

Μεταλλάξεις Β' ΤΕΥΧΟΣ – ΚΕΦ. 6^ο

ΘΕΜΑ Α: Να επιλέξετε την μοναδική σωστή ή την μοναδική λανθασμένη πρόταση που συμπληρώνει σωστά την πρόταση στην εκφώνηση που δίνεται κάθε φορά:

1. Πόσα αντίγραφα του γονίδιου των αλυσίδων δ διαθέτουμε φυσιολογικά στα χρωμοσώματα μας, σε ένα ερυθροκύτταρό μας, που κυκλοφορεί στο αίμα μας:
α. 2
β. 4
γ. 6
δ. 12
ε. 0
2. Ένα ενήλικο ετερόζυγο άτομο με γονότυπο ββ^c έχει τις εξής αιμοσφαιρίνες:
α. HbA, HbS, HbF, HbA₂
β. HbA, HbS, HbF, HbA₂ και μπορεί και HbAS
γ. HbA, HbS
δ. HbS, HbF
ε. HbA, HbS, HbA₂
3. Έμβρυο 18 εβδομάδων με γονότυπο ββς διαθέτει τις εξής πολυπεπτιδικές αλυσίδες για τις αιμοσφαιρίνες του.
α. α, β, γ, β^c
β. α, γ, δ
γ. α, γ
δ. α, β, δ
ε. β, δ, γ
4. Ένα άτομο με σύνδρομο Klinefelter, διαθέτει:
α. Φυσιολογικό πλήθος αλληλομόρφων γονιδίων.
β. Διπλάσιο πλήθος όλων των γονιδίων που εδράζουν στα φυλετικά χρωμοσώματα.
γ. Δυο αντίγραφα για κάθε αυτοσωμικό γονίδιο, δυο αντίγραφα για το γονίδιο της αιμοροφίλιας και τρία αντίγραφα για κάθε γονίδιο που εδράζεται στην ομόλογη περιοχή των φυλετικών χρωμοσωμάτων.
δ. Τέσσερα γονίδια α, δυο γονίδια β, δυο γονίδια γ, δυο γονίδια δ στην φάση G1 του κυτταρικού κύκλου.
ε. Υψηλά επίπεδα HbF εάν έχει γονότυπο ομόζυγο για το γονίδιο βς και εμφανίζει ανθεκτικότητα στην προσβολή από το πλάσμώδιο.

Ασκήσεις για λύση: Μεταλλάξεις (6B)

5. Άτομο με γονότυπο αα/ααβ⁵γγδδ, διαθέτει:

- α. HbA 100%
- β. HbS 100%
- γ. HbS και HbA σε αναλογία 1:1
- δ. Σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου όλα τα κύτταρα των ερυθρών αιμοσφαιρίων δρεπανώνονται.
- ε. Οι δυο νόμοι του Μέντελ, ισχύουν για το σύνολο των αναφερόμενων γονιδίων.

6. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία:

- α. Είναι μια μορφή αιμοσφαιρινοπάθειας
- β. Είναι μια μορφή β-θαλασσαιμίας
- γ. Ισχύει και το α και το β
- δ. Οφείλεται σε ελαττωμένη συγκέντρωση των αλυσίδων β.

7. Ένα άτομο με καρυότυπο 44+XXYY:

- α. Πάσχει από σύνδρομο Klinefelter
- β. Έχει όλα του τα γονίδια σε δύο τουλάχιστον αντίγραφα
- γ. Επειδή είναι αγόρι, από τον φαινότυπο του για τα φυλοσύνδετα και τα ολανδρικά γονίδια μπορούμε να συνάγουμε τους αντίστοιχους γονότυπους του.
- δ. Έχει τετρασωμία.

8. Από φυσιολογικούς καρυοτυπικούς γονείς, είναι δυνατόν, αν και εξαιρετικώς σπάνιο, να προκύψει:

- α. Ζυγωτό μη ανευπλοειδές με 72 χρωμοσώματα
- β. Ζυγωτό με 44+XXXXXXYYYY
- γ. Ζυγωτό με 184 χρωμοσώματα
- δ. Κανένα από τα παραπάνω

9. Μετά από την ανάλυση καρυοτύπου ενός ζευγαριού, αυτό γνωρίζει ότι δεν μπορεί να αποκτήσει ούτε φυσιολογικά αγόρια, ούτε φυσιολογικά κορίτσια ως προς το πλήθος των χρωμοσωμάτων τους.

