

ΘΕΜΑ 4

16. Οι οργανισμοί που αναπαράγονται αμφιγονικά μπορούν και διατηρούν, από γενιά σε γενιά, σταθερό τον αριθμό των χρωμοσωμάτων του είδους τους με βάση δύο βιολογικές διαδικασίες.

α. Να αναφέρετε τις διαδικασίες αυτές (μονάδες 2) και να εξηγήσετε τον τρόπο με τον οποίο συμμετέχει η κάθε διαδικασία στη διατήρηση σταθερού του αριθμού χρωμοσωμάτων από γενιά σε γενιά (μονάδες 4).

β. Το γαϊδούρι (*Equus africanus*) με διπλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων $2n = 62$ και το άλογο (*Equus ferus*) με $2n = 64$, μολονότι είναι δύο διαφορετικά βιολογικά είδη, μπορούν να αναπαράγονται μεταξύ τους. Ο απόγονος που γεννιέται, το μουλάρι (*Equus mulus*), είναι, συνήθως, στείρο. Να αναφέρετε τον αριθμό χρωμοσωμάτων που θα περιέχουν τα σπερματοζώαρια του γαϊδουριού και τα ζώα του αλόγου αντίστοιχα (μονάδες 2), τον αριθμό χρωμοσωμάτων που θα περιέχουν τα σωματικά κύτταρα του μουλαριού (μονάδες 2). Να αιτιολογήσετε, με βάση τον αριθμό των χρωμοσωμάτων του, γιατί πιστεύετε ότι το μουλάρι είναι, συνήθως, στείρο (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Οι δύο διαδικασίες είναι η μείωση και η γονιμοποίηση. Με τη μείωση κάθε γονέας παράγει τους γαμέτες του, δηλαδή εξειδικευμένα αναπαραγωγικά κύτταρα, που φέρουν το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων από τον κανονικό, είναι δηλαδή απλοειδή. Με τη γονιμοποίηση, ο αρσενικός γαμέτης και ο θηλυκός γαμέτης συνενώνονται σε ένα νέο κύτταρο, το ζυγωτό, από το οποίο, με συνεχείς μιτωτικές διαιρέσεις, προκύπτει ο νέος οργανισμός. Το κύτταρο αυτό είναι διπλοειδές και, κατ' επέκταση διπλοειδής θα είναι και ο νέος οργανισμός, αφού η συνένωση των απλοειδών γαμετών επαναφέρει τον αριθμό χρωμοσωμάτων στο κανονικό.

β. Τα σπερματοζώαρια του γαϊδουριού θα περιέχουν 31 χρωμοσώματα, ενώ το ζώο του αλόγου θα περιέχει 32 χρωμοσώματα. Στο ζυγωτό, από το οποίο θα προκύψει το μουλάρι, ο κάθε γονέας θα έχει συνεισφέρει τον απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων του, δηλαδή 31 χρωμοσώματα το γαϊδούρι και 32 χρωμοσώματα το άλογο. Επομένως, το ζυγωτό και συνεπώς τα σωματικά κύτταρα του μουλαριού θα περιέχουν 63 χρωμοσώματα, δηλαδή μονός αριθμός χρωμοσωμάτων, με αποτέλεσμα, τις περισσότερες φορές, να μη γίνεται μπορεί να πραγματοποιηθεί σωστά η μείωση.

23. Στο τροπικό χωριό Αραρά, στην καρδιά της Βραζιλίας, οι 600 από τους 800 κατοίκους δεν κυκλοφορούν στους δρόμους κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι αγρότες και οι κτηνοτρόφοι κάτοικοι του χωριού κοιμούνται την ημέρα με σκεπασμένα τα παράθυρα των σπιτιών τους. Αιτία είναι μια σπάνια δερματοπάθεια, η μελαγχρωματική ξηροδερμία (*Xeroderma Pigmentosum*). Άτομα που πάσχουν από αυτήν εμφανίζουν πολύ υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, αλλά και καταρράκτη.

α. Να περιγράψετε την αιτία σε μοριακό επίπεδο της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας (μονάδες 3). Να εξηγήσετε για ποιο λόγο οι άνθρωποι που πάσχουν από αυτή την ασθένεια, όπως οι κάτοικοι του Βραζιλιάνικου χωριού, είναι καταδικασμένοι να έχουν νυκτόβιες δραστηριότητες (μονάδες 3).

β. Να αναφέρετε τους λόγους για τους οποίους ο καρκίνος χαρακτηρίζεται ως μια ιδιαίτερα πολύπλοκη πάθηση (μονάδες 6).

Μονάδες 12

α. Σε μοριακό επίπεδο, η ασθένεια δημιουργείται από ανικανότητα επιδιόρθωσης βλαβών που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία λόγω μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα επιδιορθωτικά ένζυμα.

Βλάβες στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Τα άτομα, για παράδειγμα, που πάσχουν από μελαγχρωματική ξηροδερμία εμφανίζουν πολλαπλάσια συχνότητα καρκίνων του δέρματος, κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται στην ακτινοβολία του ήλιου, σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Γι' αυτό το λόγο οι περισσότεροι κάτοικοι του χωριού είναι αναγκασμένοι να δραστηριοποιούνται τη νύχτα και να κοιμούνται την ημέρα, ώστε να μην εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία.

β. 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: 1) Ο καρκίνος, σε αντίθεση με τις κληρονομικές ασθένειες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, δεν προκαλείται από μία μετάλλαξη, αλλά από τη «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών στα κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών μεταλλαξογόνων παραγόντων, όπως η ακτινοβολία ή χημικές ουσίες και 2) Στη δημιουργία κάθε είδους καρκίνου συμμετέχουν συνήθως τόσο τα ογκογονίδια όσο και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.

24. Για πολλά χρόνια επιστήμονες, γιατροί και ερευνητές, δεν μπορούσαν να βρουν την αιτία έξαρσης της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας στο Βραζιλιάνικο χωριό. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη μελέτη, στα πλαίσια της οποίας ελέγχθηκαν παράγοντες, όπως η έκθεση των κατοίκων σε φυτοφάρμακα, η κατανάλωση πιθανώς μολυσμένου νερού, ακόμη και η ενδεχόμενη διαταραχή του αίματός τους. Τελικά, η λύση του μυστηρίου ήρθε από τους γενετιστές, που απέδειξαν ότι η μελαγχρωματική ξηροδερμία οφείλεται σε μεταλλάξεις που συνέβησαν σε ένα τουλάχιστον από εννέα συγκεκριμένα αυτοσωμικά υπολειπόμενα γονίδια τα οποία εδράζονται σε διαφορετικά ζεύγη ομολόγων χρωμοσωμάτων (A,α/B,β/Γ,γ κ.ο.κ).

