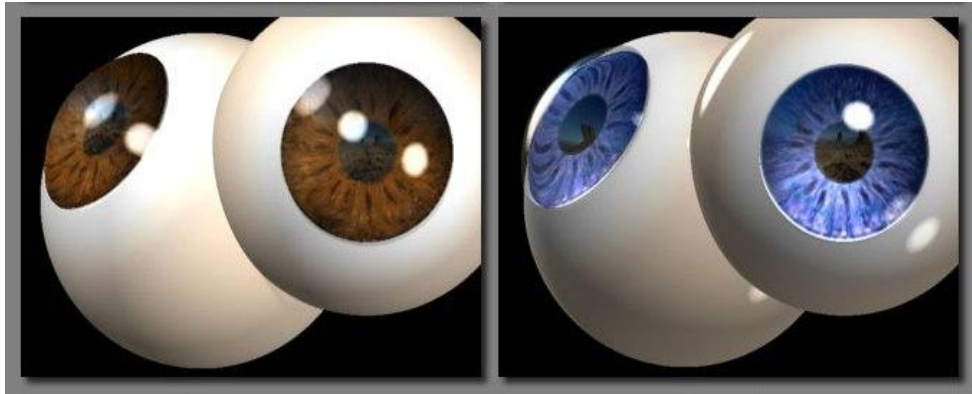


Μεταλλάξεις



6ο κεφάλαιο

Περιεχόμενα

	από σελίδα
Μεταλλάξεις (εισαγωγή)	131
• Η μελέτη της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αποτελεί σταθμό στην κατανόηση των μηχανισμών δημιουργίας των μεταλλάξεων	131
• Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων	133
• Οι μεταλλάξεις δεν είναι πάντοτε βλαβερές	135
• Ποιοι παράγοντες προκαλούν μεταλλάξεις	136
Μεγάλος: αριθμός ασθενειών στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων	137
• Γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου	137
• Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμο δημιουργούν τις διαταραχές του μεταβολισμού	141
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	142
• Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα λαθών στη μειωτική διαίρεση	143
• Οι δομικές χρωματοσωμικές ανωμαλίες αλλάζουν τη μορφολογία των χρωμοσωμάτων	147
• Τα επιτεύγματα της έρευνας στη Γενετική συνεισφέρουν στην ανάπτυξη μεθόδων για τη διάγνωση των γενετικών ασθενειών	149
• Η γενετική καθοδήγηση μειώνει τις πιθανότητες απόκτησης απογόνων με γενετικές ανωμαλίες	151
• Με τον προγεννητικό έλεγχο μπορούν να εντοπιστούν γενετικές ανωμαλίες στα έμβρυα	153
• Ο καρκίνος προκαλείται από μεταλλάξεις γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό	154
Απαντημένες ερωτήσεις συνδυασμού και σύγκρισης	158

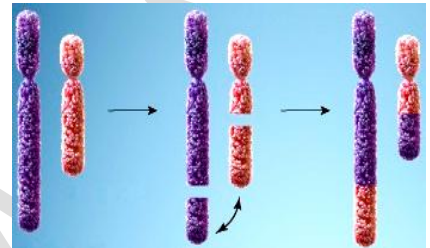
1ος
ορισμός

6.1 Τι ονομάζονται μεταλλάξεις και τι συνήθως δημιουργούν;

- Οι **αλλαγές στην αλληλουχία του DNA**^{*1} ονομάζονται **μεταλλάξεις**.
- Δημιουργούν συνήθως ένα **διαφορετικό φαινότυπο**, αν και
→ αυτό εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο η αλλαγή επιδρά στο γονιδιακό προϊόν, δηλαδή στην πρωτεΐνη.

6.2 Με ποιο κριτήριο και σε ποιες κατηγορίες κατατάσσουν τις μεταλλάξεις οι γενετιστές;

- Το κριτήριο είναι η **έκταση της αλλαγής**^{*2}.
→ **Γονιδιακές μεταλλάξεις**. Αφορούν αλλαγές σε μικρό αριθμό βάσεων^{*3}, στις οποίες συμβαίνει:
✓ αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη.
→ **Χρωμοσωμικές ανωμαλίες**. Αφορούν αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος^{*4}.



6.3 Ποιες είναι οι επιπτώσεις των μεταλλάξεων;

- Οι μεταλλάξεις:
→ **συμβάλλουν** στη δημιουργία **γενετικής ποικιλοότητας** στον πληθυσμό.
→ **ευθύνονται** για:
✓ πολλές **κληρονομικές ασθένειες** και
✓ πολλές περιπτώσεις **καρκίνου**.



6.4 Σε ποια κύτταρα συμβαίνουν μεταλλάξεις και ποια είναι η σημασία τους;

- **Μεταλλάξεις μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε σωματικό ή γεννητικό κύτταρο** ενός οργανισμού.
- **Μόνο οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων μπορούν να μεταβιβαστούν** από τη μια γενιά στην επόμενη^{*5}.
- Οι μεταλλάξεις στα σωματικά κύτταρα:
→ είναι **σημαντικές για την υγεία** και
→ αποτελούν την **πλειονότητα** των μεταλλάξεων, δεδομένου ότι ο ενήλικος οργανισμός αποτελείται από **10¹³** περίπου **σωματικά κύτταρα**.

*1 ή στο RNA των RNA ιών.

*2 στο γενετικό υλικό DNA.

*3 σε οποιαδήποτε περιοχή του γονιδιώματος, είτε κωδικοποιεί είτε δεν κωδικοποιεί πρωτεΐνη.

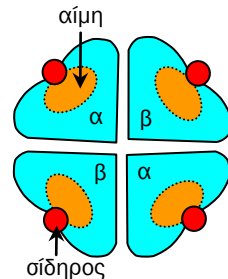
*4 Εννοεί, του γενετικού υλικού. Διακρίνονται σε **δομικές**, οι οποίες αφορούν αλλαγή στη δομή και **αριθμητικές**, οι οποίες αφορούν αλλαγή στον αριθμό των χρωμοσωμάτων.

*5 και άρα είναι υπεύθυνες για τις κληρονομικές ασθένειες.

Η μελέτη της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αποτελεί σταθμό στην κατανόηση των μηχανισμών δημιουργίας των μεταλλάξεων

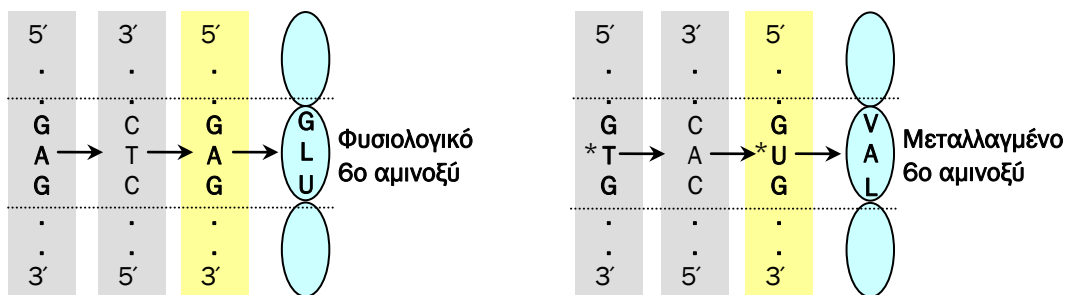
6.5 Τι ανακάλυψαν ο L. Pauling και οι συνεργάτες σχετικά με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία;

- Η **δρεπανοκυτταρική αναιμία** ήταν η πρώτη γενετική ασθένεια που βρέθηκε ότι είναι αποτέλεσμα συγκεκριμένης γονιδιακής μετάλλαξης.
- Ο L. Pauling και οι συνεργάτες του (1949) ανακάλυψαν ότι η **αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων, HbA, διέφερε** στα φυσιολογικά άτομα σε σχέση με εκείνα που έπασχαν από δρεπανοκυτταρική αναιμία.
→ Η **HbA** αποτελείται από **4** πολυπεπτιδικές **αλυσίδες**, δυο **α** και δυο **β**.



6.6 Πού εντοπίζεται η διαφορά στη μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη HbS, πού οφείλεται και ποιες είναι οι συνέπειες από την αλλαγή αυτή; ΠΕ '05, '10

- Η διαφορά εντοπίζεται στο **6ο αμινοξύ** της **β** πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το **γλουταμινικό οξύ** αντικαθίσταται από **βαλίνη**.
→ Η **μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη** συμβολίζεται ως **HbS**.
- Η αλλαγή στη ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα μιας **γονιδιακής μετάλλαξης*** στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ.
→ Στην **κωδική αλυσίδα** του DNA αλλάζει μια βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο **GAG**, που κωδικοποιεί το **γλουταμινικό οξύ**, αντικαθίσταται από το **GTG**, που κωδικοποιεί τη **βαλίνη**.



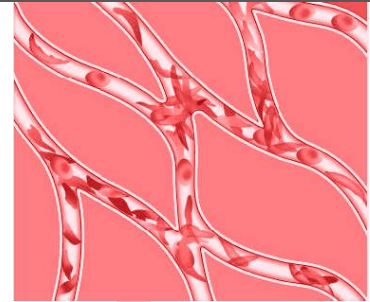
- Αυτή η μετάλλαξη:
→ οδηγεί σε **αλλαγή της στερεοδιάταξης** της αιμοσφαιρίνης, η οποία
→ έχει ως αποτέλεσμα την **αλλαγή της μορφής** των **ερυθροκυττάρων**, τα οποία, σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, παίρνουν χαρακτηριστικό **δρεπανοειδές σχήμα**.

* αντικατάσταση βάσης.

6.7 Τι προβλήματα προκαλούν τα δρεπανοκύτταρα των ασθενών με HbS;

ΠΕ '05

- Τα δρεπανοκύτταρα:
 - **εμποδίζουν** τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία, δημιουργώντας προβλήματα
 - ✓ στον **σπλήνα** και στους **πνεύμονες**,
 - **καταστρέφονται ταχύτερα** από τα φυσιολογικά, με συνέπεια την εμφάνιση συμπτωμάτων **αναιμίας**.



6.8 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των φορέων για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία;

- Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία ($\beta^s\beta^s$):
 - είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο που συμβολίζεται με β^s .
 - παράγουν αιμοσφαιρίνη **μόνο HbS** και **καθόλου HbA**.
- Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς, $B\beta^s$):
 - έχουν ένα φυσιολογικό β^* και ένα μεταλλαγμένο και δεν εμφανίζουν τα συμπτώματα της ασθένειας.
 - εμφανίζουν **δρεπάνωση** των ερυθροκυττάρων τους μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο μεγαλύτερο από 3000 μ.

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι γονιδιακών μεταλλάξεων

6.9 Τι δείχνει το παράδειγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε σχέση με τις μεταλλάξεις;

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

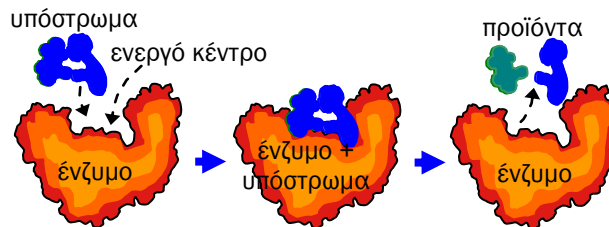
* Η δρεπανοκυτταρική αναιμία κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Στις ασκήσεις με το γράμμα B συμβολίζουμε το φυσιολογικό αλληλόμορφο γονίδιο, που κωδικοποιεί τη φυσιολογική β αλυσίδα, ενώ με το β^s τη μεταλλαγμένη β αλυσίδα. Εδώ το γράμμα β χρησιμοποιείται για το φυσιολογικό επικρατές αλληλόμορφο γονίδιο.

6.10 Ποιες είναι οι πιθανές επιπτώσεις από την αντικατάσταση μιας βάσης;

- Στις περισσότερες περιπτώσεις, μια αντικατάσταση βάσης δημιουργεί μια τριπλέτα που κωδικοποιεί ένα **διαφορετικό αμινοξύ** και κατά συνέπεια μια **αλλαγμένη πρωτεΐνη**.

→ Εάν το διαφορετικό αμινοξύ βρίσκεται στο **ενεργό κέντρο** ενός **ενζύμου** ή κοντά σε αυτό, τότε

- ✓ μπορεί να **ελαττωθεί** ή και να **μηδενισθεί** η **ενεργότητά** του, δηλαδή η ικανότητα κατάλυσης αντιδράσεων.



→ Σε άλλες πρωτεΐνες η μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε **αλλαγή της δομής***¹ τους.

- ✓ Π.χ. η HbS στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

→ Σε άλλες περιπτώσεις μία αντικατάσταση βάσης μπορεί να μετατρέψει ένα κωδικόνιο, που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ, σε **κωδικόνιο λήξης**, με αποτέλεσμα τον

- ✓ **τερματισμό** σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

- Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις **καταστρέφεται** η **λειτουργικότητα** της πρωτεΐνης.

6.11 Ποιες είναι οι πιθανές επιπτώσεις από την προσθήκη ή έλλειψη βάσεων;

- Αλλαγές στον αριθμό των βάσεων έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση **μεταλλαγμένων φαινοτύπων**.

- Η προσθήκη ή έλλειψη **διαδοχικών** βάσεων σε **αριθμό πολλαπλάσιο του τρία** δημιουργεί, αντίστοιχα **προσθήκη ή έλλειψη αμινοξέων** σε ανάλογο αριθμό στην πολυπεπτιδική αλυσίδα,

→ που **μπορεί***² να **αλλάζει** τη λειτουργικότητά της.

- Η προσθήκη ή έλλειψη βάσεων σε **αριθμό διαφορετικό του τρία** ή των πολλαπλάσιών του, τότε.

→ η **αλληλουχία των αμινοξέων***³ **δεν** εμφανίζει πλέον ομοιότητες με την αρχική*⁴.

