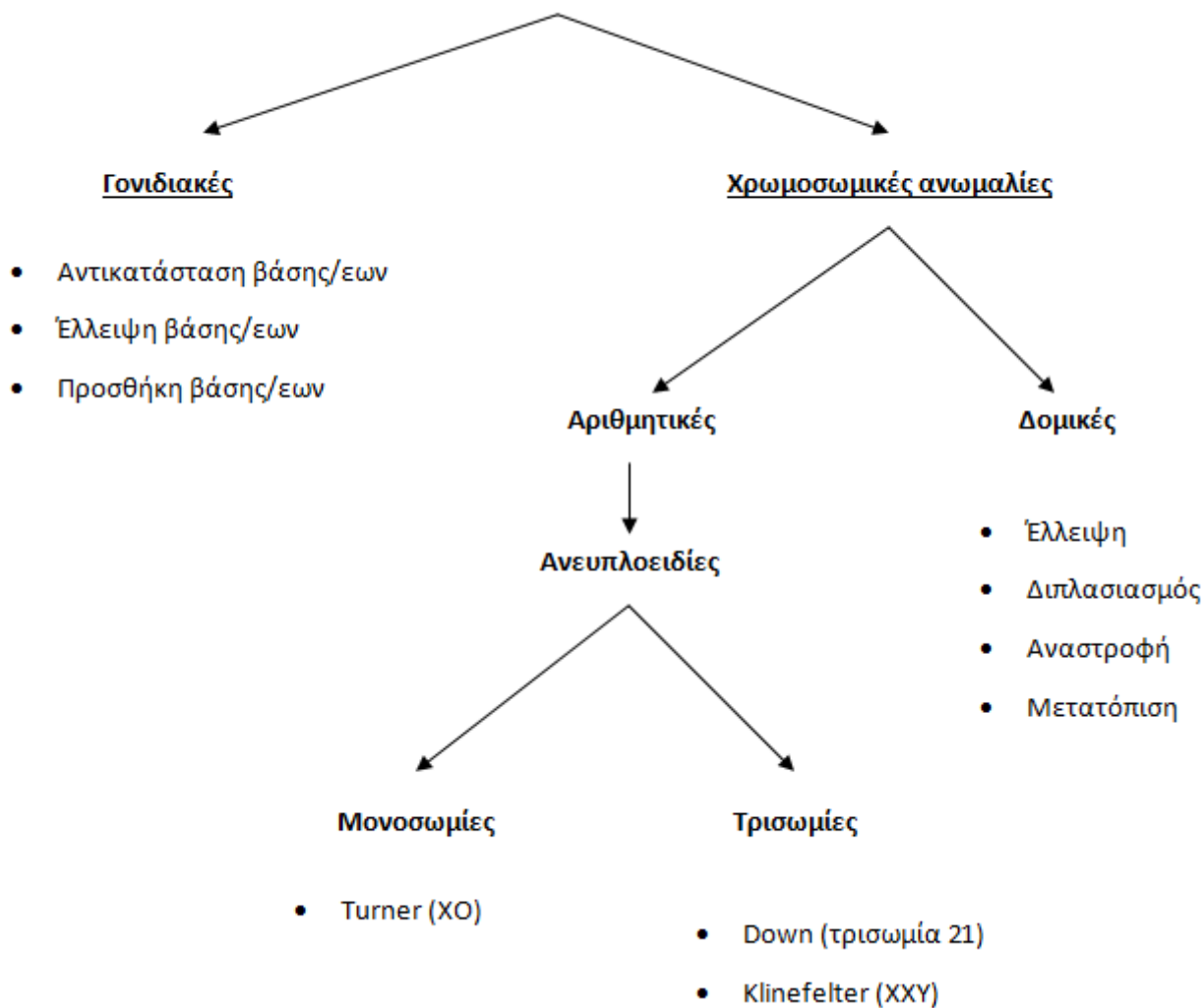


## A. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

### ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ



### Αιμοσφαιρίνες

Αιμοσφαιρίνη	Συμβολισμός	Σύσταση
A	HbA	$\alpha_2\beta_2$
F	HbF	$\alpha_2\gamma_2$
A <sub>2</sub>	HbA <sub>2</sub>	$\alpha_2\delta_2$
S	HbS	$\alpha_2\beta_2^s$

### Σύγκριση γονιδιακών και χρωμοσωμικών μεταλλάξεων

ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ
Αλλαγή σε αζωτούχες βάσεις ενός γονιδίου	Αλλαγή σε τμήμα ή όλο το χρωμόσωμα
Προσθήκη, έλλειψη ή αντικατάσταση βάσης	Αλλαγή σε αριθμό ή δομή χρωμοσωμάτων
Προκύπτουν από λάθη στην αντιγραφή	Προκύπτουν από μη διαχωρισμό χρωματίδων ή χρωμοσωμάτων κατά τη δημιουργία γαμετών (μείωση, αριθμητικές) ή κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου (δομικές)
Δε διακρίνονται στον καρυότυπο	Είναι ορατές στον καρυότυπο