α. Να εξηγήσετε το λόγο της υψηλής εμφάνισης της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας στο Βραζιλιάνικο χωριό, με δεδομένο ότι οι κάτοικοι του χωριού, λόγω της απομόνωσης, παντρεύονται μεταξύ τους (μονάδες 6).

β. Υποθέτουμε ότι στο χωριό γίνεται ένας γάμος μεταξύ δύο υγιών ατόμων, από τα οποία ο πατέρας του άνδρα που παντρεύεται είναι ομόζυγος για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο γ και η μητέρα της γυναίκας που παντρεύεται είναι ομόζυγη τόσο για το αλληλόμορφο γ όσο και για το αλληλόμορφο δ. Ο μοριακός έλεγχος στους δύο υποψήφιους γονείς έδειξε ότι αυτοί είναι ομόζυγοι ως προς το επικρατές αλληλόμορφο για τα υπόλοιπα γονίδια που σχετίζονται με την ασθένεια αυτή. Να υπολογίσετε την πιθανότητα εμφάνισης απόγονου με μελαγχρωματική ξηροδερμία (μονάδες 3), δικαιολογώντας την απάντησή σας (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Και τα εννέα γονίδια που σχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου είναι αυτοσωμικά υπολειπόμενα, οπότε εκδηλώνουν τη δράση τους σε ομόζυγη κατάσταση. Για να συμβεί αυτό, θα πρέπει οι γονείς να είναι είτε και οι ίδιοι πάσχοντες, είτε φορείς του ίδιου υπολειπόμενου γονιδίου, π.χ. να έχουν γονότυπο Aα ή Ββ ή Γγ, κλπ., και με τη διασταύρωσή τους να κληροδοτούν στον απόγονο και τα δύο υπολειπόμενα γονίδια ενός τουλάχιστον ζεύγους από τα παραπάνω εννέα γονίδια, που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Η πιθανότητα να βρεθούν τέτοιοι γονείς αυξάνεται πολύ κατά τις αιμομιξίες, όταν δηλαδή δυο συγγενικά άτομα διασταυρώνονται. Έτσι υπάρχει πολλαπλάσια πιθανότητα τα άτομα αυτά να φέρουν το ίδιο υπο-

λειπόμενο γονίδιο που τους έχει κληρονομηθεί από κάποιο κοινό πρόγονο.

β. Ο πατέρας ως προς το γονίδιο γ είναι ετερόζυγος έχοντας κληρονομήσει το υπολειπόμενο αλληλόμορφο από τον ομόζυγο πατέρα του που είχε γονότυπο γγ, ενώ δεν φέρει το αλληλόμορφο δ, έχοντας γονότυπο ΔΔ. Ο πατέρας λοιπόν, έχει γονότυπο ΓγΔΔ. Η μητέρα είναι ετερόζυγη και για τα δύο γονίδια με γονότυπο ΓγΔδ, έχοντας κληρονομήσει τα υπολειπόμενα γονίδια γ και δ από την ομόζυγη μητέρα της που έπασχε και είχε γονότυπο γγδδ. Για το γονίδιο δ, δεν υπάρχει καμία πιθανότητα να βρεθεί ομοζυγωτία στον απόγονο. Ως προς το γονίδιο γ, οι δύο γονείς είναι ετερόζυγοι με γονότυπο Γγ. Τα γονίδια εδράζονται σε διαφορετικά ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων, οπότε για την κληρονομήσή τους ισχύει ο 2^{ος} νόμος του Μέντελ της ανεξάρτητης μεταβίβασης των γονιδίων. Εμφάνιση νόσου στον απόγονο αναμένεται μόνο στις περιπτώσεις που στον απόγονο εμφανιστούν οι γονότυποι γγ, δδ, και γγδδ. Η διασταύρωση των γονέων είναι:

P: ♂ ΓγΔΔ × ♀ ΓγΔδ.
 Γαμέτες: ΓΔ, γΔ / ΓΔ, γΔ, γΔ, γδ

Τυχαία διασταύρωση γαμετών:

| | | | | |
|---|----|------|------|------|
| ♂ | ΓΔ | γΔ | ΓΔ | γΔ |
| ♀ | ΓΔ | ΓγΔΔ | ΓγΔδ | ΓγΔΔ |
| | γΔ | ΓγΔΔ | ΓγΔδ | γγΔΔ |

Από τη διασταύρωση αυτή, υπολογίζεται η συνολική πιθανότητα για εμφάνιση ασθενούς απόγονου, 2/8 (1/4) ή 25%.

38. Η μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία είναι μια ασθένεια που εμφανίζεται κυρίως στη γεωγραφική περιοχή της Μεσογείου και είναι αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής των φυσιολογικών σφαιρινών της αιμοσφαιρίνης, κάτι που ελέγχεται γενετικά με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Από τις δύο βασικές μορφές της ασθένειας (α και β) η β-μεσογειακή αναιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή στη χώρα μας και εμφανίζεται είτε σε ομόζυγη μορφή, με το όνομα β-μεσογειακή αναιμία ή νόσος του Cooley, είτε σε ετερόζυγη μορφή, με το όνομα “στίγμα”. Σε ένα ζευγάρι ο άντρας είναι γνωστό ότι έχει “στίγμα”, ενώ η γυναίκα με πρόσφατες εξετάσεις αίματος αποδείχθηκε απολύτως φυσιολογική ως προς τη σύνθεση των αιμοσφαιρινών της. Το ζευγάρι αυτό αποφασίζει να αποκτήσει παιδιά και ζητά γενετική συμβουλή.

α. Στη συζήτηση που είχε το ζευγάρι με τον γενετικό σύμβουλο αναφέρθηκε ο όρος “πολλαπλά αλληλόμορφα”. Να περιγράψετε τον όρο αυτό στο ζευγάρι και να εξηγήσετε γιατί τα ανέφερε ο γενετικός σύμβουλος (Μονάδες 2). Να αναφέρετε τα αλληλόμορφα που εμφανίζονται στους γονότυπους των δύο γονέων (Μονάδες 4).

β. Να προβλέψετε την πιθανότητα το παραπάνω ζευγάρι να αποκτήσει παιδί που θα φέρει το “στίγμα” της μεσογειακής αναιμίας (Μονάδες 3).