- α. η μητέρα φέρει αναστροφή σε ένα από τα δύο φυλετικά της χρωμοσώματα
- β. ο πατέρας φέρει έλλειψη στο χρωμόσωμα Y των ολανδρικών γονιδίων του
- γ. η μητέρα φέρει διπλασιασμό στα φυλετικά της χρωμοσώματα
- δ. ο πατέρας φέρει μετατόπιση ολόκληρου του Y φυλετικού χρωμοσώματος πάνω στο X φυλετικό του χρωμόσωμα.

ΘΕΜΑ Β: Να απαντήσετε στις επόμενες ερωτήσεις:

1. Στον άνθρωπο η HbA (αιμοσφαιρίνη Α) αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά δύο όμοιες. Δύο α αλυσίδες και δύο β αλυσίδες. Η φυσιολογική αλυσίδα β φέρει στο 6^ο αμινοξύ της, το αμινοξύ Glu (γλουταμινικό οξύ). Η παθολογική αιμοσφαιρίνη HbS που προκαλεί την δρεπανοκυτταρική αναιμία, φέρει αλυσίδες β⁵ στη θέση των φυσιολογικών β. Οι αλυσίδες β⁵ φέρουν στην έκτη θέση το αμινοξύ Val (βαλίνη) αντί του Glu.

Ασκήσεις για λύση: Μεταλλάξεις (6B)

Η αιμοσφαιρίνη HbC, αποτελείται από 2α και 2 β^C αλυσίδες. Η αλυσίδα β^C διαφέρει από την φυσιολογική μόνο στο 6^ο αμινοξύ όπου η β^C φέρει το αμινοξύ Lys (λυσίνη), αντί για το γλουταμινικό οξύ.

α. Οι αιμοσφαιρίνες HbA, HbS και HbC μέχρι ποιας τελικής διαμόρφωσης φτάνουν;

β. Ποια αιμοσφαιρινοπάθεια θα περιμένατε να είναι περισσότερο σοβαρή, η HbC ή η HbS;

Αιτιολογήστε την απάντησή σας.

Δίνεται ο πίνακας των αμινοξέων με τις ομάδες -R του κάθε διαφορετικού αμινοξέος.

Σημείωση: Δίνεται ο πίνακας με τις R ομάδες των αμινοξέων.

2. Όσο αυξάνει το υψόμετρο τόσο μειώνεται το O₂ της ατμόσφαιρας. Για ποιο λόγο, δύο άτομα του ίδιου ύψους και βάρους, που το ένα ζει σε ένα ορεινό χωριό στις Άλπεις και το άλλο στη Σύρο, παρουσιάζουν διαφορές στο μέγεθος του θώρακα τους αφού έχουν τις ίδιες ανάγκες σε O₂;
3. Μια γυναίκα κυοφορεί ένα έμβρυο. Στον καρυότυπο που πραγματοποιήθηκε διαπιστώθηκε ότι διαθέτει 45 χρωμοσώματα καθώς απουσίαζε ένα φυλετικό χρωμόσωμα και διέθετε μόνο ένα X φυλετικό, ενώ εμφανίζει και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά συνδρόμου Down.
 - α. Τι είδους μεταλλάξεις φέρει το έμβρυο;
 - β. Ποιος από τους δυο γονείς μπορεί να ευθύνεται για το σύνδρομο τις μονοσωμίας; Με ποιο τρόπο μπορεί να προέκυψε ο μεταλλαγμένος γαμέτης;
 - γ. Το έμβρυο εμφανίζει μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρινών. Δώστε μια πιθανή εξήγηση για την εμφάνιση του φαινομένου Down και των μειωμένων επιπέδων των αιμοσφαιρινών στο έμβρυο.
4. Ποιες μεταλλάξεις χαρακτηρίζονται ως διπλασιασμός; Αναφέρετε τρία παραδείγματα γονιδίων που ο διπλασιασμός αποτέλεσε στην μια περίπτωση θετικής μετάλλαξης και στις άλλες περιπτώσεις αρνητική μετάλλαξη.
5. Συγκρίνετε τους μηχανισμούς προστασίας από τις μεταλλάξεις μεταξύ των προκαρυωτικών και των ευκαρυωτικών κυττάρων.
6. Με ποιο τρόπο διαγνώσκουμε την PKU προγεννητικά και μεταγεννητικά;
7. Ποιοι είναι οι διαγνωστικοί δείκτες για την β-θαλασσαιμία;
8. Σε ένα κυτταρολογικό εργαστήριο εξετάζονται τα δείγματα αίματος 4 ατόμων:
 - α. Καρυότυπος 44+XXY
 - β. Καρυότυπος 46 χρωμοσωμάτων με έλλειψη τμήματος χρωμοσώματος από το 5^ο ζεύγος ομολόγων, στο ένα από τα δύο χρωμοσώματα του ζεύγους
 - γ. Καρυότυπος 46 χρωμοσωμάτων με το χρωμόσωμα 4 να φέρει ενωμένο μαζί του ένα σχεδόν ολόκληρο χρωμόσωμα 21
 - δ. Καρυότυπος 44+XO