A	A	M	A	A	A	M
T	U	E	T	T	U	E
G	G	T	G	G	G	T
G	G	G	G	G	G	A
C	C	L	C	*C	*C	A
		Y				A
A	A	I	A	T	U	P
T	U	L	T	T	U	H
T	U	E	T	T	U	E
T	U	T	T	G	G	G
G	G	R	G	G	G	L
G	G	P	G	G	G	Y

Εικόνα: Έλλειψη βάσης

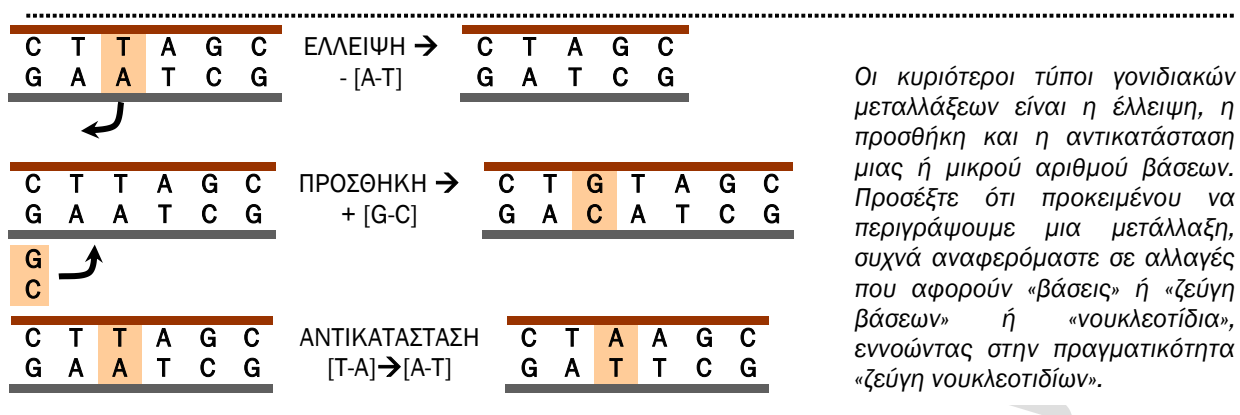
*¹ και της λειτουργικότητάς τους.

*² Εάν **συμβεί ανάμεσα σε διαδοχικά κωδικόνια**, τότε **δεν γίνεται αναδιάταξη** των κωδικονίων μετά το σημείο της μετάλλαξης, ούτε αλλάζει σημαντικά η αλληλουχία των αμινοξέων.

Εάν όμως συμβεί **μέσα σε ένα κωδικόνιο**, τότε **γίνεται αναδιάταξη τοπικά**, με ποικίλες επιπτώσεις. Μπορεί να δημιουργήσει ακόμη και κωδικόνιο λήξης.

*³ για το τμήμα μετά τη μετάλλαξη, λόγω **αναδιάταξης** των κωδικονίων.

*⁴ Απώλεια λειτουργικότητας της πρωτεΐνης.



Οι μεταλλάξεις δεν είναι πάντοτε βλαβερές

6.12 Σε τι αποτέλεσμα οδηγούν οι μεταλλάξεις;

- Οι περισσότερες μεταλλάξεις:
 - οδηγούν σε αποτέλεσμα που δεν είναι ευνοϊκό για τον οργανισμό.
 - θεωρούνται επιβλαβείς, επειδή έχουν σοβαρές επιπτώσεις στον οργανισμό.
- Μερικές όμως μεταλλάξεις εμφανίζουν πλεονέκτημα.
 - Χωρίς τις μεταλλάξεις θα περιοριζόταν η **γενετική ποικιλότητα** και η **εξέλιξη**, όπως τη γνωρίζουμε σήμερα, δεν θα είχε συμβεί.

6.13 Τι γνωρίζετε για τις μη επιβλαβείς μεταλλάξεις; Να αναφέρετε παραδείγματα.

ΠΕ '06

- Πολλές όμως δεν είναι επιβλαβείς και χαρακτηρίζονται ως **ουδέτερες**.
 - Για παράδειγμα, μεταλλάξεις που οδηγούν*¹ σε **αλλαγή ενός μόνο αμινοξέος** μπορεί να έχουν ελάχιστη επίδραση στη στερεοδιάταξη και στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.
- Οι αλλαγές*¹ που συμβαίνουν σ' ένα γονίδιο και δεν οδηγούν σε αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων*² της δημιουργούμενης πρωτεΐνης, λόγω **εκφυλισμού** του γενετικού κώδικα, ονομάζονται **σιωπηλές**.
- Αλλαγές στην αλληλουχία των βάσεων παρατηρούνται όχι μόνο σε περιοχές του DNA που μεταγράφονται (γονίδια) αλλά και στις υπόλοιπες*³.

*¹ Από αντικατάσταση.

*² Οδηγούν σε **συνώνυμο κωδικόνιο**.

*³ Παλαιότερα υπολόγιζαν ότι κατελάμβαναν το 95% του γενετικού υλικού. Πρόσφατες έρευνες χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος τις υπολόγισαν στο 65 – 75%.

Ποιοι παράγοντες προκαλούν μεταλλάξεις;

6.14 Ποιες μεταλλάξεις ονομάζονται αυτόματες και πώς προέρχονται;

- Οι μεταλλάξεις που **εμφανίζονται αιφνίδια** μέσα στον πληθυσμό ονομάζονται **αυτόματες**.
- Θεωρείται ότι προέρχονται από **λάθη**:
 - κατά την **αντιγραφή** (των άωρων γεννητικών κυττάρων) ή
 - κατά το **διαχωρισμό** των **χρωμοσωμάτων**.

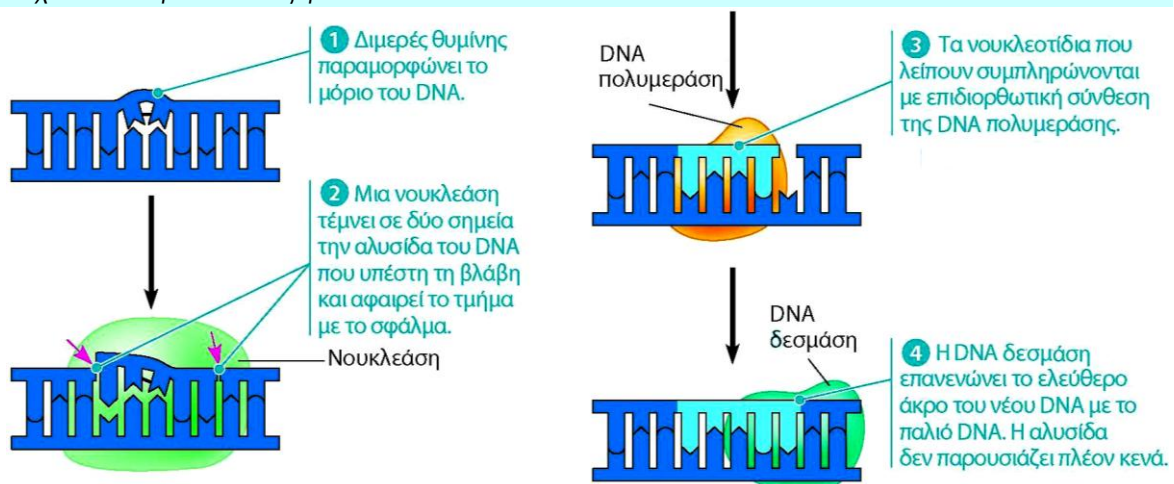
6.15 Ποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες προκαλούν μεταλλάξεις;

- Όλες οι μεταλλάξεις δεν δημιουργούνται αυτόματα.
- Πολλοί τύποι μεταλλάξεων μπορούν να προκληθούν από παράγοντες του περιβάλλοντος, που ονομάζονται **μεταλλαξογόνοι**. Σ' αυτούς περιλαμβάνονται:
 - διάφοροι τύποι **ακτινοβολιών**, όπως:
 - ✓ η Χ και η γ-ακτινοβολία, η κοσμική, η υπεριώδης.
 - διάφορες **χημικές ουσίες**, πολλές από τις οποίες βρίσκονται σε γεωργικά, βιομηχανικά και φαρμακευτικά προϊόντα, όπως:
 - ✓ η φορμαλδεΐδη, ορισμένες χρωστικές, αρωματικοί κυκλικοί υδρογονάνθρακες, ακόμη και η καφεΐνη.

6.16 Πώς τα κύτταρα προσπαθούν να διατηρήσουν σταθερή την αλληλουχία βάσεων τους;

- Το κύτταρο προσπαθεί να διατηρήσει την αλληλουχία βάσεων, κόντρα στις βλάβες από τους μεταλλαξογόνους παράγοντες.
- Τα κύτταρα περιέχουν πάρα πολλά **ένζυμα*** που αναγνωρίζουν τις βλάβες και επιδιορθώνουν το DNA.
 - Περισσότερο από το **99,9%** των λαθών της αντιγραφής του διορθώνονται έτσι.

* π.χ. τα επιδιορθωτικά ένζυμα.



α β γ δ

Μεγάλος αριθμός ασθενειών στον άνθρωπο είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων

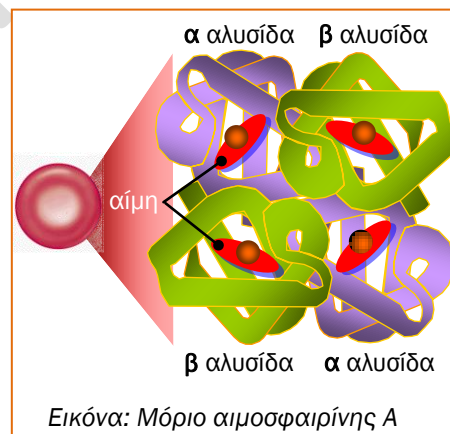
6.17 Πού οφείλεται η μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων σε άτομα που πάσχουν από μερικές συχνά εμφανιζόμενες ασθένειες του ανθρώπου; ΠΕ '20

- Μερικές **συχνά εμφανιζόμενες ασθένειες***¹ του ανθρώπου οφείλονται σε μεταλλάξεις.
- Οι περισσότερες **δεν είναι αποτέλεσμα ενός μόνο τύπου μετάλλαξης**.
 - Μπορεί να είναι αποτέλεσμα αντικαταστάσεων, ελλείψεων ή προσθηκών **διαφορετικού αριθμού βάσεων**.
 - Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη **μεγάλη ετερογένεια***² των **συμπτωμάτων** ανάμεσα σε άτομα που πάσχουν από την ίδια ασθένεια.

Γενετικές διαταραχές στις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου

6.18 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά της κύριας πρωτεΐνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων;

- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν **κυρίως** την πρωτεΐνη **αιμοσφαιρίνη**.
- Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης (Hb):
 - έχει σφαιρικό σχήμα στο χώρο και
 - αποτελείται από **4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες**, ανά δυο όμοιες.
 - ✓ Κάθε αλυσίδα περιέχει μια ομάδα **αίμης***³.



*¹ **Κοινά χαρακτηριστικά** των ασθενειών αυτών:

- α) συχνά εμφανιζόμενες,
- β) οφείλονται σε μεταλλάξεις,
- γ) εμφανίζουν ετερογένεια συμπτωμάτων ανάμεσα σε άτομα που πάσχουν από την ίδια ασθένεια.

α β γ δ

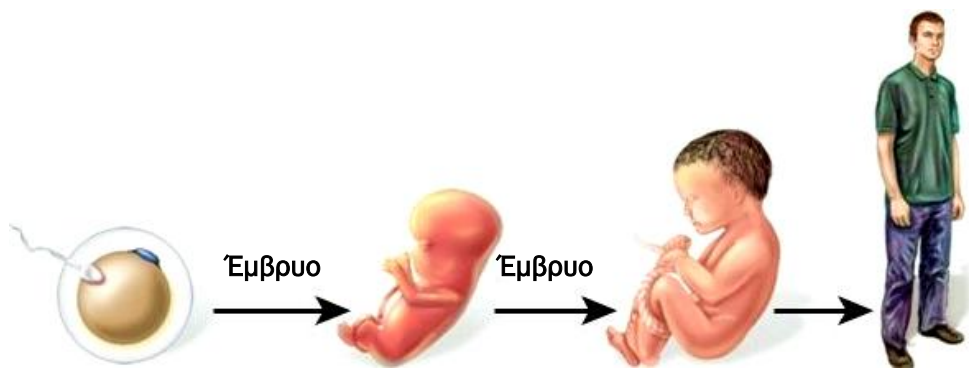
*² **Αιτίες ετερογένειας συμπτωμάτων** των ασθενειών αυτών:

- α) δεν είναι αποτέλεσμα ενός μόνο τύπου μετάλλαξη (προσθήκη, έλλειψη, αντικατάσταση),
- β) επηρεάζεται διαφορετικός αριθμός βάσεων,
- γ) οι μεταλλάξεις συμβαίνουν σε διαφορετικά σημεία του γονιδίου.

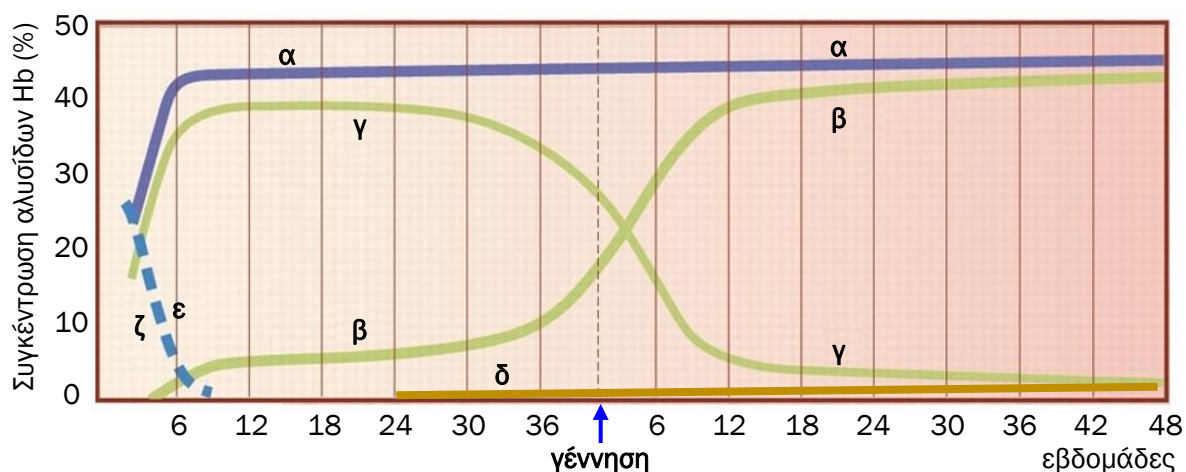
α γ δ

*³ Οργανική ένωση δακτυλιοειδούς μορφής που φέρει στο κέντρο της σίδηρο (σημείο πρόσδεσης του O₂).

