίδιο, τις παρακάτω περιπτώσεις μεταλλάξεων σε ένα γονίδιο. Η ταξινόμηση να ξεκινάει από τη λιγότερο σοβαρή επίπτωση.
- α. Κωδικόνιο έναρξης → κωδικόνιο αμινοξέος
 - β. Κωδικόνιο αμινοξέος → κωδικόνιο έναρξης
 - γ. Κωδικόνιο αμινοξέος → κωδικόνιο λήξης
 - δ. Κωδικόνιο λήξης → κωδικόνιο αμινοξέος
21. Παρατηρήστε το γενετικό κώδικα και δώστε μία ερμηνεία, πως ο εκφυλισμός του λειτουργεί ως “ασπίδα” προστασίας από τις σημειακές μεταλλάξεις.
22. Πώς είναι δυνατό μία μετάλλαξη σε ένα γονίδιο μεταφορικού RNA να είναι θνησιγόνος;
23. Το γονίδιο A (A, α¹, α², α³, α⁴, α⁵, α⁶, α⁷) κωδικοποιεί για ένα πεπτίδιο 300 αμινοξέων και διαθέτει οκτώ πολλαπλά αλληλόμορφα. Το αλληλόμορφο A είναι το επικρατές φυσιολογικό ενώ καθένα από τα υπόλοιπα επτά αλληλόμορφα έχει υποστεί μία σημειακή μετάλλαξη διαφορετική από τα υπόλοιπα.
- Μπορείτε να προσδιορίσετε σε ποιο σημείο του γονιδίου εντοπίζεται η μετάλλαξη του κάθε υπολειπόμενου αλληλόμορφου, με βάση τις ακόλουθες επιπτώσεις;
- α¹: Η μικρή ριβοσωμική υπομονάδα δεν αναγνωρίζει το mRNA.
- α²: Γίνεται σύνδεση μικρής ριβοσωμικής υπομονάδας και mRNA, αλλά δε σχηματίζεται σύμπλοκο έναρξης.
- α³: Δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί μεταγραφή του γονιδίου.
- α⁴: Παράγεται πεπτίδιο 300 αμινοξέων, το οποίο διαφέρει από το φυσιολογικό σε ένα αμινοξύ.



α^5 : Παράγεται πολυπεπτίδιο 100 αμινοξέων.

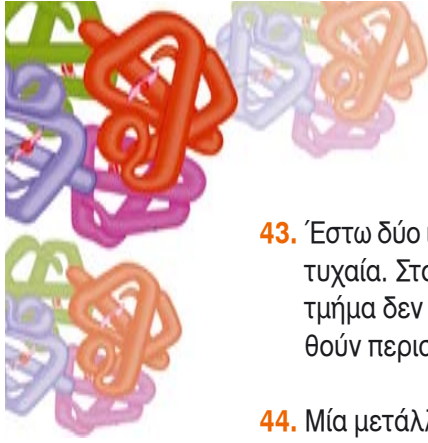
α^6 : Παράγεται πολυπεπτίδιο 320 αμινοξέων.

α^7 : Παράγεται πολυπεπτίδιο 180 αμινοξέων, όπου τα πρώτα 100 είναι όμοια με το φυσιολογικό πεπτίδιο και μετά ακολουθούν 80 διαφορετικά.

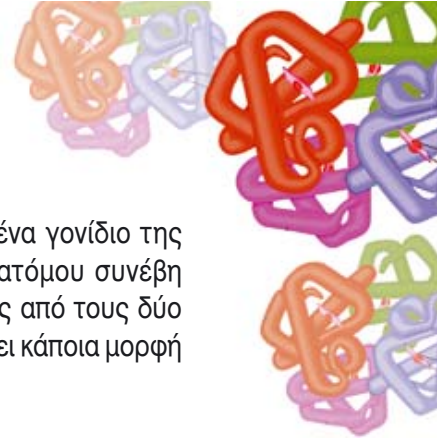
24. Ποιες μεταλλάξεις εκτός των 5' και 3' αμετάφραστων περιοχών ενός γονιδίου μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή του γονιδιακού προϊόντος;
25. Υπό ποιες προϋποθέσεις εκφράζεται φαινοτυπικά μια γονιδιακή μετάλλαξη στα θηλαστικά; Σε ποιες περιπτώσεις είναι δυνατό να μην έχει φαινοτυπικό αντίκτυπο;
26. Υπάρχουν άτομα που έχουν αχρωματοψία στο πράσινο ή στο κόκκινο χρώμα μόνο από το ένα μάτι. Πώς μπορεί να εξηγηθεί το φαινόμενο αυτό;
27. Πιστεύετε ότι είναι συχνότερη γονιδιακή μετάλλαξη η αντικατάσταση της A από τη G και αντίστροφα ή της A από την T και αντίστροφα;
28. Σε ένα παγκρεατικό κύτταρο δεν παράγεται καθόλου ινσουλίνη. Ποια μπορεί να είναι η αιτία;
29. Σε ποιο κύτταρο ενός οργανισμού, αν συμβεί μία γονιδιακή μετάλλαξη θα τη φέρουν όλα τα κύτταρα του οργανισμού;
30. Υπάρχουν άτομα που το ήμισυ των κυττάρων τους είναι φυσιολογικά ως προς μία γονιδιακή μετάλλαξη και τα υπόλοιπα κύτταρά τους φέρουν τη μετάλλαξη αυτή. Σε ποιο κύτταρο συνέβη η μετάλλαξη;
31. Κατά κανόνα οι γονιδιακές μεταλλάξεις που απαντώνται στους οργανισμούς είναι υπολειπόμενες. Πώς εξηγείται αυτή η παρατήρηση;
32. Είναι δυνατόν η προσθήκη ή η έλλειψη μίας τριπλέτας νουκλεοτιδίων που συμβαίνει εντός του μεταφράσιμου τμήματος του γονιδίου να οδηγεί σε μετατόπιση πλαισίου;
33. Είναι δυνατόν οι αδελφές χρωματίδες ενός χρωμοσώματος να μην είναι πανομοιότυπες; Πώς μπορεί να γίνει αυτό;
34. Ένας μεταπτυχιακός φοιτητής παρουσίασε στην εργασία του την απομόνωση μίας μεταλλαγμένης αιμοσφαιρίνης, όπου το ασπαρτικό οξύ αντικαθιστούσε τη λυσίνη. Ο επιβλέπων καθηγητής εξέφρασε έκπληξη και ζήτησε από το φοιτητή να επαναλάβει τα πειράματά του.
 - α. Για ποιο λόγο πιστεύετε ότι ο καθηγητής ξαφνιάστηκε τόσο με την ανακοίνωση του φοιτητή;
 - β. Ποια αντικατάσταση αμινοξέων θα ήταν περισσότερο κατανοητή από τον καθηγητή;



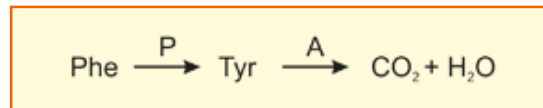
35. Αναφέρετε τις περιπτώσεις που για ένα χαρακτήρα σε ένα άτομο:
- Υπάρχει ένα μόνο αλληλόμορφο του γονιδίου που τον ελέγχει.
 - Υπάρχουν για το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τον χαρακτήρα πολλά αλληλόμορφα ίδια ή διαφορετικά.
36. Έστω ένα άτομο με γονότυπο Aa ως προς το γονίδιο A (A, a) που ελέγχει ένα χαρακτήρα. Το άτομο αυτό υφίσταται αυτόματη μετάλλαξη κατά την προμειωτική αντιγραφή του DNA σε ένα μειοκύτταρό του. Η μετάλλαξη δεν επιδιορθώθηκε. Να βρεθεί η σύσταση των γαμετών ως προς τα αλληλόμορφα του γονιδίου A, που θα προκύψουν από τη μείωση αυτού του μειοκυττάρου.
37. Ποιες πιστεύετε ότι μπορεί να είναι οι επιπτώσεις στη ζωή ενός κυττάρου που έχει υποστεί αντικατάσταση βάσης στο γονίδιο που κωδικοποιεί για το tRNA με αντικωδικόνιο ${}^3\text{UAC}^5$ στο τρίτο νουκλεοτίδιο του αντικωδικονίου;
38. Ποιες πιστεύετε ότι μπορεί να είναι οι επιπτώσεις στη ζωή ενός κυττάρου που έχει υποστεί γονιδιακή μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα απελευθέρωσης και τον καθιστά:
- Ανενεργό;
 - Να αναγνωρίζει και άλλα κωδικόνια εκτός από τα λήξης;
39. Η υδροξυλαμίνη είναι μία μεταλλαξογόνος ουσία που ευθύνεται για τη μετατροπή του ζεύγους GC \rightarrow AT στο δίκλωνο DNA. Η δράση της υδροξυλαμίνης στο DNA ενός κυττάρου τι επιπτώσεις αναμένετε να έχει στα γονιδιακά προϊόντα του; (Παρατηρήστε το γενετικό κώδικα).
40. Με τον όρο μετάλλαξη αναφερόμαστε σε αλλαγές στο γενετικό υλικό και έχουν την έννοια του λάθους. Ωστόσο, ο επιχιασμός (βλέπε κεφ. 5) αν και επιφέρει αλλαγές στο γενετικό υλικό δε θεωρείται μετάλλαξη, γιατί;
41. Γνωρίζουμε ότι όσο αυξάνεται η πολυπλοκότητα ενός οργανισμού αυξάνεται και η ποσότητα του DNA του. Είναι κοινός τόπος στους οργανισμούς, ανεξαρτήτως εξελικτικής βαθμίδας, ότι το ποσοστό του γονιδιώματός τους που δεν είναι γονίδια είναι συντριπτικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο που περιέχει γονίδια. Μάλιστα όσο ανεβαίνει ένας οργανισμός την εξελικτική βαθμίδα, το ποσοστό αυτό αυξάνει. Τέλος θυμηθείτε ότι οι προκαρυωτικοί οργανισμοί δεν έχουν ασυνεχή γονίδια όπως οι ευκαρυωτικοί (βλέπε Α' τόμος, σελ. 107). Ποια μπορεί να είναι η χρησιμότητα του τμήματος του γονιδιώματος που δεν είναι γονίδια; Γιατί όσο αυξάνεται η εξελικτική βαθμίδα των οργανισμών αυτό αυξάνεται;
42. Ο Λαμάρκ, ένας Γάλλος φυσιοδίφης φιλόσοφος του 19^{ου} αιώνα, υποστήριζε ότι τα επίκτητα χαρακτηριστικά των οργανισμών κληρονομούνται. Πιστεύετε ότι είχε δίκιο;



43. Έστω δύο ίσου μήκους τμήματα του γονιδιώματος ενός οργανισμού, που απομονώνονται τυχαία. Στο ένα τμήμα υπάρχουν μόνο γονίδια το ένα δίπλα στο άλλο και στο δεύτερο τμήμα δεν υπάρχουν καθόλου γονίδια. Σε ποιο από τα δύο τμήματα αναμένεται να βρεθούν περισσότερες γονιδιακές μεταλλάξεις;
44. Μία μετάλλαξη μπορεί να είναι επιβλαβής, επωφελής ή χωρίς καμία επίπτωση στο φαινότυπο. Από τι πιστεύετε ότι εξαρτάται η επίδραση μίας μετάλλαξης;
45. Συνήθως μία μετάλλαξη που συνέβη σε ένα είδος που ζει σε μια περιοχή μία ορισμένη χρονική περίοδο αποτελεί μειονέκτημα. Πιστεύετε ότι είναι δυνατό, εφόσον η μετάλλαξη δεν είναι θνησιγόνος, όταν τα άτομα που τη φέρουν μετακινηθούν σε νέο περιβάλλον ή διαφοροποιηθούν οι συνθήκες περιβάλλοντός τους, η μετάλλαξη αυτή να αποβεί πλεονέκτημα;
46. Συγκρίνετε τις θαλασσαιμίες α και β με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία.
47. Μπορείτε να εξηγήσετε γιατί τα συμπτώματα της β-θαλασσαιμίας δεν εμφανίζονται αμέσως μετά τη γέννηση σε ένα ομόζυγο για το παθολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου β, άτομο;
48. Αναφέρετε ένα παράδειγμα επωφελούς μετάλλαξης που γνωρίζετε.
49. Να αποδώσετε ένα γράφημα που παριστάνει τη μεταβολή του ποσοστού των αλυσίδων α, β, γ, δ των αιμοσφαιρινών του φυσιολογικού ανθρώπου σε συνάρτηση με το χρόνο, ξεκινώντας από την εμβρυακή ηλικία.
50. Να αποδώσετε ένα γράφημα που παριστάνει την ποσοστιαία μεταβολή των φυσιολογικών αιμοσφαιρινών του ανθρώπου σε συνάρτηση με το χρόνο, ξεκινώντας από την εμβρυακή ηλικία.
51. Να αποδώσετε το γράφημα που παριστάνει τη μεταβολή των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου που πάσχει από β-θαλασσαιμία, σε συνάρτηση με το χρόνο, ξεκινώντας από την εμβρυακή ηλικία.
52. Να αποδώσετε το γράφημα που παριστάνει τη μεταβολή των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου που είναι ετερόζυγος για τη β-θαλασσαιμία, σε συνάρτηση με το χρόνο, ξεκινώντας από την εμβρυακή ηλικία.
53. Από ένα ζευγάρι προέκυψε ζυγωτό που στερείται και των τεσσάρων αντιγράφων του γονιδίου α των αιμοσφαιρινών. Εξηγήστε πως προέκυψε το ζυγωτό. Πιστεύετε ότι είναι δυνατόν να γεννηθεί παιδί που στερείται όλων των γονιδίων που κωδικοποιούν για την αλυσίδα α της αιμοσφαιρίνης; Αν ναι, ποιες αιμοσφαιρίνες αναμένεται να αυξηθούν για να υποκαταστήσουν το πρόβλημα;



54. Υποθέτουμε ότι σε ένα γαμέτη ενός ατόμου συνέβη μετάλλαξη σε ένα γονίδιο της α-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης και σε έναν άλλο γαμέτη του ίδιου ατόμου συνέβη μετάλλαξη σε ένα γονίδιο της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης Α. Ποιος από τους δύο γαμέτες έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να δώσει απόγονο που να εμφανίζει κάποια μορφή αιμοσφαιρινοπάθειας;
55. Πώς σχετίζεται η φαινυλκετονουρία με τον αλφισμό;
56. Ένα άτομο εμφανίζει διανοητική καθυστέρηση, από τι μπορεί να πάσχει;
57. Τα άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία έχουν συνήθως πιο ανοιχτόχρωμο δέρμα από τους γονείς και τα αδέρφια τους, πώς μπορεί να εξηγηθεί αυτό;
58. Να αναφέρετε ένα νόσημα του ανθρώπου που γνωρίζετε και το περιβάλλον παίζει καθοριστικό ρόλο για την εμφάνιση των συμπτωμάτων του.
59. Η φαινυλκετονουρία (PKU) και η αλκαπτονουρία (AKU) είναι δύο μεταβολικά νοσήματα που οφείλονται στην ανενεργότητα δύο ενζύμων των P και A αντίστοιχα. Και τα δύο ένζυμα συμμετέχουν στο ίδιο μεταβολικό μονοπάτι, το οποίο έχει συμπυκνωθεί στο παρακάτω:

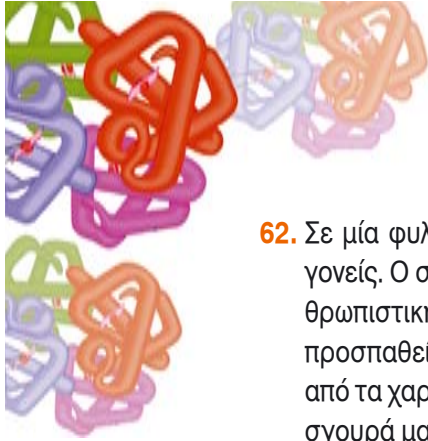


Ένας ομόζυγος άνδρας και για τα δύο γονίδια που πάσχει μόνο από AKU παντρεύεται μία επίσης ομόζυγη και για τα δύο γονίδια γυναίκα που νοσεί μόνο από PKU. Ποιοι είναι οι αναμενόμενοι φαινότυποι των παιδιών τους;

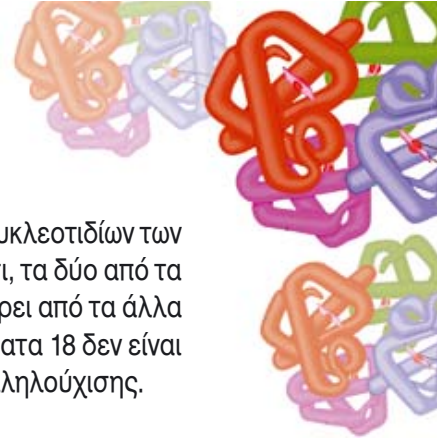
- α. Όλα είναι φυσιολογικά.
β. Όλα πάσχουν από PKU.
γ. Όλα πάσχουν από AKU.
δ. Όλα πάσχουν και από τις δύο νόσους.
ε. Κάποια νοσούν από AKU και κάποια άλλα από PKU.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Διευκρινίζεται ότι ο άνδρας είναι ομόζυγος για το φυσιολογικό γονίδιο της PKU και η γυναίκα είναι ομόζυγη για το φυσιολογικό γονίδιο της AKU.

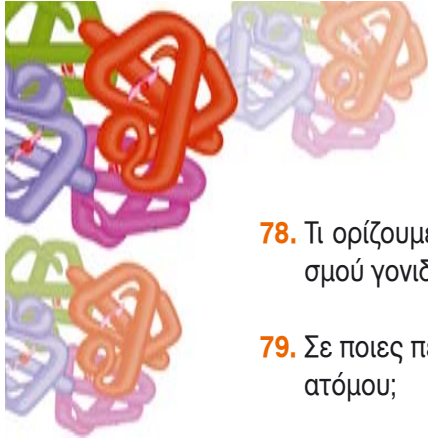
60. Πώς εξηγείται η ετερογένεια στον αλφισμό; Ποιες περιπτώσεις ασθενειών παρουσιάζουν ετερογένεια;
61. Το μεσαίωνα οι βρυκόλακες περιγράφονται ως άτομα που κρύβονταν με το πρώτο φως της ημέρας, με λευκό χρώμα δέρματος και μαλλιών και κόκκινα μάτια. Μπορείτε να φανταστείτε από τι ασθένεια έπασχαν οι άνθρωποι αυτοί, που υποχρεώνονταν λόγω της ασθένειάς τους, να μην εργάζονται τις πρωινές ώρες και να είναι υποχρεωμένοι να κλέβουν ώστε να επιβιώσουν;



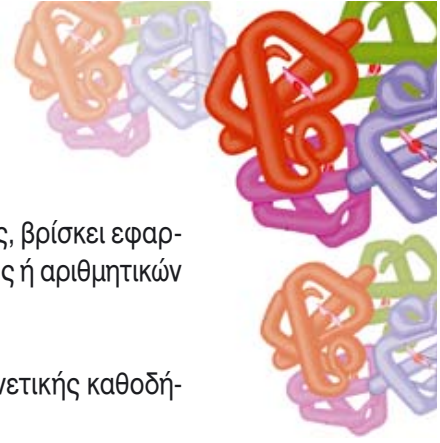
62. Σε μία φυλή στην Κεντρική Αφρική γεννήθηκε ένα λευκό αγοράκι από δύο μαύρους γονείς. Ο σύζυγος κατηγορεί τη γυναίκα του ότι το παιδί είναι του λευκού ιατρού της ανθρωπιστικής βοήθειας, που είχε φτάσει στο χωριό πριν από μερικούς μήνες. Η σύζυγος προσπαθεί να πείσει το σύζυγό της, για την ομοιότητα που εμφανίζει το παιδί σε πολλά από τα χαρακτηριστικά του συζύγου της, όπως τα μεγάλα χείλη και τα λευκά αλλά πολύ σγουρά μαλλιά του παιδιού. Στο λαϊκό δικαστήριο ο μάγος του χωριού ανέφερε ότι στο παρελθόν, μία πρόγονος του συζύγου, είχε φέρει και αυτή στον κόσμο ένα λευκό κορίτσι και την εποχή εκείνη, δεν είχαν φτάσει ακόμη, οι λευκοί στο χωριό. Ποιος πιστεύετε ότι έχει δίκιο ο σύζυγος ή η σύζυγος;
63. Από ένα ζευγάρι υγιών και ομόζυγων για το φυσιολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου που ευθύνεται για τον αλφισμό, γεννήθηκε ένα κοριτσάκι με αλφισμό. Από τις μοριακές εξετάσεις που έγιναν στο κοριτσάκι φάνηκε ότι και αυτό είναι ομόζυγο για το φυσιολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου του αλφισμού. Πώς μπορεί να εξηγηθεί η εκδήλωση της ασθένειας του αλφισμού στο κοριτσάκι;
64. Δύο άτομα με φαινυλκετονουρία παντρεύτηκαν και απέκτησαν υγιές παιδί. Πώς μπορεί να γίνει αυτό;
65. Αποτέλεσμα της φαινυλκετονουρίας είναι η αυξημένη συγκέντρωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Η φαινυλαλανίνη μετατρέπεται τελικά σε φαινυλπυροσταφυλικό οξύ, το οποίο πιθανόν παρεμποδίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Έτσι οι ομόζυγοι για την ασθένεια πρέπει να ακολουθήσουν αυστηρή δίαιτα, απαλλαγμένη ή πολύ φτωχή σε φαινυλαλανίνη, τουλάχιστον για όσο διάστημα αναπτύσσεται το νευρικό σύστημα. Έχει βρεθεί ότι μετά την παιδική ηλικία, που έχει αναπτυχθεί πλέον το νευρικό σύστημα, οι ασθενείς μπορούν να ακολουθήσουν πιο ελαστική δίαιτα. Ωστόσο γυναίκες με PKU που αναπτύχθηκαν φυσιολογικά εξαιτίας της αυστηρής διαίτας στην παιδική τους ηλικία και αργότερα τη διέκοψαν, έχει φανεί ότι γεννούν παιδιά με διανοητική καθυστέρηση και σε αυτά η δίαιτα δεν αναστρέφει την κατάσταση τους.
- α. Γιατί πιστεύετε ότι αυτές οι μητέρες αποκτούν παιδιά με διανοητική καθυστέρηση;
- β. Γιατί στα παιδιά που γεννιούνται με PKU όταν οι μητέρες ακολουθήσουν αυστηρή δίαιτα δεν γίνονται διανοητικά καθυστερημένα ενώ τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με PKU που διέκοψαν τη δίαιτα, η δίαιτα δεν έχει αποτέλεσμα;
- γ. Τι θα μπορούσε να κάνει μία γυναίκα με PKU ώστε να γεννήσει παιδί χωρίς διανοητική καθυστέρηση;
- δ. Γιατί από ετερόζυγη μητέρα για το γονίδιο της PKU, το ομόζυγο έμβρυο για το παθολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου δεν γεννιέται διανοητικά καθυστερημένο;
66. Γιατί ο αλφισμός και η PKU κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας;