γ. Να αναλύσετε δύο τρόπους με τους οποίους μπορεί οι γονείς να διαπίστωσαν το γονότυπό τους σχετικά με τη β' θαλασσαιμία (Μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Είναι γνωστό ότι στα διπλοειδή κύτταρα υπάρχουν δύο αλληλόμορφα για μία ορισμένη γενετική θέση, ενώ ένα απλοειδές κύτταρο, όπως ένας γαμέτης, έχει μόνο ένα. Εάν στον πληθυσμό υπάρχουν τρία ή περισσότερα αλληλόμορφα για μία γενετική θέση, τότε αυτά ονομάζονται πολλαπλά αλληλόμορφα. Πολλά γονίδια που ευθύνονται για τη δημιουργία ασθενειών έχουν πολλαπλά αλληλόμορφα γονίδια, όπως συμβαίνει στη β-θαλασσαιμία. Έτσι εξηγείται η αναφορά του γενετικού συμβούλου στον όρο “πολλαπλά αλληλόμορφα”. Η β-θαλασσαιμία

χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, δηλαδή προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων. Τα συμπτώματα της ασθένειας διαφέρουν μεταξύ διαφόρων ατόμων και 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) και σχετίζονται με το είδος της μετάλλαξης που τα προκαλεί. Όσον αφορά τα αλληλόμορφα της β- αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης, η γυναίκα έχει 2 φυσιολογικά αλληλόμορφα και ο άντρας ένα μόνο φυσιολογικό αλληλόμορφο.

β. Αν το φυσιολογικό αλληλόμορφο της β αλυσίδας το συμβολίσουμε με B, τότε το παθολογικό θα το συμβολίσουμε με β, δεδομένου του αυτοσωμικού υπολειπόμενου τρόπου κληρονομιάς του. Επομένως οι γονότυποι του ζευγαριού ως προς τα γονίδια των β- αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης θα είναι BB και Bβ. Από την παραπάνω διασταύρωση η πιθανότητα να γεννηθεί παιδί με “στίγμα” είναι 50% ($\frac{1}{2}$).

γ. Το ζευγάρι μπορεί να ταυτοποιήσει την ύπαρξη ή μη μεταλλάξεων στα αλληλόμορφα γονίδια που συμμετέχουν στη σύνθεση των β- αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης με την ανάλυση της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (μοριακή διάγνωση) και με διάφορες βιοχημικές δοκιμασίες. Στην δεύτερη αυτή περίπτωση στα ομόζυγα άτομα παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις αύξηση της HbF, η οποία υποκαθιστά μερικώς τη λειτουργία της HbA, ενώ στα ετερόζυγα άτομα-φορείς παρατηρείται αυξημένη σύνθεση HbA₂, η οποία αποτελεί διαγνωστικό δείκτη.

39. Ο αλφισμός αποτελεί ένα γνωστό μεταβολικό νόσημα. Οι πάσχοντες από αλφισμό έχουν λεπτό δέρμα που παρουσιάζει μεγάλη ευπάθεια στις λοιμώξεις και ελαττωματική όραση. Στις βαρύτερες μορφές του, οι δύο κυριότερες επιπλοκές του αλφισμού είναι η τύφλωση και η εμφάνιση καρκινωμάτων του δέρματος. Δύο υποψήφιοι γονείς, στα πλαίσια γενετικής καθοδήγησης, στην προσπάθεια απόκτησης απογόνου, μαθαίνουν μετά από μια σειρά ειδικών εξετάσεων ότι είναι ετερόζυγοι ως προς ένα γονίδιο που ευθύνεται για το νόσημα αυτό.

α. Να αιτιολογήσετε τη μεγάλη ετερογένεια που, όπως περιγράφηκε παραπάνω, εμφανίζει η ασθένεια του αλφισμού (μονάδες 3).

β. Εάν το ζευγάρι προχωρήσει σε κύηση, να αναφέρετε τις διαδικασίες που θα ακολουθηθούν για να ληφθούν εμβρυϊκά κύτταρα (μονάδες 2) και να εξηγήσετε με ποιο τρόπο θα διαπιστωθεί εάν το έμβρυο φέρει τη συγκεκριμένη πάθηση (μονάδες 2).

γ. Αν υποθέσουμε ότι το ζευγάρι αποκτά έναν φυσιολογικό απόγονο, να βρείτε ποια είναι η πιθανότητα το παιδί αυτό να είναι ετερόζυγο (μονάδες 2) και να δικαιολογήσετε την απάντησή σας (μονάδες 3).

Μονάδες 12

α. Στα άτομα που πάσχουν από αλφισμό υπάρχει έλλειψη της χρωστικής μελανίνης στο δέρμα, στα μαλλιά και στην ίριδα του οφθαλμού. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη ή μείωση της ενεργότητας ενός από τα ένζυμα, που είναι απαραίτητα για το σχηματισμό της χρωστικής μελανίνης. Επειδή, λοιπόν, κάποια άτομα εμφανίζουν παντελή έλλειψη της ενεργότητας του ενζύμου, ενώ άλλα εμφανίζουν μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου, ο αλφισμός εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια.

β. Για να διαπιστωθεί εάν το έμβρυο πάσχει από αλφισμό, θα πρέπει να διενεργηθεί προγεννητικός έλεγχος. Αυτός προϋποθέτει εξέταση εμβρυϊκών κυττάρων από το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η συλλογή των εμβρυϊκών κυττάρων που θα εξεταστούν μπορεί να γίνει με δυο τρόπους: είτε με την αμνιοπαρακέντηση κατά τη 12η-16η εβδομάδα κύησης είτε με τη λήψη χοριακών λαχνών κατά την 9η-12^η εβδομάδα κύησης. Τα εμβρυϊκά κύτταρα που θα συλλεχθούν με οποιοδήποτε από τους παραπάνω τρόπους, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση DNA

προκειμένου να ανιχνευτεί το μεταλλαγμένο γονίδιο, καθώς πρόκειται για ασθένεια που οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη.

γ. Η διασταύρωση των ετερόζυγων γονέων είναι:

P (γονότυποι): ♀ Aa × ♂ Aa

Γαμέτες: A, α A, α

F1 (γονοτυπικές αναλογίες): 1 AA : 2 Aa : 1 αα

F1 (φαινοτυπικές αναλογίες): 3 φυσιολογικά : 1 με αλφισμό

Στην περίπτωση που το ζευγάρι αποκτήσει φυσιολογικό παιδί, η πιθανότητα το παιδί αυτό να είναι ετερόζυγο είναι 2/3. Σε κάθε γέννηση φυσιολογικού απογόνου υπάρχει πιθανότητα 1/3 να είναι φυσιολογικός ομόζυγος με γονότυπο AA και πιθανότητα 2/3 να είναι φυσιολογικός ετερόζυγος με γονότυπο Aa.