## Σύγκριση α - και β – θαλασσαιμίας

<b>β – θαλασσαιμία</b>	<b>α – θαλασσαιμία</b>
Αφορά τη β – αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης	Αφορά την α – αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης
Οφείλεται σε αντικαταστάσεις, προσθήκες ή ελλείψεις λίγων βάσεων των γονιδίων που κωδικοποιούν τη β - αλυσίδα	Είναι αποτέλεσμα έλλειψης ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την α – αλυσίδα
Παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια λόγω ύπαρξης πολλαπλών αλληλομόρφων (300 μεταλλάξεις)	Η ετερογένεια των συμπτωμάτων σχετίζεται με τον αριθμό των γονιδίων α που απουσιάζουν
Αύξηση HbA <sub>2</sub> στα ετερόζυγα άτομα και HbF στα ομόζυγα άτομα	Επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ατόμου
Προσδίδει ανθεκτικότητα στην ελονοσία	Δεν προσδίδει ανθεκτικότητα στην ελονοσία

### Μέθοδοι διάγνωσης γενετικών ασθενειών

<b>Ανάλυση καρυότυπου</b>	<b>Βιοχημική ανάλυση</b>	<b>Μοριακή ανάλυση</b>
Τρισωμία 21	Φαινυλκετονουρία (PKU)	Κυστική ίνωση
Τρισωμία 18	Αλφισμός	Αιμορροφιλία Α και Β
Τρισωμία 13	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Σύνδρομο Klinefelter	β – θαλασσαιμία (φορέας)	β – θαλασσαιμία
Σύνδρομο Turner		α – θαλασσαιμία
Σύνδρομο cri du chat		Έλλειψη α <sub>1</sub> – αντιθρυψίνης (AAT)
Ρετινοβλάστωμα		

### ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΕΣ...

- Μία περίπτωση αυτοσωμικής υπολειπόμενης ασθένειας όπου ο φορέας της εκδηλώνει συμπτώματα είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία όπου ο φορέας της ασθένειας σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου εμφανίζει δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων του.
- Μία περίπτωση αυτοσωμικής υπολειπόμενης ασθένειας όπου ο ασθενής δεν εκδηλώνει συμπτώματα είναι η φαινυλκετονουρία, που με κατάλληλο διαιτολόγιο εφ' όρου ζωής μπορεί να αποφευχθεί η εκδήλωση συμπτωμάτων.
- Οι διαδικασίες που ακολουθούνται προγεννητικά για τον έλεγχο ενός εμβρύου για μία χρωμοσωμική ανωμαλία είναι η αμνιοπαρακέντηση, η λήψη χοριακών λαχνών και ο έλεγχος του καρυότυπου. Πρέπει να αναλύσετε και τις 3 διαδικασίες, εκτός αν υπάρχει περιορισμός για την εβδομάδα της κύησης. Στον καρυότυπο αναφέρεστε και στο εύρημα – παρατήρηση που σας βοήθησε για να οδηγηθείτε στη διάγνωση.
- Μεταλλάξεις που επιφέρουν αύξηση γενετικού υλικού είναι: η προσθήκη βάσης ή βάσεων στο DNA, οι τρισωμίες και ο διπλασιασμός χρωμοσωμικού τμήματος.
- Μεταλλάξεις που επιφέρουν μείωση γενετικού υλικού είναι: η έλλειψη βάσης ή βάσεων στο DNA, η έλλειψη γονιδίων (α-θαλασσαιμία και ρετινοβλάστωμα), οι μονοσωμίες και η έλλειψη χρωμοσωμικού τμήματος.
- Οι αντικαταστάσεις βάσεων, οι μετατοπίσεις και οι αναστροφές δεν επιφέρουν κάποια αλλαγή στην ποσότητα του γενετικού υλικού.
- Τα αλληλόμορφα γονίδια για τη β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζονται ως πολλαπλά αλληλόμορφα. Αντίθετα, τα τέσσερα γονίδια για την α-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης εδράζονται ανά δύο σε διαφορετικές γενετικές θέσεις και δεν αποτελούν πολλαπλά αλληλόμορφα.
- Οι α και β θαλασσαιμίες χαρακτηρίζονται από ποσοτική μεταβολή στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, ενώ η δρεπανοκυτταρική αναιμία από ποιοτική μεταβολή της αιμοσφαιρίνης.