6.19 Ποιους τύπους φυσιολογικών αιμοσφαιρινών συναντάμε στον άνθρωπο;



Γονιμοποίηση	8 εβδομάδων	41 εβδομάδων	ενήλικας
Κύρια αιμοσφαιρίνη → Σύσταση	Gower 1 → ζ ₂ ε ₂ Gower 2 → α ₂ ε ₂	HbF → α ₂ γ ₂	HbA → α ₂ β ₂
Επικουρικές αιμοσφαιρίνες → Σύσταση	Portland → ζ ₂ γ ₂	HbA ₂ → α ₂ δ ₂ HbA → α ₂ β ₂	HbF → α ₂ γ ₂ HbA ₂ → α ₂ δ ₂
Γονιδιακή έκφραση/ρυθμός			
γονίδιο α-σφαιρίνης	Εκφράζεται !!!	Εκφράζεται !!!	Εκφράζεται !!!
γονίδιο β-σφαιρίνης	Δεν εκφράζεται	Εκφράζεται	Εκφράζεται !!!
γονίδιο γ-σφαιρίνης	Εκφράζεται	Εκφράζεται !!!	Εκφράζεται
γονίδιο δ-σφαιρίνης	Δεν εκφράζεται	Εκφράζεται	Εκφράζεται
γονίδιο ε-σφαιρίνης	Εκφράζεται !!!	Δεν εκφράζεται	Δεν εκφράζεται
γονίδιο ζ-σφαιρίνης	Εκφράζεται !!!	Δεν εκφράζεται	Δεν εκφράζεται



Εικόνα: Η μεταβολή της συγκέντρωσης των πολυπεπτιδικών αλυσίδων α, β, γ και δ των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου, πριν και μετά τη γέννησή του

6.20 Οι μεταλλάξεις στα γονίδια των αλυσίδων των αιμοσφαιρινών και οι επιπτώσεις τους.

- Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες των αιμοσφαιρινών εμφανίζουν πολλές μεταλλάξεις, που οδηγούν στη δημιουργία **αιμοσφαιρινοπαθειών**.
→ Στο γονίδιο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β έχουν βρεθεί περισσότερες από **300 διαφορετικές μεταλλάξεις**.
- Εάν μια μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα σημαντικά για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης, όπως αυτά που βρίσκονται κοντά στην **περιοχή πρόσδεσης της αίμης**, δημιουργείται **σοβαρό πρόβλημα** για τον οργανισμό.
- Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που περνούν **σχεδόν απαρατήρητες** ή που δημιουργούν μόνο **ήπια αναιμία**.
→ Τέτοιες είναι οι μεταλλάξεις που αφορούν σε περιοχή της αλυσίδας που δεν είναι σημαντική για τη λειτουργία του μορίου.
- Μια από τις σοβαρότερες αιμοσφαιρινοπάθειες είναι η **θαλασσαιμία**, που οφείλεται σε **ελαττωμένη σύνθεση** είτε των **α** είτε των **β αλυσίδων** και οδηγεί αντίστοιχα σε α- και β-θαλασσαιμία.

α 6.21 Ποια είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της β-θαλασσαιμίας;

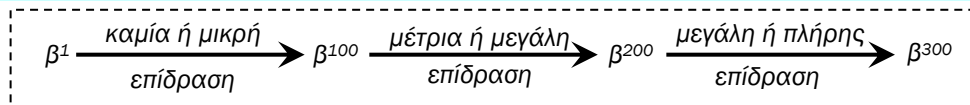
- Οφείλεται σε **ελαττωμένη σύνθεση** των β αλυσίδων.
- Χαρακτηρίζεται από **μεγάλη ετερογένεια**^{*1}, δηλαδή προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων.
- Τα συμπτώματα της ασθένειας **διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα** μεταξύ διαφόρων ατόμων και σχετίζονται με το είδος της μετάλλαξης που τα προκαλεί.
- Τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από:
→ **σοβαρή αναιμία** (παντελής έλλειψη πολυπεπτιδικής αλυσίδας β, συνεπώς και HbA) έως
→ **λιγότερο σοβαρή αναιμία** (ελάττωση σύνθεσης πολυπεπτιδικής αλυσίδας β, συνεπώς σύνθεση HbA σε πολύ μικρή ποσότητα).

6.22 Ποια είναι τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με ομόζυγη β-θαλασσαιμία;

- Τα ομόζυγα^{*2} άτομα με β-θαλασσαιμία εμφανίζουν **σοβαρή αναιμία**^{*3}.
→ Η αντιμετώπιση γίνεται με **συχνές μεταγγίσεις**, οι οποίες όμως σταδιακά δημιουργούν πρόβλημα, λόγω **υπερφόρτωσης** του οργανισμού **με σίδηρο**.
→ Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή (αποσιδήρωση).
- Στα ομόζυγα άτομα παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις **αύξηση** της **HbF**, η οποία **υποκαθιστά μερικώς** τη λειτουργία της HbA.



*1 Λόγω των διαφόρων τύπων μεταλλάξεων, τα παθολογικά (μεταλλαγμένα) γονίδια κληρονομούνται ως **πολλαπλά αλληλόμορφα** γονίδια.



*2 Οι ασθενείς έχουν γονότυπο **ββ**.

*3 αφού και τα δυο μεταλλαγμένα γονίδια υπολειπουργούν ή έχει ανασταλεί η λειτουργικότητά τους

6.23 Ποια είναι τα κύρια χαρακτηριστικά των φορέων της β-θαλασσαιμίας;

- Τα ετερόζυγα άτομα (φορείς) εμφανίζουν ήπια **αναιμία** και **αυξημένη** σύνθεση **HbA₂**, η οποία αποτελεί **διαγνωστικό δείκτη**.
- Η ασθένεια κληρονομείται με **αυτοσωμικό υπολειπόμενο** τύπο κληρονομικότητας.
→ Συνεπώς, όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς (Bβ) της ασθένειας, ο κίνδυνος εμφάνισης της β-θαλασσαιμίας στους απογόνους είναι 25%.

6.24 Σε ποιες περιοχές παρατηρείται η αυξημένη συχνότητα των φορέων των β-αιμοσφαιρινοπαθειών και πού οφείλεται αυτό το γεγονός; ΠΕ '07, '12

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



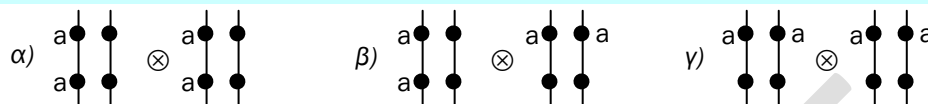
6.25 Ποια είναι τα κύρια χαρακτηριστικά και ποιες οι επιπτώσεις της α-θαλασσαιμίας;

- Η α-θαλασσαιμία οφείλεται σε **ελαττωμένη σύνθεση** των α αλυσίδων.
- Τα **γονίδια** που κωδικοποιούν την πολυπεπτιδική αλυσίδα α **είναι διπλά**, δηλαδή υπάρχουν **δύο γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα**.
- Η α-θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, **ελλείψεων** ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την πολυπεπτιδική αλυσίδα α.
→ Εφόσον σε κάθε άτομο υπάρχουν συνολικά **τέσσερα γονίδια α**, ελλείψεις μπορούν να δημιουργηθούν σε ένα, δύο, τρία, ή και τέσσερα από αυτά τα γονίδια.
→ Όσο **περισσότερα*** γονίδια α **λείπουν**, τόσο **βαρύτερα** είναι τα συμπτώματα της ασθένειας.

- Η έλλειψη γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, επειδή η α-πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι συστατικό όλων των αιμοσφαιρινών.

* Αυτό δηλώνει **ετερογένεια** συμπτωμάτων.

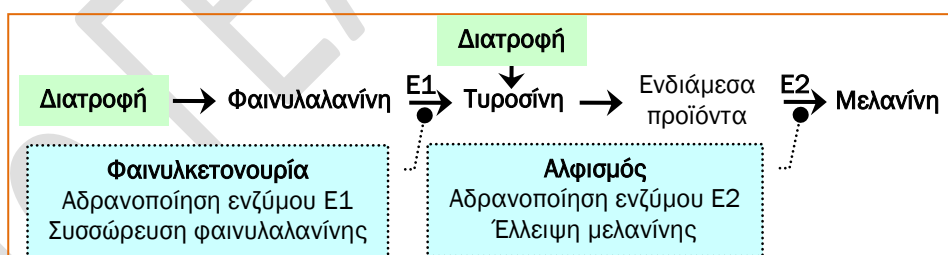
- ✓ Το γνώρισμα είναι **μη μονογονιδιακός χαρακτήρας** (πολυγονιδιακός).
- ✓ Τα «ετερόζυγα» άτομα για α-θαλασσαιμία έχουν γονότυπο aa_{-} και η διασταύρωση ετερόζυγων διαφέρει από αυτή των μονογονιδιακών χαρακτήρων και διακρίνουμε τρεις περιπτώσεις:



Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα δημιουργούν τις διαταραχές του μεταβολισμού

6.26 Τι γνωρίζετε για τις μεταβολικές οδούς στον άνθρωπο;

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



Y 6.27 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά και οι επιπτώσεις της φαινυλκετονουρίας (PKU);

- Η φαινυλκετονουρία είναι μία ασθένεια, η οποία προκαλείται από την **έλλειψη*** του **ενζύμου**, που στα φυσιολογικά άτομα μετατρέπει το **αμινοξύ φαινυλαλανίνη** σε **τυροσίνη**,
→ με αποτέλεσμα τη **συσσώρευση φαινυλαλανίνης**.
- Στα άτομα που είναι ομόζυγα για το υπολειπόμενο μεταλλαγμένο γονίδιο:
→ παρεμποδίζεται η ανάπτυξη και λειτουργία των **κυττάρων** του **εγκεφάλου**, με συνέπεια τη **διανοητική καθυστέρηση**.

- Εάν η ασθένεια ανιχνευθεί νωρίς, κατά τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων που σχετίζεται με αυτήν μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση, εφ' όρου ζωής, **κατάλληλου διαιτολογίου** με περιορισμένη ποσότητα φαινυλαλανίνης.
- Κληρονομείται με **αυτοσωμικό υπολειπόμενο** τύπο κληρονομικότητας.

* από μετάλλαξη στο υπεύθυνο γονίδιο



6.28 Ποια είναι τα κύρια χαρακτηριστικά και οι επιπτώσεις του αλφισμού;

ΠΕ '20

- **Οφείλεται** σε **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.
- Εμφανίζει **ετερογένεια**, δηλαδή άλλα άτομα εμφανίζουν:
→ παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου,
→ μειωμένη ενεργότητα.
- Κληρονομείται με **αυτοσωμικό υπολειπόμενο** τρόπο.



Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

6.29 Ποιες αλλαγές ονομάζονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες, πώς έγινε δυνατή η ανάλυσή τους, σε ποιες κατηγορίες διακρίνονται και ποιες είναι οι επιπτώσεις τους;

2ος
ορισμός

- Οι **μεταλλάξεις** είναι **αλλαγές στην ακολουθία και στον αριθμό των βάσεων** στο γονιδίωμα ενός οργανισμού.
- Οι **μεγάλες σε έκταση αλλαγές** αποτελούν τις **χρωμοσωμικές ανωμαλίες**.
- Η ανάλυση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών έγινε δυνατή με την ανάπτυξη τεχνικών μέσων που επιτρέπουν την παρατήρηση και τη λεπτομερή μελέτη των χρωμοσωμάτων.
- Διακρίνονται σε:
→ **αριθμητικές**, όταν συμβαίνουν αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων.
→ **δομικές**, όταν συμβαίνουν αλλαγές στη δομή των χρωμοσωμάτων.
- Οι αλλαγές αυτές έχουν συνήθως ως αποτέλεσμα την **τροποποίηση του φαινοτύπου** του ατόμου.