67. Σε δύο αδέρφια με τρισωμία 18, πραγματοποιήθηκε αλληλούχιση των νουκλεοτιδίων των χρωμοσωμάτων 18 και στο μεγαλύτερο από τα δύο αδέρφια βρέθηκε ότι, τα δύο από τα τρία χρωμοσώματα είναι πανομοιότυπα ενώ το τρίτο χρωμόσωμα διαφέρει από τα άλλα δύο. Στο μικρότερο αδελφό, βρέθηκε ότι κανένα από τα τρία χρωμοσώματα 18 δεν είναι πανομοιότυπο με κάποιο άλλο. Να εξηγήσετε τα αποτελέσματα της αλληλούχισης.
68. Το κουνέλι (*Lepus cuniculus*) έχει απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων $n = 22$. Ποιος αναμένεται να είναι ο αριθμός των χρωμοσωμάτων σε κάθε γαμέτη του κουνελιού αν συμβεί μη-διαχωρισμός ενός ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων; Αν συμβεί μη-διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων ενός χρωμοσώματος;
69. Γνωρίζουμε ότι η μοναδική μονοσωμία που επιζεί στον άνθρωπο είναι το σύνδρομο Turner ($44+XO$). Γιατί πιστεύετε ότι η μονοσωμία σε οποιοδήποτε αυτοσωμικό χρωμόσωμα, όπως και η μονοσωμία στο Y φυλετικό χρωμόσωμα ($44+YO$) είναι θανατηφόρες;
70. Έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Down αυξάνει σημαντικά στις υποψήφιες μητέρες άνω των 35 ετών. Μπορείτε να δώσετε μία πιθανή ερμηνεία;
71. Γιατί πιστεύετε ότι η πιο κοινή ανευπλοειδία στον άνθρωπο είναι το σύνδρομο Down ενώ ποτέ δεν έχει καταγραφεί γέννηση παιδιού με ανευπλοειδία στα 10 πρώτα χρωμοσώματα;
72. Εξηγήστε πως είναι δυνατό να προκύψει σπερματοζώαριο με δύο X και ένα Y φυλετικά χρωμοσώματα.
73. Οι υπεράρρην ($44 + XYY$) και οι υπερθήλεις ($44 + XXX$) συνήθως εμφανίζουν φυσιολογικό φαινότυπο και δε χαρακτηρίζονται ως σύνδρομα. Τι είδους προβλήματα μπορεί να αντιμετωπίσουν οι απόγονοί τους;
74. Έχει νόημα η εφαρμογή PCR στο DNA ενός εμβρύου για να διαπιστωθεί αν φέρει κάποιας μορφής ανευπλοειδία;
75. Υπάρχουν άτομα των οποίων το σώμα αποτελείται από θηλυκούς και αρσενικούς ιστούς. Για παράδειγμα υπάρχουν άτομα των οποίων τα μισά κύτταρά τους εμφανίζουν μονοσωμία ως προς το φυλετικό χρωμόσωμα ($44+XO$) και τα υπόλοιπα μισά εμφανίζουν τρισωμία ως προς το φυλετικό χρωμόσωμα ($44+XYY$). Πώς μπορεί να δημιουργηθεί ένα τέτοιο άτομο;
76. Με το παράδειγμα ενός τουλάχιστον γονιδίου που γνωρίζετε, εξηγήστε για ποιο λόγο ένα άτομο με γονότυπο $44+YO$ δε θα μπορούσε να είναι βιώσιμο.
77. Να αναφέρετε κληρονομικές ασθένειες που γνωρίζετε ότι οφείλονται σε έλλειψη γονιδίων.



78. Τι ορίζουμε ως διπλασιασμό στις μεταλλάξεις; Αναφέρετε ένα παράδειγμα διπλασιασμού γονιδίων.
79. Σε ποιες περιπτώσεις μεταλλάξεων αυξάνει ο αριθμός των υπάρχοντων γονιδίων ενός ατόμου;
80. Ποιες ασθένειες γνωρίζετε που οφείλονται σε έλλειψη πρωτεΐνης;
81. Γνωρίζετε ότι η αχρωματοψία στο κόκκινο ή στο πράσινο χρώμα είναι φυλοσύνδετη νόσος. Τα γονίδια που την ελέγχουν είναι γειτονικά και εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα μεταξύ τους.
- Ποια είναι η επίπτωση σε ένα αρσενικό άτομο που έχει ένα μόνο γονίδιο έγχρωμης όρασης στο φυλετικό χρωμόσωμα X;
 - Υπάρχουν και άτομα με τρία γονίδια έγχρωμης όρασης, το ένα δίπλα στο άλλο, στο φυλετικό χρωμόσωμα X. Δύο από αυτά είναι πανομοιότυπα. Πώς έγινε αυτό; Ποια μπορεί να είναι η σημασία του στην εξέλιξη;
82. Πιστεύετε ότι είναι δυνατό για δύο γονίδια που εδράζονται στο ίδιο ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων να ισχύει γι' αυτά ο 2^{ος} νόμος του Mendel;
83. Είναι δυνατόν άνθρωποι με καρυότυπο XX ως προς τα φυλετικά χρωμοσώματα να εμφανίζουν τα δευτερογενή φυλετικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου;
84. Έχει παρατηρηθεί ότι περίπου το 5% των περιπτώσεων ατόμων με σύνδρομο Down έχουν φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων στον καρυότυπό τους, δηλαδή 46. Πώς μπορεί να προκύψουν αυτά τα άτομα;
85. Ποιες πιστεύετε ότι θα είναι οι επιπτώσεις αν συμβεί χρωμοσωμική έλλειψη στην οποία συμπεριλαμβάνεται και το κεντρομερίδιο του χρωμοσώματος.
86. Έστω ότι διασταυρώνουμε ένα αρσενικό κουνέλι που είναι ομόζυγο για το φυσιολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου που ελέγχει το χρώμα του τριχώματος, με πολλά θηλυκά ομόζυγα για το αλληλόμορφο που προσδιορίζει το μαύρο χρώμα. Η φαινοτυπική αναλογία των απογόνων στην F₁ γενεά ήταν 8 [φυσιολογικό] : 1 [μαύρο]. Πώς μπορούμε να εξηγήσουμε τα αποτελέσματα;
87. Ένα ζευγάρι που και οι δύο είχαν καστανά μάτια απέκτησαν ένα κορίτσι με σύνδρομο cri-du-chat και γαλανά μάτια. Η μητέρα μέχρι και τη γενεά των προπάππων της που μπορεί να γνωρίζει, δεν είχε ποτέ κανένα συγγενή με γαλανά μάτια, ενώ ο πατέρας είχε αδελφό με γαλανά μάτια. Πώς εξηγείτε την ύπαρξη του γαλανού χρώματος στα μάτια του παιδιού αν γνωρίζετε ότι το γονίδιο που ελέγχει αυτό το χαρακτήρα, εδράζεται στο χρωμόσωμα 5;



88. Μπορείτε να φανταστείτε πως η χρήση της τεχνικής της υβριδοποίησης, βρίσκει εφαρμογή στην ανίχνευση δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών μικρής έκτασης ή αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών ακόμα και σε κύτταρα που δε διαιρούνται;
89. Με ποιο τρόπο η αμνιοπαρακέντηση γίνεται πολύτιμο εργαλείο της γενετικής καθοδήγησης;
90. Ποιες μεθόδους διάγνωσης των γενετικών ασθενειών γνωρίζετε;
91. Ποια κύτταρα χρησιμοποιούνται για τον προγενετικό έλεγχο κατά την αμνιοπαρακέντηση και κατά τη λήψη χοριακών λαχνών;
92. Η δοκιμασία δρεπάνωσης και ο βιοχημικός προσδιορισμός των HbS και HbA αποτελούν διαγνωστικές τεχνικές για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Θα μπορούσαν αυτές οι τεχνικές να εφαρμοστούν κατά τον προγεννητικό έλεγχο;
93. Για ποιους λόγους νομίζετε ότι οι γυναίκες με πολλαπλές αποβολές πρέπει να καταφεύγουν σε γενετική συμβουλή;
94. Να αναφέρετε μηχανισμούς ενεργοποίησης πρωτο-ογκογονιδίων και μετατροπής τους σε ογκογονίδια.
95. Με ποιο τρόπο πιστεύετε ότι οι γενετικές βλάβες που αφορούν στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA φαίνεται να προδιαθέτουν για την εμφάνιση καρκίνου;
96. Να αναφέρετε πιθανούς μηχανισμούς αδρανοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
97. Είναι ο καρκίνος γενετική ασθένεια; Ποια είναι η μοριακή του βάση;
98. Είναι δυνατό μία μοναδική γονιδιακή μετάλλαξη να είναι αρκετή για τη δημιουργία όγκου;
99. Διαθέτουμε μία καλλιέργεια ενός ιού, μία σειρά ενός ιστού καρκινικών κυττάρων και μία φυσιολογική κυτταρική καλλιέργεια του ίδιου ιστού. Ιχνηθετούμε το ιϊκό DNA και εφαρμόζουμε την τεχνική της υβριδοποίησης για τα χρωμοσώματα των καρκινικών κυττάρων και των φυσιολογικών κυττάρων. Το ιϊκό DNA υβρίδισε μόνο τα χρωμοσώματα των καρκινικών κυττάρων. Ποια μπορεί να είναι η σημασία αυτής της παρατήρησης;
100. Εξηγήστε γιατί η μετάλλαξη σε ένα μόνο φυσιολογικό αλληλόμορφο αρκεί για να ενεργοποιήσει μόνιμα ένα πρωτο-ογκογονίδιο. Όμως, επιπλέον για να αναπτυχθεί καρκίνος απαιτείται να υποστούν μετάλλαξη που θα τα καταστήσει ανενεργά και τα δύο φυσιολογικά αλληλόμορφα ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.



ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΧΟΛΙΚΟΥ ΒΙΒΛΙΟΥ



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

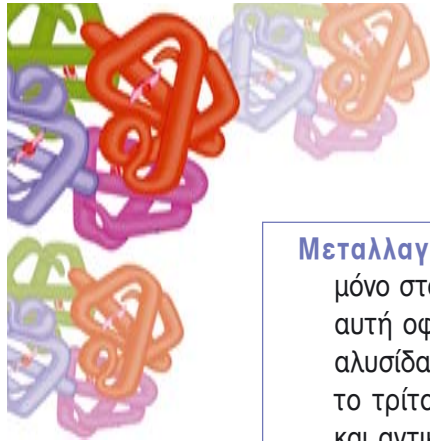
Σωστή είναι η **ε**. Πρόκειται για σιωπηλή μετάλλαξη, δηλαδή οδηγεί σε συνώνυμο κωδικόνιο.

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 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 του DNA, η οποία κωδικοποιεί τη συγκεκριμένη αλληλουχία των αμινοξέων στη φυσιολογική πρωτεΐνη;

- ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Στις ασκήσεις αυτού του τύπου έχουμε πάντα κατά νου, ότι η αντικατάσταση ή η έλλειψη ή η προσθήκη ενός μόνο νουκλεοτιδίου είναι πιθανότερο να συμβεί σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη περίπτωση. Εννοείται δε, ότι η αλλαγή γίνεται στο ζεύγος βάσεων, της κωδικής και της μη κωδικής αλυσίδας του γονιδίου. Στη λύση όμως αναφέρεται μόνο το νουκλεοτίδιο της κωδικής αλυσίδας καθώς αυτή φέρει τη γενετική οδηγία (βλέπε και Μεθοδολογία για τη λύση των ασκήσεων).



Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Α: Παρατηρούμε ότι διαφέρει από την φυσιολογική μόνο στο τρίτο αμινοξύ, όπου αντί για μεθειονίνη υπάρχει ισολευκίνη. Η αλλαγή αυτή οφείλεται σε γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου που κωδικοποιεί το τρίτο αμινοξύ. Συγκεκριμένα αλλάζει το τρίτο νουκλεοτίδιο του φυσιολογικού κωδικονίου ${}^5\text{ATG}_3$ της μεθειονίνης και αντικαθίσταται από το T ή C ή A, με συνέπεια να προκύπτει κωδικόνιο που κωδικοποιεί την ισολευκίνη.

Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Β: Παρατηρούμε ότι μοιάζει με τη φυσιολογική μόνο στο πρώτο αμινοξύ. Όλα τα υπόλοιπα αμινοξέα είναι διαφορετικά της φυσιολογικής. Η αλλαγή αυτή οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη που οδήγησε σε μετατόπιση πλαισίου, συγκεκριμένα σε έλλειψη του τέταρτου νουκλεοτιδίου στη φυσιολογική αλληλουχία της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου. Από το κωδικόνιο ${}^5\text{TG}_{\text{TC}}3$, που κωδικοποιεί το αμινοξύ κυστεΐνη, λείπει το πρώτο νουκλεοτίδιο με συνέπεια να αλλάζει το πλαίσιο ανάγνωσης στην αλληλουχία του DNA. Εφόσον το δεύτερο αμινοξύ της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης Β είναι η Val, η οποία κωδικοποιείται από τα κωδικόνια, που έχουν ως δύο πρώτα νουκλεοτίδια τα GT είμαστε βέβαιοι ότι στη φυσιολογική κωδική αλυσίδα το κωδικόνιο της Cys είναι το ${}^5\text{TGT}_3$ και το κωδικόνιο που κωδικοποιεί για το αμινοξύ Asp είναι σίγουρα το ${}^5\text{GAC}_3$, ώστε να υπάρχει στην έκτη θέση της μεταλλαγμένης Β πρωτεΐνης θρεονίνη.

Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Γ: Παρατηρούμε ότι διαφέρει από τη φυσιολογική διότι δεν διαθέτει τα δύο τελευταία αμινοξέα. Η αλλαγή αυτή οφείλεται σε γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο που στη φυσιολογική πρωτεΐνη κωδικοποιεί το πέμπτο αμινοξύ (Τρυπτοφάνη). Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου, αλλάζει ένα νουκλεοτίδιο και το φυσιολογικό κωδικόνιο ${}^5\text{TGG}_3$, που κωδικοποιεί τη τρυπτοφάνη αντικαθίσταται από ${}^5\text{TGA}_3$ ή ${}^5\text{TAG}_3$, που οδηγεί σε λήξη της πρωτεϊνοσύνθεσης.

Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Δ: Παρατηρούμε ότι μοιάζει με τη φυσιολογική μόνο στο πρώτο αμινοξύ. Όλα τα υπόλοιπα αμινοξέα είναι διαφορετικά της φυσιολογικής. Η αλλαγή αυτή οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη που οδήγησε σε μετατόπιση πλαισίου, συγκεκριμένα σε προσθήκη ενός νουκλεοτιδίου με αζωτούχο βάση αδενίνη, ανάμεσα στο τρίτο και το τέταρτο νουκλεοτίδιο της φυσιολογικής κωδικής αλυσίδας του γονιδίου ή σε προσθήκη ενός νουκλεοτιδίου με αζωτούχο βάση γουανίνη, μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου νουκλεοτιδίου της φυσιολογικής κωδικής αλυσίδας του γονιδίου, με αποτέλεσμα να αλλάζει το πλαίσιο ανάγνωσης στην αλληλουχία του DNA. Επειδή στην πρωτεΐνη Δ μετά την Val ακολουθεί Leu συμπεραίνουμε ότι στη φυσιολογική πρωτεΐνη το αμινοξύ Phe κωδικοποιείται από το κωδικόνιο ${}^5\text{TTC}_3$.

Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου που κωδικοποιεί το συγκεκριμένο τμήμα στη φυσιολογική πρωτεΐνη είναι, όπως προκύπτει από τα παραπάνω:





3. Οι παρακάτω μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένη αντικατάσταση αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα. Πώς πραγματοποιήθηκαν οι αλλαγές αυτές; (Συμβουλευτείτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη	Αλυσίδα αιμοσφαιρίνης	Θέση	Αντικατάσταση αμινοξέως
Hb Hikari	β	61	Λυσίνη ⇒ Ασπαριγίνη
Hb I	α	16	Λυσίνη ⇒ Γλουταμίνη
Hb D Ibadan	β	87	Θρεονίνη ⇒ Λυσίνη
Hb G Philadelphia	α	68	Ασπαριγίνη ⇒ Λυσίνη

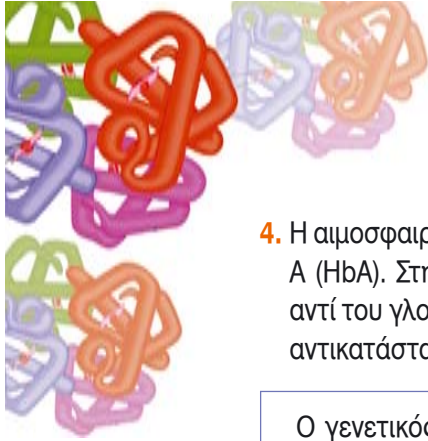
Όπως παρατηρούμε, σε καθεμία από τις μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες έχουμε αντικατάσταση ενός αμινοξέος της φυσιολογικής αλυσίδας είτε της α είτε της β με ένα άλλο αμινοξύ. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι οι αλλαγές αυτές θα οφείλονται σε γονιδιακές σημειακές μεταλλάξεις αντικατάστασης νουκλεοτιδίου, σε ένα μόνο κωδικόνιο της κωδικής αλυσίδας των γονιδίων, που κωδικοποιούν τις αλυσίδες α και β της αιμοσφαιρίνης.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb Hikari: Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου της αλυσίδας β της αιμοσφαιρίνης, αλλάζει μία βάση στο 61^ο κωδικόνιο του μεταφράσιμου τμήματος και το φυσιολογικό κωδικόνιο ${}^5\text{AAG}_3$ (ή το ${}^5\text{AAA}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη, αντικαθίσταται από το ${}^5\text{AAT}_3$ (ή το ${}^5\text{AAC}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ ασπαραγίνη. Δηλαδή έγινε αντικατάσταση του τρίτου νουκλεοτιδίου του κωδικονίου της λυσίνης.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb I: Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου της αλυσίδας α της αιμοσφαιρίνης, αλλάζει μία βάση στο 16^ο κωδικόνιο του μεταφράσιμου τμήματος και το φυσιολογικό κωδικόνιο ${}^5\text{AAG}_3$ (ή το ${}^5\text{AAA}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη, αντικαθίσταται από το ${}^5\text{CAG}_3$ (ή το ${}^5\text{CAA}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ γλουταμίνη. Δηλαδή έγινε αντικατάσταση του πρώτου νουκλεοτιδίου του κωδικονίου της λυσίνης.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb D Ibadan: Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου της αλυσίδας β της αιμοσφαιρίνης, αλλάζει μία βάση στο 87^ο κωδικόνιο του μεταφράσιμου τμήματος και το φυσιολογικό κωδικόνιο ${}^5\text{ACG}_3$ (ή το ${}^5\text{ACA}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ θρεονίνη, αντικαθίσταται από το ${}^5\text{AAG}_3$ (ή το ${}^5\text{AAA}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη. Δηλαδή έγινε αντικατάσταση στο δεύτερο νουκλεοτίδιο του κωδικονίου της θρεονίνης.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb G Philadelphia: Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου της αλυσίδας β της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μία βάση στο 68^ο κωδικόνιο του μεταφράσιμου τμήματος και το φυσιολογικό κωδικόνιο ${}^5\text{AAT}_3$ (ή το ${}^5\text{AAC}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ ασπαραγίνη, αντικαθίσταται από το ${}^5\text{AAG}_3$ (ή το ${}^5\text{AAA}_3$), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη. Δηλαδή έγινε αντικατάσταση στο τρίτο νουκλεοτίδιο του κωδικονίου της ασπαραγίνης.

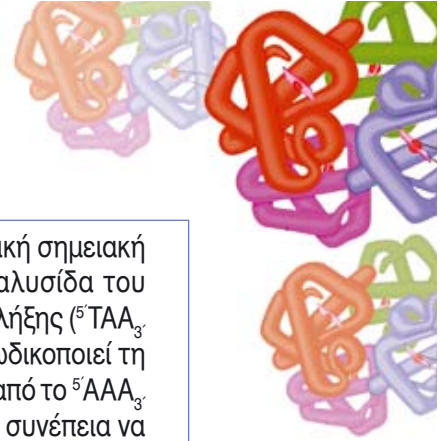


4. Η αιμοσφαιρίνη C (HbC) δημιουργείται από μία μετάλλαξη στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A (HbA). Στην 6^η θέση της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης C υπάρχει το αμινοξύ λυσίνη αντί του γλουταμινικού οξέος (HbA). Με ποιο γενετικό μηχανισμό μπορεί να ερμηνευτεί η αντικατάσταση του αμινοξέος; (Συμβουλευτείτε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

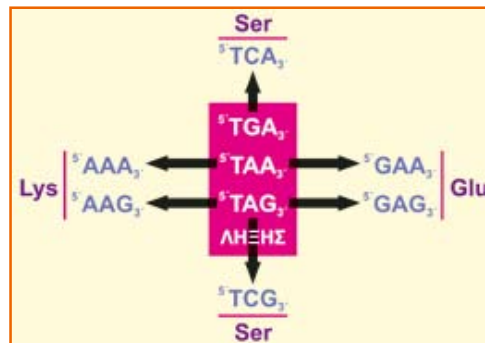
Ο γενετικός μηχανισμός, με τον οποίο μπορεί να ερμηνευτεί η αντικατάσταση του αμινοξέος είναι η γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη αντικατάστασης βάσης, στο κωδικόνιο που κωδικοποιεί το έκτο αμινοξύ της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β. Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου που κωδικοποιεί την β αλυσίδα, αλλάζει ένα νουκλεοτίδιο και το φυσιολογικό κωδικόνιο ${}^5\text{GAA}_3$ (ή το ${}^5\text{GAG}_3$), που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, αντικαθίσταται από το ${}^5\text{AAA}_3$ (ή το ${}^5\text{AAG}_3$), που κωδικοποιεί τη λυσίνη. Δηλαδή έγινε αντικατάσταση στο πρώτο νουκλεοτίδιο του κωδικονίου του γλουταμινικού οξέος.

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^ο 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 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 των αμινοξέων από τη θέση 143 έως την 172 είναι ίδια και για τις τρεις αυτές 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 συνέβη στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου και μπορεί να οδηγήσει σε αυτόν το φαινότυπο, μπορεί να είναι:
- Μία γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο λήξης στο γονίδιο, με συνέπεια να κωδικοποιείται αμινοξύ και να συνεχίζεται έτσι η μετάφραση στο μόριο του mRNA, μέχρις ότου βρεθεί το επόμενο κωδικόνιο λήξης, εντός της 3' αμετάφραστης περιοχής, εάν υπάρχει.
 - Μία γονιδιακή μετάλλαξη, προσθήκη ή έλλειψη μικρού αριθμού νουκλεοτιδίων μη ακέραιου πολλαπλάσιου του τρία, που οδήγησε σε μετατόπιση πλαισίου.
 - Κάποιο εσώνιο ή εσώνια δεν απομακρύνθηκαν κατά την ωρίμανση του mRNA. Για να συμβεί αυτό θα πρέπει να έχει συμβεί μετάλλαξη/εις στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου στα άκρα του/των εσωνίου/ων ώστε αυτά να μην αναγνωρίζονται πλέον από τα ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια.
 - Προσθήκη $31 \times 3 = 93$ νουκλεοτιδίων πριν το κωδικόνιο λήξης του γονιδίου (εξαιρετικά δύσκολο να συμβεί).