Ασκήσεις για λύση: Μεταλλάξεις (6B)

Να αναφέρετε από ποιο σύνδρομο νοσεί κάθε ένα από τα 4 άτομα των οποίων εξετάζεται ο καρυότυπος.

ΘΕΜΑ Γ: Να απαντήσετε στις επόμενες ερωτήσεις:

1. Δίνεται η παρακάτω μεταλλαγμένη αλληλουχία της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου β, των αλυσίδων β των αιμοσφαιρινών μας (αλληλόμορφο **Const. Christine**). Στην αλληλουχία των 95 νουκλεοτιδίων που δίνεται δεν εμφανίζεται κωδικόνιο λήξης, ούτε κάποιο εσώνιο.

^{5'}GGAGACCAATAGAAACTGGGCATGTGGAGACAGAGAAGACTGTTGGG...95ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ...ATGTTT AGTGATGGCCTGGCTGATCACCTGGA _{3'}

- α. Σύμφωνα με τον γενετικό κώδικα, ποιο κωδικόνιο και ποιο αμινοξύ βρίσκεται και κωδικοποιείται αντιστοίχως, ακριβώς μπροστά από τα 95 νουκλεοτίδια;
 - β. Προσδιορίστε την θέση του υποκινητή του μεταλλαγμένου γονιδίου β και γράψτε στο τετράδιο σας τις αλληλουχίες του γονιδίου που είναι εξωνικές, αλλά δεν συνδέεται μαζί τους το ριβόσωμα.
 - γ. Αυτό το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, φέρει μια σημειακή μετάλλαξη αντικατάστασης βάσης, σε σχέση με το αλληλόμορφο β^s. Ποια είναι αυτή η αλλαγή; Ποιο αμινοξύ κωδικοποιείται;
 - δ. Προσδιορίστε το αμινοξύ που κωδικοποιείται από το κωδικόνιο που ακολουθεί την αλληλουχία των 95 νουκλεοτιδίων.
2.
 - α. Σε ένα άτομο ελήφθησαν δείγματα μυϊκού ιστού και πραγματοποιήθηκε καρυότυπος. Τα αποτελέσματα έδειξαν τρεις διαφορετικούς καρυοτύπους, σε τρία διαφορετικά κύτταρα του.
α. XO+44 β. XY+44 γ. XYYY+44.
Εξηγήστε πως είναι δυνατόν να υπάρξει τέτοιο άτομο.
 - β. Σε ένα άτομο με γονότυπο β^sβ^s, επιχειρήθηκε η ένθεση, με την βοήθεια κατάλληλου ιού φορέα, του φυσιολογικού γονιδίου β, στο γονιδίωμα των αιμοποιητικών κυττάρων του. Ποιος θα είναι ο φαινότυπος του ατόμου αυτού, ως προς την δρεπανοκυτταρική αναιμία, μετά την ένθεση του φυσιολογικού γονιδίου β, στο γονιδίωμα των αιμοποιητικών κυττάρων του;
Αιτιολογήστε την απάντησή σας.
 3. Σε μια περιοχή της Αφρικής για θρησκευτικούς λόγους απαγορεύεται η κατανάλωση ζωικών προϊόντων. Η διατροφή των ανθρώπων αυτών σε αμινοξύ Τυροσίνη είναι πολύ φτωχή, όχι όμως και στο αμινοξύ Φαινυλαλανίνη.
Εξηγήστε την φαινοτυπική αναλογία 9:4:3 που παρατηρείται από την διασταύρωση υγιών, πλήρως ετερόζυγων γονέων, ως προς τις μεταβολικές ασθένειες της φαινυλκετονουρίας και του αλφισμού.
 4. Εξηγήστε πως είναι δυνατόν, από δύο υγιείς φαινοτυπικώς γονείς, να προκύψει παιδί με σύνδρομο “ κλάμα της γάτας” και σύνδρομο Down.