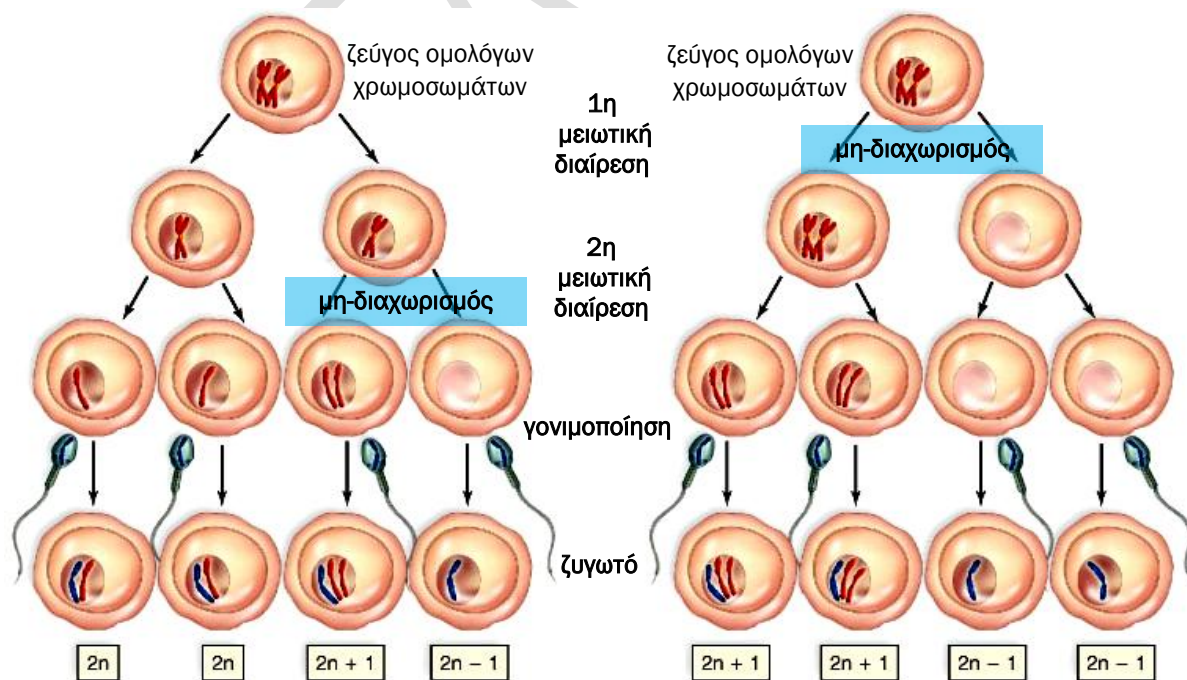
Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αποτέλεσμα λαθών στη μειωτική διαίρεση

6.30 Πώς δημιουργούνται οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες;

- Αν κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης δεν πραγματοποιηθεί φυσιολογικά*¹ ο διαχωρισμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων ή των αδελφών χρωματίδων, ένα φαινόμενο που ονομάζεται **μη-διαχωρισμός**, τότε δημιουργούνται γαμέτες με αριθμό χρωμοσωμάτων **μεγαλύτερο***² ή **μικρότερο***³ του φυσιολογικού.
- Η γονιμοποίηση των μη φυσιολογικών γαμετών, που προκύπτουν, με φυσιολογικούς γαμέτες έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ζυγωτού με «λανθασμένη» ποσότητα γενετικού υλικού, το οποίο **δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά**.
→ Τα άτομα που προκύπτουν και έχουν περίσσεια*⁴ ή έλλειψη*⁵ μικρού αριθμού χρωμοσωμάτων ονομάζονται **ανεupλοειδή**.

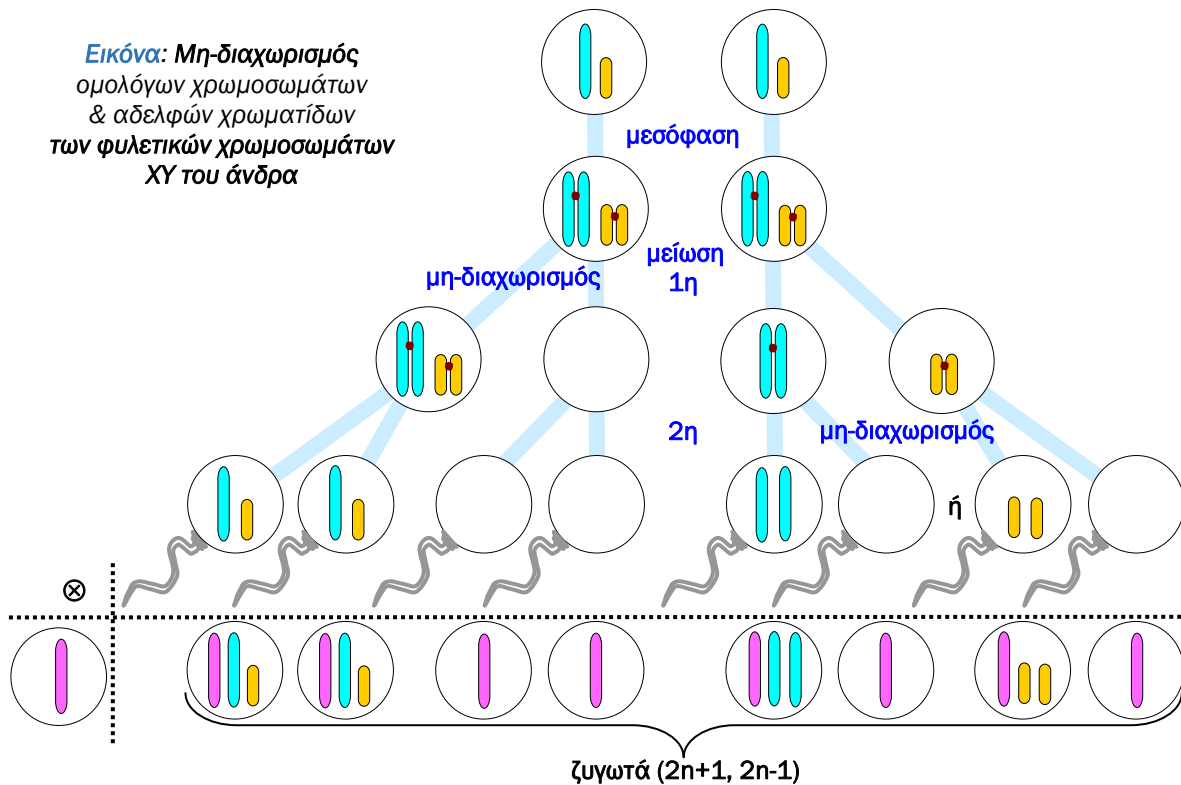
*¹ Κατά τη μείωση με φυσιολογικό διαχωρισμό, τόσο των ομολόγων χρωμοσωμάτων (1η μειωτική διαίρεση), όσο και των αδελφών χρωματίδων (2η μειωτική διαίρεση) δημιουργούνται γαμέτες με φυσιολογικό αριθμό ($n = 23$) χρωμοσωμάτων.

*² $n+1$ *³ $n-1$ *⁴ $2n+1$ *⁵ $2n-1$



Εικόνα: Μη-διαχωρισμός αδελφών χρωματίδων & γονιμοποίηση με φυσιολογικό γαμέτη

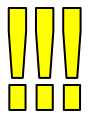
Μη-διαχωρισμός ομολόγων χρωμοσωμάτων & γονιμοποίηση με φυσιολογικό γαμέτη



6.31 Ποια είδη αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών γνωρίζετε και ποια είναι τα χαρακτηριστικά τους;

- Η απουσία ενός μόνο χρωμοσώματος ονομάζεται **μονοσωμία***¹.

→ Συνήθως **θανατηφόρος** για τον οργανισμό, διότι **τα χρωμοσώματα με τα γονίδια που περιέχουν, με εξαίρεση***² **τα φυλετικά, πρέπει να υπάρχουν σε δυο «δόσεις», για να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του ζυγωτού.**



- Η ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος ονομάζεται **τρισωμία***³.
- Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες δημιουργούνται στα αυτοσωμικά ή στα φυλετικά χρωμοσώματα.

*¹ $2n-1$ άτομα, με ένα χρωμόσωμα λιγότερο από το φυσιολογικό.

*² επιβιώνουν μόνο τα XO άτομα, ποτέ τα YO.

*³ $2n+1$ άτομα, με ένα χρωμόσωμα περισσότερο από το φυσιολογικό.

6.32 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Down; ΠΕ '08

- Το σύνδρομο Down (τρισωμία 21) είναι **η πιο κοινή** αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία.
- Τα άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν:
 - **καθυστέρηση** στην ανάπτυξη,
 - χαρακτηριστικές **δυσμορφίες** στο πρόσωπο και



→ διανοητική καθυστέρηση

- Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν, σε όλες σχεδόν*¹ τις περιπτώσεις, εμφανίζεται ένα επιπλέον χρωμόσωμα 21.

6.33 Πώς δημιουργείται το σύνδρομο Down (τρισωμία 21);

ΠΕ '08

- Η ύπαρξη ενός επιπλέον 21ου χρωμοσώματος είναι αποτέλεσμα **μη-διαχωρισμού** των χρωμοσωμάτων του 21ου ζεύγους κατά το σχηματισμό γαμετών στη μείωση.



→ Δημιουργείται **ωάριο**, και **σπάνια σπερματοζωάριο**, με δυο χρωμοσώματα 21.



→ Η γονιμοποίησή του με ένα φυσιολογικό γαμέτη δημιουργεί στο ζυγωτό **τρισωμία 21**.



- Η πιθανότητα γέννησης παιδιού*² με Down **σχετίζεται με την ηλικία** της γυναίκας.
→ Μητέρα ηλικίας 45 ετών έχει μεγαλύτερη πιθανότητα από μια μητέρα 19 ετών.

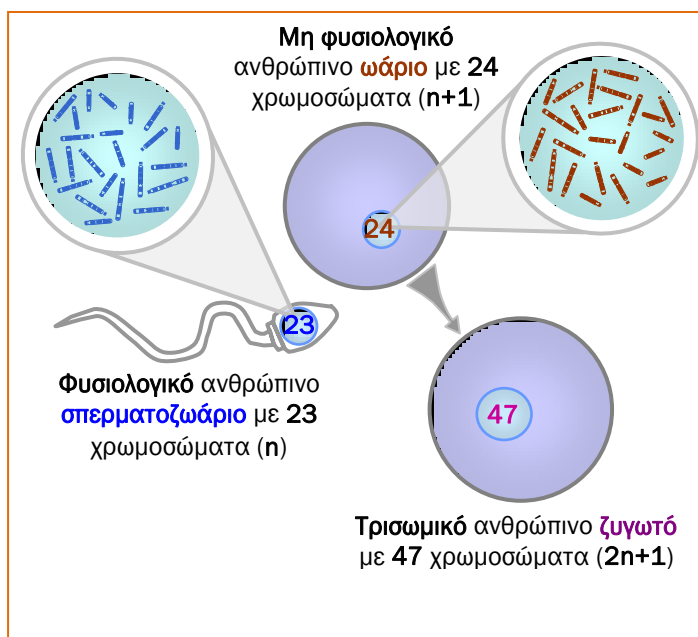
*¹ Υπάρχει περίπτωση το επιπλέον χρωμόσωμα 21 να είναι «κολλημένο» σε ένα μεγαλύτερο χρωμόσωμα και να μη γίνει αντιληπτό κατά τη μελέτη του καρυότυπου.

*² Το παιδί με σύνδρομο Down μπορεί να είναι αρσενικό ή θηλυκό.

6.34 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά της τρισωμίας 13 και της τρισωμίας 18;

- Άλλες **σχετικά συχνές** αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, που αφορούν τα **αυτοσωμικά χρωμοσώματα** είναι η **τρισωμία 13** και η **τρισωμία 18**.

→ Τα άτομα που πάσχουν εμφανίζουν **βαρύτερα συμπτώματα** από εκείνα του συνδρόμου Down, πιθανόν επειδή τα χρωμοσώματα 13 και 18 είναι **μεγαλύτερα σε μέγεθος** και περιέχουν **περισσότερα γονίδια**.



Εικόνα: Σχηματισμός ζυγωτού με τρισωμία

6.35 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Klinefelter;

- Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρατηρούνται και στα φυλετικά χρωμοσώματα.

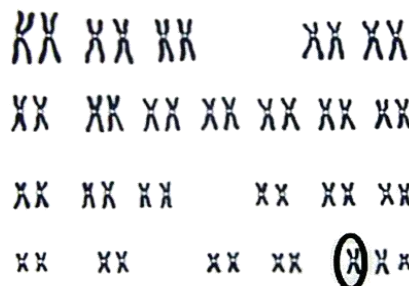
- Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter:

→ έχουν **φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών**

χρωμοσωμάτων (44) και **τρία φυλετικά**, τα XXY, αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY.

→ έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά **αρσενικού** ατόμου, είναι όμως **στείρα**.

- Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται **μετά την εφηβεία**.



6.36 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner;

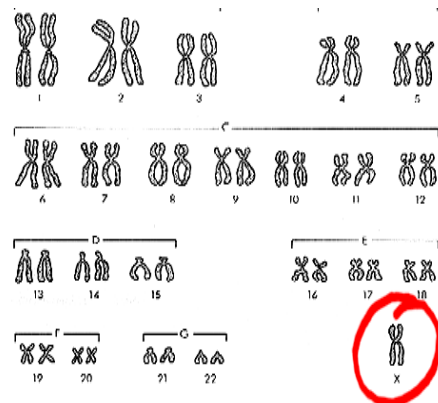
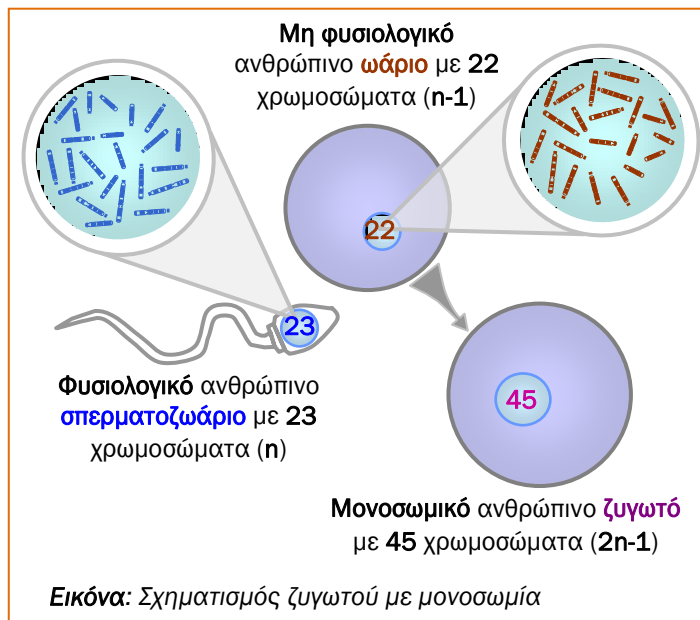
ΠΕ '04

- Τα άτομα με σύνδρομο Turner:

→ έχουν **φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών** χρωμοσωμάτων (44), αλλά μόνο ένα χρωμόσωμα X, από το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (XO).

→ δεν εμφανίζουν **δευτερογενή*** χαρακτηριστικά φύλου, παρ' όλο που έχουν φαινότυπο θηλυκού ατόμου, και είναι **στείρα**.