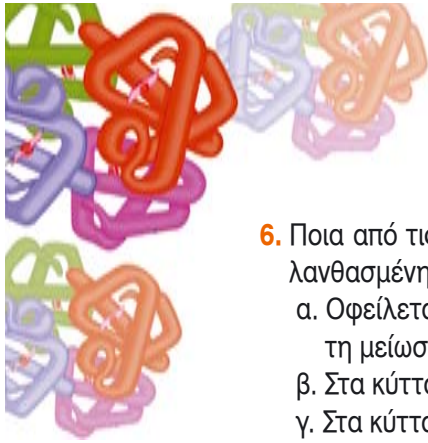
β. Αυτά τα αμινοξέα δημιουργήθηκαν κατά πάσα πιθανότητα από γονιδιακή σημειακή μετάλλαξη αντικατάστασης νουκλεοτιδικής βάσης. Στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου, αλλάζει μία νουκλεοτιδική βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο λήξης ($5' \text{TAA}_3$ ή $5' \text{TAG}_3$ ή $5' \text{TGA}_3$), αντικαθίσταται από το $5' \text{CAA}_3$ (ή το $5' \text{CAG}_3$), που κωδικοποιεί τη γλουταμίνη, ή από το $5' \text{TCA}_3$ (ή το $5' \text{TCG}_3$) που κωδικοποιεί τη σερίνη, ή από το $5' \text{AAA}_3$ (ή το $5' \text{AAG}_3$), που κωδικοποιεί τη λυσίνη. Οι αλλαγές αυτές έχουν ως συνέπεια να κωδικοποιείται αμινοξύ κατά τη μετάφραση του mRNA και να συνεχίζεται η πρωτεϊνοσύνθεση. Τα παραπάνω μπορούν εύκολα να παρασταθούν με το ακόλουθο σχήμα:



ΣΧΟΛΙΟ: Τα παραπάνω στοιχεία συνηγορούν ισχυρά υπέρ της περίπτωσης i, στο α ερώτημα.

γ. Το δεδομένο αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα, πως και τα τρία μεταλλαγμένα αλληλόμορφα προέκυψαν από τον ίδιο τύπο μετάλλαξης, δηλαδή ή από την περίπτωση i ή από την ii. Όμως ο συνδυασμός των δεδομένων του β και του γ ερωτήματος, αποκλείει την περίπτωση ii. Αν όλες οι παραλλαγές προέκυπταν από μετατόπιση πλαισίου π.χ. με την προσθήκη ενός νουκλεοτιδίου μέσα στο αναγνωστικό πλαίσιο (για κάθε παραλλαγή σε διαφορετική θέση) στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου, τότε υποχρεωτικά όλες οι παθολογικές αιμοσφαιρίνες θα είχαν κοινά τα τελευταία 31 αμινοξέα τους. Δεν θα ήταν δηλαδή δυνατό, το 142^ο αμινοξύ άλλοτε να είναι λυσίνη και άλλοτε σερίνη, όπως αναφέρεται στο ερώτημα β.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Αξίζει να αναφέρουμε ότι τα δεδομένα του γ ερωτήματος, από μόνα τους δεν αρκούν για να αποκλειστεί η περίπτωση τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα να προέκυψαν από μετατόπιση πλαισίου. Αυτό μπορεί να συμβαίνει, διότι είναι δυνατό να προκύψουν 3 διαφορετικά αλληλόμορφα με έλλειψη ενός νουκλεοτιδίου σε τρία διαφορετικά σημεία του πλαισίου ανάγνωσης στην κωδική αλυσίδα. Τότε θα είχαμε πάλι τρεις διαφορετικές παθολογικές αιμοσφαιρίνες που θα είχαν όμοια αλληλουχία αμινοξέων από το 143^ο ως το 172^ο αμινοξυ. Οι διαφορές των τριών παθολογικών αιμοσφαιρινών θα εντοπιζονταν σε αυτή την περίπτωση πριν από το κωδικόνιο λήξης του αλληλόμορφου που κωδικοποιεί την φυσιολογική αιμοσφαιρίνη. Το ερώτημα γ θα αρκούσε για να αποκλειστεί η μετάλλαξη με μετατόπιση πλαισίου, μόνο αν έλεγε ότι όλες οι μεταλλαγμένες αιμοσφαιρίνες έχουν κοινά τα πρώτα 141 αμινοξέα τους.



6. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις που αφορούν το φαινόμενο της ανευπλοειδίας είναι λανθασμένη και γιατί:
- Οφείλεται συνήθως στο μη διαχωρισμό ενός ζεύγους ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση.
 - Στα κύτταρα υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα.
 - Στα κύτταρα υπάρχει ένα χρωμόσωμα λιγότερο.
 - Στα κύτταρα λείπει τμήμα ενός χρωμοσώματος.

Λανθασμένη είναι η **δ**. Επειδή η έλλειψη τμήματος χρωμοσώματος είναι δομική χρωμοσωμική ανωμαλία και όχι αριθμητική.

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

	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

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;

A. Να μην αλλάξει η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο, διότι:

- Δημιουργήθηκε συνώνυμο κωδικόνιο.
- Η μετάλλαξη έγινε εντός της 3' ή 5' αμετάφραστης περιοχής, με την προϋπόθεση ότι εάν συνέβη στην 5' αμετάφραστη περιοχή δεν επηρεάζει την πρόσδεση του ριβοσώματος στο mRNA.
- Η μετάλλαξη έγινε στις αλληλουχίες λήξης της μεταγραφής, χωρίς όμως να επηρεάζει την λειτουργικότητά τους.
- Έγινε στο κωδικόνιο λήξης αλλά προέκυψε επίσης κωδικόνιο λήξης.
- Έγινε σε μεταφράσιμη περιοχή του γονιδίου, αλλά το μεταλλαγμένο τμήμα της πρωτεΐνης απομακρύνεται στα πλαίσια των περιορισμένων μετά-μεταφραστικών τροποποιήσεων που επιτελούν τα βακτήρια.

B. Να αλλάξει η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο, διότι:

- Η μετάλλαξη οδήγησε σε διαφορετικό αμινοξύ που διαταράσσει τη στερεοδιάταξη της πρωτεΐνης.
- Η μετάλλαξη οδήγησε σε πρόωρο κωδικόνιο λήξης.
- Η μετάλλαξη συνέβη στο κωδικόνιο λήξης και αυτό έπαψε να είναι πλέον λήξης. Σε αυτήν την περίπτωση αν πρόκειται για δομικό γονίδιο οπερόνιου, το οποίο



δεν είναι το τελευταίο στη σειρά, τότε είναι πιθανό να δημιουργηθεί μετατόπιση πλασίου στα επόμενα δομικά γονίδια.

- iv) Η μετάλλαξη καταργεί το φυσιολογικό κωδικόνιο έναρξης.
- v) Η μετάλλαξη ήταν ουδέτερη. (Σε αυτήν την περίπτωση έχουμε αλλαγή στο γονιδιακό προϊόν αλλά όχι στην λειτουργικότητά του).
- vi) Το γονίδιο δεν εκφράζεται στις παρούσες συνθήκες διαβίωσης του βακτηρίου (σε αυτήν την περίπτωση πιθανόν να έχουμε αλλαγή στο γονιδιακό προϊόν λόγω της μετάλλαξης, αλλά εφόσον το γονίδιο δεν εκφράζεται, δεν επηρεάζεται η λειτουργία του οργανισμού).

Οι προκαρυωτικοί οργανισμοί είναι απλοειδείς. Αυτό συνεπάγεται ότι οποιαδήποτε μετάλλαξη που οδηγεί σε τροποποιημένη πρωτεΐνη με επιπτώσεις στην λειτουργικότητά της, έχει πάντοτε φαινοτυπικό αντίκτυπο, διότι δεν υπάρχει πιθανή κάλυψη του φυσιολογικού (επικρατούς) αλληλόμορφου, όπως συμβαίνει στους διπλοειδείς οργανισμούς.

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 |

α-4, β-1, γ-2, δ-3.

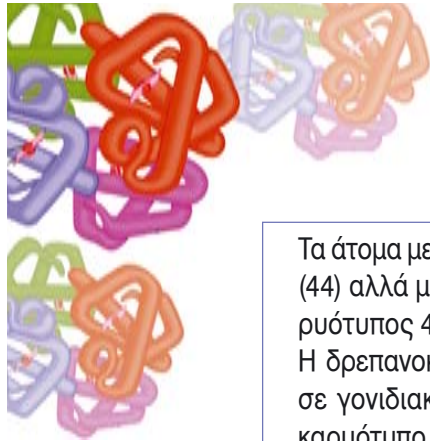
10. Ποιες από τις παρακάτω γενετικές ανωμαλίες μπορούν να ανιχνευθούν με τη βοήθεια του καρυοτύπου; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας.

- α. Δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- β. Σύνδρομο Klinefelter.
- γ. Σύνδρομο Down.
- δ. Φαιυλκετονουρία.
- ε. β-θαλασσαιμία.
- στ. Σύνδρομο Turner.

Με τη βοήθεια του καρυοτύπου μπορούν να διαγνωστούν μόνο οι ανευπλοειδείς και οι μεγάλης έκτασης δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (με χρώση Giemsa) επομένως τα σύνδρομα Klinefelter, Down και Turner, που οφείλονται σε αριθμητικές ανωμαλίες μπορούν να διαγνωστούν με καρυότυπο.

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

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.



Τα άτομα με σύνδρομο Turner έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) αλλά μόνο ένα χρωμόσωμα X από το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (καρυότυπος 44 + XO).

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η β-θαλασσαιμία και η φαινυλκετονουρία, οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις δεν γίνονται ορατές στον καρυότυπο.

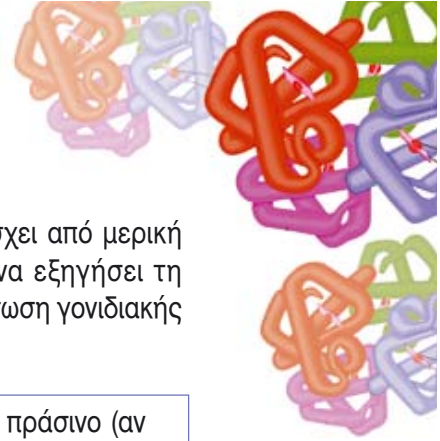
11. Ποιες από τις παρακάτω δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή του ποσού της γενετικής πληροφορίας που περιέχεται στο κύτταρο; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας.
- Έλλειψη.
 - Αναστροφή.
 - Διπλασιασμός.
 - Αμοιβαία μετατόπιση.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή του ποσού της γενετικής πληροφορίας (γονίδια) είναι η έλλειψη, στην οποία έχουμε απώλεια γενετικού υλικού (όταν το τμήμα του χρωμοσώματος που απομακρύνεται περιέχει έστω και ένα γονίδιο), και ο διπλασιασμός στον οποίο έχουμε επανάληψη ενός τμήματος στο χρωμόσωμα (όταν το τμήμα του χρωμοσώματος που διπλασιάζεται περιέχει έστω και ένα γονίδιο).

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 (εάν έστω και μία από τις δύο θραύσεις του χρωμοσώματος γίνει εντός γονιδίου έχουμε αλλαγή στο ποσό της γενετικής πληροφορίας). Στην αμοιβαία μετατόπιση έχουμε ανταλλαγή χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα (εάν στο σημείο της θραύσης των χρωμοσωμάτων υπάρχει γονίδιο τότε έχουμε αλλαγή στην ποσότητα της γενετικής πληροφορίας).

12. Εξαιτίας μίας χρωμοσωμικής μετάλλαξης που συνέβη κατά την παραγωγή των γαμετών, ένα ζευγάρι γέννησε ένα παιδί που στη χρωμοσωμική του σύσταση περιέχονταν 1X και 2Y φυλετικά χρωμοσώματα (XYY). Να υποδείξετε την πιθανή μετάλλαξη που συνέβη.

Για τη δημιουργία ενός τέτοιου ζυγωτού κυττάρου με 44 αυτοσωμικά και ένα X και δύο Y φυλετικά χρωμοσώματα, ευθύνεται σίγουρα ο γαμέτης του πατέρα (σπερματοζωάριο), ο οποίος προέκυψε από ανώμαλη μείωση, με αποτέλεσμα τον μη διαχωρισμό των αδελφών χρωματιδίων του Y χρωμοσώματος κατά τη μείωση II του μειοκυττάρου του πατέρα. Αυτό το σπερματοζωάριο γονιμοποίησε ένα φυσιολογικό ωάριο (22 αυτοσωμικά και ένα φυλετικό X χρωμόσωμα), όποτε προέκυψε το εν λόγω ζυγώτο (βλέπε και ασκήσεις για λύση, άσκηση 9).



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

Έστω ότι το κορίτσι πάσχει από μερική αχρωματοψία στο κόκκινο ή το πράσινο (αν πάσχει από μερική αχρωματοψία στο κυανό τότε αυτή ακολουθεί αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας και δε θα την μελετήσουμε εδώ). Η μερική αχρωματοψία στο κόκκινο ή το πράσινο ελέγχονται από φυλοσύνδετα γονίδια.

Έστω $A(A,a)$ το φυλοσύνδετο γονίδιο που ελέγχει την αχρωματοψία, με A να είναι το φυσιολογικό επικρατές αλληλόμορφο και a το υπολειπόμενο παθολογικό αλληλόμορφο.

Το κορίτσι του ζευγαριού αυτού έχει αχρωματοψία, επομένως έχει γονότυπο X^aX^a ή X^aO ή X^aX . Το ένα από τα δύο υπολειπόμενα γονίδια που είναι υπεύθυνο για αυτήν, μπορεί να το έχει κληρονομήσει μόνο από τη μητέρα του, ο γονότυπός της οποίας θα είναι X^AX^a , αφού αυτή είναι υγιής. Επειδή ο πατέρας του παιδιού είναι επίσης υγιής θα έχει γονότυπο X^AY και συνεπώς δεν είναι δυνατόν να έχει μεταβιβάσει το παθολογικό αλληλόμορφο μέσω του φυλετικού του χρωμοσώματος (X^a) στο κορίτσι του.

Αν το κορίτσι έχει γονότυπο X^aO , πάσχει επιπλέον και από σύνδρομο Turner. Αυτό το κορίτσι μπορεί να προέκυψε από ένα ζυγωτό κύτταρο που προήλθε από τη σύντηξη ενός σπερματοζωαρίου με 22 αυτοσωμικά και κανένα φυλετικό χρωμόσωμα, με ένα φυσιολογικό ωάριο (22 αυτοσωμικά και X^a φυλετικό χρωμόσωμα). Το σπερματοζώριο αυτό σχηματίστηκε ύστερα από μη διαχωρισμό των φυλετικών χρωμοσωμάτων κατά την 1^η ή την 2^η μειωτική διαίρεση του μειοκυττάρου του πατέρα.

Αν το κορίτσι έχει γονότυπο X^aX^a είναι φυσιολογικό χρωμοσωμικά. Αυτό το κορίτσι μπορεί να προέκυψε από ένα ζυγωτό κύτταρο που προήλθε από τη σύντηξη ενός σπερματοζωαρίου με 22 αυτοσωμικά και κανένα φυλετικό χρωμόσωμα, με ένα ωάριο με 22 αυτοσωμικά και X^aX^a φυλετικά χρωμοσώματα. Το σπερματοζώριο αυτό σχηματίστηκε ύστερα από μη διαχωρισμό των φυλετικών χρωμοσωμάτων κατά την 1^η ή την 2^η μειωτική διαίρεση του μειοκυττάρου του πατέρα. Ενώ το ωάριο προέκυψε από λάθος διαχωρισμό των αδελφών χρωματίδων του φυλετικού χρωμοσώματος, στο οποίο εδράζεται το αλληλόμορφο a για την αχρωματοψία, κατά την 2^η μειωτική διαίρεση του μειοκυττάρου του θηλυκού γονέα. Καθώς σε αυτή την περίπτωση απαιτείται να συμβεί μη-διαχωρισμός τόσο στη μείωση της μητέρας, όσο και του πατέρα είναι λιγότερο πιθανή περίπτωση από τις δύο άλλες.

Αν το κορίτσι έχει γονότυπο X^aX είναι φυσιολογικό χρωμοσωμικά. Αυτό το κορίτσι μπορεί να προέκυψε από ένα ζυγωτό κύτταρο που προήλθε από τη σύντηξη ενός σπερματοζωαρίου με 22 αυτοσωμικά και ένα X φυλετικό χρωμόσωμα, στο οποίο έχει συμβεί έλλειψη ολόκληρου του γονιδίου A της αχρωματοψίας (δομική χρωμοσωμική ανωμαλία), με ένα ωάριο με 22 αυτοσωμικά και X^a φυλετικό χρωμόσωμα. Τόσο το σπερματοζώριο όσο και το ωάριο προέκυψαν μετά από φυσιολογική μείωση των μειοκυττάρων του αρσενικού και θηλυκού γονέα αντίστοιχα.



ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΣΚΗΣΕΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό περιλαμβάνονται ασκήσεις που απαιτούν να έχουμε κατανοήσει σε βάθος τη διαδικασία έκφρασης των γονιδίων από το δεύτερο κεφάλαιο, τη δράση των περιοριστικών ενδονουκλεάσων από το τέταρτο κεφάλαιο, τη διαδικασία της μείωσης για τη δημιουργία των γαμετών στους αμφιγονικά αναπαραγόμενους οργανισμούς και τους νόμους του Mendel από το πέμπτο κεφάλαιο.

Οι αλλαγές στο γενετικό υλικό γνωρίζουμε ότι διακρίνονται σε **Γονιδιακές μεταλλάξεις** και **Χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Δομικές και Αριθμητικές)**.

Ο τρόπος λύσης των ασκήσεων αυτού του κεφαλαίου εξαρτάται από το είδος της αλλαγής στο γενετικό υλικό, στην οποία αναφέρεται η κάθε άσκηση.

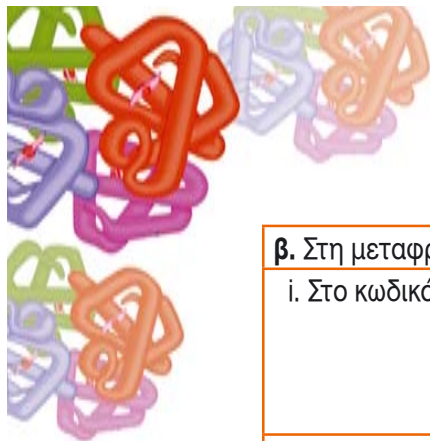
Α. ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Οι γονιδιακές μεταλλάξεις γνωρίζουμε ότι διακρίνονται σε αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων και σε ελλείψεις ή σε προσθήκες νουκλεοτιδίων. Έτσι έχουμε:

- ✓ Ασκήσεις στις οποίες ζητούνται οι ενδεχόμενες επιπτώσεις από την αντικατάσταση ενός ή περισσοτέρων ζευγών νουκλεοτιδίων, σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μία πεπτιδική αλυσίδα.

Εάν η μετάλλαξη συμβεί σε περιοχή του γονιδιώματος που δεν είναι γονίδιο ή είναι γονίδιο που δεν εκφράζεται κατά την διάρκεια της ζωής του κυττάρου (π.χ. λόγω κυτταρικής διαφοροποίησης), τότε θεωρητικά δεν υπάρχουν επιπτώσεις στο κύτταρο εκτός και αν η μετάλλαξη οδηγήσει στην δημιουργία ενός νέου γονιδίου ή στην ενεργοποίηση ενός γονιδίου που φυσιολογικά βρίσκεται σε καταστολή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι επιπτώσεις στην ζωή του κυττάρου είναι απρόσμενες και εξαρτώνται και από το περιβάλλον στο οποίο ζει.

Αν το ζεύγος νουκλεοτιδίων που αντικαθίσταται, βρίσκεται:	Η αντικατάστασή του προκαλεί:
α. Στην 5' αμετάφραστη περιοχή.	<ul style="list-style-type: none">• Ανάλογα με την έκταση των αντικαταστάσεων, πιθανή μείωση της ικανότητας πρόσδεσης του ριβοσώματος με το mRNA.• Εφόσον σχηματίζεται κωδικόνιο έναρξης, πρόωρη έναρξη της μετάφρασης. Πιθανή μετατόπιση πλαισίου ή μεγαλύτερο πεπτίδιο.



β. Στη μεταφράσιμη περιοχή:	
i. Στο κωδικόνιο έναρξης.	Δεν πραγματοποιείται καθόλου έναρξη ή συμβαίνει μη φυσιολογική έναρξη της πρωτεϊνοσύνθεσης, από μεταγενέστερο κωδικόνιο έναρξης.
ii. Σε κωδικόνιο που κωδικοποιεί αμινοξύ.	<ul style="list-style-type: none"> • Καμιά αλλαγή, εάν το νέο κωδικόνιο είναι συνώνυμο ή αν το αμινοξύ αποκόπτεται μετά-μεταφραστικά. • Αντικατάσταση ενός αμινοξέος. • Πρόωρη λήξη της πρωτεϊνοσύνθεσης αν το νέο κωδικόνιο είναι λήξης.
γ. Σε αλληλουχία εσωνίου σε γονίδιο ευκαρυωτικού κυττάρου.	Συνήθως καμιά αλλαγή, εκτός αν είναι στα όρια του εσωνίου, όποτε δεν αναγνωρίζεται πλέον ως εσώνιο από τα ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια και δεν αποκόπτεται, άρα επιμηκύνεται το πεπτιδίο.
δ. Στην 3' αμετάφραστη περιοχή:	
i. Στο κωδικόνιο λήξης.	<ul style="list-style-type: none"> • Επιμήκυνση του πεπτιδίου, αν δημιουργείται κωδικόνιο αμινοξέος. • Καμιά αλλαγή, αν το νέο κωδικόνιο είναι πάλι λήξης.
ii. Εκτός του κωδικονίου λήξης.	Θεωρητικά καμιά επίπτωση.
ε. Στις αλληλουχίες λήξης της μεταγραφής.	Ανάλογα με την έκταση των αντικαταστάσεων, πιθανόν μη τερματισμός της μεταγραφής στο σωστό σημείο, όποτε θα προκύψει μεγαλύτερο και μη λειτουργικό mRNA.
στ. Στον υποκινητή του γονιδίου. Ακόμη και αν δεν θεωρηθεί τμήμα του γονιδίου επηρεάζει καθοριστικά την έκφρασή του.	Ανάλογα με την έκταση και το είδος των αντικαταστάσεων, πιθανόν δε θα συμβεί έναρξη της μεταγραφής, εφόσον ο μεταλλαγμένος υποκινητής δεν αναγνωρίζεται πλέον από τους μεταγραφικούς παράγοντες ή/και την RNA πολυμεράση.