48. Το σύστημα φυλοκαθορισμού είναι ένα βιολογικό σύστημα που καθορίζει την ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου σε έναν οργανισμό. Σύμφωνα με το χρωμοσωμικό σύστημα, που ισχύει στον άνθρωπο, συγκεκριμένα χρωμοσώματα οδηγούν στη διαφοροποίηση του φύλου στον οργανισμό.

α. Να ονομάσετε και να συγκρίνετε τα χρωμοσώματα που καθορίζουν το φύλο στον άνθρωπο (μονάδες 2) και να εξηγήσετε το φύλο που θα έχουν τα νεογέννητα με τους ακόλουθους καρυοτύπους: XXY, XYY, XO (μονάδες 3). Να ερμηνεύσετε γιατί άλλα είδη οργανισμών με τους αντίστοιχους καρυοτύπους μπορεί να εμφανίζουν αντίθετο φύλο από τα νεογέννητα του προηγούμενου ερωτήματος (μονάδες 2).

β. Να γράψετε τη χρωμοσωμική σύσταση των φυσιολογικών γαμετών που δημιουργούνται σε έναν άντρα και μια γυναίκα (μονάδες 2) και να εξηγήσετε αν περιέχουν την ίδια ποσότητα πυρηνικού γενετικού υλικού (μονάδες 4).

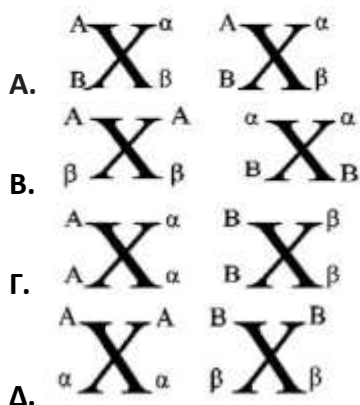
Μονάδες 13

α. Στον άνθρωπο τα φυσιολογικά αρσενικά και θηλυκά άτομα έχουν στον πυρήνα των σωματικών τους κυττάρων 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων. Από τα 23 ζεύγη, τα 22 είναι μορφολογικά ίδια στα αρσενικά και στα θηλυκά άτομα και ονομάζονται αυτοσωμικά χρωμοσώματα. Το 23ο ζεύγος στα θηλυκά άτομα αποτελείται από δύο X χρωμοσώματα, ενώ στα αρσενικά από ένα X και ένα Y χρωμόσωμα. Το Y χρωμόσωμα είναι μικρότερο σε μέγεθος από το X. Τα χρωμοσώματα αυτά ονομάζονται φυλετικά και καθορίζουν το φύλο. Στον άνθρωπο η παρουσία του Y χρωμοσώματος καθορίζει το αρσενικό άτομο. Επομένως το φύλο που θα έχουν τα νεογέννητα με τους καρυοτύπους, XXY και XYY, είναι αρσενικό και με καρυότυπο XO είναι θηλυκό.

Αυτός ο φυλοκαθορισμός ισχύει στον άνθρωπο και σε πολλούς οργανισμούς, αλλά όχι σε όλους τους οργανισμούς, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τον αντίστροφο φυλοκαθορισμό που παρατηρήθηκε.

β. Ο ανθρώπινος γαμέτης περιέχει συνολικά 23 χρωμοσώματα, από τα οποία 22 είναι αυτοσωμικά και 1 είναι φυλετικό. Επομένως, αν πρόκειται για θηλυκό ανθρώπινο γαμέτη θα έχει σύσταση 22 A +X, αν όμως πρόκειται για σπερματοζώαριο μπορεί να έχει σύσταση 22A +X ή 22A+Y. Η διαφορετική σύσταση των γαμετών, ως προς τα φυλετικά χρωμοσώματα, διαφοροποιεί την ποσότητα του πυρηνικού γενετικού υλικού σε αυτούς, γιατί το X χρωμόσωμα είναι μεγαλύτερο του Y.

50. Στα σχήματα που ακολουθούν απεικονίζονται ένα ζεύγος ομολόγων αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων. Ο γονότυπος του ατόμου είναι AaBb. Δίνεται ότι οι διαφορετικές γενετικές θέσεις των γονιδίων (A,α και B,β) βρίσκονται πάνω στο ίδιο χρωμόσωμα.



- α. Να εξηγήσετε (χωρίς να ληφθεί υπόψη πιθανός επιχιασμός) ποιο ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων αναπαριστά σωστά τον τρόπο με τον οποίο τα γονίδια βρίσκονται πάνω στα χρωμοσώματα (μονάδες 4).
- β. Να αναφέρετε ποιο είναι το λάθος στα άλλα ζεύγη ομόλογων χρωμοσωμάτων (μονάδες 6).
- γ. Να αιτιολογήσετε ποιους διαφορετικούς γαμέτες μπορεί να δώσει αυτό το άτομο (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Ως γονότυπος αναφέρεται το σύνολο των αλληλόμορφων γονιδίων ενός οργανισμού και ως αλληλόμορφα ορίζονται τα γονίδια που ελέγχουν τις διαφορετικές μορφές του ίδιου χαρακτήρα και βρίσκονται στην ίδια θέση (γενετικό τόπο) στα ομόλογα χρωμοσώματα. Τα σχήματα αναφέρονται σε ένα άτομο ετερόζυγο για δυο χαρακτήρες: γονότυπος Aα για τον A χαρακτήρα και Bβ για το B χαρακτήρα. Τα γονίδια A και α είναι μεταξύ τους αλληλόμορφα και θα βρίσκονται στην ίδια γενετική θέση των ομολόγων χρωμοσωμάτων και το ίδιο θα ισχύει και για τα γονίδια B και β, τα οποία όμως θα εντοπίζονται σε διαφορετική θέση από τα A,α. Παρατηρείται ότι τα χρωμοσώματα είναι διπλασιασμένα και αποτελούνται από δύο, το καθένα, αδελφές χρωματίδες. Οι αδελφές χρωματίδες έχουν προέλθει από την αντιγραφή του DNA και είναι όμοιες μεταξύ τους (δε λαμβάνεται υπόψη ο επιχιασμός). Σύμφωνα με τα παραπάνω το σωστό ζεύγος χρωμοσωμάτων απεικονίζεται στο Β.