Ασκήσεις για λύση: Μεταλλάξεις (6B)

5. Έστω ότι $a - b - c - d - e - f - g - h - i$ αποτελεί την κανονική σειρά εννέα συνδεδεμένων γονιδίων που εδράζονται στο ίδιο χρωμόσωμα.

Σε έναν πληθυσμό παρουσιάζονται οι παρακάτω χρωμοσωμικές δομές:

1. abcdgfehi
2. abcd fghi
3. afedcbghi
4. abcdeffghi

Να αναφερθεί σε καθεμία από τις παραπάνω περιπτώσεις, η δομική χρωμοσωμική αλλαγή που συνέβη ώστε να προκύψουν οι χρωμοσωμικές δομές 1 έως 4 από την αρχική abcdefghi.

6. Έχει γεννηθεί άτομο με καρυότυπο 44+XXXY. Εξηγήστε τον τρόπο με τον οποίο προέκυψε το άτομο αυτό. Δεν απαιτείται η γραφική αναπαράσταση της μειωτικής διαίρεσης των γονέων.

ΘΕΜΑ Δ: Να απαντήσετε στις επόμενες ερωτήσεις:

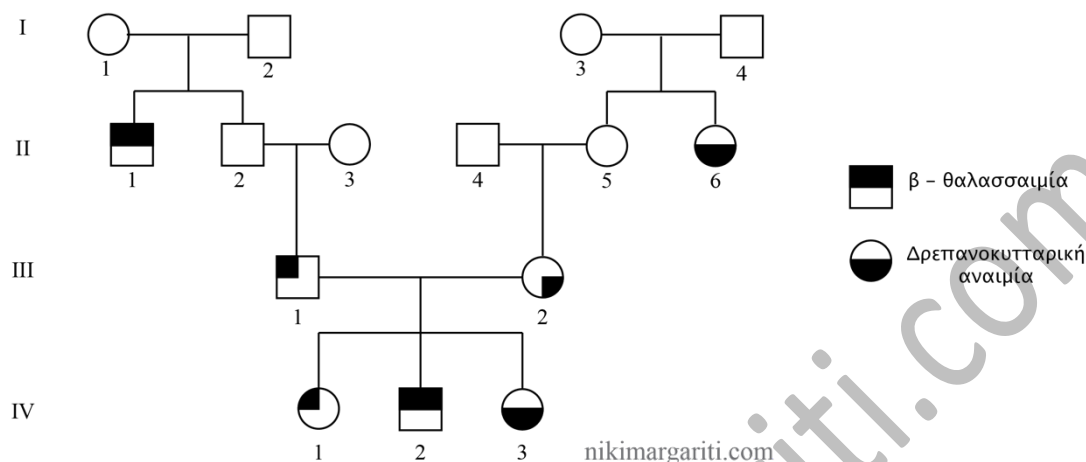
1. Έχει αποδειχθεί ότι ο ευκαρυωτικός κυτταρικός κύκλος ελέγχεται από εσωτερικά και εξωτερικά του κυττάρου σήματα. Εσωτερικός έλεγχος επιτυγχάνεται χάρη στις πρωτεΐνες που ονομάζονται κυκλοεξαρτώμενες κινάσες (Cdk's) των οποίων η δράση ρυθμίζεται από την σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες κυκλίνες. Εξωτερικά σήματα είναι διάφοροι αυξητικοί παράγοντες π.χ η πρωτεΐνη ερυθροποιητίνη.

Στα κύτταρά μας υπάρχει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται RB (Ρετινοβλάστωμα) η οποία όταν είναι ενεργή σταματάει τον κυτταρικό κύκλο πριν την αντιγραφή, στη φάση G_1 . Η πρωτεΐνη RB στα υγιή κύτταρα, φωσφορυλιώνεται, δηλαδή αποκτά μια φωσφορική ομάδα με τη δράση της κυκλινεξεαρτώμενης κινάσης που έχει συνδεθεί με την κυκλίνη της. Η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης RB (RB-P) την απενεργοποιεί και επιτρέπει στο κύτταρο να περνάει στη φάση S.