Μην ξεχνάτε ότι είναι πιθανότερο να συμβεί αντικατάσταση ενός μόνο ζεύγους νουκλεοτιδίων στο DNA από ότι περισσότερων ζευγών νουκλεοτιδίων. Για το λόγο αυτό, σε κάθε τέτοια άσκηση θα καταλήγουμε στη λύση με περισσότερες από μία αντικαταστάσεις ζευγών νουκλεοτιδίων μόνο εφόσον έχουμε προηγουμένως εξαντλήσει τα ενδεχόμενα η λύση της να δίνεται από την αντικατάσταση ενός και μόνο ζεύγους νουκλεοτιδίων.



- ✓ Ασκήσεις στις οποίες ζητούνται οι ενδεχόμενες επιπτώσεις από την **προσθήκη ή αφαίρεση ενός ή περισσότερων ζευγών νουκλεοτιδίων**, σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μία πεπτιδική αλυσίδα.

Στις ασκήσεις αυτές το μεταλλαγμένο πεπτίδιο διαφέρει συνήθως σε μεγάλο ποσοστό αμινοξέων από το φυσιολογικό, διότι αλλάζει ριζικά το μεταφράσιμο τμήμα του mRNA που το κωδικοποιεί, από το σημείο της έλλειψης ή της προσθήκης και προς το 3' άκρο του. Όμως το μεταφράσιμο τμήμα μπορεί μερικώς ή ολικώς να αποκατασταθεί, αν την έλλειψη την ακολουθήσει μία προσθήκη και αντιστρόφως.

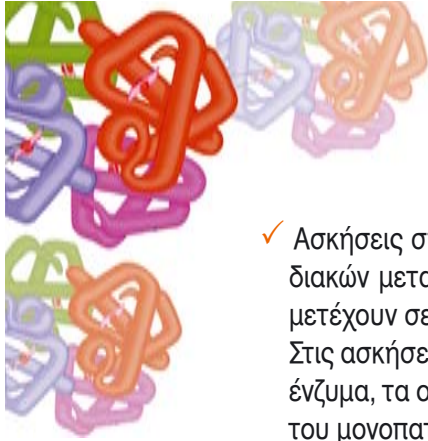
Είναι προφανές ότι η προσθήκη ή αφαίρεση στο γονίδιο τριών διαδοχικών ζευγών νουκλεοτιδίων ή αριθμού διαδοχικών ζευγών νουκλεοτιδίων ακεραίου πολλαπλάσιου του τρία, επηρεάζει λιγότερο έντονα το μεταλλαγμένο προϊόν, από ότι η προσθήκη ή αφαίρεση αριθμού διαδοχικών ζευγών νουκλεοτιδίων διάφορου του τρία ή πολλαπλάσιου του. Αυτό ισχύει μόνο εφόσον η έλλειψη ή η προσθήκη των τριών ή πολλαπλάσιων του τρία, διαδοχικών ζευγών νουκλεοτιδίων πραγματοποιηθεί με την αφαίρεση ολόκληρων κωδικόνιων (έλλειψη) ή με την προσθήκη ανάμεσα σε γειτονικά κωδικόνια. Αλλιώς, αν συμβεί αφαίρεση π.χ. τριών ζευγών νουκλεοτιδίων, όπου τα δύο ζεύγη ανήκουν σε ένα κωδικόνιο και το άλλο στο γειτονικό κωδικόνιο ή συμβεί προσθήκη τους, εντός κάποιου κωδικονίου, τότε οι επιπτώσεις στο μεταφράσιμο τμήμα είναι συνήθως πολύ σημαντικές, αφού συμβαίνει μετατόπιση πλαισίου.

Στην πρώτη περίπτωση, εάν οι προσθήκη ή η αφαίρεση έχει πραγματοποιηθεί εντός του μεταφράσιμου τμήματος, τότε απλώς αυξάνονται ή μειώνονται τα αμινοξέα του πεπτιδίου αντίστοιχα και εφόσον βέβαια δεν προστίθεται κωδικόνιο λήξης, γεγονός το οποίο θα προκαλέσει τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης.

Στη δεύτερη περίπτωση το μεταφράσιμο τμήμα αλλάζει ριζικά από το σημείο της μετάλλαξης και μετά προς το 3' άκρο.

Εάν η προσθήκη ή η αφαίρεση των νουκλεοτιδίων πραγματοποιηθεί στην 5' ή 3' αμετάφραστη περιοχή, στις αλληλουχίες λήξης της μεταγραφής, εντός εσωνίου κάποιου ευκαρυωτικού γονιδίου ή στον υποκινητή, τότε ισχύουν ότι και στις περιπτώσεις των αντικαταστάσεων των νουκλεοτιδίων που αναφέρονται παραπάνω.

- Εδώ όπως και προηγουμένως, είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί έλλειψη ή προσθήκη ενός μόνο ζεύγους νουκλεοτιδίων από ότι περισσότερων. Οπότε λύνοντας τις ασκήσεις λειτουργούμε όπως στην προηγούμενη περίπτωση.
- Στην περίπτωση που συμβεί κάποια γονιδιακή μετάλλαξη στη μία μόνο από τις δύο αλυσίδες ενός γονιδίου, τότε αν αυτή συμβεί στην κωδική αλυσίδα, θεωρητικά δε θα έχει κάποια επίπτωση στο πεπτίδιο αφού αυτός ο κλώνος δεν μεταγράφεται. Αν όμως η μετάλλαξη συμβεί στη μη κωδική αλυσίδα του γονιδίου, τότε αναλόγως το μέγεθος και το είδος της μετάλλαξης, μπορεί να συμβούν αυτά που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Προφανώς όμως τα παραπάνω ισχύουν μόνο για το συγκεκριμένο κύτταρο, διότι εφόσον δεν επιδιορθωθεί η κωδική αλυσίδα το ένα από τα δύο θυγατρικά κύτταρα που θα προκύψουν από τη μίτωση θα φέρει τη μετάλλαξη σε επίπεδο ζεύγους βάσεων.



- ✓ Ασκήσεις στις οποίες ζητούνται οι ενδεχόμενες επιπτώσεις μίας ή περισσότερων γονιδιακών μεταλλάξεων σε ένα ή περισσότερα γονίδια που κωδικοποιούν για ένζυμα που μετέχουν σε ένα μεταβολικό μονοπάτι.

Στις ασκήσεις αυτές οι μεταλλάξεις του DNA έχουν οδηγήσει πιθανόν σε μη-λειτουργικά ένζυμα, τα οποία αδυνατούν να καταλύσουν μία ή περισσότερες βιοχημικές αντιδράσεις του μονοπατιού, με συνέπεια το μεταβολικό μονοπάτι να μην εκτελείται.

Εάν το κύτταρο δεν διαθέτει κατάλληλα εναλλακτικά μεταβολικά μονοπάτια που θα του επιτρέψουν να καταβολήσει ή να αναβολήσει κάποια μόρια τότε είναι πιθανόν να εμφανίσει τροποποιημένο φαινότυπο ή ακόμα και να πεθάνει.

Εμμέσως, η έκφραση ενός γονιδίου επηρεάζεται και από ενδεχόμενες μεταλλάξεις που μπορεί να έχουν συμβεί στα γονίδια που κωδικοποιούν για τους μεταγραφικούς παράγοντες που αναγνωρίζουν τον υποκινητή του καθώς και από ενδεχόμενες μεταλλάξεις στην RNA πολυμεράση καθώς αυτά τα ένζυμα ρυθμίζουν την μεταγραφή του. Επίσης εμμέσως η έκφραση ενός γονιδίου που κωδικοποιεί για ένα πεπτίδιο επηρεάζεται και από ενδεχόμενες μεταλλάξεις που μπορεί να έχουν συμβεί στα γονίδια που κωδικοποιούν για tRNA, rRNA και snRNA (το τελευταίο για τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς) καθώς τα RNA αυτά μετέχουν άμεσα στους μηχανισμούς έκφρασης των γονιδίων.

- ✓ Ασκήσεις στις οποίες ζητούνται μοριακές διαγνωστικές τεχνικές για τον εντοπισμό μεταλλάξεων (συνήθως υπολειπόμενων) αλληλόμορφων γονιδίων.

Στις ασκήσεις αυτές εφαρμόζεται η επίδραση περιοριστικών ενδονουκλεάσεων στο DNA του κυττάρου. Εάν γνωρίζουμε π.χ. ότι το φυσιολογικό αλληλόμορφο φέρει μία θέση αναγνώρισης από μία ορισμένη περιοριστική ενδονουκλεάση, τότε μετά από την επίδραση του περιοριστικού ενζύμου θα προκύψουν δύο θραύσματα. Ενώ το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, εξαιτίας της μετάλλαξης που έχει υποστεί, δεν διαθέτει πλέον την συγκεκριμένη θέση περιορισμού και θα παραμένει ακέραιο.

Είναι δυνατόν φυσικά, να συμβαίνει και το αντίθετο, δηλαδή το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, εξαιτίας τις μεταλλαγής να διαθέτει μία θέση περιορισμού από μία ορισμένη περιοριστική ενδονουκλεάση, κάτι που δε συμβαίνει στο φυσιολογικό αλληλόμορφο.

- ✓ Ασκήσεις που αφορούν τον τρόπο κληρονομής μίας ή περισσότερων γονιδιακών μεταλλάξεων.

Στις ασκήσεις αυτές ακολουθούμε τη μεθοδολογία της λύσης των ασκήσεων του πέμπτου κεφαλαίου, αφού οι μεταλλάξεις αποτελούν τις αιτίες εμφανίσεις των διαφορετικών αλληλόμορφων των γονιδίων.

B. ΔΟΜΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Όσον αφορά αυτές τις αλλαγές στο γενετικό υλικό πρέπει να έχουμε κατανοήσει ότι:

- ✓ Είναι αλλαγές στην δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων, συνήθως όμως αφορούν το ένα από τα δύο χρωμοσώματα ενός ή περισσότερων ζευγών ομόλογων χρωμοσωμάτων.



- i. Αφορούν συνήθως μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα χρωμοσώματος.
 - ii. Δημιουργούνται κατά τη διάρκεια των κυτταρικών διαιρέσεων και τη δράση μεταλλαξογόνων παραγόντων.
 - iii. Κατά τη δημιουργία τους πραγματοποιείται θραύση ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων σε ένα ή περισσότερα σημεία. Εάν ένα τουλάχιστον από τα σημεία θραύσης βρίσκεται σε θέση όπου εδράζονται γονίδια τότε τα γονίδια αυτά δεν είναι πλέον λειτουργικά.
 - iv. Εάν το αποτέλεσμα μίας δομικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι η απομάκρυνση του κεντρομεριδίου από το χρωμόσωμα στο οποίο αυτή συνέβη, τότε τόσο κατά τη μίτωση όσο και κατά τη μείωση το χρωμόσωμα αυτό δεν κατορθώνει να συνδεθεί με τα ινίδια της ατράκτου και χάνεται. Συνεπώς τα θυγατρικά κύτταρα εμφανίζουν μονοσωμία ως προς αυτό το χρωμόσωμα αν είναι διπλοειδή ή παντελή απουσία του αν είναι γαμέτες.
 - v. Οδηγούν σε αλλαγή στην ποσότητα (έλλειψη, διπλασιασμός) ή στην διάταξη (αναστροφή, μετατόπιση) των γονιδίων.
 - vi. Η διάγνωση τους, όταν αυτή είναι εφικτή, γεγονός που εξαρτάται από την έκταση τους, συνήθως στηρίζεται στις ζώνες που σχηματίζονται στα χρωμοσώματα κατά την χρώση τους στον καρυότυπο. Οι μικρής έκτασης δομικές μεταλλάξεις δύσκολα εντοπίζονται.
- ✓ Κατά τη μείωση, τα χρωμοσώματα που φέρουν κάποια δομική χρωμοσωμική ανωμαλία διατάσσονται απέναντι από τα φυσιολογικά ομόλογα τους χρωμοσώματα. Τα προϊόντα της μείωσης (γαμέτες) ενός ατόμου με δομική χρωμοσωμική ανωμαλία μπορεί να φέρουν την ανωμαλία ή να είναι φυσιολογικά.
 - ✓ Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που φέρονται στους γαμέτες κληρονομούνται στους απογόνους. Ωστόσο, είναι δυνατό να προκύψει απόγονος με δομική χρωμοσωμική ανωμαλία από υγιείς γονείς, αφού αυτές μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου των κυττάρων του ή των μειοκυττάρων του ενός τουλάχιστον γονέα του.
 - ✓ Οι ελλείψεις οδηγούν συνήθως σε σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στον φαινότυπο.
 - ✓ Οι διπλασιασμοί οδηγούν συνήθως σε σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στον φαινότυπο αλλά είναι δυνατόν να έχουν και θετικές επιπτώσεις.
 - ✓ Οι αναστροφές και οι μετατοπίσεις μπορεί να έχουν επιπτώσεις στον φαινότυπο των ατόμων που τις φέρουν μπορεί όμως και όχι. Τα άτομα αυτά όμως παράγουν εκτός των φυσιολογικών γαμετών και γαμέτες που όταν γονιμοποιηθούν οδηγούν σε αβιώσιμους απογόνους ή απογόνους με προβλήματα.

- Όταν μία γονιδιακή μετάλλαξη ή δομική χρωμοσωμική ανωμαλία συμβεί στο ζυγωτό τότε όλα τα κύτταρα του νέου οργανισμού θα τη φέρουν. Γενικά ισχύει ότι σε όσο πιο πρώιμο στάδιο της εμβρυογένεσης συμβεί κάτι τέτοιο, τόσο περισσότερα κύτταρα του νέου οργανισμού θα επηρεαστούν.
- Μία αλλαγή στο γενετικό υλικό σε έναν απλοειδή οργανισμό αναμένεται να έχει επιπτώσεις στον φαινότυπο με μεγαλύτερη πιθανότητα, από ότι σε έναν διπλοειδή οργανισμό. Οι αλλαγές σε φυλοσύνδετα γονίδια συμπεριφέρονται όπως και οι αλλαγές στους απλοειδείς οργανισμούς.



Γ. ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Αυτό που πρέπει να έχουμε κατανοήσει είναι ότι το πλέον σύνηθες αίτιο για την εμφάνιση αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι ο **μη-διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση ή ο μη-διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση**. Εφόσον ο μη-διαχωρισμός συμβεί κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση, από τα τέσσερα μειωτικά προϊόντα (γαμέτες) τα δύο θα έχουν ένα επιπλέον χρωμόσωμα και τα υπόλοιπα δύο θα έχουν ένα χρωμόσωμα λιγότερο. Αν ο μη-διαχωρισμός συμβεί κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση, τότε από τα τέσσερα τελικά προϊόντα τα δύο θα έχουν φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων, ένα θα έχει ένα χρωμόσωμα παραπάνω και από το τέταρτο θα λείπει ένα χρωμόσωμα.

Ο μη-διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων κατά τη μειωτική διαίρεση (πρώτη ή δεύτερη) μπορεί να συμβεί τόσο σε αυτοσωμικά όσο και σε φυλετικά χρωμοσώματα. Αν οι γαμέτες που έχουν προέλθει από τον μη-διαχωρισμό σχηματίσουν ζυγωτό κύτταρο, τότε αυτό θα είναι ανευπλοειδές, δηλαδή θα έχει περισσότερα ή λιγότερα χρωμοσώματα από το φυσιολογικό, σε αριθμό που δεν είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του απλοειδούς γονιδιώματός τους (βλέπε ορολογία στον όρο *Ανευπλοειδία*).

- Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατό να συμβεί μη-διαχωρισμός και στην πρώτη και στη δεύτερη μειωτική διαίρεση ενός μειοκυττάρου. Επίσης σπάνιο, αλλά εφικτό, είναι να συμβεί μη-διαχωρισμός σε περισσότερα του ενός ζεύγη ομόλογων χρωμοσωμάτων (κατά την 1^η μειωτική διαίρεση) ή σε περισσότερα του ενός χρωμοσώματα (κατά την 2^η μειωτική διαίρεση).
- Ακόμη, δεν αποκλείεται κατά την 2^η μειωτική διαίρεση να συμβεί μη-διαχωρισμός στα ίδια ή σε διαφορετικά χρωμοσώματα και στα δύο θυγατρικά κύτταρα, που έχουν προκύψει από την πρώτη μειωτική διαίρεση.
- Τέλος, δεν αποκλείεται ένα ζυγωτό κύτταρο να προκύψει από τη σύντηξη δύο γαμετών, που ο καθένας είναι προϊόν ανώμαλης μείωσης.
- Οι παραπάνω περιπτώσεις είναι δυνατόν να συμβούν, ωστόσο είναι σπάνια φαινόμενα, γι' αυτό το λόγο θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη λύση μίας άσκησης μόνο εφόσον έχουμε εξαντλήσει τις περισσότερες πιθανές περιπτώσεις.



ΥΠΟΔΕΙΓΜΑΤΙΚΑ ΛΥΜΕΝΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ



1. Στο πλασμώδιο (*Plasmodium falciparum*, ένα από τα είδη πρωτόζων που προκαλούν την ελονοσία), το παρακάτω υποθετικό γονίδιο κωδικοποιεί για ένα ολιγοπεπτίδιο και περιλαμβάνει δύο εξώνια. Παρακάτω, δίνεται η αλληλουχία του DNA της κωδικής αλυσίδας αυτού του γονιδίου μαζί με τις ρυθμιστικές περιοχές της. Εάν γνωρίζουμε ότι το έβδομο αμινοξύ του ολιγοπεπτιδίου είναι η μεθειονίνη το κωδικόνιο της οποίας ακολουθεί αμέσως μετά το εσώνιο, να απαντήσετε στα παρακάτω ερωτήματα:

^{5'}CTAATTCCAGTGGATATCAGACCATGCTAATCGCTAATCGAGCCGGATAGTTGGCTATGGGGCAGTTTAAATAGATGCGGGAAATTTGGG_{3'}

- Πόσα αμινοξέα κωδικοποιεί το πρώτο εξώνιο;
- Ποιο είναι το αποτέλεσμα στην έκφραση του γονιδίου αυτού, αν το 18^ο νουκλεοτίδιο στο πρώτο εξώνιο αντικατασταθεί από T;
- Ποιο είναι το κωδικόνιο λήξης; Προσδιορίστε τη θέση του στο γονίδιο.
- Τι θα συμβεί στην έκφραση του γονιδίου, αν αντικατασταθεί το 39^ο νουκλεοτίδιο στην κωδική αλυσίδα, από C σε T;

ΛΥΣΗ:

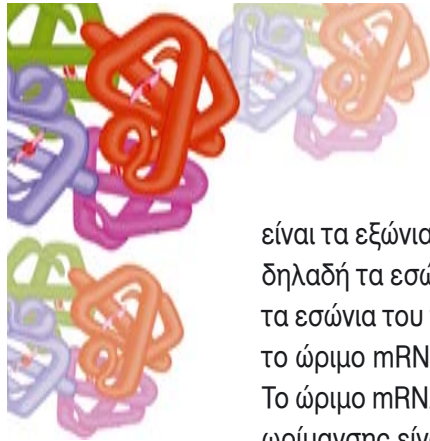
Με τη μεταγραφή, οι πληροφορίες που βρίσκονται στα γονίδια μεταφέρονται στο mRNA με βάση την συμπληρωματικότητα των νουκλεοτιδικών βάσεων. Η αλληλουχία των βάσεων του mRNA καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στις πεπτιδικές αλυσίδες.

Κατά τη μεταγραφή το μόριο του RNA που συντίθενται είναι συμπληρωματικό προς μία αλυσίδα της διπλής έλικας του DNA του γονιδίου. Η αλυσίδα αυτή είναι η μεταγραφόμενη και ονομάζεται μη κωδική. Η συμπληρωματική αλυσίδα του DNA του γονιδίου, ονομάζεται κωδική. Συνεπώς το μόριο του RNA που συντίθεται κατά τη μεταγραφή θα έχει την ίδια αλληλουχία αζωτούχων βάσεων με την κωδική αλυσίδα του γονιδίου, μόνο που αντί για θυμίνη το μόριο RNA θα έχει ουρακίλη.

Κατά τη μεταγραφή λοιπόν του δοθέντος γονιδίου του πλασμωδίου, παράγεται το παρακάτω πρόδρομο mRNA:

^{5'}CUAAUCCAGUGGAUAUCAGACCAUGCUAAUCGCUAAUCGAG^{εσώνιο}CCCGGAUAGUUGGCU
AUGGGGCAGUUUAAAUAUGCGGGAAAUUUGG_{3'}

Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, όπως τα πρωτόζωα, το mRNA που παράγεται κατά την μεταγραφή ενός γονιδίου συνήθως δεν είναι έτοιμο να μεταφραστεί αλλά πρέπει πρώτα να υποστεί ωρίμανση. Αυτό συμβαίνει καθώς τα γονίδια των ευκαρυωτικών οργανισμών είναι συνήθως ασυνεχή, περιέχουν δηλαδή εκτός από τις μεταγραφόμενες αλληλουχίες που

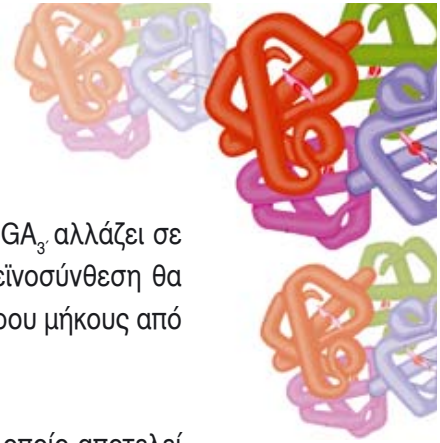


είναι τα εξώνια και αλληλουχίες που βρίσκονται ανάμεσα σε αυτές και δεν μεταφράζονται, δηλαδή τα εσώνια. Με τη βοήθεια των ριβονουκλεοπρωτεϊνικών σωματιδίων αποκόπτονται τα εσώνια του πρόδρομου mRNA και συρράπτονται μεταξύ τους τα εξώνια, σχηματίζοντας το ώριμο mRNA που είναι ικανό να μεταφραστεί και να δώσει λειτουργικό πεπτιδίο.