## A. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΝ - ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ

### A1. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ

1. Μια γονιδιακή μετάλλαξη μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε περιοχή του γενετικού υλικού. Διακρίνουμε τις ακόλουθες περιπτώσεις:
  - Περιοχές που δεν αποτελούν γονίδια.
  - Γονίδια που δε μεταγράφονται λόγω διαφοροποίησης ή καταστολής.
  - Γονίδια που μεταγράφονται αλλά δε μεταφράζονται λόγω γονιδιακής ρύθμισης.
  - Γονίδια που μεταγράφονται σε tRNA, rRNA και snRNA.
  - Υποκινητής γονιδίου.
  - Ρυθμιστικά γονίδια.
  - Χειριστής οπερονίου.
  - Γονίδια.
  - Αλληλουχία λήξης της μεταγραφής.
2. Μετάλλαξη σε γονίδια που μεταγράφονται σε tRNA, rRNA και snRNA ή ρυθμιστικές περιοχές, μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα σε πολλά άλλα γονίδια ή σε προϊόντα γονιδίων.
3. Μετάλλαξη στον υποκινητή μπορεί να προκαλέσει αδυναμία μεταγραφής, αν δεν μπορούν να συνδεθούν σε αυτόν οι μεταγραφικοί παράγοντες και η RNA πολυμεράση.
4. Μετάλλαξη σε εσώνια δεν επηρεάζει το προϊόν του γονιδίου εκτός αν σχετίζεται με την απομάκρυνσή του κατά τη διαδικασία της ωρίμανσης.
5. Μετάλλαξη στην αλληλουχία λήξης της μεταγραφής δεν επηρεάζει το γονιδιακό προϊόν εκτός αν εμποδίζει την απελευθέρωση του RNA.
6. Σε περίπτωση που ζητηθεί να εξετάσουμε τις επιπτώσεις μιας γονιδιακής μετάλλαξης στην έκφραση ενός γονιδίου, τότε θα πρέπει να εξετάσουμε την περιοχή του γονιδίου (με βάση φυσικά τις γνώσεις μας από το 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο) στην οποία έχει συμβεί η μετάλλαξη.
7. Σε περίπτωση που συμβεί προσθήκη ή έλλειψη μιας βάσης στο μεταφραζόμενο τμήμα ενός γονιδίου, τότε θα αλλάξει όλη η αλληλουχία των αμινοξέων από το σημείο της αλλαγής και μετά και φυσικά δε θα έχουμε τη σύνθεση της επιθυμητής πρωτεΐνης.
8. Σε κάθε περίπτωση γονιδιακής μετάλλαξης, θα πρέπει να εξετάζουμε πολύ προσεκτικά τόσο τα φυσιολογικά όσο και τα τροποποιημένα κωδικόνια.
9. Εάν μας δίνεται η αλληλουχία των αμινοξέων της πρωτεΐνης και μας ζητηθεί να εντοπίσουμε το είδος της μετάλλαξης που συνέβη τότε:
  - εάν έχει αλλάξει μόνο ένα αμινοξύ στη φυσιολογική αλληλουχία των αμινοξέων, συνέβη αντικατάσταση μιας βάσης.
  - εάν έχει αλλάξει όλη η αλληλουχία των αμινοξέων από ένα σημείο και μετά, τότε έχει συμβεί προσθήκη ή έλλειψη μιας βάσης.
10. Λανθασμένη έναρξη, πρόωρος τερματισμός, καθώς και επιμήκυνση της πρωτεϊνοσύνθεσης μπορεί να γίνει τόσο με μετάλλαξη αντικατάστασης, όσο και με μετάλλαξη προσθήκης ή έλλειψης βάσης.
11. Όσο σημαντικότερη η αλλαγή στο γονιδιακό προϊόν, τόσο αυξημένη η πιθανότητα επίπτωσης στο φαινότυπο.

## A2. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΒΑΣΗΣ ΣΕ ΕΞΩΝΙΑ ΚΑΙ ΑΜΕΤΑΦΡΑΣΤΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ

1. Αν γίνει μετάλλαξη στην 5' αμετάφραστη περιοχή, μπορεί να:

- Είναι ουδέτερη.
- Οδηγήσει σε πρόωρη έναρξη της πρωτεϊνοσύνθεσης.
- Να επηρεάσει τη σύνδεση της μικρής υπομονάδας του ριβοσώματος, με αποτέλεσμα να μη πραγματοποιηθεί η διαδικασία της μετάφρασης ή να επηρεαστεί η ποσότητα του παραγόμενου πεπτιδίου.