- Αυτή είναι η **μοναδική μονοσωμία** που έχει βρεθεί στον άνθρωπο.



* Έχουν στήθος και γεννητικά όργανα παιδικής ηλικίας, μη τριχοφυΐα στις ενδεδειγμένες περιοχές, μη διαμόρφωση λεκάνης για τοκετό, φωνή παιδικής ηλικίας.

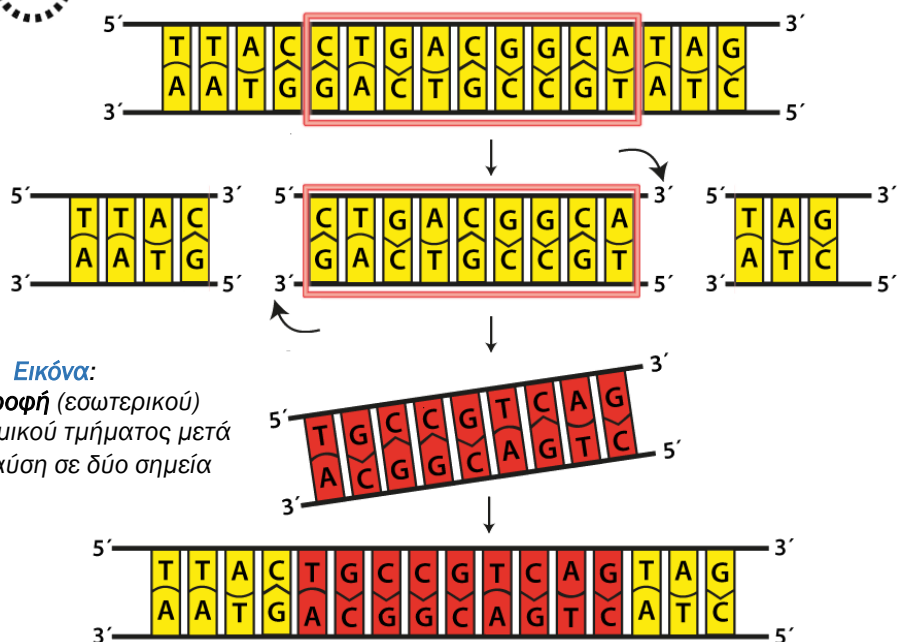
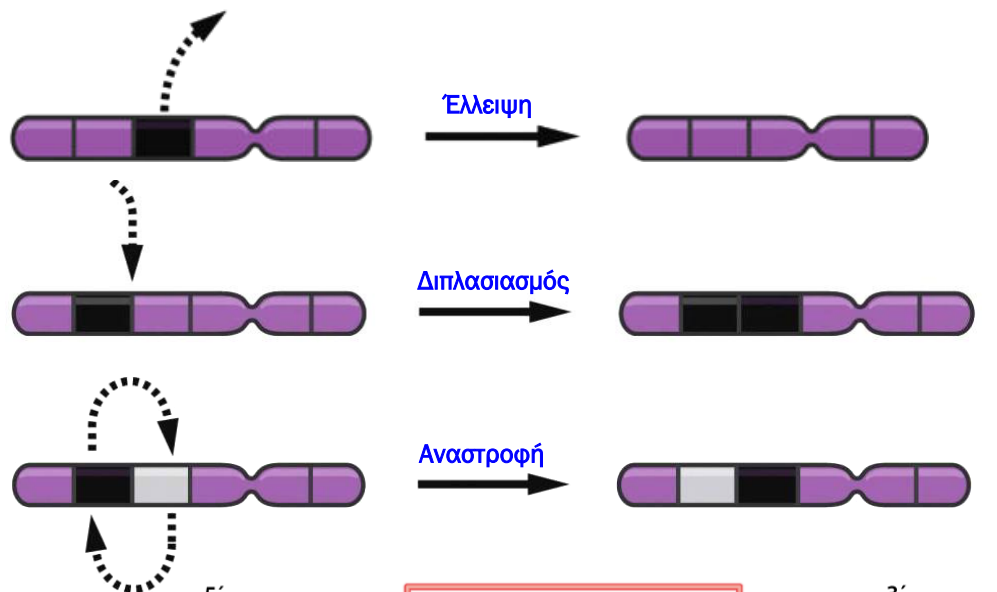
Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αλλάζουν τη μορφολογία των χρωμοσωμάτων

6.37 Τι είναι οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, πώς προκύπτουν, τι προκαλούν και πώς διαπιστώνονται;

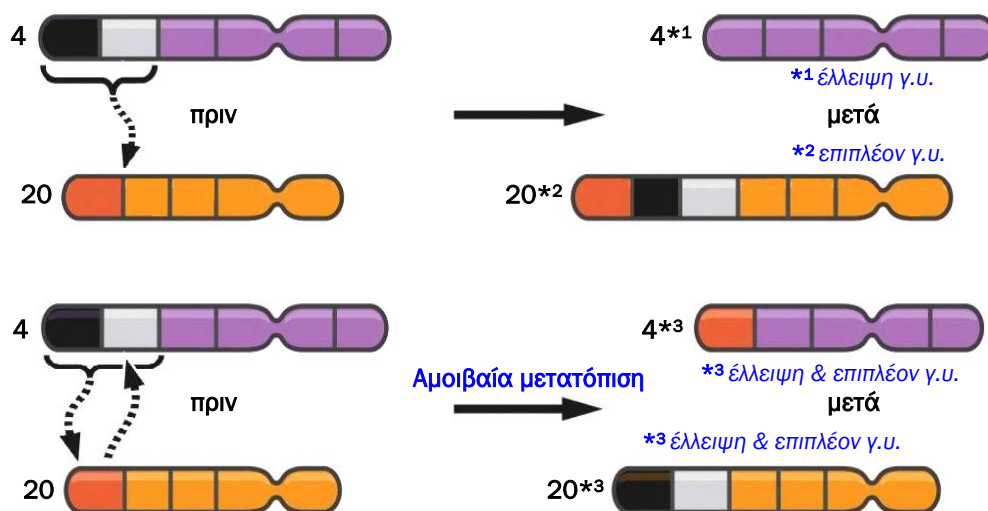
- Είναι **αλλαγές στη δομή** ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων.
 - Οι δομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα **μπορεί να αφορούν μερικά γονίδια ή ένα μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος**.
- Είναι **αποτέλεσμα**:
 - διαφόρων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.
 - ✓ Π.χ. η θραύση τμήματος από ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα και η **λανθασμένη επανένωση** μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη, μετατόπιση ή άλλη αναδιάταξη των γονιδίων στο χρωμόσωμα.
 - της δράσης **μεταλλαξογόνων παραγόντων**, όπως είναι οι ακτινοβολίες και οι διάφορες χημικές ουσίες.
- Προκαλούν **αλλαγή**:
 - στην **ποσότητα** ή
 - στη **διάταξη** της γενετικής πληροφορίας στα χρωμοσώματα,
- Διαπιστώνονται με **χρώση** των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες, όπως ζώνες Giemsa.

6.38 Είδη δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και τα χαρακτηριστικά τους.

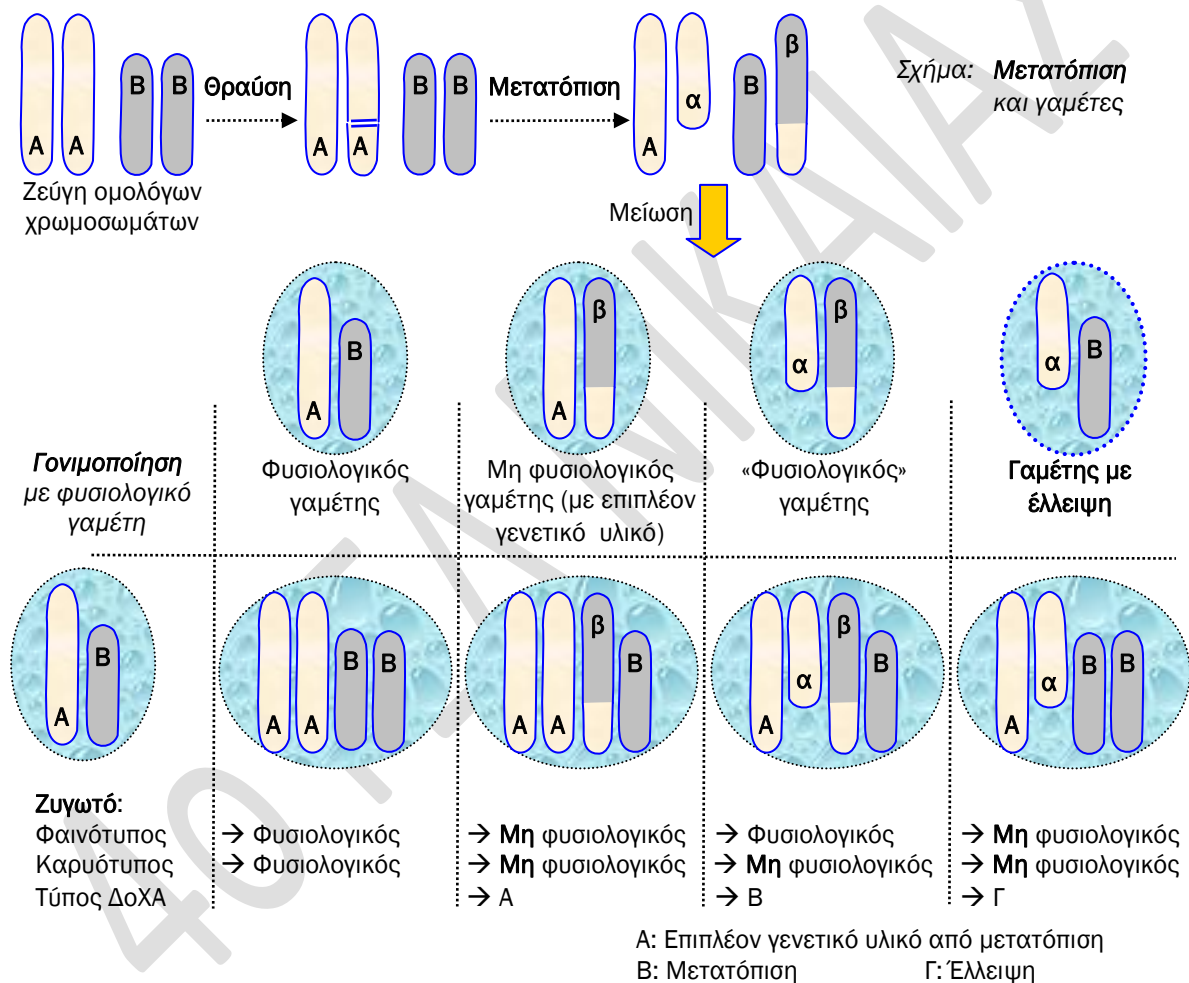
Τύπος	Χαρακτηριστικά
Έλλειψη (τμήματος) ΠΕ '18	• Απώλεια γενετικού υλικού. • Π.χ. έλλειψη τμήματος στο χρωμόσωμα 5. → Σύνδρομο φωνή της γάτας (cri-du-chat): → Το κλάμα των νεογέννητων μοιάζει με κλάμα της γάτας (cri-du-chat). → Εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση.
Διπλασιασμός	• Επανάληψη ενός χρωμοσωμικού τμήματος στο χρωμόσωμα.
Αναστροφή ΠΕ '11	• Δημιουργείται από θραύσεις σε δυο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή. • Οδηγεί σε αλλαγή της διάταξης των γονιδίων στο χρωμόσωμα.
Μετατόπιση ΠΕ '09	• Δημιουργείται από θραύση ενός τμήματος του χρωμοσώματος και ένωση του τμήματος σε άλλο μη-ομόλογο χρωμόσωμα.



Εικόνα:
Αναστροφή (εσωτερικού)
χρωμοσωμικού τμήματος μετά
από θραύση σε δύο σημεία



Τύπος	Χαρακτηριστικά
Αμοιβαία μετατόπιση ΠΕ '09, '15	«Ανταλλαγή» χρωμοσωμικών τμημάτων μεταξύ μη-ομολόγων χρωμοσωμάτων. → Δεν χάνεται γενετικό υλικό και τα άτομα που τις φέρουν εμφανίζουν συνήθως φυσιολογικό φαινότυπο. → Κίνδυνος απόκτησης απογόνων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επειδή κατά το ζευγάρωμα των χρωμοσωμάτων στη μειωτική διαίρεση προκύπτουν και μη-φυσιολογικοί γαμέτες.



Είδος χρωμοσωμικής ανωμαλίας	Αλλαγή στην ποσότητα	
	γενετικού υλικού	γενετικής πληροφορίας
Μονοσωμία	+	+
Τρισωμία	+	+
Έλλειψη	+	+
Διπλυσωμία	+	-
Μετατόπιση* (& αμοιβαία)	-	-*
Αναστροφή*	-	-*

* Σε αυτά τα είδη χρωμοσωμικών ανωμαλιών προηγείται θραύση, που πιθανόν να συμβεί πάνω σε γονίδιο.

Τα επιτεύγματα της έρευνας στη Γενετική συνεισφέρουν στην ανάπτυξη μεθόδων για τη διάγνωση των γενετικών ασθενειών

6.39 Σε τι μας βοηθά η διάγνωση των γενετικών ασθενειών;

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

6.40 Τι προσφέρει η έγκαιρη διάγνωση μιας γενετικής ασθένειας;

- Προσφέρει τη δυνατότητα:
 - σχεδιασμού **κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής**, έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι επιπλοκές της ασθένειας, όπως π.χ. στην PKU.
 - **διακοπής της κύησης**, στην περίπτωση διάγνωσης γενετικών ανωμαλιών κατά τη διενέργεια προγεννητικού ελέγχου.

6.41 Με ποιο σκοπό πραγματοποιείται ο έλεγχος για τον εντοπισμό των πιθανών φορέων;

- Ο έλεγχος για τον εντοπισμό των πιθανών φορέων, όπως στις περιπτώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και των θαλασσαιμιών, πραγματοποιείται με σκοπό
 - τον **υπολογισμό της πιθανότητας** δημιουργίας απογόνων που πάσχουν από συγκεκριμένες κληρονομικές ασθένειες.