β. Στο σχήμα Α, στις αδελφές χρωματίδες εντοπίζονται διαφορετικά γονίδια A/α και B/β. Στο σχήμα Γ, στο ίδιο χρωμόσωμα εντοπίζονται τα αλληλόμορφα του ενός χαρακτήρα (A/α), ενώ στο ομόλογο, στις ίδιες γενετικές θέσεις εντοπίζονται τα αλληλόμορφα του διαφορετικού χαρακτήρα (B/β). Επίσης οι αδελφές χρωματίδες φέρουν διαφορετικά γονίδια. Στο σχήμα Δ, παρατηρείται το ίδιο λάθος με το Γ, με τη διαφορά ότι οι αδελφές χρωματίδες φέρουν τα ίδια γονίδια.

γ. Κατά τη μείωση I, διαχωρίζονται τα ομόλογα χρωμοσώματα $\begin{matrix} A & X & A \\ \beta & X & \beta \end{matrix}$ και $\begin{matrix} \alpha & X & \alpha \\ B & X & B \end{matrix}$. Κατά τη μείωση II, διαχωρίζονται οι αδελφές χρωματίδες και προκύπτουν οι γαμέτες με γονιδιακή σύσταση: Aβ και αB.

52. Τα γονίδια β και γ των αντίστοιχων αλυσίδων των αιμοσφαιρινών του ανθρώπου είναι αυτοσωμικά και βρίσκονται σε κοντινές γενετικές θέσεις στο ίδιο ζεύγος ομολόγων χρωμοσωμάτων. Ένας άνδρας και μία γυναίκα, ετερόζυγοι και για τα δυο γονίδια, έχουν ιστορικό πολλών αποβολών. Απευθύνονται σε γενετιστή, προκειμένου να διερευνηθεί η αιτιολογία του ιατρικού ιστορικού τους.

α. Να ονομάσετε τις αιμοσφαιρίνες που εντοπίζονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια ενός ενήλικου ατόμου και να περιγράψετε τη σύστασή τους (μονάδες 7).

β. Να αναφέρετε όλους τους πιθανούς γονότυπους που μπορεί να έχει, για τις δύο γενετικές θέσεις, το ζευγάρι (μονάδες 4) και να εξηγήσετε σε ποιους από αυτούς θα καταλήξει ο γενετιστής προκειμένου να εξηγήσει τις πολλαπλές αποβολές του ζευγαριού (μονάδες 2).

Μονάδες 13

α. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου περιέχουν κυρίως μια πρωτεΐνη, την αιμοσφαιρίνη. Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης έχει σφαιρικό σχήμα στο χώρο και αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά δύο όμοιες, καθεμιά από τις οποίες συνδέεται με μία ομάδα αίμης. Οι αιμοσφαιρίνες του ενήλικου ατόμου διαφέρουν από τις αντίστοιχες του εμβρύου. Η κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την εμβρυϊκή ηλικία είναι η αιμοσφαιρίνη F (HbF) με σύσταση $\alpha_2\gamma_2$ δηλαδή αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και από δύο γ . Κατά την ενήλικη ζωή, η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι η HbA με σύσταση $\alpha_2\beta_2$, ενώ ανιχνεύονται και μικρές ποσότητες μιας άλλης αιμοσφαιρίνης, της HbA₂, με σύσταση $\alpha_2\delta_2$. Τα ενήλικα άτομα επίσης συνθέτουν πολύ μικρή ποσότητα (λιγότερο από 1 %) της HbF.

β. Β: φυσιολογικό γονίδιο για την β-αλυσίδα,

β: παθολογικό γονίδιο β-θαλασσαιμίας.

Γ: φυσιολογικό γονίδιο για την γ-αλυσίδα,

γ: παθολογικό γονίδιο.

Πιθανοί γονότυποι γονέων: ΒΓ/βγ ή Βγ/βΓ.

Εφόσον και οι δύο γονείς είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου γ, υπάρχει πιθανότητα το κύημα να έχει γονότυπο γγ και να μην είναι βιώσιμο, καθώς δεν μπορεί να συνθέσει την κύρια εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη HbF, γεγονός που εξηγεί το ιστορικό των πολλαπλών αποβολών του ζευγαριού.

57. Η νόσος του Huntington ήταν η πρώτη νόσος που χαρτογραφήθηκε. Πρόκειται για μια χρόνια νευροεκφυλιστική ασθένεια του εγκεφάλου, η οποία οδηγεί στο θάνατο σε προχωρημένη ηλικία. Η νόσος τυπικά ξεκινάει μεταξύ των ηλικιών 30 και 50 ετών, αλλά μπορεί να αρχίσει και σε νεότερη ηλικία. Το πιο συχνό σύμπτωμα της νόσου είναι κινήσεις που ο ασθενής δεν μπορεί να ελέγξει. Αυτές αποκαλούνται συνολικά χορεία. Η χορεία προκαλεί κινήσεις που μοιάζουν με χορό. Η νόσος του Huntington προκαλείται από επέκταση τμήματος του γονιδίου Huntington (HTT), το οποίο βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 4 (4p16.3). Συγκεκριμένα, η αλληλουχία CAG επαναλαμβάνεται πολλές φορές. Αυτή η επέκταση προκαλεί αυξημένη απώλεια νευρικών κυττάρων. Η νόσος του Huntington είναι κληρονομική. Γονείς που πάσχουν από τη νόσο μπορούν να γεννήσουν υγιή παιδιά, αγόρια και κορίτσια σε ίση αναλογία.

α. Να εξηγήσετε με βάση τις παραπάνω πληροφορίες τον τρόπο κληρονομικότητας της νόσου (μονάδες 3) και να ορίσετε την έννοια της χαρτογράφησης (μονάδες 3).

β. Η Μαρία είναι απόλυτα υγιής και στην οικογένειά της δεν υπάρχει κανένα άτομο που να απεβίωσε από τη νόσο Huntington. Παντρεύτηκε το Γιώργο, του οποίου ο πατέρας και ο παππούς απεβίωσαν από τη νόσο Huntington σε μέση ηλικία, ενώ η μητέρα του βρίσκεται στην τρίτη ηλικία, και είναι απόλυτα υγιής. Ο Γιώργος πραγματοποίησε μοριακή ανάλυση και βρέθηκε θετικός στην τρινουκλεοτιδική επανάληψη CAG. Να υπολογίσετε την πιθανότητα ο απόγονος του Γιώργου και της Μαρίας να είναι υγιής (μονάδες 6).