2. Αν γίνει μετάλλαξη στο κωδικόνιο έναρξης, μπορεί να:

- Μην ξεκινήσει η μετάφραση του mRNA.
- Ξεκινήσει η μετάφραση του mRNA από το επόμενο κωδικόνιο έναρξης, επηρεάζοντας τη λειτουργικότητα του παραγόμενου πεπτιδίου.

3. Αν γίνει μετάλλαξη σε κάποιο από τα κωδικόνια του γονιδίου, μπορεί να:

- Είναι σιωπηλή.
- Είναι ουδέτερη.
- Να οδηγήσει στη δημιουργία κωδικονίου λήξης και να οδηγήσει στον πρόωρο τερματισμό του παραγόμενου μορίου.
- Να πραγματοποιηθεί σε περιοχή κοντά στο ενεργό κέντρο του ενζύμου και να επηρεάσει τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης.

4. Αν γίνει μετάλλαξη στο κωδικόνιο λήξης, μπορεί να:

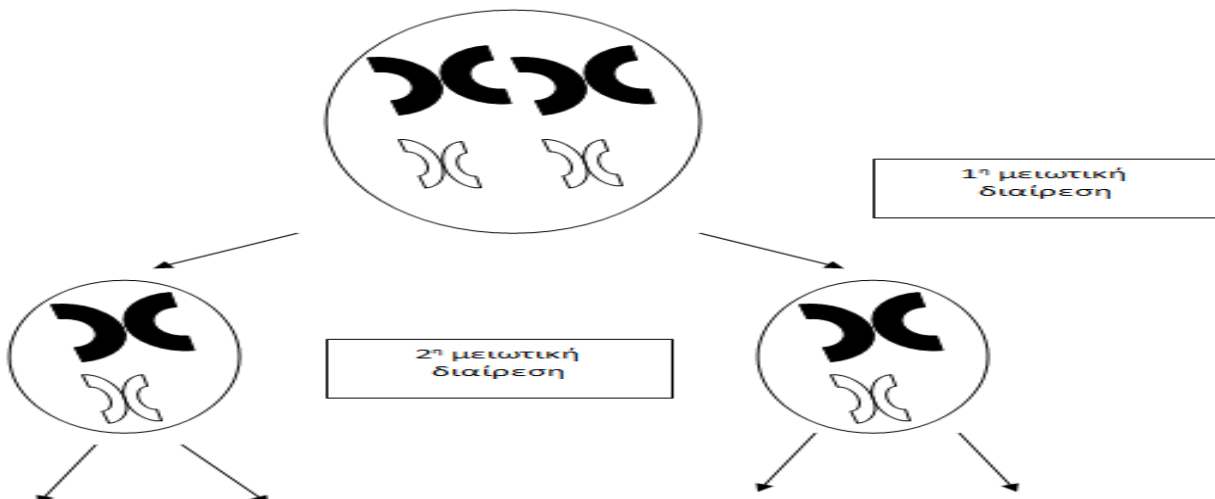
- Είναι σιωπηλή.
- Προκαλέσει επιμήκυνση του παραγόμενου πεπτιδίου.
- Να επηρεάσει τον αριθμό των ενζύμων που παράγονται από το mRNA ενός οπερονίου στους προκαρυωτικούς οργανισμούς.

5. Αν γίνει μετάλλαξη στην 3' αμετάφραστη περιοχή, μπορεί να:

- Μην επηρεαστεί η δομή και η λειτουργία του παραγόμενου πεπτιδίου.

## A3. ΜΗ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ

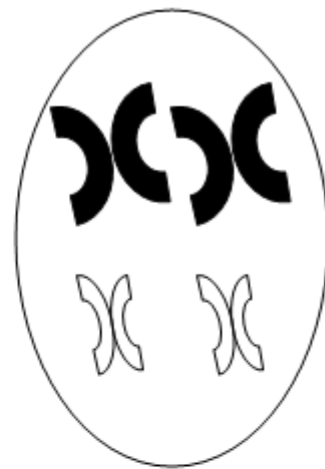
- Το συνηθέστερο αίτιο για την εμφάνιση αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι ο μη διαχωρισμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση ή ο μη διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση.