Το ώριμο mRNA που προκύπτει από το παραπάνω πρόδρομο mRNA μετά τη διαδικασία της ωρίμανσης είναι:

**5'CUAAUCCAGUGGAUAUCAGACCAUGC UAAUCGC UAAUCGA AUGGGGCAGUUUAAA
UAG AUGCGGGAAAUUUGG 3'**

- α. Εφόσον το έβδομο αμινοξύ του πεπτιδίου που κωδικοποιείται από αυτό το ώριμο mRNA είναι μεθειονίνη και μεταξύ του πρώτου κωδικονίου $5'AUG_3'$, που κωδικοποιεί για την μεθειονίνη, και του επόμενου κωδικονίου $5'AUG_3'$ (δεδομένου ότι το κωδικόνιο που κωδικοποιεί για την μεθειονίνη δεν έχει συνώνυμα κωδικόνια) παρεμβάλλονται πέντε κωδικόνια, συμπεράνουμε ότι το πρώτο εξώνιο κωδικοποιεί έξι αμινοξέα μαζί με την αρχική μεθειονίνη. Η δεύτερη μεθειονίνη του πεπτιδίου κωδικοποιείται από το πρώτο κωδικόνιο του δεύτερου εξωνίου. Παρατηρούμε λοιπόν ότι στο πρόδρομο mRNA μεταξύ του πρώτου και δεύτερου κωδικονίου $5'AUG_3'$ παρεμβάλλεται αριθμός 30 νουκλεοτιδίων, από τα οποία τα δεκαπέντε τελευταία δεν υπάρχουν στο ώριμο mRNA.
- β. Το δέκατο όγδοο νουκλεοτίδιο της μεταφράσιμης περιοχής του ώριμου mRNA είναι το ριβουκλεοτίδιο της αδενίνης, που αποτελεί και το τελευταίο νουκλεοτίδιο του έκτου κωδικονίου $5'CGA_3'$. Εάν στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου το αντίστοιχο δεοξυριβονουκλεοτίδιο αδενίνης αντικατασταθεί λόγω μετάλλαξης από το δεοξυριβονουκλεοτίδιο της θυμίνης, τότε στο παραγόμενο ώριμο mRNA θα υπήρχε ουρακίλη στη θέση της αδενίνης και το κωδικόνιο από $5'CGA_3'$ θα γινόταν $5'CGU_3'$. Τα δύο όμως αυτά κωδικόνια, σύμφωνα με τον γενετικό κώδικα, είναι συνώνυμα και κωδικοποιούν για το ίδιο αμινοξύ, την αργινίνη. Συνεπώς, το αποτέλεσμα αυτής της μετάλλαξης, θα ήταν η παραγωγή του ίδιου ακριβώς πεπτιδίου όπως θα παρήγαγε και το φυσιολογικό γονίδιο και συνεπώς πρόκειται για μία σιωπηλή μετάλλαξη.
- γ. Στο ώριμο mRNA το πρώτο κωδικόνιο λήξης που απαντάμε διαβάζοντας το με προσανατολισμό $5' \rightarrow 3'$, όπως δηλαδή και τα ριβοσώματα κατά τη μετάφραση, είναι το $5'UAG_3'$, δέκα κωδικόνια μετά το εναρκτήριο $5'AUG_3'$.
Η θέση του κωδικονίου λήξης στο γονίδιο μπορεί να βρεθεί εάν αναγνωρίσουμε την αλληλουχία του εσωνίου (η οποία βρίσκεται ακριβώς πριν από το δεύτερο κωδικόνιο της μεθειονίνης και σε έκταση 15 βάσεων) και μετακινηθούμε με βήμα τριπλέτας από το κωδικόνιο έναρξης προς το πρώτο κωδικόνιο λήξης παρακάμπτοντας το εσώνιο. Με τον τρόπο αυτό, το κωδικόνιο λήξης στο γονίδιο βρίσκεται 45 νουκλεοτίδια μετά το κωδικόνιο έναρξης και είναι το $5'UAG_3'$.
- δ. Το τριακοστό ένατο νουκλεοτίδιο της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου, συνιστά το πρώτο νουκλεοτίδιο του έκτου κωδικονίου του πρώτου εξωνίου, το οποίο κωδικοποιεί για το αμινοξύ αργινίνη. Εάν συμβεί σημειακή αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου αυτού, που



είναι η κυτοσίνη, με το νουκλεοτίδιο της θυμίνης τότε το κωδικόνιο ${}^5\text{CGA}_3$, αλλάζει σε ${}^5\text{TGA}_3$, το οποίο συνιστά κωδικόνιο λήξης. Αυτό σημαίνει ότι η πρωτεϊνοσύνθεση θα τερματιστεί πρόωρα με αποτέλεσμα να παραχθεί ένα πεπτίδιο μικρότερου μήκους από το φυσιολογικό, το οποίο πιθανότατα δεν θα είναι λειτουργικό.

2. Δίνεται ένα τετραπεπτίδιο με την παρακάτω αλληλουχία αμινοξέων, το οποίο αποτελεί το ενεργό κέντρο μίας φυσιολογικής πρωτεΐνης. Να προσδιορίσετε, με την βοήθεια του γενετικού κώδικα, τον τύπο της μετάλλαξης, ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της αλληλουχίας ή του αριθμού των αμινοξέων σε καθεμιά από τις παρακάτω μεταλλαγμένες πολυπεπτιδικές αλυσίδες.

Πολυπεπτιδική αλυσίδα	Αλληλουχία τετραπεπτιδίου
Φυσιολογική	$\text{H}_2\text{N} \dots\text{-Cys-Trp-Phe-Phe-}\dots \text{COOH}$
Μη φυσιολογική Α	$\text{H}_2\text{N} \dots\text{-Cys} \text{COOH}$
Μη φυσιολογική Β	$\text{H}_2\text{N} \dots\text{-Cys-Gly-Ser-}\dots \text{COOH}$
Μη φυσιολογική Γ	$\text{H}_2\text{N} \dots\text{-Cys-Trp-Ile-Leu-}\dots \text{COOH}$

ΛΥΣΗ:

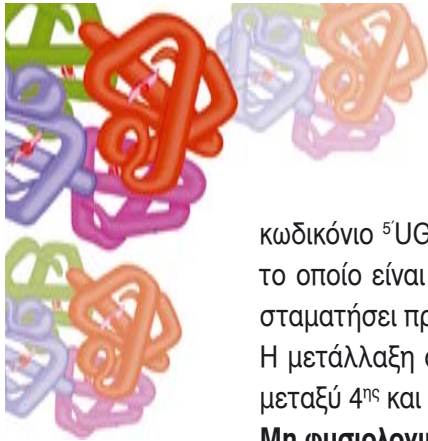
Μεταλλάξεις ονομάζονται οι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA και δημιουργούν συνήθως ένα διαφορετικό φαινότυπο, χωρίς όμως αυτό να είναι πάντοτε απαραίτητο. Εάν η έκταση της αλλαγής στο DNA αφορά μικρό αριθμό νουκλεοτιδίων, στις οποίες συμβαίνει αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη τότε ονομάζεται γονιδιακή μετάλλαξη. Σύμφωνα με τα δεδομένα της άσκησης για το φυσιολογικό ενεργό κέντρο της πρωτεΐνης, έχουμε:

Φυσιολογική πρωτεΐνη: $\text{H}_2\text{N} \dots\text{-Cys-Trp-Phe-Phe-}\dots \text{COOH}$
Φυσιολογικό mRNA: $5' \dots\text{UG}_{\text{UC}} - \text{UGG} - \text{UU}_{\text{UC}} - \text{UU}_{\text{UC}} \dots 3'$
Φυσιολογική μη κωδική αλυσίδα: $3' \dots\text{AC}_{\text{AG}} - \text{ACC} - \text{AA}_{\text{AG}} - \text{AA}_{\text{AG}} \dots 5'$
Φυσιολογική κωδική αλυσίδα: $5' \dots\text{TG}_{\text{TC}} - \text{TGG} - \text{TT}_{\text{TC}} - \text{TT}_{\text{TC}} \dots 3'$

Συγκρίνοντας κάθε μία από τις μη φυσιολογικές πρωτεΐνες, με τη φυσιολογική πρωτεΐνη σε όλα τα στάδια της γονιδιακής έκφρασης, έχουμε:

Μη φυσιολογική πρωτεΐνη Α: $\text{H}_2\text{N} \dots\text{-Cys} \text{COOH}$
mRNA Α: $5' \dots\text{UG}_{\text{UC}} 3'$
Μη κωδική αλυσίδα Α: $3' \dots\text{AC}_{\text{AG}} 5'$
Κωδική αλυσίδα Α: $5' \dots\text{TG}_{\text{TC}} 3'$

Η μετάλλαξη που έχει αυτό το αποτέλεσμα είναι γονιδιακή και μάλιστα αντικατάσταση νουκλεοτιδίου. Συγκεκριμένα, στην κωδική αλυσίδα η G της 6^{ης} νουκλεοτιδικής θέσης αντικαταστάθηκε από την A, στη μη κωδική η C από T και στο mRNA η G από A. Έτσι, το



κωδικόνιο ${}^5\text{UGG}_3$, του παραγόμενου mRNA που κωδικοποιεί τη τρυπτοφάνη έγινε ${}^5\text{UGA}_3$, το οποίο είναι ένα από τα κωδικόνια λήξης, με αποτέλεσμα η μετάφραση του mRNA να σταματήσει πρόωρα.

Η μετάλλαξη όμως θα μπορούσε να συμβεί, με την ίδια πιθανότητα, και με προσθήκη Α μεταξύ 4^{ης} και 5^{ης} νουκλεοτιδικής θέσης στην κωδική αλυσίδα του γονιδίου.



Για να προκύψει αυτό το αποτέλεσμα στο πεπτίδιο, πρέπει να πραγματοποιήθηκε μία γονιδιακή μετάλλαξη και συγκεκριμένα έλλειψη του νουκλεοτιδίου Τ στο δεύτερο κωδικόνιο της κωδικής αλυσίδας. Αντίστοιχα στη μη-κωδική αλυσίδα του γονιδίου σημειώθηκε έλλειψη του νουκλεοτιδίου Α ενώ στο αντίστοιχο RNA σημειώθηκε έλλειψη του νουκλεοτιδίου U. Το αποτέλεσμα ήταν η μετατόπιση πλαισίου.

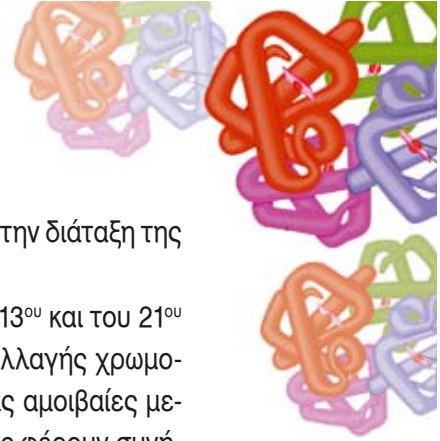


Για να προκύψει αυτό το αποτέλεσμα στο πεπτίδιο, πρέπει να πραγματοποιήθηκε μία γονιδιακή μετάλλαξη. Συγκεκριμένα, προστέθηκε το νουκλεοτίδιο Α στην κωδική αλυσίδα πριν το κωδικόνιο που κωδικοποιεί την φαινυλαλανίνη ενώ στη μη κωδική προστέθηκε το Τ και στο mRNA το Α. Το αποτέλεσμα ήταν η μετατόπιση πλαισίου.

3. Μία γυναίκα φέρει αμοιβαία μετατόπιση για τα χρωμοσώματα 13 και 21. Ωάρια γονιμοποιούνται *in vitro* από φυσιολογικά σπερματοζώαρια και τα οκτώ ζυγωτά που προκύπτουν ελέγχονται ως προς τον καρυότυπό τους.
- Σε πόσα από τα ζυγωτά περιμένετε να υπάρχουν μόνο φυσιολογικά χρωμοσώματα;
 - Σε πόσα από τα ζυγωτά περιμένετε μεταβολή στη δομή των χρωμοσωμάτων αλλά κανονική ποσότητα γενετικού υλικού;
 - Σε πόσα από τα ζυγωτά περιμένετε μεταβολή στην ποσότητα τις γενετικής πληροφορίας;

ΛΥΣΗ:

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αλλαγές στη δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων. Οι δομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα μπορεί να αφορούν, μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος. Η δημιουργία των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Αυτές οι



χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως συνέπεια την αλλαγή στην ποσότητα ή την διάταξη της γενετικής πληροφορίας στα χρωμοσώματα.

Στην άσκηση αναφέρεται ότι έχει συμβεί αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ του 13^{ου} και του 21^{ου} χρωμοσώματος μίας γυναίκας. Η μετατόπιση αυτή είναι αποτέλεσμα ανταλλαγής χρωμοσωμικών θραυσμάτων ανάμεσα σε αυτά τα μη ομόλογα χρωμοσώματα. Στις αμοιβαίες μετατοπίσεις, να σημειωθεί ότι δεν χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν συνήθως εμφανίζουν 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.

Τα μειοκύτταρα της γυναίκας αυτής που πρόκειται να υποστούν μείωση και να δώσουν τα ωάρια της, διαθέτουν πριν από την αντιγραφή του DNA τους, 46 χρωμοσώματα με τη μορφή ινιδίων χρωματίνης. Από αυτά τα 42 είναι ανά δύο πλήρως ομόλογα ενώ όσον αφορά στα ζεύγη των ινιδίων χρωματίνης 13 και 21 υπάρχει ένα ινίδιο χρωματίνης 13 και ένα 21, τα οποία ουσιαστικά έχουν ανταλλάξει χρωμοσωμικά τμήματα μεταξύ τους (13-21 χρωμόσωμα και 21-13 χρωμόσωμα) ενώ υπάρχουν ακόμη ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα 13 και ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα 21.

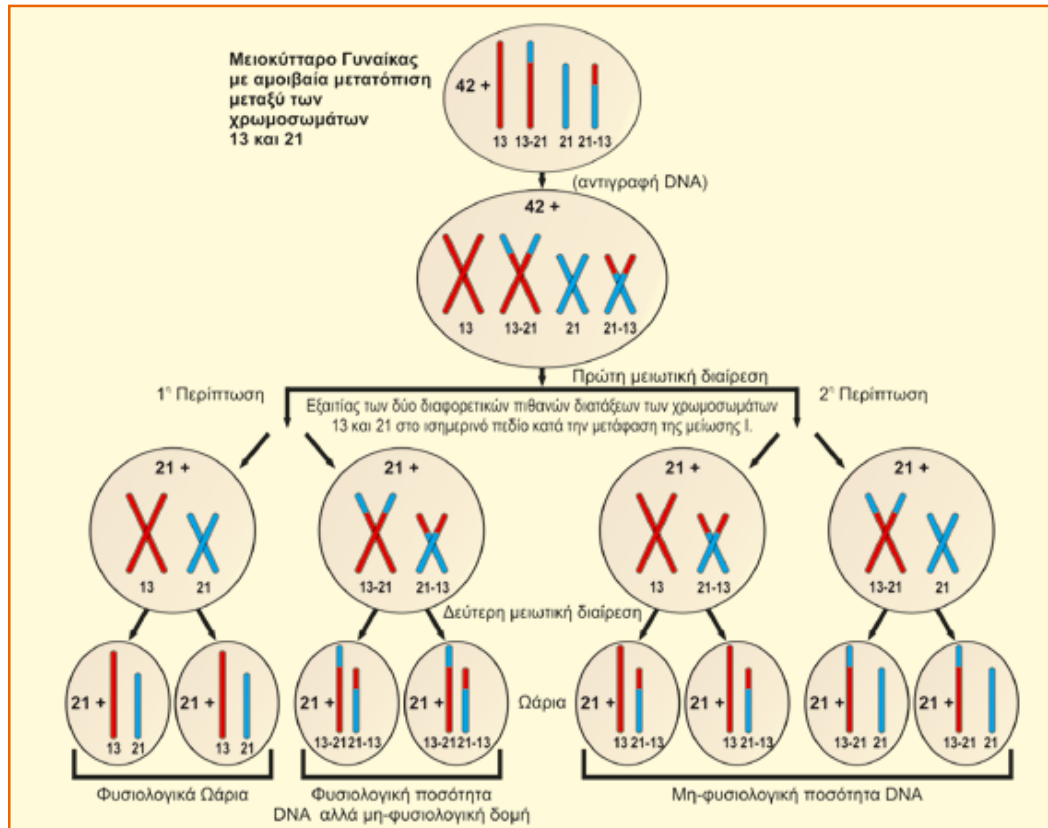
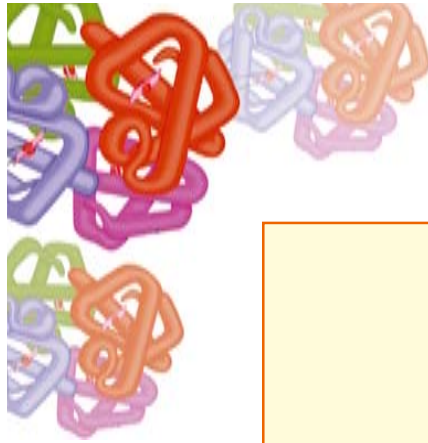
Μετά τον διπλασιασμό του γενετικού υλικού του μειοκυττάρου, εκτός των άλλων φυσιολογικών χρωμοσωμάτων θα έχουμε υπό την μορφή αδελφών χρωματίδων πλέον, ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα 13 και ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα 21 και επιπλέον ένα 13-21 χρωμόσωμα και ένα 21-13 χρωμόσωμα. Κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση έστω ότι ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων γίνεται φυσιολογικά και ακόμη το χρωμόσωμα 13 διατάσσεται απέναντι από το 13-21 χρωμόσωμα στο ισημερινό πεδίο λόγω της ομολογίας που εμφανίζουν στην ομόλογη περιοχή του χρωμοσώματος 13, και το χρωμόσωμα 21 απέναντι από το 21-13 χρωμόσωμα, εξαιτίας πάλι της ομόλογης περιοχής των τμημάτων των χρωμοσωμάτων 21.

Έτσι, μετά την πρώτη μειωτική διαίρεση θα έχουμε δύο περιπτώσεις: Είτε θα προκύψουν δύο νέα θυγατρικά κύτταρα που το καθένα θα φέρει εκτός των άλλων, ένα χρωμόσωμα 13 και ένα 21 και το άλλο ένα 13-21 χρωμόσωμα και ένα 21-13 χρωμόσωμα, είτε θα προκύψουν δύο νέα κύτταρα, που το ένα θα φέρει εκτός των άλλων ένα 13 και ένα 21-13 χρωμόσωμα και το άλλο θα φέρει ένα 21 και ένα 13-21 χρωμόσωμα.

Στην πρώτη περίπτωση, μετά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση θα προκύψουν δύο γαμέτες που θα είναι φυσιολογικοί ως προς τη χρωμοσωμική δομή τους και δύο γαμέτες που εκτός των άλλων θα φέρουν ο καθένας ένα 13-21 χρωμόσωμα και ένα 21-13 χρωμόσωμα.

Στην άλλη περίπτωση, μετά και τη δεύτερη μειωτική διαίρεση θα προκύψουν δύο γαμέτες που ο καθένας θα φέρει ένα 13 και ένα 21-13 χρωμόσωμα και άλλοι δύο γαμέτες που ο καθένας θα φέρει ένα 21 και ένα 13-21 χρωμόσωμα.

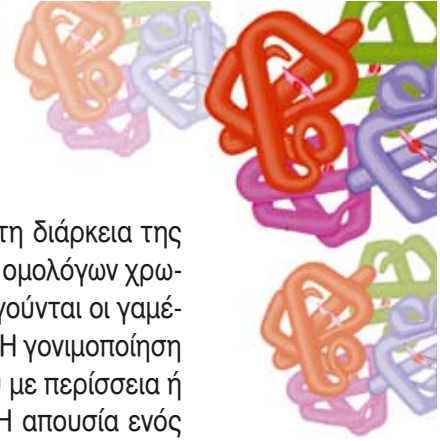
Επομένως, εφόσον τα σπερματοζωάρια έχουν φυσιολογική χρωμοσωμική σύσταση και δομή:



- α. Από τα 8 ζυγωτά μόνο τα 2, αυτά που προέκυψαν από τα ωάρια με τη φυσιολογική χρωμοσωμική σύσταση, θα έχουν φυσιολογικά χρωμοσώματα.
 - β. Από τα 8 ζυγωτά μόνο τα 2, αυτά που προέκυψαν από τα ωάρια με τα χρωμοσώματα 13-21 και 21-13, μπορεί να έχουν κανονική ποσότητα γενετικού υλικού, αλλά εμφανίζουν μεταβολές στην χρωμοσωμική δομή.
 - γ. Από τα 8 ζυγωτά τα 4, θα παρουσιάζουν μεταβολές στην ποσότητα τις γενετικής πληροφορίας, θα είναι αυτά που θα προκύψουν από τα ωάρια με ένα φυσιολογικό χρωμόσωμα 13 ή 21 και ένα χρωμόσωμα 21-13 ή 13-21 αντίστοιχα.
4. Ένα κορίτσι πάσχει από σύνδρομο Turner αλλά διακρίνει φυσιολογικά τα χρώματα, ενώ η μητέρα της είχε αχρωματοψία στο πράσινο. Πόσα αυτοσωμικά και πόσα φυλετικά χρωμοσώματα έχει το κορίτσι στα σωματικά της κύτταρα; Δώστε μία εξήγηση για το πώς δημιουργήθηκαν οι γαμέτες για να γεννηθεί αυτό το άτομο. Αποκλείεται η δημιουργία γονιδιακής μετάλλαξης.

 **ΛΥΣΗ:**

Μεταλλάξεις είναι οι αλλαγές στην ακολουθία και τον αριθμό των βάσεων στο γονιδίωμα ενός οργανισμού. Οι μεγάλες σε έκταση αλλαγές αποτελούν τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Όταν οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αφορούν αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων ονομάζονται αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι αλλαγές αυτές έχουν κατά κανόνα



ως αποτέλεσμα την τροποποίηση του φαινοτύπου του ατόμου. Εάν κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν πραγματοποιηθεί φυσιολογικά ο διαχωρισμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων, ένα φαινόμενο που ονομάζεται μη-διαχωρισμός, τότε δημιουργούνται οι γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων μεγαλύτερο ή μικρότερο του φυσιολογικού. Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογικών γαμετών έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με περίσσεια ή έλλειψη μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων, που ονομάζονται ανευπλοειδή. Η απουσία ενός χρωμοσώματος ονομάζεται μονοσωμία. Η μονοσωμία είναι συνήθως θανατηφόρος για τον οργανισμό, διότι τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν, με εξαίρεση τα φυλετικά, πρέπει να υπάρχουν σε δύο “δόσεις” για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού. Η μοναδική μονοσωμία που επιζεί στον άνθρωπο είναι το σύνδρομο Turner. Τα άτομα με το σύνδρομο αυτό έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) αλλά μόνο ένα χρωμόσωμα X από το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (XO). Τα άτομα αυτά δεν εμφανίζουν δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου (παρ’ όλο που έχουν φαινότυπο θηλυκού ατόμου) και είναι στείρα.

Γνωρίζουμε ότι το κορίτσι αυτό πάσχει από το σύνδρομο Turner, αλλά δεν έχει αχρωματοψία στο πράσινο, όπως έχει η μητέρα του.