Μονάδες 12

α. Το γεγονός ότι γεννιούνται με τη νόσο αγόρια και κορίτσια σε ίση αναλογία σημαίνει ότι δεν εξαρτάται ο τρόπος κληρονομής της νόσου από το φύλο. Επομένως, κληρονομείται με αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας και όχι φυλοσύνδετο. Επιπλέον, εφόσον γονείς που πάσχουν γεννούν υγιή παιδιά, σημαίνει ότι η νόσος Huntington κληρονομείται με επικρατή τύπο κληρο-

νομικότητας. Χαρτογράφηση είναι ο εντοπισμός της θέσης των γονιδίων και άλλων ρυθμιστικών ή μη αλληλουχιών στα χρωμοσώματα.

β. Έστω A το παθολογικό αλληλόμορφο και α το φυσιολογικό. Το γεγονός ότι η Μαρία είναι απόλυτα υγιής σημαίνει ότι έχει γονότυπο αα. Εφόσον ο παππούς και ο πατέρας του Γιώργου απεβίωσαν από τη νόσο, σημαίνει ότι έφεραν ένα παθολογικό αλληλόμορφο A τουλάχιστον. Η θετική μοριακή εξέταση του Γιώργου έδειξε ότι φέρει το παθολογικό αλληλόμορφο A. Επίσης, η μητέρα του Γιώργου είναι απόλυτα υγιής, δηλαδή έχει γονότυπο αα.

Επομένως, ο Γιώργος έχει γονότυπο Αα. Επομένως, η διασταύρωση του Γιώργου και της Μαρίας είναι:

| | |
|----------------|-------------|
| P (γονότυποι): | ♂ Αα x αα ♀ |
| Γαμέτες : | ♀ Α, α / α♀ |
| F1: | 1 Αα : 1 αα |

Άρα, η πιθανότητα να είναι υγιής ο απόγονος του Γιώργου και της Μαρίας είναι 1/2.

64. Σήμερα γνωρίζουμε ότι στη δρεπανοκυτταρική αναιμία, υπάρχει γονιδιακή αντικατάσταση βάσης στο 7ο κωδικόνιο του φυσιολογικού γονιδίου της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης HbA των ενηλίκων, η οποία οδηγεί σε αλλαγή αμινοξέος στην 6η θέση της παραγόμενης πεπτιδικής β αλυσίδας. Παρακάτω δίνεται τμήμα από το πρώτο εξώνιο του γονιδίου που κωδικοποιεί τη β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης HbA δύο διαφορετικών αλληλομόρφων, του β1 και β2 (το ένα είναι φυσιολογικό και το άλλο μεταλλαγμένο και υπεύθυνο για δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Αλληλόμορφο γονίδιο β1

```
AAAAAAAAATGGTGCACCTTACGCCAGAGGAG  
TTTTTTTACCACGTGGAATGCGGTCTCCTC
```

Αλληλόμορφο γονίδιο β2

```
AAAAAAAAATGGTGCACCTTACGCCAGTGGAG  
TTTTTTTACCACGTGGAATGCGGTACCTC
```

α. Ποιο από τα δύο αλληλόμορφα γονίδια πιστεύετε ότι είναι το φυσιολογικό και ποιο το μεταλλαγμένο (μονάδες 2); Να δικαιολογήσετε την απάντησή σας (μονάδες 4).

β. Ένα άτομο πάσχει από σύνδρομο Klinefelter και ταυτόχρονα εμφανίζει δρεπανοκυτταρική αναιμία και μερική αχρωματοψία στο πράσινο και κόκκινο χρώμα. Να προσδιορίσετε, αιτιολογώντας την απάντησή σας, τον αριθμό των φυσιολογικών και των μεταλλαγμένων αλληλομόρφων γονιδίων που φέρει το άτομο αυτό σε κάθε σωματικό του κύτταρο, κατά την πρόφαση της μίτωσης, ως προς τις δύο ασθένειες που αναφέρονται (μονάδες 7).

Μονάδες 13

α. Το αλληλόμορφο γονίδιο β1 είναι το φυσιολογικό ενώ το αλληλόμορφο γονίδιο β2 είναι το μεταλλαγμένο. Στο αλληλόμορφο β1 το 7ο κωδικόνιο, στην κωδική αλυσίδα είναι GAG, ενώ στο αλληλόμορφο β2 το 7ο κωδικόνιο, στην κωδική αλυσίδα είναι GTG.

Αλληλόμορφο γονίδιο β1

AAAAAAATG GTGCACCTTACGCCAGAGGAG
TTTTTTTACCACGTGGAATGCGGTCTCCTC

Αλληλόμορφο γονίδιο β2

AAAAAAATG GTGCACCTTACGCCAGTGAG
TTTTTTTACCACGTGGAATGCGGTACCTC

β. Το άτομο που πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία έχει γονότυπο $b^s b^s$, όπου b^s το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο για δρεπανοκυτταρική αναιμία. Συνεπώς, ο αριθμός των μεταλλαγμένων αλληλομόρφων γονιδίων b^s ($\beta 2$) για την δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι 2 στα σωματικά κύτταρά του στην αρχή της μεσόφασης, ενώ δεν έχει κανένα φυσιολογικό B αλληλόμορφο ($\beta 1$). Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα, τα ΧΧΥ, αντί του φυσιολογικού ζεύγους ΧΥ. Άρα, ως προς μερική αχρωματοψία στο πράσινο και κόκκινο χρώμα έχει γονότυπο $X^{\delta} X^{\delta} Y$ όπου X^{δ} το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο για μερική αχρωματοψία, το οποίο είναι φυλοσύνδετο. Άρα στην αρχή της πρόφασης της μίτωσης, που έχει ήδη πραγματοποιηθεί η αντιγραφή του γενετικού υλικού, το άτομο θα έχει 4 μεταλλαγμένα αλληλόμορφα b^s ($\beta 2$) και 4 αλληλόμορφα X^{δ} , ενώ δεν διαθέτει κανένα φυσιολογικό αλληλόμορφο $\beta 1$ ή X^A .

65. Η τρισωμία 13, γνωστή και ως σύνδρομο "Patau", είναι μια αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία που προκαλείται από την παρουσία ενός τρίτου αντιγράφου του χρωμοσώματος 13. Το επιπλέον γενετικό υλικό διαταράσσει την ομαλή ανάπτυξη του ατόμου. Τα άτομα με σύνδρομο "Patau" εμφανίζουν σοβαρή διανοητική καθυστέρηση και καρδιακές ανωμαλίες. Έστω ότι στο χρωμόσωμα 13 υπάρχει μία γενετική θέση στην οποία εδράζονται τα αλληλόμορφα γονίδια Γ / γ που ελέγχουν ένα συγκεκριμένο γνώρισμα.