6.42 Πώς μπορεί να πραγματοποιηθεί η διάγνωση των γενετικών ασθενειών;

ΠΕ '14

- Η διάγνωση των γενετικών ασθενειών μπορεί να πραγματοποιηθεί:
 - Με τη **μελέτη του καρυότυπου**, όπως για παράδειγμα κατά τον προγεννητικό έλεγχο.
 - Με διάφορες **βιοχημικές δοκιμασίες***¹.
 - Με την **ανάλυση***² της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση).

.....
*¹ Μέτρηση της:

- ✓ συγκέντρωσης ή της ενεργότητας ενός γονιδιακού προϊόντος, π.χ. ενός ενζύμου,
- ✓ συγκέντρωσης ενός μεταβολικού προϊόντος, π.χ. του αμινοξέος φαινυλαλανίνη.

*² Ανάλυση της αλληλουχίας του «ύποπτου» γονιδίου και σύγκριση με εκείνη του υγιούς γονιδίου.
.....

Σύνδρομο ή ασθένεια	Μέθοδος	Ασθένεια	Μέθοδος	
Down (τρισωμία 21)	Ανάλυση καρυοτύπου	Φαινυλκετονουρία(PKU)	Ανάλυση DNA (PCR)	Βιοχημική δοκιμασία
Patau (τρισωμία 13)	- » -	Αλφισμός	- » -	- » -
Edwards (τρισωμία 18)	- » -	Κυστική ίνωση	- » -	- » -
Klinefelter	- » -	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	- » -	- » -
Turner	- » -	α-θαλασσαιμία	- » -	- » -
cri-du-chat	- » -	β-θαλασσαιμία	- » -	- » -
Ρετινοβλάστωμα	- » -	Αιμορροφιλία Α	- » -	- » -
		Αιμορροφιλία Β	- » -	- » -
		Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης	- » -	- » -

6.43 Ποιες μέθοδοι εφαρμόζονται για τη διάγνωση της PKU και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας;

- Ο έλεγχος για τη φαινυλκετονουρία πραγματοποιείται με υπολογισμό της **συγκέντρωσης** της φαινυλαλανίνης **στο αίμα** των **νεογνών**.
→ Η εφαρμογή του προγράμματος ελέγχου των νεογνών για τη φαινυλκετονουρία **έχει μειώσει σημαντικά** τις περιπτώσεις διανοητικής καθυστέρησης από αυτή την ασθένεια.
- Ο έλεγχος για τη διάγνωση της **δρεπανοκυτταρικής αναιμίας** γίνεται με πολλές τεχνικές.
→ Παρατήρηση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συνθήκες έλλειψης O₂.
✓ Στην περίπτωση όπου το άτομο πάσχει, τα ερυθροκύτταρα παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα (**δοκιμασία δρεπάνωσης**).
→ Προσδιορισμός*¹ της αιμοσφαιρίνης HbS στα ερυθροκύτταρα.
→ Εντοπισμός του μεταλλαγμένου γονιδίου β^s.

Η γενετική καθοδήγηση μειώνει τις πιθανότητες απόκτησης απογόνων με γενετικές ανωμαλίες

6.44 Τι είναι η γενετική καθοδήγηση και πώς συμβάλει στην απόκτηση υγιών απογόνων;

- **Διαδικασία** κατά την οποία ειδικοί επιστήμονες*² **δίνουν πληροφορίες** σε μεμονωμένα άτομα, ζευγάρια και οικογένειες που πάσχουν από κάποια γενετική ασθένεια ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να την εμφανίσουν.
→ Οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες για τους ενδιαφερόμενους, γιατί τους βοηθούν στη **λήψη αποφάσεων**, κυρίως σχετικά με την απόκτηση απογόνων.

*¹ Βιοχημική δοκιμασία.

*² Γενετιστές.

6.45 Πότε είναι σε θέση να συμβουλευτεί ο ειδικός επιστήμονας τους ενδιαφερόμενους για μια γενετική ασθένεια;

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

6.46 Τι είναι απαραίτητο να κάνουμε όταν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το έμβρυο να πάσχει από κάποια γενετική ανωμαλία;

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

6.47 Ποιες ομάδες ατόμων πρέπει να απευθύνονται σε ειδικούς πριν τεκνοποιήσουν; ΠΕ '09

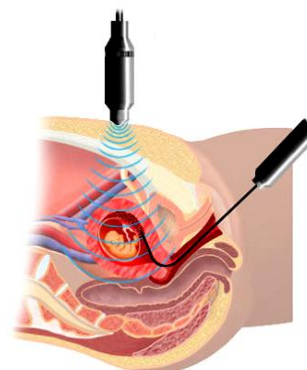
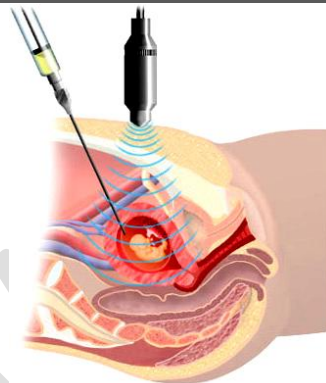
- Παρ' ότι γενετική καθοδήγηση μπορεί να ζητήσουν όλοι οι υποψήφιοι γονείς, υπάρχουν ομάδες ατόμων οι οποίες είναι απαραίτητο να απευθυνθούν σε ειδικούς πριν προχωρήσουν στην απόκτηση απογόνων. Σ' αυτές περιλαμβάνονται:
 - Άτομα-**φορείς** γενετικών ασθενειών.
 - Άτομα με **οικογενειακό ιστορικό** γενετικών ασθενειών.
 - **Γυναίκες** ηλικίας **35 ετών και άνω**.
 - **Γυναίκες** με **πολλαπλές αποβολές**.

* Ο τρόπος κληρονομής μιας ασθένειας (επκρατής-υπολειπόμενος, αυτοσωμικός-φυλοσύνδετος) βοηθά στον προσδιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης μιας γενετικής ασθένειας στους απογόνους.

Με τον προγεννητικό έλεγχο μπορούν να εντοπιστούν γενετικές ανωμαλίες στα έμβρυα

6.48 Με ποιες μεθόδους λαμβάνονται συστατικά του εμβρύου, κατά τον προγεννητικό έλεγχο και πώς χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό γενετικών ανωμαλιών;

- Με την **αμνιοπαρακέντηση*** λαμβάνεται από τον αμνιακό σάκο, με τη βοήθεια **βελόνας**, μικρή **ποσότητα αμνιακού υγρού**. Μέσα σε αυτό βρίσκονται **εμβρυϊκά κύτταρα**.
 - Τα κύτταρα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για:
 - ✓ την **ανάλυση DNA** και
 - ✓ τη **βιοχημική ανάλυση** ορισμένων πρωτεϊνών και ενζύμων, όπως στην περίπτωση της φαινυλκετονουρίας.
 - Επίσης, ύστερα από καλλιέργεια, τα εμβρυϊκά αυτά κύτταρα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, με **μελέτη του καρυότυπου**.
 - Η αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιείται από την **12η-16η εβδομάδα** της κύησης και αποτελεί έναν ασφαλή και αξιόπιστο τρόπο διάγνωσης των γενετικών ανωμαλιών.
 - Με αμνιοπαρακέντηση μπορεί να ελεγχθεί η ύπαρξη περισσότερων από **100 γενετικών ανωμαλιών**.
 - Η αμνιοπαρακέντηση, σε σχέση με τη λήψη χοριακών λαχνών, μας δίνει τη δυνατότητα **παρασκευής χρωμοσωμάτων καλύτερης ποιότητας**.
- Εναλλακτική μέθοδος προγεννητικού ελέγχου είναι η **λήψη χοριακών λαχνών***.
 - Πραγματοποιείται συνήθως την **9η-12η εβδομάδα**.
 - Περιλαμβάνει τη λήψη εμβρυϊκών κυττάρων από τις **προεκβολές** (λάχνες) του χόριου (εμβρυϊκή μεμβράνη που συμμετέχει στο σχηματισμό του πλακούντα).
 - Τα κύτταρα από τις χοριακές λάχνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν:
 - ✓ τόσο για τον έλεγχο των χρωμοσωμάτων (**καρυότυπος**)
 - ✓ όσο και για **βιοχημικές αναλύσεις**
 - ✓ και **ανάλυση DNA**, όπως στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.
 - Αντίθετα, η λήψη χοριακών λαχνών δίνει τη δυνατότητα **πιο έγκαιρης διάγνωσης**.
- Στην περίπτωση διάγνωσης, με τον προγεννητικό έλεγχο, σοβαρών γενετικών ανωμαλιών είναι δυνατή η **διακοπή της κύησης** χωρίς να δημιουργεί πρόβλημα υγείας στη μητέρα.

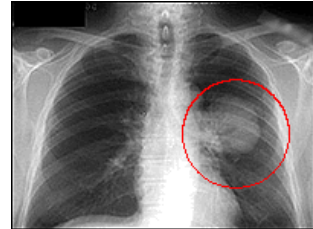


* Οι δυο μέθοδοι **δεν είναι μέθοδοι ανάλυσης - διάγνωσης**, αλλά λήψης εμβρυϊκών κυττάρων.

Ο καρκίνος προκαλείται από μεταλλάξεις γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό

6.49 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του καρκίνου και σε ποια κύτταρα δημιουργείται;

- Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από τον **ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό** των κυττάρων ενός ιστού, τα οποία:
 - σχηματίζουν **μάζες κυττάρων** (καρκινικοί όγκοι) ή
 - **μεταναστεύουν** στο αίμα, όπως στις διάφορες μορφές λευχαιμιών.



- Βάσει μελετών, σχεδόν όλες οι μορφές καρκίνου προέρχονται από **μεταλλάξεις φυσιολογικών γονιδίων σωματικών κυττάρων**.

6.50 Πόσοι τύποι γονιδίων σχετίζονται με την καρκινογένεση και τι προκαλεί τον καρκίνο σε γενετικό επίπεδο;

- Υπάρχουν **δύο τύποι γονιδίων** που σχετίζονται με την καρκινογένεση.
 - Τα **ογκογονίδια** και τα **ογκοκατασταλτικά** γονίδια.
- Σχετικές έρευνες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα:
 - **μετατροπής** πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια.
 - **απουσίας** λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
 - **αδρανοποίησης** των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.

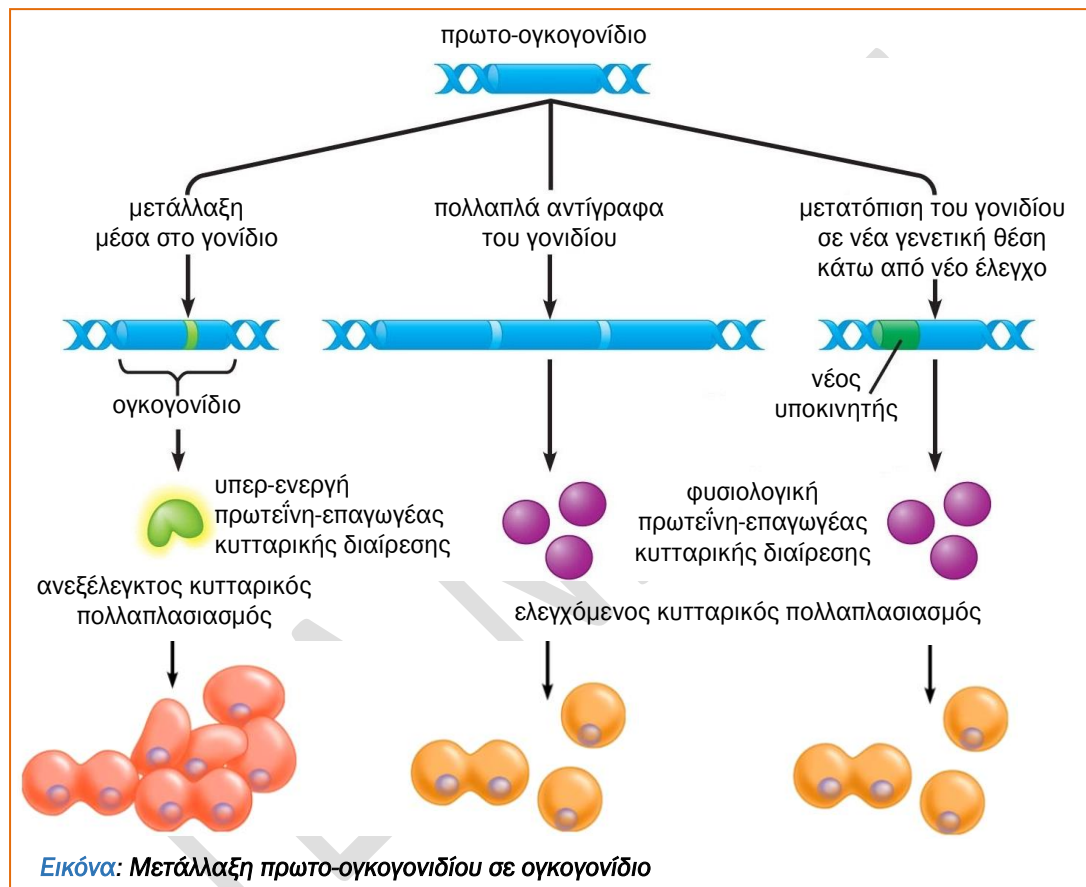
6.51 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά των ογκογονιδίων και πώς σχετίζονται με τον καρκίνο;

ΠΕ '06

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

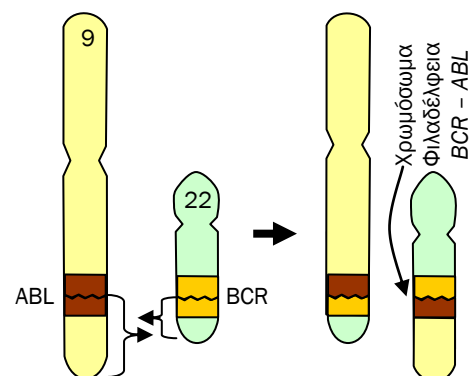
→ Η μετατροπή ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας **γονιδιακής μετάλλαξης** ή μιας **χρωμοσωμικής ανωμαλίας**, συννηθέστερα **μετατόπισης**.