Η αχρωματοψία στο πράσινο είναι φυλοσύνδετη νόσος καθώς στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος X του ανθρώπου εδράζεται το γονίδιο που μας δίνει τη δυνατότητα να αντιλαμβανόμαστε το πράσινο χρώμα. Μεταλλαγμένα αλληλόμορφα του γονιδίου αυτού, έχουν ως αποτέλεσμα την μερική αχρωματοψία στο πράσινο.

Έστω λοιπόν ο γενετικός τύπος του φυλετικού χρωμοσώματος X, για τον οποίο δεν υπάρχει αντίστοιχος στο φυλετικό χρωμόσωμα Y και στον οποίο εδράζεται το γονίδιο A που ευθύνεται για την έγχρωμη όραση στο πράσινο χρώμα. Το γονίδιο A έχει δύο αλληλόμορφα, τα A και a με σχέση επικράτειας μεταξύ τους A επικρατές του a. Το αλληλόμορφο A ελέγχει τη φυσιολογική έγχρωμη όραση στο πράσινο χρώμα, ενώ το αλληλόμορφο a είναι παθολογικό και ευθύνεται για τη μερική αχρωματοψία στο πράσινο.

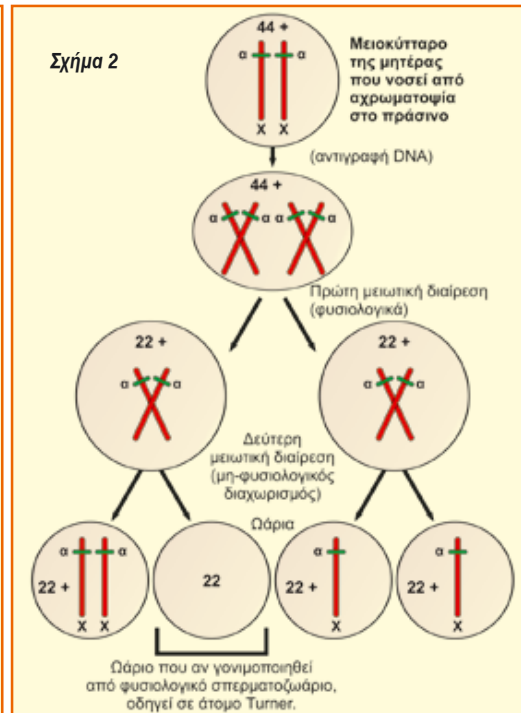
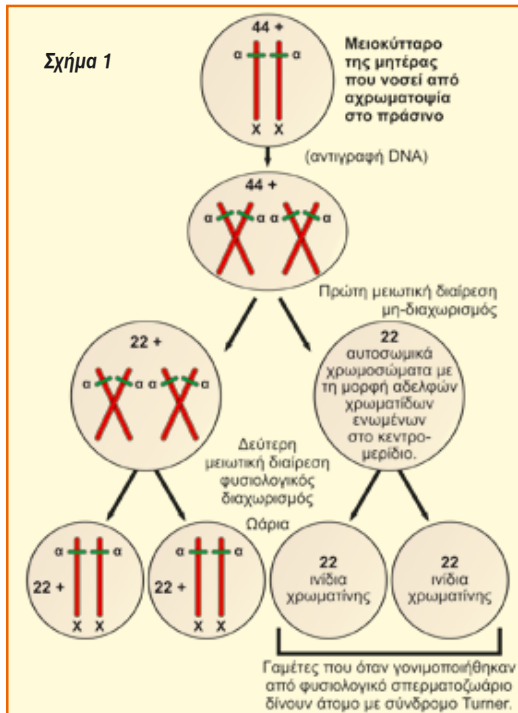
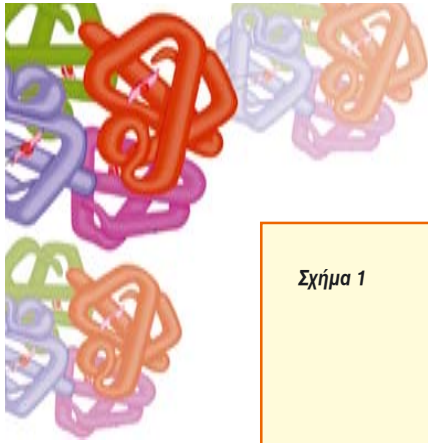
Εφόσον το κορίτσι έχει σύνδρομο Turner και φυσιολογική όραση, θα έχει γονότυπο $X^A O$.

Δεδομένου ακόμη, ότι η μητέρα της είχε φυσιολογική χρωμοσωμική σύσταση και πάσχει από αχρωματοψία στο πράσινο, θα έχει γονότυπο $X^a X^a$.

Επομένως το κορίτσι αποκλείεται να κληρονόμησε το μοναδικό X φυλετικό χρωμόσωμα του, από την μητέρα του. Δεδομένου δε, ότι κάθε απόγονος κληρονομεί φυσιολογικά από κάθε γονέα του ένα πλήρες απλοειδές γονιδιώμα του, προκύπτει ότι, τα φυλετικά χρωμοσώματα της μητέρας υπέστησαν μη-διαχωρισμό κατά τη μείωση και έδωσαν ωάριο χωρίς φυλετικό χρωμόσωμα, το οποίο γονιμοποιήθηκε από το φυσιολογικό σπερματοζωάριο του πατέρα, που προφανώς δεν έπασχε από αχρωματοψία στο πράσινο χρώμα.

Ο μη-διαχωρισμός των φυλετικών χρωμοσωμάτων της μητέρας είναι δυνατόν να έγινε είτε στην πρώτη μειωτική διαίρεση είτε στη δεύτερη μειωτική διαίρεση.

Εάν ο μη-διαχωρισμός συνέβη στην πρώτη μειωτική διαίρεση, τότε οι πιθανοί γαμέτες της μητέρας (ωάρια) θα είναι είτε ωάρια που δε φέρουν κανένα φυλετικό χρωμόσωμα είτε ωάρια που φέρουν δύο φυλετικά X χρωμοσώματα ο καθένας (σχήμα 1).



Εάν ο μη-διαχωρισμός έλαβε χώρα κατά την δεύτερη μειωτική διαίρεση, τότε οι πιθανοί γαμέτες της μητέρας θα είναι, είτε ωάρια που δεν φέρουν κανένα φυλετικό χρωμόσωμα, είτε ωάρια που φέρουν από δύο φυλετικά χρωμοσώματα X το καθένα, είτε τέλος, φυσιολογικά ωάρια, που το καθένα φέρει ένα φυλετικό χρωμόσωμα X (σχήμα 2).

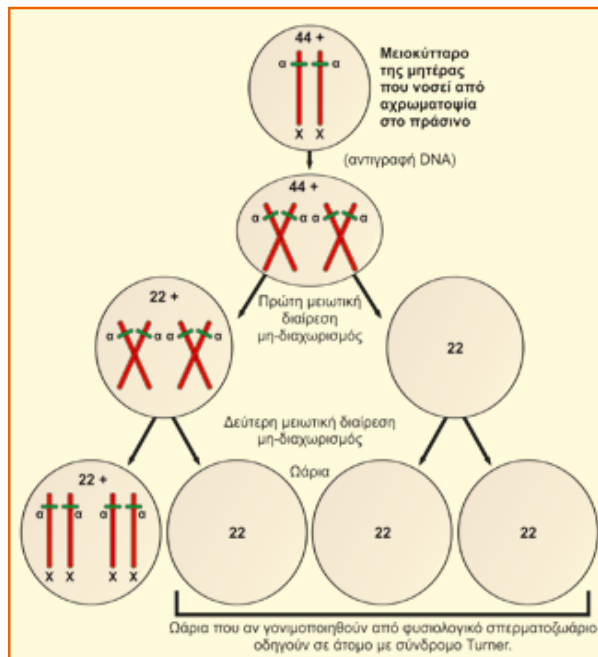
✓ ΣΗΜΕΙΩΣΗ 1:

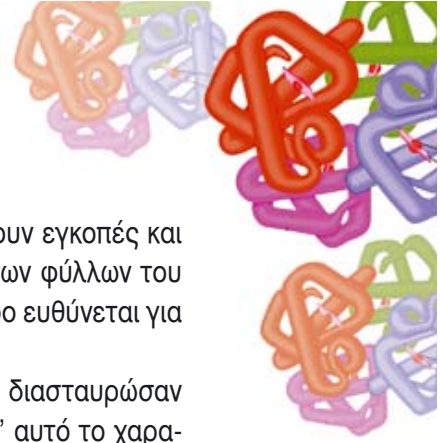
Είναι δυνατόν να συμβεί μη-διαχωρισμός των φυλετικών χρωμοσωμάτων κατά την 2^η μειωτική διαίρεση και στα δύο θυγατρικά κύτταρα της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, αλλά και τέτοιο έχει λιγότερες πιθανότητες να συμβεί.

✓ ΣΗΜΕΙΩΣΗ 2:

Το άτομο με σύνδρομο Turner θα μπορούσε να προκύψει και αν είχε συμβεί μη-διαχωρισμός των φυλετικών χρωμοσωμάτων τόσο κατά την πρώτη όσο και κατά την δεύτερη μειωτική διαίρεση (σχήμα 3). Ωστόσο και κάτι τέτοιο είναι πιο δύσκολο να συμβεί και έχει μικρότερες πιθανότητες σε σχέση με τις προηγούμενες περιπτώσεις.

Σχήμα 3





5. Στον καπνό (*Nicotiana tabacum*) υπάρχουν φυτά που τα φύλλα τους έχουν εγκοπές και φυτά που τα φύλλα τους είναι στρογγυλά. Έχει βρεθεί ότι το σχήμα των φύλλων του φυτού ελέγχεται από ένα γονίδιο, του οποίου το επικρατές αλληλόμορφο ευθύνεται για τα φύλλα με τις εγκοπές.

Σε ένα εργαστήριο Γενετικής Βελτίωσης Φυτών, οι γεωπόνοι-γενετιστές, διασταυρώσαν ένα φυτό καπνού που είχε φύλλα με εγκοπές και ήταν καθαρή σειρά γι' αυτό το χαρακτηριστικό, με ένα φυτό καπνού με στρογγυλά φύλλα. Το φυτό που είχε τα φύλλα με εγκοπές ήταν επιπρόσθετα τρισωμικό για το χρωμόσωμα 9.

Εάν οι τρισωμικοί απόγονοι της F_1 γενεάς γονιμοποιηθούν επίσης από φυτά με στρογγυλά φύλλα, ποια αναμένεται να είναι η φαινοτυπική αναλογία μεταξύ των διπλοειδών ατόμων της F_2 γενεάς, αν το γονίδιο που ελέγχει το σχήμα των φύλλων του καπνού:

α. Δεν εδράζεται στο χρωμόσωμα 9.

β. Εδράζεται στο χρωμόσωμα 9.

Γνωρίζουμε ότι οι $n + 1$ γυρεόκοκκοι δεν είναι λειτουργικοί ενώ τα $n + 1$ ωάρια είναι.

ΛΥΣΗ:

Στην άσκηση μελετάται ένας χαρακτήρας του φυτού καπνός, επομένως πρόκειται για μονοϋβριδισμό.

Έστω ο γενετικός τόπος ζεύγους ομόλογων χρωμοσωμάτων στον οποίο εδράζεται το γονίδιο A, που ελέγχει τον χαρακτήρα σχήμα φύλλων του φυτού καπνός. Το γονίδιο A έχει δύο αλληλόμορφα, τα A και a με σχέση επικράτειας μεταξύ τους A επικρατές του a. Το αλληλόμορφο A ευθύνεται για τα φύλλα του φυτού που φέρουν εγκοπές και το αλληλόμορφο a ευθύνεται για τα στρογγυλά φύλλα.

α. Εάν το γονίδιο A δεν εδράζεται στο χρωμόσωμα 9, έχουμε την διασταύρωση:

P: ♀ AA x ♂ aa
 [φύλλα με εγκοπές] x [φύλλα στρογγυλά]
 Γαμέτες: A, A / a, a

Τα άτομα της F_1 γενεάς προκύπτουν εύκολα από το αβάκιο του Punnett, το οποίο αποτελεί τη διαγραμματική απεικόνιση των γαμετών και του τρόπου συνδυασμού τους σε μια διασταύρωση:

♀/♂	a	a
A	Aa	Aa
A	Aa	Aa

Δηλαδή όλα τα άτομα της F_1 γενεάς είναι ετερόζυγα και έχουν φύλλα με εγκοπές. Από τη διασταύρωση μεταξύ των τρισωμικών για το χρωμόσωμα 9 ατόμων της F_1 γενεάς και φυτών με στρογγυλά φύλλα, έχουμε:



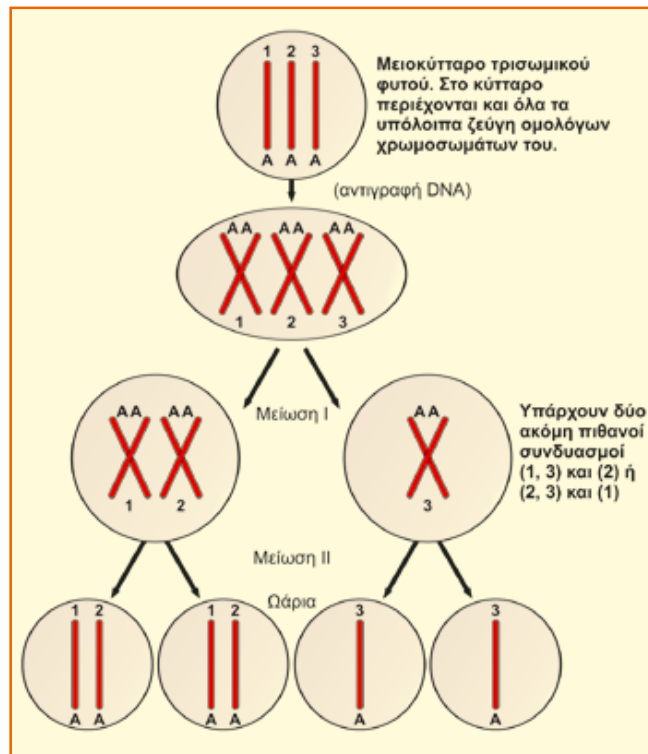
P': ♀ Aa x ♂ aa
 [με εγκοπές] x [στρογγυλά]
 Γαμέτες: A, a / a, a
 F₁: Aa : aa

Δηλαδή οι μισοί απόγονοι είναι με στρογγυλά φύλλα και οι άλλοι μισοί έχουν φύλλα με εγκοπές.

β. Εάν το γονίδιο A εδράζεται σε γενετικό τόπο του χρωμοσώματος 9, τότε έχουμε την διασταύρωση:

P: ♀ AAA x ♂ aa

Για να βρούμε τους πιθανούς διαφορετικούς γαμέτες του τρισωμικού ατόμου, θα αναλύσουμε τη διαδικασία της μείωσης που συμβαίνει στα μειοκύτταρά του. Έχουμε:



Οι απόγονοι στην F₁ γενεά προκύπτουν από το αβάκιο του Punnett:

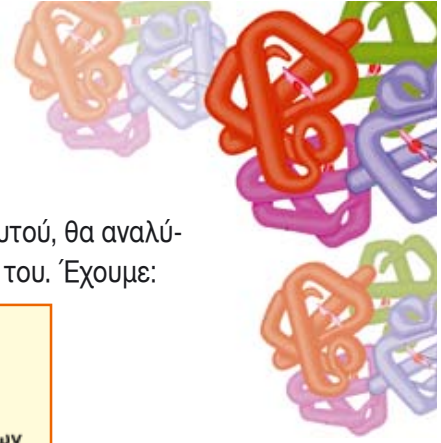
♀/♂	a	a
AA	AAa	AAa
A	Aa	Aa

F₁ γενεά: γονοτυπική αναλογία: 1 AAa : 1 Aa
 φαινοτυπική αναλογία: 100% [A]

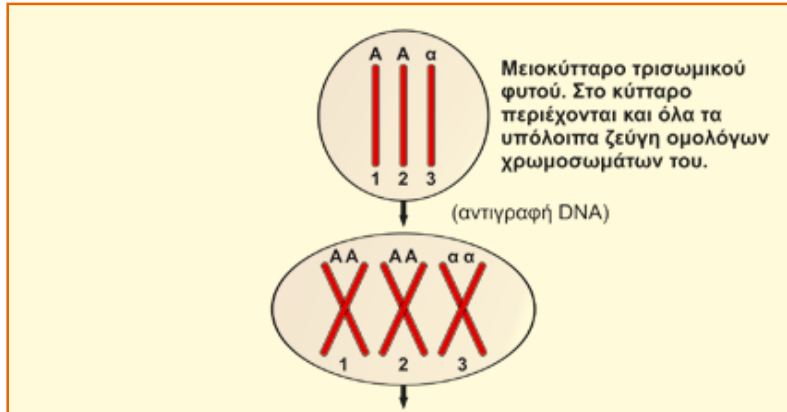
Δηλαδή όλοι οι τρισωμικοί απόγονοι στην F₁ γενεά έχουν φύλλα με εγκοπές όπως και όλοι οι φυσιολογικοί χρωμοσωμικά απόγονοι έχουν φύλλα με εγκοπές.

Από τη διασταύρωση μεταξύ τρισωμικών ατόμων της F₁ γενεάς με φυτά με στρογγυλά φύλλα, έχουμε:

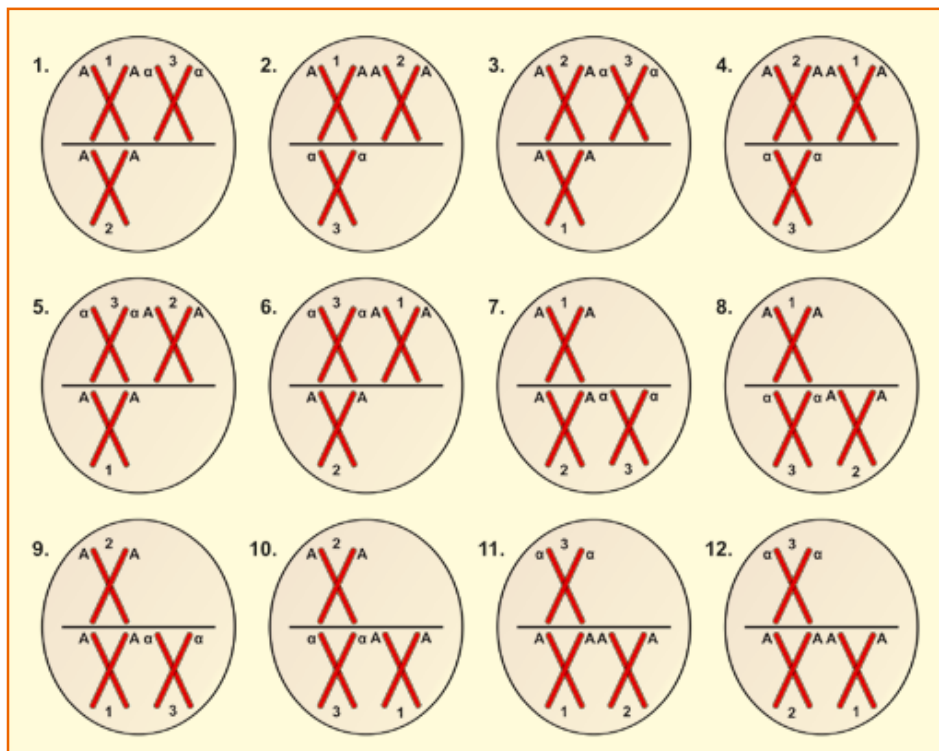
P': ♀ AAa x ♂ aa



Για να βρούμε τους πιθανούς διαφορετικούς γαμέτες του τρισωμικού φυτού, θα αναλύσουμε τη διαδικασία της μείωσης που λαμβάνει χώρα στα μειοκύτταρα του. Έχουμε:



Υπάρχουν δώδεκα διαφορετικές πιθανές διατάξεις των τριών ομόλογων χρωμοσωμάτων 9 στο ισημερινό πεδίο κατά τη μετάφαση της μείωσης Ι, αυτές είναι οι εξής:



Οι δώδεκα αυτές πιθανές διατάξεις δίνουν τους εξής διαφορετικούς γαμέτες, στις παρακάτω αναλογίες:

- | | | | |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. Αα, Α | 2. ΑΑ, α | 3. Αα, Α | 4. ΑΑ, α |
| 5. Αα, Α | 6. Αα, Α | 7. Αα, Α | 8. Αα, Α |
| 9. Αα, Α | 10. Αα, Α | 11. ΑΑ, α | 12. ΑΑ, α |



Δηλαδή, 4 AA : 4 α : 8 Aα : 8 A ή 1 AA : 1α : 2 Aα : 2A

Γαμέτες: 2A, 2Aα, AA, α / α, α

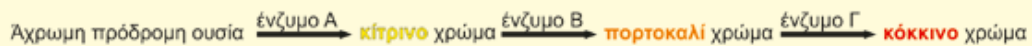
Τα άτομα της F₂ γενεάς προκύπτουν από το αβάνιο του Punnett:

♀/♂	α	α
2A	2Aα	2Aα
2Aα	2Aαα	2Aαα
AA	AAα	AAα
α	αα	αα

F₂ γενεά: γονοτυπική αναλογία: 2Aα : 1αα : 2Aαα : 1 AAα

Δηλαδή μεταξύ των διπλοειδών απογόνων, αναμένεται διπλάσιος αριθμός με φύλλα με εγκοπές από ότι με στρογγυλά φύλλα.

6. Στον απλοειδή μύκητα *Neurospora crassa*, υπάρχουν στελέχη με κόκκινο χρώμα, στελέχη με πορτοκαλί χρώμα και στελέχη με κίτρινο χρώμα. Έχει βρεθεί ότι το μεταβολικό μονοπάτι που διαθέτει ο μύκητας και ευθύνεται για τον χρωματισμό του, είναι:



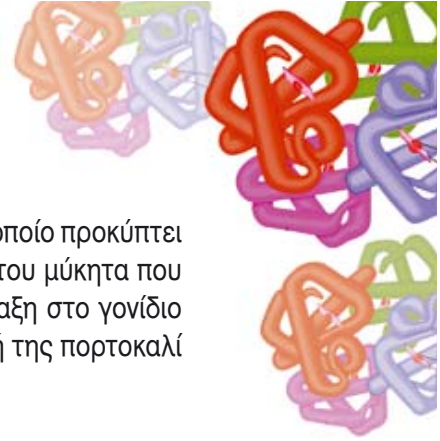
- Πώς προκύπτουν τα στελέχη με πορτοκαλί χρώμα;
- Πώς προκύπτουν τα στελέχη με κίτρινο χρώμα;
- Σε ένα στέλεχος του μύκητα βρέθηκαν να έχουν υποστεί μετάλλαξη τα γονίδια Γ και Β που κωδικοποιούν για τα ένζυμα Γ και Β αντίστοιχα. Ποιο είναι το χρώμα αυτού του στελέχους;

ΛΥΣΗ:

- ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Χρωστική ονομάζεται κάθε μόριο που απορροφά φωτόνια από συγκεκριμένη φασματική περιοχή του ορατού φάσματος. Το χρώμα των μορίων αυτών εξαρτάται από τα μήκη κύματος των φωτονίων που δεν απορροφούνται.