Στα άτομα που εμφανίζεται ρετινοβλάστωμα (καρκίνος του αμφιβληστροειδούς των οφθαλμών) μπορείτε να εξηγήσετε τι συμβαίνει και τα κύτταρα γίνονται καρκινικά, δηλαδή πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα;

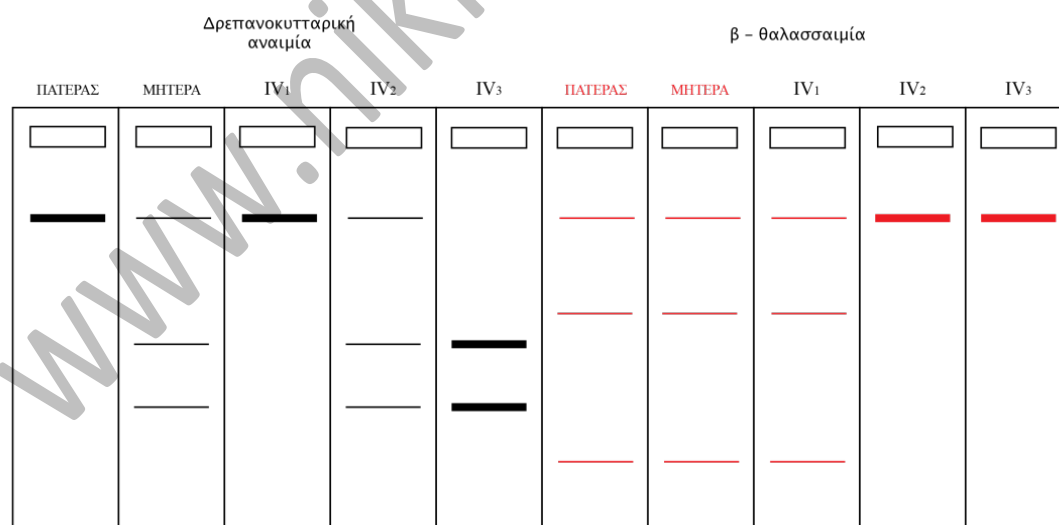
Ασκήσεις για λύση: Μεταλλάξεις (6B)

2. Δίνεται το παρακάτω γενεαλογικό δένδρο:



Το ζευγάρι III₁ x III₂ απέκτησε τρία παιδιά, τα οποία: Το πρώτο εμφανίζει ελαφριάς μορφής αναιμία, το δεύτερο παιδί βαριά μορφή β-θαλασσαιμία και μικρό ποσοστό δρεπανοκυττάρων κατά τη δοκιμασία δρεπάνωσης, ενώ εμφανίζει και υψηλή συγκέντρωση HbF και τέλος το τρίτο παιδί εμφάνισε στους πρώτους μήνες της ζωής του πολύ βαριά μορφή αναιμία, ενώ στις κυτταρολογικές εξετάσεις εμφανίστηκαν πολύ υψηλού επιπέδου ποσοστά δρεπανοκυττάρων.

Έγιναν μοριακές εξετάσεις τόσο για την β-θαλασσαιμία όσο και για την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Τα αποτελέσματα φαίνονται στα παρακάτω πηκτώματα αгарόζης.



Η απόσταση της θέσης περιορισμού NhdI από την θέση περιορισμού MstII, είναι 20 ζεύγη βάσεων το οποίο δεν αποδίδεται στο σχήμα.

Ασκήσεις για λύση: Μεταλλάξεις (6B)

Οι μοριακές εξετάσεις έγιναν για το γονίδιο της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Χρησιμοποιήθηκε η περιοριστική ενδονουκλεάση *MstII*, η οποία κόβει το παθολογικό αλληλόμορφο.

Για την β θαλασσαιμία χρησιμοποιήθηκε η περιοριστική ενδονουκλεάση *NhdI*, η οποία πέπτει το φυσιολογικό αλληλόμορφο εντός της 5' αμετάφραστης περιοχής του γονιδίου και αφήνει ανέπαφο το παθολογικό αλληλόμορφο. Η επιλογή της *NhdI*, έγινε δεδομένου ότι το άτομο II₁ έπασχε από πολύ βαριά μορφή β-θαλασσαιμίας και είχαν ελεγχθεί σε προγενέστερο μοριακό έλεγχο, τα υπεύθυνα γονίδια του. Κανένα άτομο της γενεαλογίας δεν εμφάνισε α-θαλασσαιμία και όλα είχαν φυσιολογικό καρυότυπο.