α. Να περιγράψετε έναν μηχανισμό με τον οποίο μπορεί να προκύψει ένα άτομο με σύνδρομο "Patau" (μονάδες 6).

β. Ένα ζευγάρι απευθύνεται σε γενετιστή για προγεννητικό έλεγχο και τα ευρήματα μιας εξέτασης υποδεικνύουν ότι το έμβρυο πάσχει από το προαναφερόμενο σύνδρομο. Να εξηγήσετε με ποιους τρόπους διέγνωσε ο γενετιστής την πάθηση του εμβρύου (μονάδες 2) και να περιγράψετε τους πιθανούς γονότυπους που θα έχει το έμβρυο σε σχέση με τα αλληλόμορφα Γ / γ (μονάδες 4).

Μονάδες 12

α. Ένα άτομο με τρισωμία 13 μπορεί να προκύψει με μη διαχωρισμό είτε των ομολόγων χρωμοσωμάτων του 13ου ζεύγους κατά τη μείωση I, είτε με μη αποχωρισμό των αδελφών χρωματίδων ενός διπλασιασμένου 13ου χρωμοσώματος κατά τη μείωση II. Αυτός ο μη διαχωρισμός μπορεί να έχει συμβεί είτε σε θηλυκό είτε σε αρσενικό άωρο γεννητικό κύτταρο που πραγματοποιεί μείωση. Έτσι, αν ενωθεί ο γαμέτης με την αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία με έναν φυσιολογικό γαμέτη θα προκύψει ζυγωτό με τρισωμία 13.

β. Ο γενετιστής πραγματοποίησε προγεννητικό έλεγχο με καρυότυπο σε εμβρυϊκά κύτταρα που λήφθηκαν είτε με αμνιοπαρακέντηση είτε με λήψη χοριακών λαχνών.

Οι πιθανοί γονότυποι του εμβρύου ως προς τα αλληλόμορφα Γ / γ είναι ΓΓΓ, ΓΓγ, Γγγ, γγγ.

67. Τα τελευταία χρόνια, ολοένα και περισσότερα ζευγάρια καταφεύγουν στον προγεννητικό έλεγχο. Αυτό συμβαίνει, κυρίως, εξαιτίας της προχωρημένης ηλικίας κατά την οποία τα ζευγάρια αποφασίζουν να τεκνοποιήσουν. Λόγω της πρόληψης, έχει παρατηρηθεί αισθητή μείωση

γεννήσεων βρεφών με αριθμητικές και δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Αντίθετα, όταν δεν πραγματοποιείται προγεννητικός έλεγχος, γεννιούνται βρέφη με σοβαρά γενετικά νοσήματα, όπως είναι και το σύνδρομο Turner.

α. Μία γυναίκα με μερική αχρωματοψία στο πράσινο και στο κόκκινο χρώμα, μπορεί να αποκτήσει κόρη που δεν εμφανίζει τη συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά πάσχει από σύνδρομο Turner. Να εξηγήσετε πως μπορεί να συμβεί αυτό (μονάδες 6) (να μην ληφθεί υπόψιν η περίπτωση μετάλλαξης).

β. Η ίδια γυναίκα, αποκτά με τον σύζυγό της που έχει φυσιολογική όραση δεύτερο παιδί, αγόρι, με φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων. Να υπολογίσετε την πιθανότητα αυτό το παιδί να πάσχει από μερική αχρωματοψία στο πράσινο και στο κόκκινο χρώμα (μονάδες 6).

Μονάδες 12

α. Τα άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο Turner έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) αλλά μόνο ένα χρωμόσωμα X από το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (X0). Η μερική αχρωματοψία στο πράσινο και το κόκκινο χρώμα είναι φυλοσύνδετη υπολειπόμενη ασθένεια. Συμβολίζουμε με X^A το φυσιολογικό επικρατές αλληλόμορφο γονίδιο και με X^a το υπολειπόμενο αλληλόμορφο γονίδιο, υπεύθυνο για την ασθένεια της μερικής αχρωματοψίας. Η γυναίκα, αφού πάσχει από μερική αχρωματοψία έχει γονότυπο $X^A X^a$ ενώ η κόρη της αφού έχει σύνδρομο Turner και δεν πάσχει από μερική αχρωματοψία θα έχει γονότυπο $X^A 0$. Εξαιτίας του γονοτύπου της κόρης ο πατέρας της θα έχει γονότυπο $X^A Y$, μιας και το χρωμόσωμα X^A το κληρονόμησε από τον πατέρα της. Ο γονότυπος της κόρης προκύπτει επειδή στη μητέρα δεν έγινε διαχωρισμός είτε των φυλετικών χρωμοσωμάτων X κατά τη μείωση I είτε των αδελφών χρωματίδων ενός φυλετικού X χρωμοσώματος κατά τη μείωση II. Η γονιμοποίηση ενός τέτοιου ωαρίου, που δεν περιέχει φυλετικό χρωμόσωμα, με σπερματοζώαριο που περιέχει το X^A χρωμόσωμα οδηγεί σε ζυγωτό με χρωμοσωμική σύσταση 44A, $X^A 0$.

β. Από τη διασταύρωση γυναίκας με γονότυπο $X^A X^a$ με άντρα $X^A Y$ προκύπτει το εξής τετράγωνο του Punnett.

| | | |
|----------------------------|-----------|-----------|
| $\sigma \setminus \varphi$ | X^A | X^a |
| X^A | $X^A X^A$ | $X^A X^a$ |
| Y | $X^A Y$ | $X^a Y$ |

Η πιθανότητα να αποκτήσουν δεύτερο παιδί το οποίο πάσχει από μερική αχρωματοψία στο πράσινο και στο κόκκινο χρώμα (με δεδομένο ότι είναι αγόρι) σύμφωνα με το τετράγωνο του Punnett 100% ή 1.

79. Οι μεταλλάξεις είναι αλλαγές στο DNA, που προκαλούνται από την επίδραση ειδικών μεταλλαξογόνων παραγόντων ή/και εντελώς τυχαία, σε οποιοδήποτε κύτταρο (γεννητικό ή σωματικό). Οι μεταλλάξεις στα κύτταρα του ανθρώπου σε ένα μεγάλο βαθμό επιδιορθώνονται από τους ειδικούς επιδιορθωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων. Σε ορισμένες, όμως, περιπτώσεις παραμένουν στα κύτταρα και έτσι μεταβιβάζονται στα θυγατρικά κύτταρα αυτών.