Τα ένζυμα είναι πρωτεΐνες, και κωδικοποιούνται από γονίδια. Τα ένζυμα καταλύουν τις βιοχημικές αντιδράσεις του μεταβολισμού των κυττάρων.

Εφόσον οι μύκητες που εξετάζουμε είναι απλοειδείς (οι μύκητες είναι ευκαρυωτικοί οργανισμοί, όμως πολλοί μπορούν να απαντούν είτε σε απλοειδή είτε σε διπλοειδή κατάσταση), θα έχουν ένα μόνο αντίγραφο κάθε γονιδίου στο γονιδίωμα τους. Έτσι, αν συμβεί μία οποιαδήποτε αλλαγή στην αλληλουχία ενός ή περισσοτέρων γονιδίων ή ρυθμιστικών περιοχών τους, η οποία θα οδηγήσει είτε σε αδυναμία έκφρασης του γονιδίου είτε στη δημιουργία ενός μη λειτουργικού γονιδιακού προϊόντος (π.χ. ένζυμο), τότε θα παρατηρηθούν φαινότυποι μυκήτων διαφορετικοί από τον κανονικό ή οι μύκητες που φέρουν τις αλλαγές αυτές (μεταλλάξεις) θα πεθάνουν.



- α. Ο κανονικός φαινότυπος του μύκητα *N. crassa* φέρει κόκκινο χρώμα, το οποίο προκύπτει μέσω του μεταβολικού μονοπατιού που δίνεται. Επομένως τα στελέχη του μύκητα που φέρουν πορτοκαλί χρώμα θα είναι αυτά στα οποία έχει συμβεί μετάλλαξη στο γονίδιο Γ που κωδικοποιεί για το ένζυμο Γ, το οποίο ευθύνεται για τη μετατροπή της πορτοκαλί χρωστικής σε κόκκινη.
- β. Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα στελέχη του μύκητα με κίτρινο χρώμα είναι μύκητες στους οποίους το γονίδιο Β που κωδικοποιεί το ένζυμο Β είναι μεταλλαγμένο, οπότε τα στελέχη αυτά αδυνατούν να μετατρέψουν την κίτρινη χρωστική σε πορτοκαλί. Ακόμη και αν το γονίδιο Γ εκφράζεται κανονικά δεν είναι δυνατόν από την στιγμή που δεν υπάρχει πορτοκαλί χρωστική, οι μύκητες να έχουν κόκκινο φαινότυπο.
- γ. Σε ένα στέλεχος που δεν εκφράζονται τα γονίδια Β και Γ ή δεν είναι λειτουργικά τα ένζυμα που κωδικοποιούνται από αυτά, θα έχει το χρώμα που προκύπτει από το προηγούμενο βήμα του βιοχημικού μονοπατιού, όπου το ένζυμο που το καταλύει είναι λειτουργικό. Επομένως αυτοί οι μύκητες θα έχουν κίτρινο χρώμα.
7. Έχει βρεθεί ότι σε μία οικογένεια, μία αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική νόσος που οδηγεί σε εμφύσημα οφείλεται στη σημειακή αντικατάσταση ενός ζεύγους νουκλεοτιδίων εντός του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση της α_1 -αντιθρυψίνης. Το φυσιολογικό γονίδιο της α_1 -αντιθρυψίνης διαθέτει μία θέση αναγνώρισης από την περιοριστική ενδονουκλεάση *Xma*I. Η μετάλλαξη καταργεί αυτή τη θέση περιορισμού στο γονίδιο. Η Ερατώ είναι μέλος αυτής της οικογένειας και πρόκειται να παντρευτεί τον Περικλή που είναι ετερόζυγος για την νόσο αυτή, αλλά φέρει διαφορετική μετάλλαξη στο ίδιο γονίδιο.
- α. Με ποιο τρόπο θα ελέγχατε αν η Ερατώ είναι φορέας της μετάλλαξης της οικογένειάς της;
- β. Εάν η Ερατώ ήταν ετερόζυγη για τη μετάλλαξη, ποια είναι η πιθανότητα το πρώτο της παιδί με τον Περικλή να νοσήσει από εμφύσημα;
- γ. Εάν η Ερατώ ήταν ήδη έγκυος, υπάρχει διαφοροποίηση της παραπάνω πιθανότητας;

 **ΛΥΣΗ:**

- α. Προκειμένου να διαπιστωθεί αν η Ερατώ είναι φορέας της μετάλλαξης της γενεαλογίας της, που οδηγεί σε εμφύσημα, θα πρέπει να γίνει απομόνωση DNA από τα λευκοκύτταρα του αίματος της, ενίσχυση του γονιδίου της α_1 -αντιθρυψίνης με PCR και επίδραση σε αυτό με την περιοριστική ενδονουκλεάση *Xma*I.
- Αν η Ερατώ είναι φορέας, τότε μετά την επίδραση της περιοριστικής ενδονουκλεάσης *Xma*I το υπολειπόμενο γονίδιο της α_1 -αντιθρυψίνης θα παραμείνει ακέραιο. Έτσι αναμένονται τρία τμήματα DNA στα ενισχυόμενα με PCR γονίδια της α_1 -αντιθρυψίνης της Ερατούς. Ένα τμήμα για το μεταλλαγμένο γονίδιο, που παραμένει ακέραιο και δύο τμήματα, προϊόντα της δράσης της *Xma*I, στο φυσιολογικό γονίδιο. Αντίθετα εάν η Ερατώ δεν φέρει τη μετάλλαξη αλλά το φυσιολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου της α_1 -αντιθρυψίνης,

η πέψη με *Xma*I θα δώσει μόνο δύο τμήματα DNA μικρότερου μεγέθους από το ακέραιο γονίδιο της α_1 -αντιθρυψίνης.

- ✓ **ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Στην άσκηση εξετάζεται μόνο η περίπτωση, η Ερατώ να φέρει το μεταλλαγμένο υπολειπόμενο αλληλόμορφο της οικογένειάς της για το εμφύσημα. Αυτό αναφέρεται διότι εάν η πέψη με *Xma*I των γονιδίων της α_1 -αντιθρυψίνης της Ερατούς κόψει τα δύο αντίγραφα τους, δεν συνεπάγεται ότι η Ερατώ δεν είναι φορέας κάποιας διαφορετικής μετάλλαξης αυτών των γονιδίων, που δημιουργήθηκε αυτόματα και δεν καταργεί την θέση αναγνώρισης της *Xma*I στο φυσιολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου.

β. Εάν η Ερατώ είναι φορέας της μετάλλαξης στο γονίδιο της α_1 -αντιθρυψίνης, τότε το πρώτο της παιδί με τον επίσης ετερόζυγο, για διαφορετική μετάλλαξη του ίδιου γονιδίου, Περικλή, έχει πιθανότητα $\frac{1}{4}$ να νοσήσει από εμφύσημα.

Έστω ο γενετικός τόπος ενός ζεύγους ομόλογων αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων στο οποίο εδράζεται το γονίδιο A που ελέγχει τη σύνθεση της α_1 -αντιθρυψίνης. Το γονίδιο A έχει τουλάχιστον τρία αλληλόμορφα, τα A, α' και α'' . Το αλληλόμορφο A είναι το επικρατές φυσιολογικό που ελέγχει τη φυσιολογική α_1 -αντιθρυψίνη. Το αλληλόμορφο α' είναι υπολειπόμενο του A και ευθύνεται για τη δημιουργία εμφυσήματος στην οικογένεια της Ερατούς. Το αλληλόμορφο α'' είναι επίσης υπολειπόμενο του A και ευθύνεται για την εμφάνιση εμφυσήματος στην οικογένεια του Περικλή. Άτομα ετερόζυγα για τα δύο υπολειπόμενα αλληλόμορφα νοσούν από εμφύσημα.

Έχουμε λοιπόν:

P: ♀ $\alpha\alpha'$ x ♂ $\alpha\alpha''$

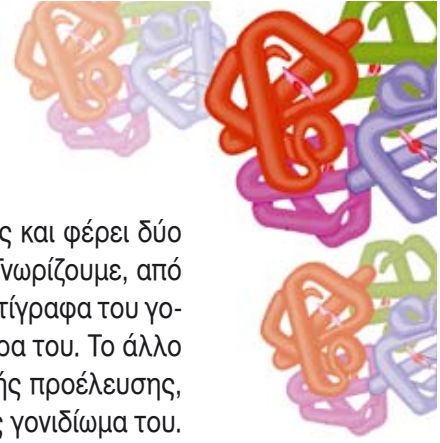
Γαμέτες: A, α' / A, α''

Τα άτομα της πρώτης θυγατρικής γενεάς προκύπτουν από το αβάκιο του Punnett, το οποίο αποτελεί την διαγραμματική απεικόνιση των γαμετών και του τρόπου συνδυασμού τους σε μία διασταύρωση.

♀/♂	A	α''
A	AA	$\alpha\alpha'$
α'	$\alpha\alpha'$	$\alpha'\alpha''$

Όπως προκύπτει από το αβάκιο το πρώτο παιδί της Ερατούς και του Περικλή έχει ένα $\frac{1}{4}$ πιθανότητα να εμφανίσει εμφύσημα λόγω έλλειψης ή μη λειτουργικότητας της α_1 -αντιθρυψίνης.

γ. Εάν η Ερατώ είναι ήδη έγκυος, μπορούμε μέσω αμνιοπαρακέντησης ή λήψης χοριακών λαχνών να απομονώσουμε DNA από το έμβρυο, να ενισχύσουμε και πάλι με PCR το γονίδιο της α_1 -αντιθρυψίνης και να πραγματοποιήσουμε τον διαγνωστικό έλεγχο με τη δράση της *Xma*I. Εάν το έμβρυο δε φέρει το υπολειπόμενο αλληλόμορφο α' της μητέρας του, τότε η πιθανότητα να νοσήσει από εμφύσημα είναι 0. Εάν όμως το έμβρυο φέρει το υπολειπόμενο αλληλόμορφο α' , τότε η πιθανότητα να νοσήσει από εμφύσημα είναι $\frac{1}{2}$.



Το τελευταίο εξηγείται ως εξής: Το έμβρυο είναι διπλοειδής οργανισμός και φέρει δύο αντίγραφα του γονιδίου που ελέγχει τη σύνθεση της α₁-αντιθρυψίνης. Γνωρίζουμε, από το διαγνωστικό έλεγχο που πραγματοποιήσαμε ότι το ένα από τα δύο αντίγραφα του γονιδίου αυτού είναι το α' που το έμβρυο έχει κληρονομήσει από την μητέρα του. Το άλλο αντίγραφο του γονιδίου της α₁-αντιθρυψίνης του εμβρύου είναι πατρικής προέλευσης, αφού κάθε γονέας κληροδοτεί στον απόγονο του ένα πλήρες απλοειδές γονιδίωμα του. Εφόσον ο Περικλής έχει γονότυπο Αα'', η πιθανότητα το πατρικής προέλευσης αντίγραφο του εμβρύου για το γονίδιο της α₁-αντιθρυψίνης να είναι το α'', είναι $\frac{1}{2}$.

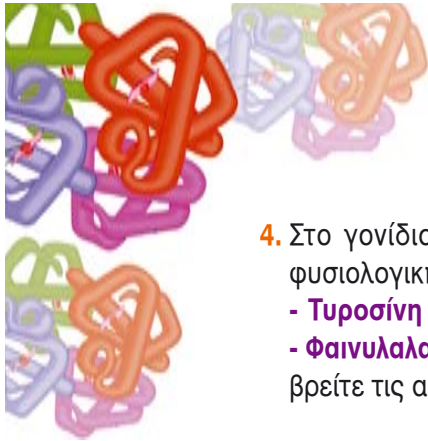


ΑΣΚΗΣΕΙΣ - ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΛΥΣΗ

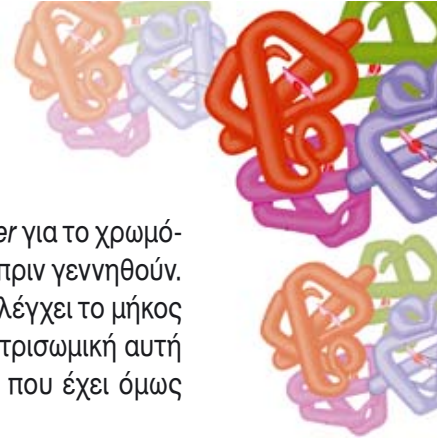
1. Δίνεται ένα τμήμα της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων του ώριμου mRNA, που κωδικοποιεί τα τελευταία τέσσερα αμινοξέα $H_2N \dots Phe-Arg-Leu-Val^{COOH}$, μίας ανθρώπινης πρωτεΐνης.
 $5' \dots UUUCGCCUUGUGUAAGCGAGUGGCCUAUCCCCUUUAUGUAGCCCUG \dots 3'$
 Σε κάποια άτομα, αυτή η πρωτεΐνη εμφανίζεται με εννέα αμινοξέα περισσότερα. Μπορείτε να προτείνετε ένα πιθανό μηχανισμό μετάλλαξης που να οδηγεί σε αυτό το αποτέλεσμα;
2. Δίνεται η αλληλουχία τμήματος αμινοξέων μίας φυσιολογικής ανθρώπινης πρωτεΐνης και οι αλληλουχίες κάποιων μεταλλαγμένων πρωτεϊνών αυτής. Μπορείτε να προτείνετε κάποιο πιθανό μηχανισμό μετάλλαξης, που να οδηγεί σε αυτά τα αποτελέσματα; (Να συμβουλευτείτε το γενετικό κώδικα).

Πολυπεπτιδική αλυσίδα	Αλληλουχία τετραπεπτιδίου
Φυσιολογικό τμήμα	$H_2N \dots Phe - Thr - His - Tyr - Arg - Asp \dots^{COOH}$
Μετάλλαξη Α	$H_2N \dots Phe - Ile - His - Tyr - Arg - Asp \dots^{COOH}$
Μετάλλαξη Β	$H_2N \dots Phe - Thr - Ile - Ile - Gly - Ile \dots^{COOH}$
Μετάλλαξη Γ	$H_2N \dots Phe - Tyr - Thr - Leu \dots^{COOH}$
Μετάλλαξη Δ	$H_2N \dots Phe - Thr - His \dots^{COOH}$

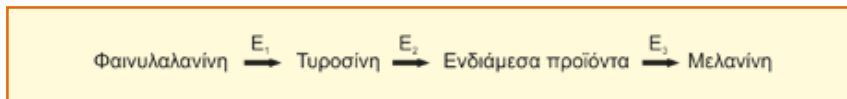
3. Το παρακάτω τμήμα DNA περιλαμβάνει την 5' αμετάφραστη περιοχή, το πρώτο εξώνιο και μέρος του πρώτου εσωνίου μίας κωδικής περιοχής του πρώτου χρωμοσώματος ενός ευκαρυωτικού οργανισμού.
 Εάν γνωρίζετε ότι όλα σχεδόν τα εσώνια αρχίζουν με $5'GT_3$ και τελειώνουν με $5'AG_3$, να απαντήσετε στα παρακάτω ζητούμενα:
 $5' \dots AGCGTCCGACAAATTCATGTTTCTTATTCTCTTCCTCATGTAAATCTG \dots 3'$
 $3' \dots TCGCAGCCTGTTTAAGTACAAAAGAATAAGAGAAGGAGTACATTTAGAC \dots 5'$
 - α. Πόσες διαφορετικές πεπτιδικές αλυσίδες κωδικοποιούνται από αυτό το τμήμα DNA;
 - β. Προσδιορίστε την αλληλουχία των εξωνίων που περιέχονται σε αυτό το τμήμα DNA.
 - γ. Πόσα αμινοξέα κωδικοποιούνται από κάθε εξώνιο;
 - δ. Αν η διεύθυνση της μεταγραφής πραγματοποιείται από αριστερά προς τα δεξιά τότε:
 - i. Τι θα συμβεί στην πρωτεΐνη αν στο κωδικόνιο $5'ATG_3$ γίνει μία μετάλλαξη και μετατραπεί προς $5'ATC_3$;
 - ii. Τι θα συμβεί στην πρωτεΐνη αν στο 4^ο κωδικόνιο $5'TAT_3$ γίνει μία μετάλλαξη και μετατραπεί προς $5'TAG_3$;
 - iii. Τι θα συμβεί στην πρωτεΐνη αν στο 4^ο κωδικόνιο $5'TAT_3$ γίνει μία μετάλλαξη και μετατραπεί προς $5'TAC_3$;
 (Να συμβουλευτείτε το γενετικό κώδικα).



4. Στο γονίδιο μίας βακτηριακής πρωτεΐνης έγιναν μεταλλάξεις με αποτέλεσμα η φυσιολογική αλληλουχία H_2N **Μεθειονίνη - Φαινυλαλανίνη - Φαινυλαλανίνη - Σερίνη - Τυροσίνη - Κυστεΐνη - Λευκίνη - Μεθειονίνη** $COOH$ να γίνει H_2N **Μεθειονίνη - Βαλίνη - Φαινυλαλανίνη - Φαινυλαλανίνη - Λευκίνη - Λευκίνη - Λευκίνη - Μεθειονίνη** $COOH$. Να βρείτε τις αλλαγές που έγιναν στην αλληλουχία του γονιδίου.
5. Η παρακάτω αλληλουχία αμινοξέων αποτελεί τελευταίο τμήμα μίας λειτουργικής πρωτεΐνης του ανθρώπου.
 H_2N **...His - Gly - Cys - Phe - Lys - Ser** $COOH$
Έχουν βρεθεί τέσσερα πολλαπλά αλληλόμορφα του γονιδίου που κωδικοποιεί την παραπάνω πρωτεΐνη. Το καθένα από αυτά δίνει ένα από τα παρακάτω προϊόντα:
α. H_2N **...His - Gly - Cys - Phe** $COOH$
β. H_2N **...His - Gly - Cys - Leu - Lys - Ser** $COOH$
γ. H_2N **...His - Arg - Val - Leu - Gly** $COOH$
δ. H_2N **...His - Gly - Cys - Phe - Lys - Ser - Val - Gly - Trp...** $COOH$
Προσδιορίστε το είδος μετάλλαξης που φέρει κάθε αλληλόμορφο του φυσιολογικού γονιδίου ώστε να προκύπτει το αντίστοιχο προϊόν. Ποιο είναι το κωδικόνιο λήξης του φυσιολογικού γονιδίου;
6. Σε δύο τρυβλία με το ίδιο στερεό θρεπτικό υλικό αναπτύσσονται δύο στελέχη *E. coli*. Το στέλεχος Α διαθέτει λειτουργικό το οπερόνιο της λακτόζης ενώ το στέλεχος Β έχει υποστεί μετάλλαξη στο ρυθμιστικό γονίδιο και ο καταστολέας είναι μόνιμα συνδεδεμένος με το χειριστή. Το θρεπτικό υλικό περιέχει λακτόζη και μία χρωστική. Το στέλεχος Α δημιουργεί κόκκινες αποικίες ενώ το στέλεχος Β επειδή δεν καταβολίζει τη λακτόζη δε χρησιμοποιεί ούτε τη χρωστική με αποτέλεσμα να δίνει λευκές αποικίες. Έχει παρατηρηθεί, ότι αν τα κύτταρα με το λειτουργικό οπερόνιο υποστούν μετάλλαξη μέσω UV ακτινοβολίας με συνέπεια την αδρανοποίηση του οπερονίου, τότε όταν αυτά τοποθετηθούν στο ίδιο θρεπτικό υλικό με λακτόζη και χρωστική, δίνουν αποικίες δίχρωμες, κατά το ένα ήμισι κόκκινες και κατά το άλλο ήμισι λευκές. Πώς μπορεί να εξηγηθεί αυτό το φαινόμενο;
7. Στο χρωμόσωμα 21 του ανθρώπου εδράζεται το γονίδιο Α (A, a) που ελέγχει μία πολύ σοβαρή μορφή αναιμίας, η οποία κληρονομείται με υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Ενόστε άτομα με σύνδρομο Down είναι δυνατόν να είναι γόνιμα. Δύο άτομα με σύνδρομο Down, αντίθετου φύλου, είναι φυσιολογικά ως προς αυτή τη μορφή αναιμίας ενώ και τα δύο άτομα είχαν υγιείς γονείς, φορείς του υπολειπόμενου γονιδίου της συγκεκριμένης μορφής αναιμίας. Γνωρίζουμε ότι και τα δύο τρισωμικά άτομα προήλθαν από λάθος διαχωρισμό στην β' μειωτική διαίρεση του χρωμοσώματος 21 με το υπολειπόμενο αλληλόμορφο του γονιδίου της αναιμίας. Να βρεθούν:
α. Η γονοτυπική σύσταση των γαμετών των τρισωμικών ατόμων ως προς τα αλληλόμορφα Α και α του γονιδίου Α, καθώς και η αριθμητική τους αναλογία.
β. Οι αναμενόμενοι γονότυποι των παιδιών του ζευγαριού των τρισωμικών ατόμων ως προς το γονίδιο Α.