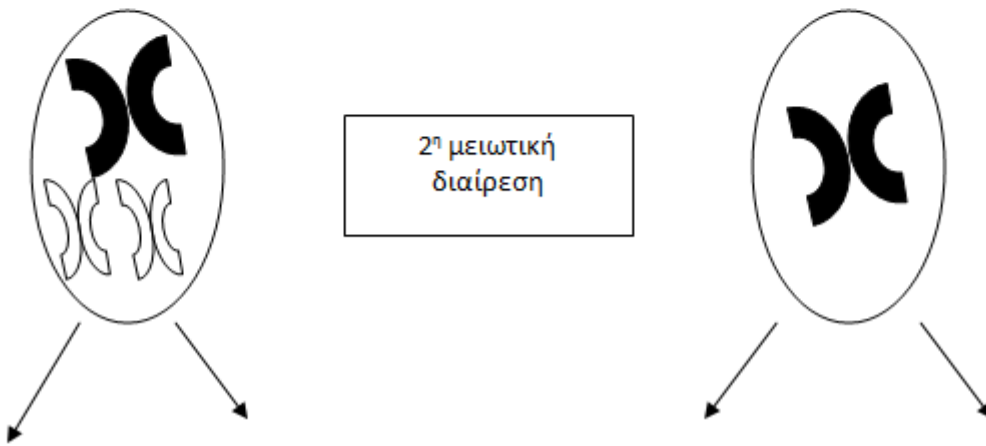


μειωτικά προϊόντα (γαμέτες)

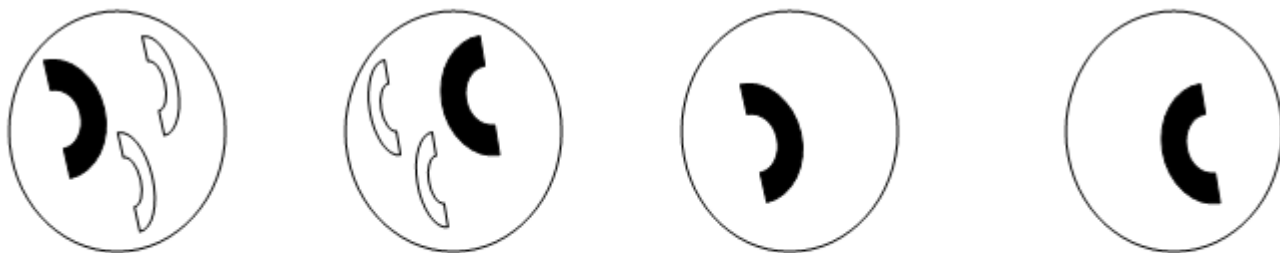
Φυσιολογική μειωτική διαίρεση



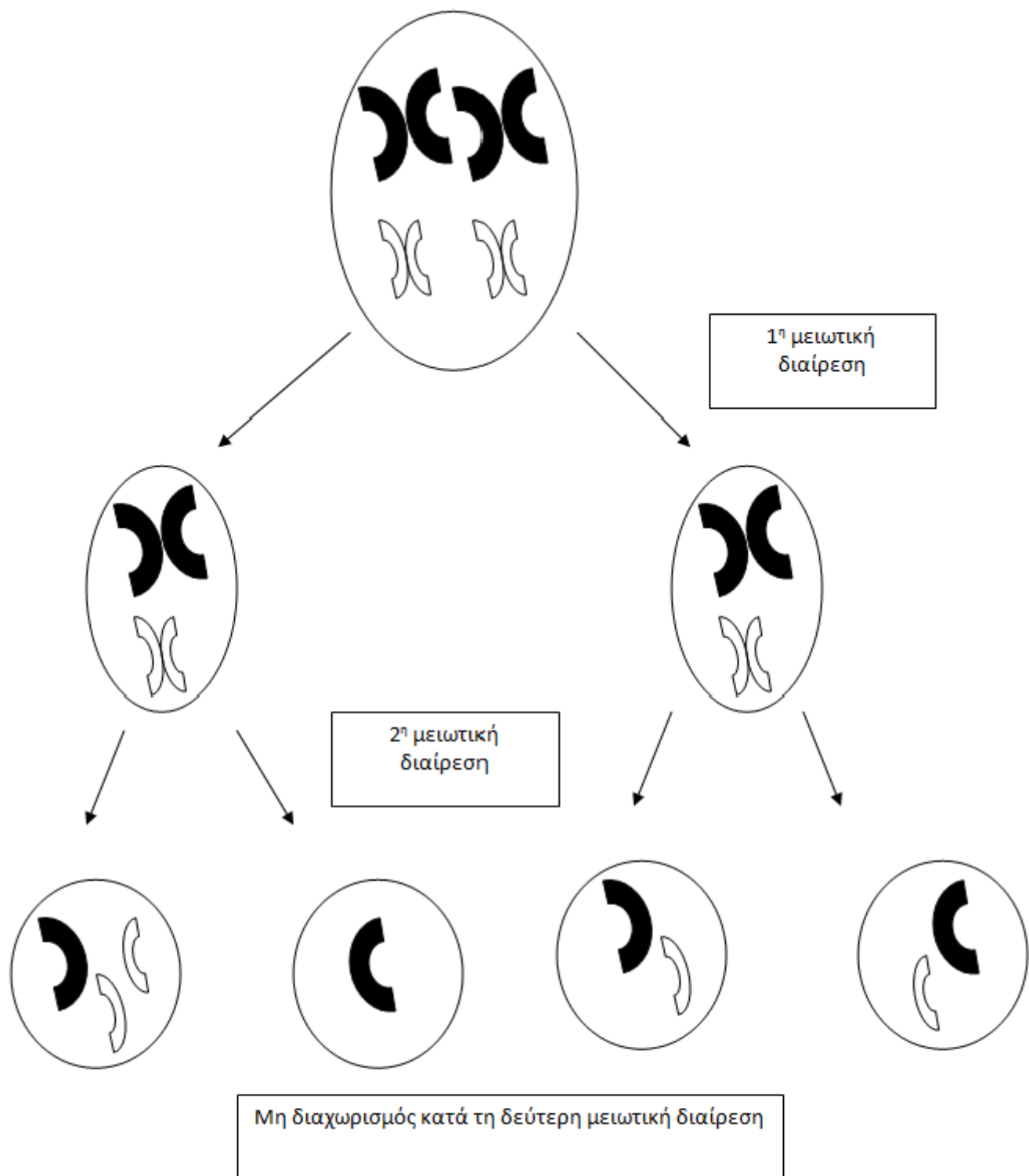
1<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση



2<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση

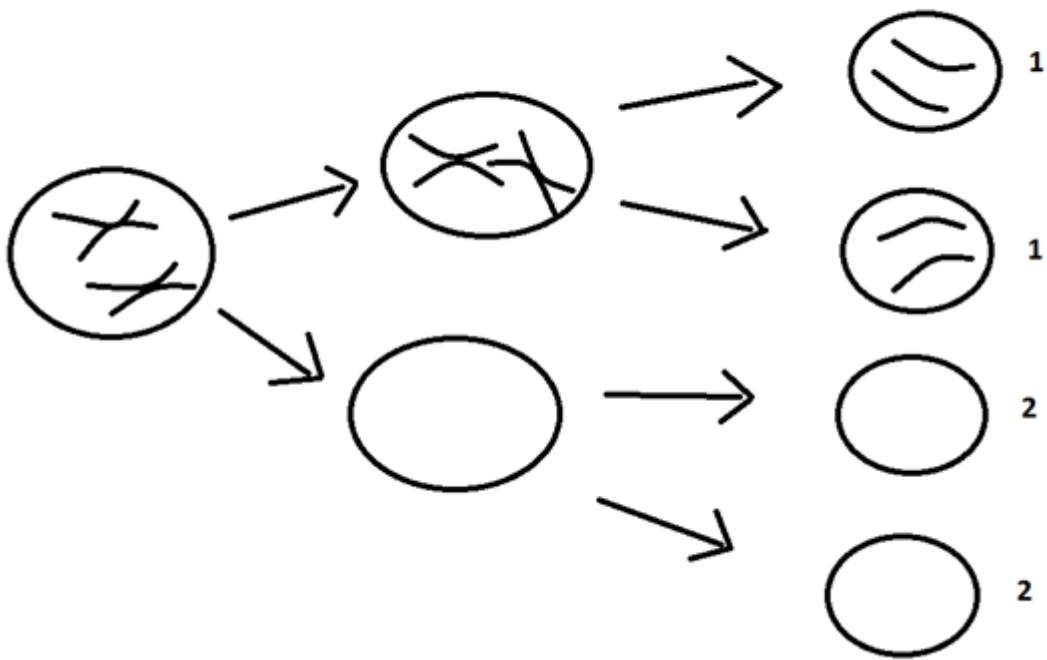


Μη διαχωρισμός κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση

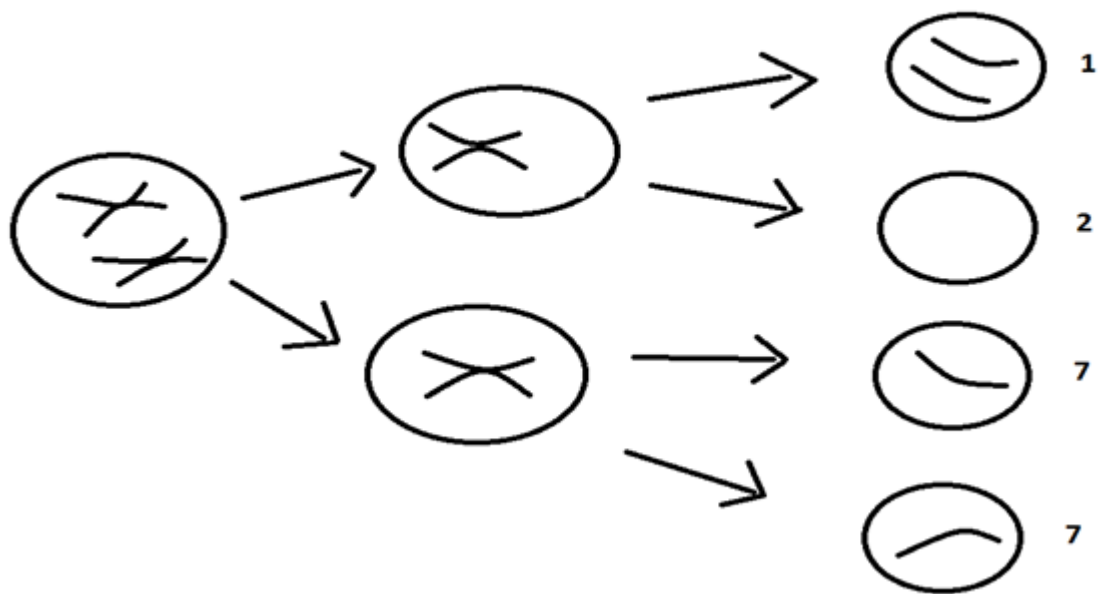


- ο Αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (στα φυλετικά χρωμοσώματα)
- A. Λάθος διαχωρισμός στη μητέρα (XX)