* ανάπτυξη, αντικατάσταση φθαρμένων κυττάρων.



Το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια.

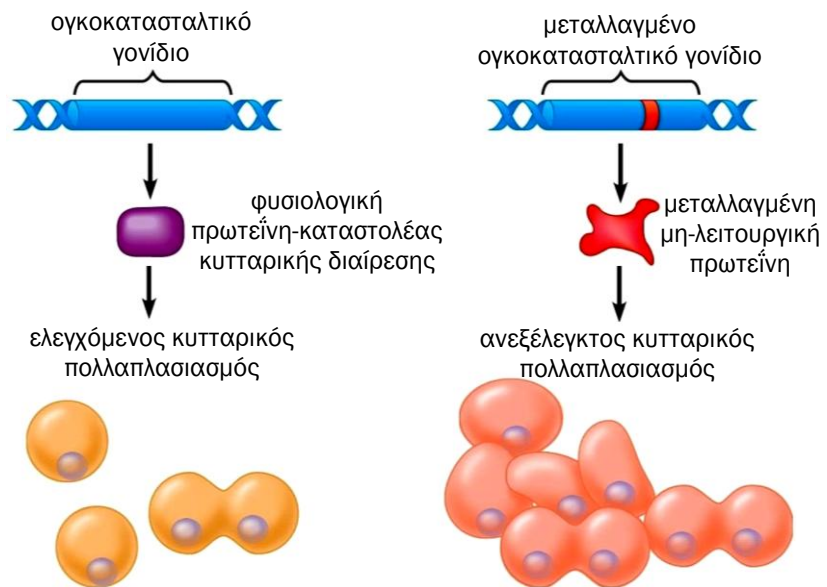
Οι μετατοπίσεις δεν μεταβάλλουν την ποσότητα του γενετικού υλικού και έτσι συνήθως δεν επηρεάζουν τη λειτουργία του κυττάρου και του οργανισμού. Η μετατροπή όμως, πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια, μπορεί να οφείλεται σε κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία, συννηθέστερα **μετατόπιση**. Ένα σχετικό παράδειγμα απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα. Μια μορφή λευχαιμίας οφείλεται κυρίως στη μετατροπή του **πρωτο-ογκογονιδίου ABL** σε ογκογονίδιο. Το ABL εδράζεται στο χρωμόσωμα 9. Ένα άλλο γονίδιο που ονομάζεται BCR εδράζεται στο χρωμόσωμα 22. Θραύση των χρωμοσωμάτων 9 και 22 μέσα στα παραπάνω γονίδια και αμοιβαία μετατόπιση των δυο ακραίων τμημάτων τους, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία του λεγόμενου χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια. Στο χρωμόσωμα αυτό εδράζεται ένα υβριδικό γονίδιο BCR - ABL, που έχει δράση ογκογονιδίου. Όταν η μετατόπιση συμβεί σε κάποιο λεμφοκύτταρο, η υβριδική πρωτεΐνη BCR - ABL συμβάλλει στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του, οδηγώντας στην εμφάνιση λευχαιμίας.



6.52 Ποια είναι τα χαρακτηριστικά των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και πώς σχετίζονται με τον καρκίνο;

ΠΕ '08

- Τα **ογκοκατασταλτικά γονίδια*** είναι γονίδια που **ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, καταστέλλοντας 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**.



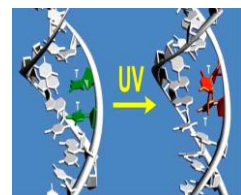
* Είναι φυσιολογικά γονίδια στο ανθρώπινο γονιδίωμα.

Εικόνα: Μετάλλαξη ογκοκατασταλτικού γονιδίου

6.53 Πώς σχετίζονται οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA με τον καρκίνο;

ΠΕ '11

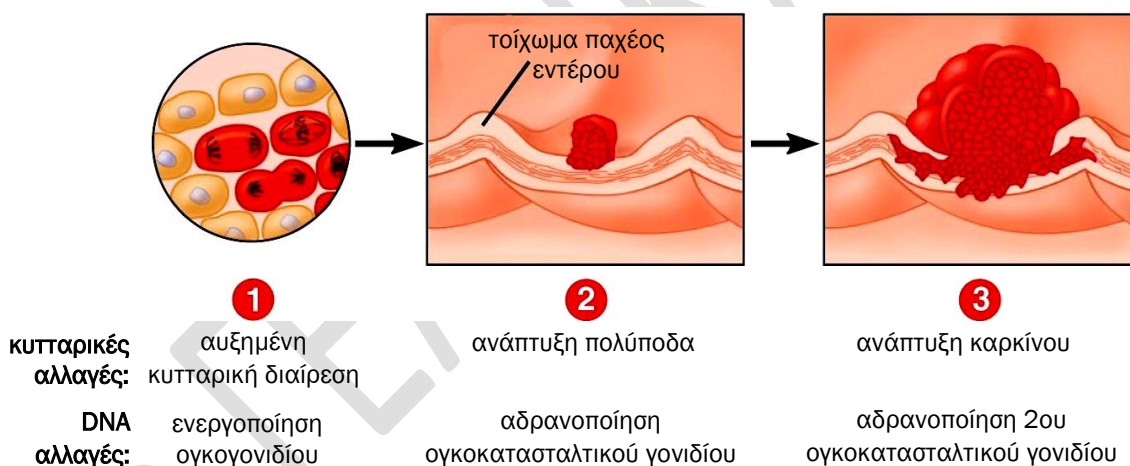
- Οι βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA οδηγούν σε **αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου**.
- Π.χ. τα άτομα που πάσχουν από **μελαγχρωματική ξηροδερμία** εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα **καρκίνων του δέρματος**, κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται στην ακτινοβολία του ήλιου, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.
 - Η ασθένεια αυτή δημιουργείται από ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την **υπεριώδη ακτινοβολία**, λόγω **μετάλλαξης** των γονιδίων που κωδικοποιούν τα **επιδιορθωτικά ένζυμα**.



6.54 Ποια είναι τα αίτια της πολυπλοκότητας του καρκίνου;

ΠΕ '20

- Ο καρκίνος σχετίζεται με αλλαγές στο γενετικό υλικό. Εντούτοις **δεν κληρονομείται ως απλός Μενδελικός χαρακτήρας**, αλλά είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.
- Η πολυπλοκότητα της ασθένειας αυτής σχετίζεται με τα παρακάτω αίτια:
 - Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, **δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη**, αλλά από τη «**συσσώρευση**» αρκετών **γενετικών αλλαγών** στα κύτταρα.
 - ✓ Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων, όπως η ακτινοβολία ή χημικές ουσίες.
 - Στη δημιουργία **κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν** συνήθως τόσο τα **ογκογονίδια** όσο και τα **ογκοκατασταλτικά** γονίδια.
 - ✓ Για παράδειγμα, στον καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ότι συμμετέχουν **αρκετά γονίδια και των δύο τύπων**, τα οποία έχουν υποστεί **μεταλλάξεις**.



ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ – ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ & ΘΕΜΑΤΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ – ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ

6.55 Σύγκριση των γονιδίων για τις α και τις β πολυπεπτιδικές αλυσίδες της HbA.

Κριτήριο	Γονίδια α	Γονίδια β
Αριθμός αλληλομόρφων	• Δυο ζεύγη αλληλομόρφων γονιδίων στο ίδιο ζεύγος χρωμοσωμάτων • Μη μονογονιδιακός χαρακτήρας	• Ένα ζεύγος αλληλομόρφων γονιδίων • Μονογονιδιακός χαρακτήρας
Φαινότυπος υπολειπόμενου – τρόπος κληρονόμησης	• Ο υπολειπόμενος φαινότυπος εμφανίζει βαρύτερα συμπτώματα, όσο περισσότερα α γονίδια λείπουν	• Η ομόζυγη β θαλασσαιμία κληρονομείται ως πολλαπλό αλληλόμορφο γνώρισμα, αφού έχουν καταγραφεί πάνω από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις των β γονιδίων
Συμμετοχή στις Hb	• Σε όλα τα είδη φυσιολογικών αιμοσφαιρινών	• Στη δομή μόνο της HbA

6.56 Σύγκριση χρωμοσωμικών ανωμαλιών και γονιδιακών μεταλλάξεων.

Κριτήριο	Γονιδιακές μεταλλάξεις	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	
		Αριθμητικές	Δομικές
Εύρος αλλαγών	• στα νουκλεοτίδια	• στον αριθμό των χρωμοσωμάτων	• στη δομή των χρωμοσωμάτων
Αριθμός γονιδίων που επηρεάζονται	• 1 γονίδιο ή κανένα (μη κωδικοποιούσες περιοχές)	• πολλά γονίδια	
Παρατήρηση αλλαγών	• δεν είναι ορατές	• είναι ορατές με οπτικό μικροσκόπιο και με χρώση (<i>Giemsa</i>) – μελέτη καρυότυπου	
Προκύπτουν – προκαλούνται	• από λάθος κατά την αντιγραφή του DNA ή • εξ αιτίας μεταλλαξογόνων παραγόντων	• κατά τη μείωση, από μη διαχωρισμό ομολόγων χρωμοσωμάτων ή αδελφών χρωματίδων	• κατά τη μίτωση ή τη μείωση, από λάθος ή • μεταλλαξογόνους παράγοντες
Είδη	• αντικατάσταση μιας βάσης: → σιωπηλή, ουδέτερη • προσθήκη ή έλλειψη με αριθμό βάσεων: → 3 ή πολ/σιο του 3 → > ή < του 3	• μονοσωμίες → επιβιώνει μόνο το σύνδρομο Turner, (XO) • τρισωμίες → 21 (<i>Down</i>), 13, 18 → Klinefelter	• έλλειψη → σύνδρομο φωνή της γάτας • μετατόπιση, • αμοιβαία μετατόπιση • αναστροφή • διπλασιασμός
Επιπτώσεις	• συνήθως δημιουργείται ένα υπολειπόμενο γονίδιο (σε σωματικά ή γεννητικά κύτταρα)	• τα αποτελέσματα συχνά εμφανίζονται στους απογόνους (αν οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμφανίζονται σε γεννητικά κύτταρα)	
Διάγνωση	• ανάλυση DNA (PCR) • βιοχημικές μέθοδοι ανίχνευσης ουσιών και ενεργότητας ενζύμων	• μελέτη καρυότυπου	

6.57 Σύγκριση β-θαλασσαιμίας και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

Κριτήριο	β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ	ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ
Τύπος αιμοσφαιρινοπάθειας	✓ Ποσοτική	✓ Ποιοτική
Τι συμβαίνει με τις β πολυπεπτιδικές αλυσίδες;	✓ Παρατηρείται μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη	✓ Παρατηρείται αλλαγή στη δομή
Ποσότητα HbA στα ερυθρά αιμοσφαίρια	✓ Περιέχουν μικρότερο ποσό ή καθόλου HbA από το κανονικό	✓ Περιέχουν σχεδόν μόνο την παθολογική HbS, αντί της φυσιολογικής HbA
Πού οφείλεται;	✓ Στην ομόζυγη κατάσταση ενός υπολειπομένου γονιδίου	✓ Στην ομόζυγη κατάσταση ενός παθολογικού γονιδίου s
Ετερογένεια αλληλομόρφων και συμπτωμάτων;	✓ Ναι	✓ Όχι
Τύπος γονιδιακής μετάλλαξης	✓ Αντικατάσταση, προσθήκη, έλλειψη βάσης ή βάσεων	✓ Αντικατάσταση βάσης
Σε ποιες περιοχές παρατηρούνται οι γονιδιακές μεταλλάξεις;	✓ Στην περιοχή του υποκινητή ✓ Σε περιοχές που επηρεάζουν την ωρίμανση του mRNA ✓ Σε περιοχές που επηρεάζουν τη μετάφραση του mRNA	✓ Αντικατάσταση μιας βάσης στο γονίδιο, που προκαλεί την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από βαλίνη
Αλλαγή σχήματος ερυθρών αιμοσφαιρίων;	✓ Όχι	✓ Ναι, σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου
Ικανότητα κυκλοφορίας ερυθρών αιμοσφαιρίων	✓ Δημιουργείται πλεόνασμα αλυσίδων που κατακρημνίζονται μέσα στα ερυθροκύτταρα, καταδικάζοντάς τα σε γρήγορο θάνατο	✓ Τα δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία και δημιουργούν προβλήματα σε διάφορα όργανα
Μεταγγίσεις	✓ Ναι	✓ Σπάνια, ενώ χρησιμοποιούνται αναλγητικά
Χαρακτηριστικά – Εξέλιξη ασθένειας	✓ Προοδευτική ωχρότητα και διόγκωση σπλήνα ✓ Αν δεν γίνουν μεταγγίσεις εμφανίζουν ίκτερο, μυϊκή αδυναμία και σκελετικές αλλαγές και πεθαίνουν από μολύνσεις, κατάγματα και καρδιακές αρρυθμίες, πριν από το 10 ^ο έτος της ηλικίας τους ✓ Αν γίνονται κανονικά οι μεταγγίσεις, ο θάνατος επέρχεται στην 3 ^η δεκαετία, ενώ μέχρι τότε παρατηρούνται καρδιακές αρρυθμίες, ενδοκρινείς δυσλειτουργίες, ανεπάρκεια παγκρέατος και καταστροφή ήπατος	✓ Μετά το 6 ^ο μήνα από τη γέννηση, παρατηρούνται αιμολυτική αναιμία με σπληνομεγαλία ✓ Τα άτομα εμφανίζουν ευαισθησία στις βακτηριακές μολύνσεις και εκδηλώνουν κρίσεις απόφραξης αγγείων ✓ Συχνά ο σπλήνας μικραίνει και γίνεται ατροφικός, παρατηρείται αιματοουρία και έκπτωση λειτουργίας νεφρών

6.58 Σύγκριση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ως προς το πότε συμβαίνουν και πού οφείλονται.