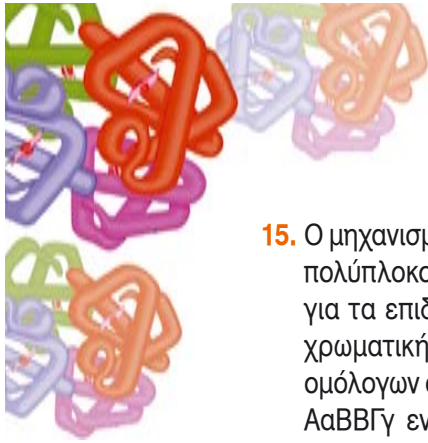


8. Γνωρίζουμε ότι τα τρισωμικά και τα μονοσωμικά άτομα της *D. melanogaster* για το χρωμόσωμα 5 επιζούν, ενώ τα τετρασωμικά γι' αυτό το χρωμόσωμα πεθαίνουν πριν γεννηθούν. Έστω, μία τρισωμική μύγα με γονότυπο aaa για το γονίδιο A (A, a), που ελέγχει το μήκος των φτερών. Το υπολειπόμενο αλληλόμορφο a δίνει ατροφικά φτερά. Η τρισωμική αυτή μύγα διασταυρώθηκε με μία μονοσωμική μύγα για το 5^ο χρωμόσωμα, που έχει όμως φυσιολογικό μήκος φτερών.
- Ποιες είναι οι φαινοτυπικές και γονοτυπικές αναλογίες των ατόμων της F_1 γενεάς;
 - Στην F_1 γενεά διασταυρώθηκαν μεταξύ τους οι τρισωμικοί απόγονοι. Ποια είναι η φαινοτυπική αναλογία στην F_2 γενεά;
9. Πώς ένα ζευγάρι υγιών γονέων είναι δυνατό να αποκτήσει απόγονο που πάσχει από σύνδρομο Klinefelter ($44XXY$); Απόγονο που να πάσχει από σύνδρομο Turner ($44XO$); Θηλυκό απόγονο με καρυότυπο $44XXX$; Τέλος, αρσενικό απόγονο με καρυότυπο $44XYY$; Να απεικονίσετε σε ένα σχεδιάγραμμα τους λάθος διαχωρισμούς των χρωμοσωμάτων που πρέπει να λάβουν χώρα κατά τη μειωτική διαίρεση για τη δημιουργία των γαμετών των γονέων, ώστε να προκύψει κάθε ένας από τους παραπάνω απογόνους.
10. Μία έγκυος γυναίκα υποβλήθηκε σε προγεννητικό έλεγχο. Στον καρυότυπο του εμβρύου διακρίνονται τρία χρωμοσώματα 21 και τρία φυλετικά χρωμοσώματα (XXY). Εξηγήστε πως είναι δυνατό να προέκυψε το ζυγωτό που έδωσε αυτό στο έμβρυο.
11. Δύο φυσιολογικοί γονείς απέκτησαν ένα παιδί που πάσχει από αχρωματοψία στο πράσινο χρώμα και σύνδρομο Klinefelter (XXY). Να εξηγηθεί το αποτέλεσμα, θεωρώντας πιθανές μόνο χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
12. Ένα άτομο με το σύνδρομο Turner ($44XO$) εμφανίζει αιμορροφιλία όπως και ο πατέρας του. Ποιος από τους γονείς έδωσε τον γαμέτη ο οποίος προκάλεσε το σύνδρομο;
13. Ένα ζευγάρι φυσιολογικών συζύγων αποκτούν μια κόρη με μερική αχρωματοψία στο κόκκινο χρώμα. Εξηγήστε το φαινόμενο με μειωτικό μη-διαχωρισμό. Θεωρήστε ότι δεν έγινε γονιδιακή μετάλλαξη σε κάποιον από τους πατρικούς γαμέτες.
14. Γνωρίζεται το μεταβολικό μονοπάτι που επιτελείται στα δερματικά κύτταρα και έχει ως τελικό προϊόν την μαύρη χρωστική μελανίνη.

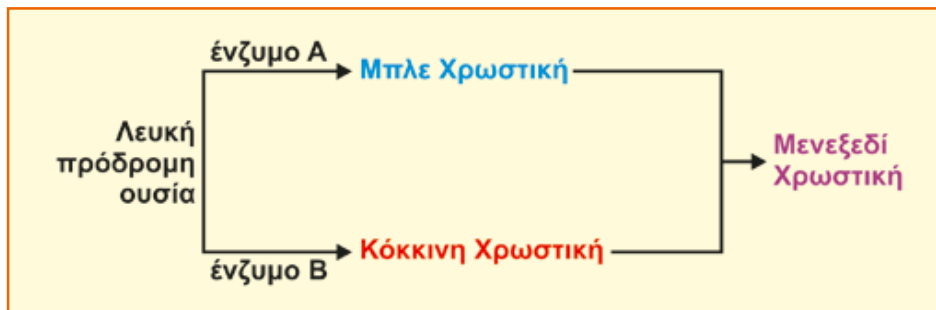


Αν είναι επίσης γνωστό ότι τα γονίδια A (A, a), B (B, b), Γ (Γ, γ) που κωδικοποιούν για τα ένζυμα E_1 , E_2 , E_3 αντίστοιχα, δεν είναι συνδεδεμένα, τότε:

- Ποια είναι η πιθανότητα να γεννηθεί παιδί που να μην συνθέτει ένα τουλάχιστον από τα τρία ένζυμα, από τον γάμο ενός άνδρα με γονότυπο $AaBb\Gamma\gamma$ και μίας αλφικής γυναίκας με γονότυπο $AABb\gamma\gamma$;
- Εάν ο σύζυγος έπασχε από φαινυλκετονουρία ποιος θα έπρεπε να είναι ο γονότυπός του ώστε το παιδί τους να συνθέτει και τα τρία ένζυμα;



15. Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης των μεταλλάξεων που διαθέτουν τα κύτταρα είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος. Ωστόσο έστω τρία γονίδια, τα A (A, α), B (B, β) και Γ (Γ, γ) που κωδικοποιούν για τα επιδιορθωτικά ένζυμα A, B, Γ αντίστοιχα, τα οποία ευθύνονται για την μελαγχρωματική ξηροδερμία. Τα τρία γονίδια εδράζονται, το καθένα, σε διαφορετικά ζεύγη ομόλογων αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων. Αν υποθέσουμε ότι ένας άνδρας έχει γονότυπο AaBBΓγ ενώ η γυναίκα του έχει γονότυπο AABβΓγ, ποια πιθανότητα υπάρχει οι απόγονοί τους να προκύψουν με ένα ζεύγος υπολειπόμενων γονιδίων για το ίδιο αλληλόμορφο γονίδιο, κάτι που θα τους οδηγούσε σε μελαγχρωματική ξηροδερμία;
16. Η ελονοσία έπληξε και εξακολουθεί να πλήττει μεγάλα γεωγραφικά διαμερίσματα της Γης. Ουσιαστικά στο παρελθόν αποτελούσε πανδημία στις περιοχές όπου διαβίει το κουνούπι που αποτελεί τον ξενιστή του πλασμώδιου. Αποτέλεσμα της επέλασης της ελονοσίας από αυτές τις περιοχές, είναι η υψηλή συχνότητα των ετερόζυγων για τη β-θαλασσαιμία ή την δρεπανοκυτταρική αναιμία ατόμων του πληθυσμού στις περιοχές αυτές.
Με κατάλληλες διασταυρώσεις εξηγήστε την υψηλή συχνότητα των ετερόζυγων ατόμων του πληθυσμού των περιοχών αυτών.
17. Σε ένα είδος άγριων πτηνών το πτέρωμα είναι συνήθως μενεξεδί, αλλά σπανίως απαντούν και άτομα με μπλε ή κόκκινο πτέρωμα. Μελετήθηκε το μεταβολικό μονοπάτι που οδηγεί στο χρωματισμό του πτερώματος αυτών των πτηνών και βρέθηκε ότι είναι το παρακάτω:



- Βρέθηκε επίσης ότι τα ένζυμα A και B κωδικοποιούνται από δύο διαφορετικά γονίδια τα A και B αντίστοιχα, που εδράζονται σε διαφορετικά ζεύγη ομόλογων αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων.
- α. Μπορείτε να εξηγήσετε την ύπαρξη των σπανίως απαντώμενων πτηνών με κόκκινο και μπλε χρώμα πτερώματος;
- β. Διασταυρώθηκε ένα κόκκινο με ένα μπλε πτηνό και αναμέσα στους απογόνους τους βρέθηκαν λευκοί και μενεξεδί νεοσσοί. Δώσε μία ερμηνεία.
18. Τελευταία εφαρμόζεται μία νέα διαγνωστική μέθοδος για την δρεπανοκυτταρική αναιμία στα έμβρυα. Έχει παρατηρηθεί ότι αν ενισχυθεί με PCR το φυσιολογικό γονίδιο της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης A και στη συνέχεια επιδράσει η περιοριστική ενδονουκλεάση *MstII*, παράγονται δύο τμήματα DNA ενώ στο μεταλλαγμένο β^S γονίδιο



η θέση αναγνώρισης της *Mst*II καταργείται. Αν ενισχύσουμε το γονίδιο που κωδικοποιεί την β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης Α, με PCR και στη συνέχεια επιδράσουμε με *Mst*II στα προϊόντα του PCR, πόσα τμήματα DNA θα παρατηρήσουμε:

- Σε ένα ομόζυγο φυσιολογικό άτομο;
- Σε ένα φορέα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;
- Σε ένα άτομο με δρεπανοκυτταρική αναιμία;

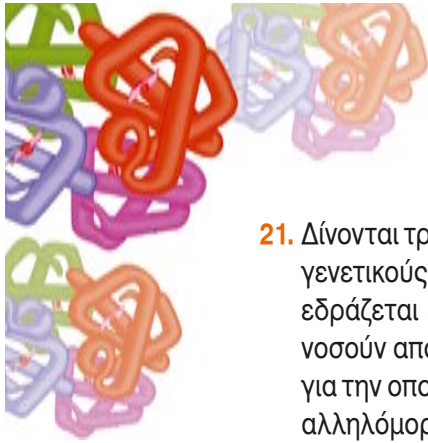
19. Η παρακάτω υποθετική αλληλουχία DNA αποτελεί τμήμα της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου που κωδικοποιεί για το ένζυμο που μετατρέπει την φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη. **...ATCGGATCAATATGGATCCAACCGCGTATCCGAATTCTTTCTGAAAAA... TTTGGATGAAGTCATAAG...** (όπου ... αντιστοιχούν σε τριπλέτες νουκλεοτιδίων).

Ένα ζευγάρι υγιών γονέων που και οι γονείς τους ήταν επίσης υγιείς, απέκτησαν τρία παιδιά. Τα δύο είναι φυσιολογικά ενώ το τρίτο ακολουθεί διαιτολόγιο αυστηρά φτωχό σε φαινυλαλανίνη. Τα δύο υγιή αδέρφια, υποβλήθηκαν σε μοριακές εξετάσεις προκειμένου να διαπιστωθεί εάν είναι φορείς του μεταλλαγμένου υπολειπόμενου αλληλομόρφου του γονιδίου που ελέγχει το σχηματισμό του ενζύμου.

Έχει διαπιστωθεί ότι το φυσιολογικό επικρατές αλληλόμορφο φέρει μία θέση αναγνώρισης για την περιοριστική ενδονουκλεάση *Eco*RI εντός του εσωνίου του, που αποτελείται από 13 ζεύγη νουκλεοτιδίων. Στο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο αντίθετα, η θέση αυτή έχει καταργηθεί καθώς το G αντικαθίστανται με C. Το αποτέλεσμα είναι ένα μεγαλύτερου μήκους μη λειτουργικό πεπτιδίο. Η εξέταση ετεροζυγωτίας των δύο αδελφιών, θα πραγματοποιηθεί με τη δράση της *Eco*RI.

- Οι εξετάσεις έδειξαν ότι το ένα παιδί είναι ομόζυγο για το φυσιολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου και το άλλο ετερόζυγο. Πώς προέκυψε αυτή η διαπίστωση;
- Θα μπορούσε να έχει χρησιμοποιηθεί cDNA βιβλιοθήκη από τα κατάλληλα κύτταρα των δύο αδελφών για αυτή την εξέταση;
- Το ετερόζυγο παιδί, παντρεύτηκε αργότερα και ο/η σύζυγος του ήταν επίσης ετερόζυγος για το συγκεκριμένο γονίδιο, αλλά για διαφορετικό μεταλλαγμένο υπολειπόμενο αλληλόμορφο. Αυτό το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο παράγει ένα ώριμο mRNA που δε μεταφράζεται. Υπάρχει περίπτωση να νοσούν τα παιδιά τους;
- Θεωρείτε ότι ο παραπάνω διαγνωστικός έλεγχος είναι κατάλληλος για να διαγνωστεί αν το παιδί του ζευγαριού του ερωτήματος γ, νοσεί από PKU;

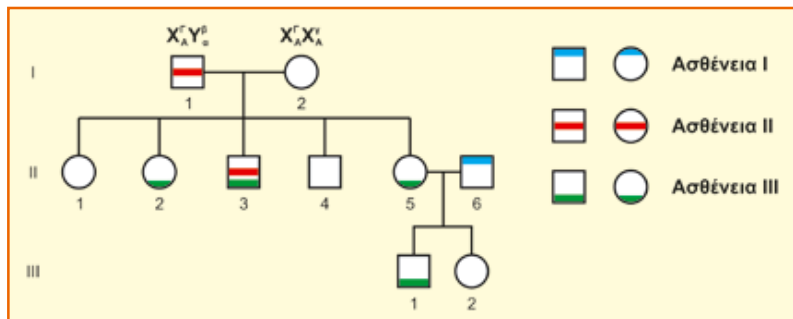
20. Ένας φαινοτυπικά φυσιολογικός άνδρας φέρει αμοιβαία μετατόπιση μεταξύ του 1^{ου} και του 3^{ου} χρωμοσώματός του. Όπως παρατηρήθηκε στον καρυοτυπό του, από το χρωμόσωμα 1 έχει μετατοπιστεί στο 3, ένα τμήμα που αντιστοιχεί στο $\frac{1}{3}$ του μήκους του χρωμοσώματος 1. Ταυτόχρονα από το χρωμόσωμα 3 μετατοπίστηκε στο χρωμόσωμα 1, τμήμα που αντιστοιχεί στο $\frac{1}{4}$ του μήκους του χρωμοσώματος 3. Αν αυτός ο άνδρας, παντρευτεί φυσιολογική γυναίκα, ποια είναι η πιθανότητα για κάθε παιδί τους να έχει απολύτως φυσιολογική χρωμοσωμική σύσταση σε ποσότητα και είδος χρωμοσωμάτων;



21. Δίνονται τρία γονίδια, τα A (A, a), B (B, β), Γ (Γ, γ), τα οποία εδράζονται σε διαφορετικούς γενετικούς τόπους των φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y του ανθρώπου. Το γονίδιο A εδράζεται στην ομόλογη περιοχή των X και Y. Άτομα ομόζυγα για το αλληλόμορφο a νοσούν από την ασθένεια I. Το γονίδιο B εδράζεται στην περιοχή του Y χρωμοσώματος για την οποία δεν υπάρχει ομόλογη στο X χρωμόσωμα. Αρσενικά άτομα που φέρουν τον αλληλόμορφο β νοσούν από την ασθένεια II. Τέλος το γονίδιο Γ είναι φυλοσύνδετο. Το αλληλόμορφο γ ευθύνεται για την εμφάνιση της νόσου III.

Δίνεται το παρακάτω γενεαλογικό δένδρο και οι γονότυποι των γονέων.

- Ποιο άτομο είναι μονοσωμικό ως προς τα φυλετικά χρωμοσώματα;
- Ποιο άτομο έχει φυσιολογικό καρυότυπο αλλά προέκυψε από μη-διαχωρισμό που συνέβη και κατά τη μείωση της μητέρας και κατά τη μείωση του πατέρα;
- Ποιο άτομο προέκυψε από ζυγωτό που υπέστη αυτόματη μετάλλαξη;

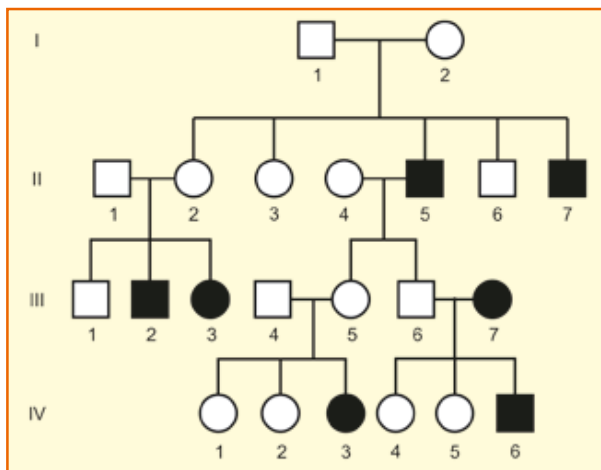


Δίνεται ότι όλα τα άτομα της γενεαλογίας, με εξαίρεση ένα, έχουν φυσιολογικό καρυότυπο.

22. Στο παρακάτω γενεαλογικό δένδρο μελετάται η ασθένεια του νυσταγμού. Το άτομο III₃ πάσχει από το σύνδρομο Turner. Ποιος είναι ο πιθανότερος τύπος κληρονομικότητας για την ασθένεια του νυσταγμού;

Το ζευγάρι III₄ x III₅ απέκτησε ένα ακόμη κορίτσι το οποίο όμως νοσεί από νυσταγμό. Πώς μπορεί να εξηγηθεί η γέννηση ενός τέτοιου κοριτσιού, το οποίο έχει επίσης σύνδρομο Turner και ο γονέας του III₄ δεν φέρει κανένα υπολειπόμενο παθολογικό αλληλόμορφο του γονιδίου που ελέγχει τη νόσο του νυσταγμού;

Πώς η ύπαρξη του κοριτσιού αυτού μπορεί να οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα;



- ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Ο νυσταγμός χαρακτηρίζεται από ανεπιθύμητο γύρισμα του βολβού των οφθαλμών με συνέπεια την σταδιακή εξασθένηση της όρασης.



ΔΙΑΓΩΝΙΣΜΑ



Ζήτημα 1ο

A. Να σημειώσετε τη σωστή απάντηση.

1. Για τη διάγνωση της φαινυλκετονουρίας προγεννητικά χρησιμοποιούνται οι τεχνικές:

- α. Παρατήρηση της μορφολογίας των εμβρυακών κυττάρων σε συνθήκες έλλειψης φαινυλαλανίνης.
- β. Που επιτρέπουν την βιοχημική ανάλυση του κατάλληλου ενζύμου.
- γ. Χρώσης των χρωμοσωμάτων του καρυότυπου.
- δ. Που έχουν σχέση με όλα τα παραπάνω.

2. Αν έχει συμβεί σημειακή μετάλλαξη στο δεύτερο νουκλεοτίδιο του κωδικονίου ${}_{3}\text{TCA}^{5'}$ της μη- κωδικής αλυσίδας του γονιδίου, από C σε T, τότε το tRNA που θα αντιστοιχεί στο μεταλλαγμένο αυτό κωδικόνιο, θα έχει αντικωδικόνιο:

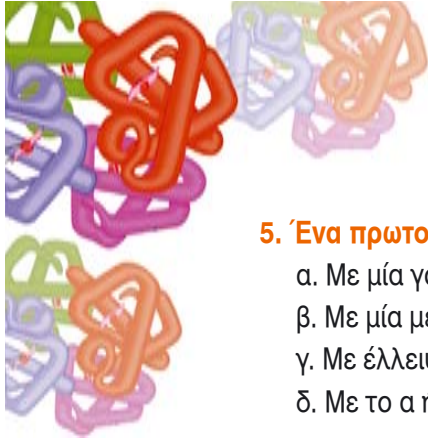
- α. ${}^{5'}\text{AAU}_{3'}$
- β. ${}_{3'}\text{UUA}^{5'}$
- γ. ${}_{3'}\text{AAU}^{5'}$
- δ. ${}^{5'}\text{UUA}^{3'}$

3. Από τη διασταύρωση δύο ατόμων με σύνδρομο Down, προκύπτουν:

- α. Μόνο άτομα με σύνδρομο Down.
- β. Μόνο φυσιολογικά άτομα.
- γ. Είναι δυνατόν να γεννηθούν και φυσιολογικοί απόγονοι.
- δ. Προκύπτουν άτομα με εξασωμία στο 21^ο χρωμόσωμα.

4. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία:

- α. Εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια.
- β. Οφείλεται σε αντικατάσταση του δεύτερου νουκλεοτίδιου του 6^{ου} φυσιολογικού κωδικονίου ${}^{5'}\text{GTG}_{3'}$ σε ${}^{5'}\text{GAG}_{3'}$.
- γ. Η μοριακή της βάση ανακαλύφθηκε από τον V. Pauli.
- δ. Εμφανίζει μεγάλη συχνότητα ετερόζυγων ατόμων στην Ν. Ασία.



5. Ένα πρωτοογκογονίδιο μετατρέπεται σε ογκογονίδιο:

- α. Με μία γονιδιακή μετάλλαξη.
- β. Με μία μετατόπιση.
- γ. Με έλλειψη γονιδίου.
- δ. Με το α ή β.

(Μόρια 15)

B. Να χαρακτηρίσετε με σωστό (Σ) ή λάθος (Λ) τις παρακάτω προτάσεις.

- | | Σ | Λ |
|---|--------------------------|--------------------------|
| A. Λευχαιμία είναι μία μορφή καρκίνου. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B. Με αμνιοπαρακέντηση μπορεί να ελεγχθεί η ύπαρξη περισσότερων από 100 γενετικών ανωμαλιών. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Γ. Για τον αλφισμό βρέθηκε ότι είναι υπεύθυνο ένα μεταλλαγμένο ογκογονίδιο. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Δ. Δύο γονείς με καρκίνο έχουν πιθανότητα 75% να αποκτήσουν υγιές παιδί. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| E. Οι ζώνες της χρώσης Giemsa, είναι ζώνες που δημιουργούνται μετά από κατάλληλη χρώση των χρωμοσωμάτων και χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

(Μόρια 10)

Ζήτημα 2ο

- A.** Πώς μπορεί να γίνει η διάγνωση των ασθενειών της PKU και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;
- B.** Ποιες αλλαγές του γενετικού υλικού ονομάζονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες και πώς διακρίνονται;
- Γ.** Ποιες είναι οι φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, σε ποια στάδια της ζωής του εμφανίζονται και πώς σχετίζονται με την β-θαλασσαιμία;

(Μόρια 25)



Ζήτημα 3ο

A. Περιγράψτε τη δημιουργία ενός φυσιολογικού ανθρώπινου ζυγωτού κυττάρου, ξεκινώντας από τα μειοκύτταρα του πατέρα και της μητέρας.

(Μόρια 15)

B. Τι λάθη μπορούν να συμβούν κατά τη δημιουργία των γαμετών ώστε να οδηγήσουν στη γέννηση ατόμου με τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau);

(Μόρια 10)

Ζήτημα 4ο

Οι κάτοικοι μίας πόλης, στην οποία βρίσκεται ένα μεγάλο εργοστάσιο χημικών, έχουν παρατηρήσει ότι μεγάλος αριθμός ζευγαριών αποκτούν παιδιά με γενετικές ασθένειες. Οι κάτοικοι υποψιάζονται πως υπάρχει διαρροή επικίνδυνων χημικών ουσιών και δύο από αυτούς (υγιείς άνδρες παντρεμένοι με φυσιολογικές γυναίκες), αποφασίζουν να καταθέσουν μήνυση. Ο πρώτος έχει αποκτήσει ένα αγόρι που πάσχει από αχονδροπλασία (μορφή νανισμού που ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας), ενώ ο δεύτερος ένα αγόρι που πάσχει από αιμορροφιλία A.

α. Να εξηγήσετε γιατί το φαινόμενο της γέννησης από υγιείς γονείς, σε υψηλό ποσοστό παιδιών που πάσχουν από κληρονομικές ασθένειες, έκανε τους κατοίκους της πόλης να υποθέσουν ότι υπάρχει διαρροή χημικών ουσιών.

β. Μετά από εργαστηριακές αναλύσεις διαπιστώθηκε πως πράγματι τα άτομα αυτά είχαν εκτεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις επικίνδυνων για την υγεία χημικών ουσιών, που παράγονται από το εργοστάσιο. Στη δίκη όμως που ακολούθησε, δικαιώθηκε και αποζημιώθηκε για το πρόβλημα υγείας του παιδιού του, μόνο ο ένας από τους δύο κατοίκους. Ποιους από τους δύο μηνυτές αναμένετε να δικαιώθηκε; Με ποια επιχειρήματα πιστεύετε πως το δικαστήριο στήριξε την απόφασή του;

(Μόρια 25)