- α. Με βάση τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου προσδιορίστε τους γονότυπους των ατόμων του δένδρου που ελέγχθηκαν με μοριακές εξετάσεις ως προς την HbA.
 - β. Προσδιορίστε την πιθανότητα εμφάνισης που είχε το άτομο IV₂.
 - γ. Εξηγήστε πως μπορεί να προέκυψε το άτομο IV₃, τι είδους μεταλλάξεις συνέβησαν.
 - δ. Προσδιορίστε τον γονότυπο των ατόμων III₁ και III₂ ως προς τα γονίδια των αιμοσφαιρίνων HbA₂, HbF. Γνωρίζετε ότι το άτομο IV₁ εμφανίζει ελαφριά μορφή αναιμίας, παρόλο που είναι ετερόζυγο, επειδή σε περαιτέρω βιοχημικές αναλύσεις διαπιστώθηκε ότι δεν ανιχνεύεται HbA₂.
 - ε. Ποιο θα είναι το πρότυπο των ζωνών του γονιδίου β^s στο πήκτωμα αγαρόζης, όταν αυτό πέπτει ταυτοχρόνως με τις περιοριστικές ενδονουκλεάσες *MstII* και *NhdI*;
 - στ. Γνωρίζουμε ότι τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν διαθέτουν πυρήνα, διαθέτουν όμως ριβοσώματα. Είναι τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια ζωντανά κύτταρα;
3. Παρακάτω δίνεται τμήμα του 1ου εξωνίου του γονιδίου για τη β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης HbA. Κάθε τμήμα προέρχεται από διαφορετικό αλληλόμορφο.

Γονίδιο βi AGGCTTATGGTGCACCTTACGCCAGAGGAG TCCGAATTACCACGTGGAATGCGGTCTCCTC	Γονίδιο βii AGGCTTATGGTGCACCTTACGCCAGTGGAG TCCGAATACCACGTGGAATGCGGTACCTC
Γονίδιο βiii AGGCTTATGGTGCACCTTACGCCAGTAGGAG TCCGAATACCACGTGGAATGCGGTATCCTC	Γονίδιο βiv AGGCTTATCGGTGCACCTTACGCCAGAGGAG TCCGAATAGCCACGTGGAATGCGGTCTCCTC

- α. Να βρεθεί το είδος της γονιδιακής μετάλλαξης για τα παθολογικά αλληλόμορφα γονίδια.
- β. Ποιο είναι το γονίδιο β^s;

Ασκήσεις για λύση: Μεταλλάξεις (6B)

4. Η πιο κοινή μετάλλαξη, για μια συγκεκριμένη φυλοσύνδετη υπολειπόμενη νόσο, είναι έλλειψη τριών νουκλεοτιδίων που οδηγεί στην αφαίρεση του αμινοξέος Phe από τη θέση 508 της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Έτσι, η πρωτεΐνη που είναι μεταλλαγμένη, αδυνατεί να τοποθετηθεί σωστά στην κυτταρική μεμβράνη. Η συγκεκριμένη ασθένεια εμφανίζει ετερογένεια. Τι σημαίνει ότι μια ασθένεια ότι εμφανίζει ετερογένεια; Ποιο είναι το αίτιο της ετερογένειας;
- Ένα άλλο παθολογικό αλληλόμορφο για τη νόσο αυτή, κωδικοποιεί για ένα μόριο mRNA που μεταφράζεται αλλά περιέχει λιγότερα αμινοξέα από το φυσιολογικό πεπτίδιο. Συγκεκριμένα απουσιάζουν 130 αμινοξέα, μεταξύ του 256 και 386, σε σχέση με το φυσιολογικό πεπτίδιο, ενώ τα υπόλοιπα αμινοξέα είναι φυσιολογικά. Τι είδους μετάλλαξη μπορεί να έχει υποστεί το γονίδιο, αν γνωρίζουμε ότι αυτή, αφορά μέχρι 2 συνεχόμενα ζεύγη βάσεων;