Κριτήριο	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	
	αριθμητικές	δομικές
Σε ποια στιγμή της ζωής του κυττάρου συμβαίνουν;	υποχρεωτικά στη μετάφαση της 1^{ης} ή της 2^{ης} μειωτικής διαίρεσης (φαινόμενο μη διαχωρισμού)	οποιαδήποτε στιγμή της ζωής του κυττάρου
Μπορούν να είναι αποτέλεσμα α) αυτόματων μεταλλάξεων; β) μεταλλαξογόνων παραγόντων;	α) ναι, από λάθη κατά το διαχωρισμό: είτε ομολόγων χρωμοσωμάτων είτε αδελφών χρωματίδων β) όχι (συνήθως)	α) ναι, από διάφορους μηχανισμούς κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου β) ναι

6.59 Διαφορές μεταξύ πρωτο-ογκογονιδίων, ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων.

Κριτήριο	Πρωτο-ογκογονίδια	Ογκοκατασταλτικά γονίδια	Ογκογονίδια
Είδος γονιδίων	✓ Φυσιολογικά γονίδια στο ανθρώπινο γονιδίωμα		✓ Μη φυσιολογικά γονίδια
Ρόλος	✓ Ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όταν είναι απαραίτητο (π.χ. επούλωση τραυμάτων, ανάπτυξη)	✓ Ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, καταστέλλοντάς τον, όταν είναι απαραίτητο	✓ Υπερλειτουργούν, οδηγούν το κύτταρο σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και καρκίνο
Μετάλλαξη	✓ Μετατρέπονται σε ογκογονίδια, από γονιδιακή μετάλλαξη ή χρωμοσωμική ανωμαλία, (συνήθως μετατόπιση)	✓ Αναστέλλεται η δράση τους, συνήθως από έλλειψη γονιδίου και οδηγεί το κύτταρο σε καρκινογένεση *	✓ Προκύπτουν από μεταλλάξεις των ογκογονιδίων
✓ *π.χ. ρετινοβλάστωμα (καρκίνος αμφιβληστροειδούς), από έλλειψη ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου (από το μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 13). - Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν τόσο τα ογκογονίδια, όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια (π.χ. καρκίνος παχέος εντέρου) - Ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων			

6.60 * Μηχανισμοί που προκαλούν αύξηση της γενετικής ποικιλομορφίας σε έναν πληθυσμό.

- Μεταλλάξεις.
- Τυχαία διάταξη των ζευγών χρωμοσωμάτων κατά τη μετάφαση της 1^{ης} μειωτικής διαίρεσης (αναφέρεται στο 2^ο νόμο του Μέντελ) στους ανώτερους ευκαρυωτικούς οργανισμούς.
- Τυχαίος συνδυασμός των γαμετών κατά τη γονιμοποίηση.
- Επιχιασμός κατά την πρόφαση Ι της μείωσης.
- Μετασχηματισμός με πλασμίδιο στα βακτήρια.
- Γενετική τροποποίηση από τον άνθρωπο σε φυτά και ζώα (9^ο κεφάλαιο).

6.61 Γενετικές ασθένειες που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

- β-θαλασσαιμία.
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Φαινυλκετονουρία.
- Αλφισμός.
- Κυστική ίνωση.
- Κληρονομική ανεπάρκεια του ανοσολογικού συστήματος.
- Μορφή εμφυσήματος, λόγω έλλειψης AAT (9ο κεφάλαιο).

6.62 ☼* Σε ποιες περιπτώσεις οι γονιδιακές μεταλλάξεις δεν εκδηλώνονται στο φαινότυπο του ατόμου που τις κληρονομεί;

- Σιωπηλές.
- Ουδέτερες.
- Εκτός γονιδίων.
- Σε εσώνια.
- Σε περιοχές που αποσπώνται μετά τη μετάφραση.
- Όταν δημιουργούν φορέα.
- Όταν ο χαρακτήρας είναι μη μονογονιδιακός.
- Όταν επηρεάζεται από το περιβάλλον, π.χ. στην PKU.
- Πιθανόν στην 3' και 5' αμετάφραστη περιοχή.

6.63 ☼* Τρόποι διάγνωσης μιας γενετικής ασθένειας.

- Διάφορες **βιοχημικές** διαδικασίες.
- Ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA – μέθοδος PCR (**μοριακή διάγνωση**).
- Μελέτη **καρυστύπου**. (1ο κεφάλαιο)
→ Σε περιπτώσεις που προκύπτουν απόγονοι με δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. έλλειψη) από γονείς με φυσιολογικό φαινότυπο.
- Μόρια **ανιχνευτές**. (4ο κεφάλαιο)
- **Μονοκλωνικά αντισώματα**. (8ο κεφάλαιο)

6.64 Πρωτεΐνες που παράγονται σε μεγαλύτερες ποσότητες, κάτω από παθολογικές καταστάσεις.

- HbF, σε ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία.
- HbA₂, σε φορείς β-θαλασσαιμίας.
- HbS, σε ασθενείς με ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

6.65 ☼*☼* Να δώσετε παραδείγματα μεταλλάξεων που να έχουν ως αποτέλεσμα μεταβολές στο γονιδιακό προϊόν α. ποιοτικές και β. ποσοτικές.

α. Ποιοτικές μεταβολές στο γονιδιακό προϊόν (δηλαδή στην πολυπεπτιδική αλυσίδα ή την πρωτεΐνη).

- Δρεπανοκυτταρική αναιμία – τροποποιημένη παθολογική αιμοσφαιρίνη HbS,
→ λόγω τροποποιημένης σύνθεσης β αλυσίδων.
- Μεταλλάξεις κοντά στο ενεργό κέντρο ενζύμου.
- Μεταλλάξεις κοντά στο σημείο πρόσδεσης της αίμης.
- Μεταλλάξεις που προκαλούν πρόωρη λήξη.

β. Ποσοτικές μεταβολές στο γονιδιακό προϊόν (δηλαδή στην πολυπεπτιδική αλυσίδα ή την πρωτεΐνη).

- α- και β-θαλασσαιμία – μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη HbA,
→ λόγω μειωμένης σύνθεσης ή έλλειψης α ή β αλυσίδων αντίστοιχα.
- Φαινυλκετονουρία (PKU) – μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη ενζύμου.
- Αλφισμός – μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη ενζύμου.
- Κληρονομική ανοσολογική ανεπάρκεια – μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη ενζύμου ADA.
- Αιμορροφιλία A και B – μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη της αντισταμορροφιλικής πρωτεΐνης VIII ή IX αντίστοιχα.
- Κυστική ίνωση – μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη πρωτεΐνης των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα.
- Μορφή εμφυσήματος – μειωμένη σύνθεση ή έλλειψη της πρωτεΐνης α1-αντιθρυψίνης (AAT).
- Ρετινοβλάστωμα – καρκίνος του αμφιβληστροειδούς
→ έλλειψης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου και του προϊόντος που κωδικοποιεί.

6.66 🌟 Ποιοι παράγοντες αυξάνουν την πιθανότητα καρκινογένεσης;

- Αυξημένη έκθεση σε μεταλλαξογόνους παράγοντες.
→ Μεταλλάξεις σε πρωτο-ογκογονίδια και σε ογκοκατασταλτικά γονίδια.
→ Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν επιδιορθωτικά ένζυμα.
- Κληρονομική ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος. (8ο κεφάλαιο)
- Εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας. (8ο κεφάλαιο)
- *Ηλικία.*
- *Κληρονομικότητα (προδιάθεση) .*

6.67 Ένα κύτταρο “παίρνει” εντολή να διαιρεθεί. Ποια γονίδια θα ενεργοποιηθούν;

- Πρωτο-ογκογονίδια
- Γονίδια για ένζυμα αντιγραφής
- Γονίδια για ιστόνες και άλλες πρωτεΐνες

6.68 Με ποιους τρόπους μπορεί να γίνει η διάγνωση του καρκίνου;

- Μελέτη καρυοτύπου (π.χ. ρετινοβλάστωμα)
- Ανάλυση DNA (μοριακή διάγνωση)
- Χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (ως ανοσοδιαγνωστικά) για καρκινικά αντιγόνα
- Βιοχημική δοκιμασία για καρκινικά αντιγόνα

6.69 Με ποιους τρόπους είναι δυνατή η θεραπεία του καρκίνου;

- Με μονοκλωνικά αντισώματα
- Με ιντερφερόνες
- Με γονιδιακή θεραπεία

6.70 🌟 Ασθένειες που οφείλονται σε έλλειψη κάποιας πρωτεΐνης.

- Αιμορροφιλία A → παράγοντας πήξης VIII (κεφ. 5)
- Αιμορροφιλία B → παράγοντας πήξης IX (κεφ. 9)
- Διαβήτης → ινσουλίνη (ορμόνη) (κεφ. 8)

- Φαινυλκετονουρία → ένζυμο (κεφ. 6)
- Αλφισμός → ένζυμο (κεφ. 6)
- α-θαλασσαιμία → α αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης HbA (κεφ. 6)
- β-θαλασσαιμία → β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης HbA (κεφ. 6)
- Ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος → ένζυμο ADA (κεφ. 8)
- Κυστική ίνωση → πρωτεΐνη των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα (κεφ. 8)
- Μορφή (πνευμονικού) εμφυσήματος → α_1 αντιθρυψίνη (κεφ. 9)
- Καρκίνος → πρωτεΐνη ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή και των επιδιορθωτικών γονιδίων (κεφ. 6)
- Αχονδροπλασία → αυξητική ορμόνη (κεφ. 9)

6.71 * Πώς μπορεί να εξηγηθεί η ετερογένεια των συμπτωμάτων, ανάμεσα σε άτομα που πάσχουν από την ίδια γενετική ασθένεια;

Γνωρίζουμε, πως ο φαινότυπος ενός ατόμου είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της γενετικής σύστασης (γονότυπος) και των περιβαλλοντικών παραγόντων.

Δηλαδή ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ = ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ + ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Άρα, όταν δύο άτομα, αν και έχουν την ίδια ασθένεια, εμφανίζουν ετερογένεια συμπτωμάτων (δηλαδή διαφορετικό φαινότυπο), αυτό μπορεί να οφείλεται:

- είτε σε **διαφορετικό γονότυπο**, δηλαδή διαφορετική φύση της γενετικής αλλαγής,
- είτε σε **διαφορετικές επιδράσεις από το περιβάλλον**.

A. Ως προς το γονότυπο:

Είναι δυνατό σε διαφορετικά άτομα να:

- έχει **συμβεί διαφορετικό είδος γονιδιακής μετάλλαξης** (αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη).
 - έχει συμβεί **ίδιο είδος γονιδιακής μετάλλαξης**, αλλά να **έχει επηρεαστεί διαφορετικός αριθμός βάσεων**.
 - έχει συμβεί **ίδιο είδος γονιδιακής μετάλλαξης**, αλλά σε **διαφορετικά σημεία του ίδιου γονιδίου**.
 - έχει **επηρεαστεί διαφορετικός αριθμός αλληλομόρφων γονιδίων**.
- Οι **β-θαλασσαιμίες**: Στο γονίδιο της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας έχουν βρεθεί περισσότερες από 300 διαφορετικές μεταλλάξεις.
 - Εάν μία μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα σημαντικά για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης (iii), όπως αυτά που βρίσκονται κοντά στην περιοχή πρόσδεσης της αίμης, τότε δημιουργείται σοβαρό πρόβλημα.
 - Η β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, διότι προκαλείται από διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων (i) και επηρεάζεται διαφορετικός αριθμός βάσεων (ii).
 - Τα συμπτώματα της ασθένειας διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα μεταξύ διαφορετικών ατόμων και μπορεί να κυμαίνονται από σοβαρή αναιμία (πλήρης έλλειψη αλυσίδων β), έως λιγότερο σοβαρή αναιμία (μειωμένη σύνθεση).
 - Οι **α-θαλασσαιμίες**: Είναι αποτέλεσμα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, **ελλείψεων ολόκληρου του γονιδίου (iv)** που κωδικοποιεί την πολυπεπτιδική αλυσίδα α.
 - Εφόσον, σε κάθε άτομο υπάρχουν συνολικά 4 γονίδια α (2 ζεύγη αλληλομόρφων), ελλείψεις μπορεί να δημιουργηθούν σε 1, 2, 3 ή και 4 από αυτά τα γονίδια.
 - Όσα περισσότερα γονίδια λείπουν, τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας.
 - Ο **αλφισμός**: Εμφανίζει ετερογένεια (i, ii, iii)

→ Άλλα άτομα εμφανίζουν παντελή έλλειψη ενεργότητας του ενζύμου, ενώ άλλα εμφανίζουν μειωμένη ενεργότητα.

- Ο **καρκίνος**: Δεν είναι μια χαρακτηριστική γενετική ασθένεια, αλλά σχετίζεται με την κληρονομικότητα (προδιάθεση), οφείλεται σε μεταλλάξεις και εμφανίζει ετερογένεια.

→ Μπορεί να είναι αποτέλεσμα:

- ✓ μετατροπής ενός πρωτο-ογκογονιδίου σε ογκογονίδιο,
- ✓ αναστολής της δράσης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου,
- ✓ βλαβών στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA ή
- ✓ συνδυασμός όλων των παραπάνω.

B. Ως προς το περιβάλλον:

- Στους **φορείς** της **δρεπανοκυτταρικής αναιμίας** προκαλείται δρεπάνωση, μόνο σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο μεγαλύτερο από 3.000 μέτρα.
- Στους ασθενείς από **φαινυλκετονουρία**, αν η ασθένεια έχει διαγνωστεί από τη νεογνική ηλικία, τότε η εμφάνιση των συμπτωμάτων μπορεί να αποφευχθεί με τη χρησιμοποίηση κατάλληλου διαιτολογίου.
- Ο **καρκίνος** είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.