I. στην 1<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση

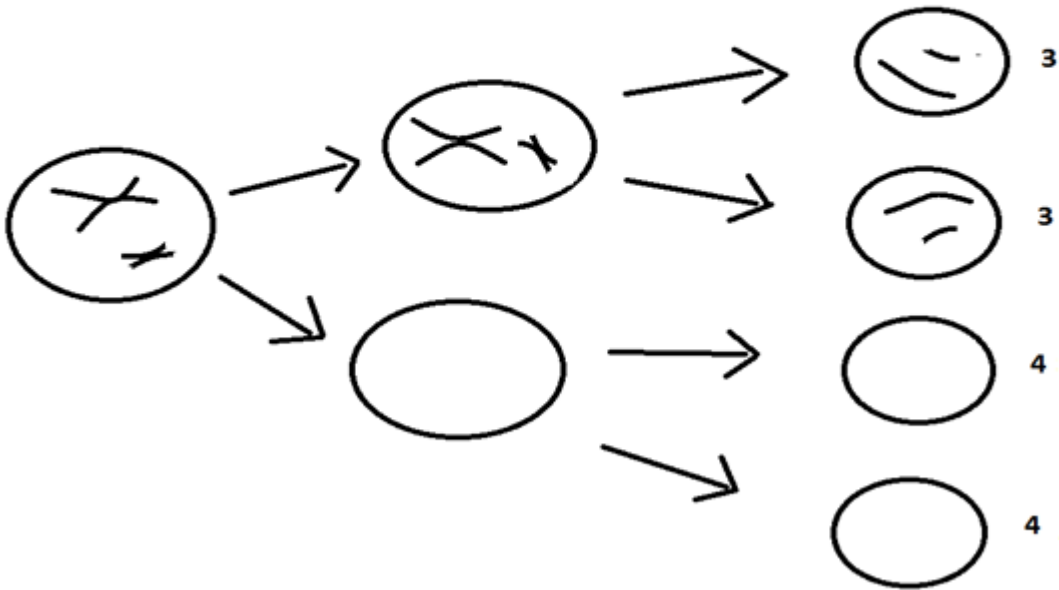


II. στη 2<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση



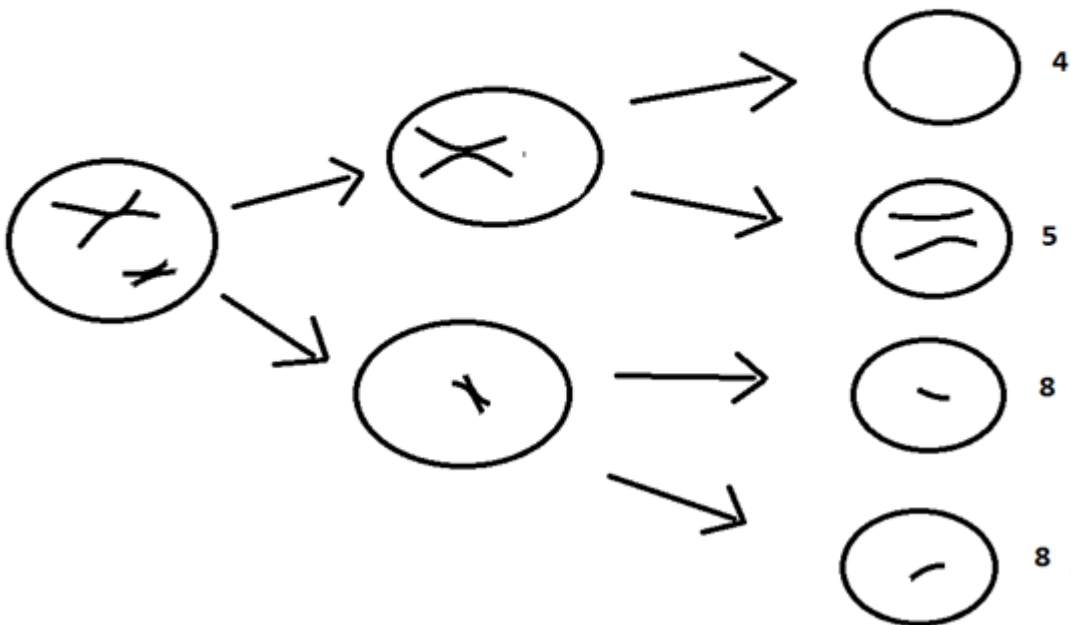
**B. Λάθος διαχωρισμός στον πατέρα (XY)**

**I. στην 1<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση**



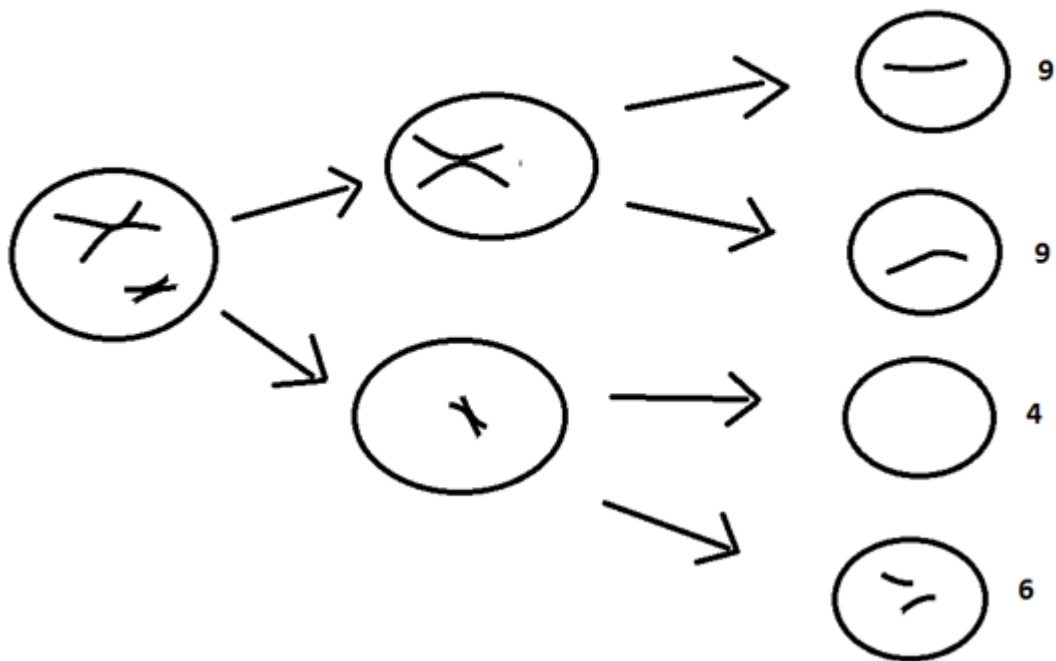
**II. στη 2<sup>η</sup> μειωτική διαίρεση**

**α. Μη διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων του X φυλετικού χρωμοσώματος**





β. Μη διαχωρισμός των αδελφών χρωματίδων του Y φυλετικού χρωμοσώματος



1. Ωάριο με 2 φυλετικά X χρωμοσώματα
2. Ωάριο χωρίς φυλετικά χρωμοσώματα
3. Σπερματοζώαριο με 1 φυλετικό X και ένα φυλετικό Y χρωμόσωμα
4. Σπερματοζώαριο χωρίς φυλετικά χρωμοσώματα
5. Σπερματοζώαριο με 2 φυλετικά X χρωμοσώματα
6. Σπερματοζώαριο με 2 φυλετικά Y χρωμοσώματα
7. Φυσιολογικό ωάριο με 1 φυλετικό X χρωμόσωμα
8. Φυσιολογικό σπερματοζώαριο με 1 Y χρωμόσωμα
9. Φυσιολογικό σπερματοζώαριο με 1 X χρωμόσωμα