α. Να διερευνήσετε την ικανότητα μεταβίβασης μιας μετάλλαξης από γενιά σε γενιά κυττάρων ή/και οργανισμών, αν αυτή συμβεί σε ένα σωματικό κύτταρο του ανθρώπου (μονάδες 3) και αν συμβεί σε ένα άωρο γεννητικό κύτταρο το οποίο πρόκειται να δώσει γαμέτη (μονάδες 3).

β. Στην παρακάτω αλληλουχία DNA, που αποτελεί το αρχικό τμήμα, της μη κωδικής αλυσίδας, ενός γονιδίου ανθρώπινου κυττάρου, που κωδικοποιεί ένα ένζυμο, εισάγονται 3 νουκλεοτίδια στο σημείο που υποδεικνύεται με το βέλος:

'3-TAC-AAA- \blacktriangleleft AAT-ATA-ACC-TCA-TCT-CCC....--5'

Να διερευνήσετε αν η συγκεκριμένη μετάλλαξη θα επηρεάσει σημαντικά τη λειτουργικότητα του ενζύμου, με δεδομένο ότι το γονίδιο εκφράζεται στα συγκεκριμένα κύτταρα του ανθρώπου (μονάδες 6).

Μονάδες 12

α. Μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε οποιοδήποτε γεννητικό ή σωματικό κύτταρο ενός οργανισμού. Μόνο οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων, εν τούτοις, μπορεί να μεταβιβαστούν από τη μια γενιά οργανισμού στην επόμενη. Αν, δηλαδή, μία μετάλλαξη συμβεί σε γεννητικό κύτταρο ή πρόδρομο αυτού, θα δώσει έναν γαμέτη που, αν είναι λειτουργικός και συμμετάσχει στη γονιμοποίηση, θα οδηγήσει σε ζυγωτό που θα φέρει τη μετάλλαξη και θα την μεταβιβάσει σε όλα τα κύτταρα του νέου οργανισμού. Επομένως, στην περίπτωση αυτή, η μετάλλαξη θα μεταβιβαστεί στην επόμενη γενιά οργανισμών. Αυτό όμως δε σημαίνει ότι οι σωματικές μεταλλάξεις είναι λιγότερο σημαντικές για την υγεία. Στην πραγματικότητα αποτελούν την πλειονότητα των μεταλλάξεων, δεδομένου ότι ένας ενήλικος οργανισμός αποτελείται από 10^{13} περίπου σωματικά κύτταρα. Οι μεταλλάξεις αυτές μεταβιβάζονται, στα θυγατρικά σωματικά κύτταρα που προκύπτουν με μίτωση. [Αν, μάλιστα συμβούν κι άλλες μεταλλάξεις σε γονίδια που εκφράζονται στα θυγατρικά κύτταρα, πραγματοποιείται «συσσώρευση» αρκετών γενετικών αλλαγών σε έναν ιστό του συγκεκριμένου οργανισμού, οι οποίες θα παραμένουν στον οργανισμό για όσο διάστημα τα συγκεκριμένα κύτταρα παραμένουν ζωντανά, και μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογικές καταστάσεις, όπως καρκίνο].

β. Η προσθήκη 3 συνεχόμενων νουκλεοτιδίων μέσα στην αλληλουχία του γονιδίου, που κωδικοποιεί το ένζυμο, στο σημείο που υποδεικνύεται με το βέλος, δημιουργεί μια νέα τριπλέτα (κωδικόνιο) μέσα στην αλληλουχία του mRNA, που μεταγράφεται από τη μη κωδική αλυσίδα του γονιδίου αυτού. Αν αυτό το κωδικόνιο αντιστοιχεί σε ένα κωδικόνιο λήξης, τότε αναμένεται πρόωρος τερματισμός (συγκεκριμένα λίγο μετά την έναρξη) της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας του ενζύμου και επομένως καταστροφή της λειτουργικότητας του. Στην περίπτωση όμως που η νέα τριπλέτα κωδικοποιεί ένα αμινοξύ, πρέπει να διερευνηθεί αν αυτό θα έχει επίδραση στη στερεοδιάταξη της πρωτεΐνης. Εάν το νεοεισαχθέν αμινοξύ βρίσκεται κοντά στην περιοχή του ενεργού κέντρου του ενζύμου, τότε είναι πιθανό να το αλλάξει ή/ και να χαθεί η ενεργότητα του ενζύμου. Σε κάθε άλλη περίπτωση η εισαγωγή ενός πρόσθετου αμινοξέος μέσα στην πολυπεπτιδική αλυσίδα του ενζύμου δεν αναμένεται να επηρεάσει σημαντικά τη λειτουργικότητά του. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η μετάλλαξη, είτε επηρεάσει είτε όχι το προϊόν του γονιδίου, μπορεί να μην επηρεάσει τη λειτουργία του κυττάρου συνολικά, αν το αλληλόμορφο γονίδιο που κωδικοποιεί για το ίδιο ένζυμο είναι φυσιολογικό.

80. Δύο επίδοξοι γονείς είναι ετεροζυγώτες στη κυστική ίνωση και στην έλλειψη ADA, ασθένειες που εμφανίζουν αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Η κυστική ίνωση οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, που είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων των πνευμόνων. Από την άλλη μεριά, η ADA είναι ένα ένζυμο που παίρνει μέρος στον μεταβολισμό των πουρινών στα κύτταρα του μυελού των οστών και η έλλειψή της οφείλεται συνήθως σε μετάλλαξη του γονιδίου που παράγει το ένζυμο αυτό, οδηγώντας σε ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος. Το ζευγάρι, γνωρίζοντας το βεβαρημένο ιστορικό της οικογένειας για τις δύο γενετικές νόσους καταφεύγει σε γενετικό σύμβουλο και στη συνέχεια σε διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τελικά, μετά από πολλούς κύκλους πολλαπλής ωορρηξίας και με τεχνητή γονιμοποίηση γονιμοποιούνται 32 ωάρια της γυναίκας με το σπέρμα του άντρα της.

α. Να υπολογίσετε πόσα ωάρια αναμένεται να φέρουν μόνο το παθολογικό γονίδιο της κυστικής ίνωσης και πόσα μόνο το παθολογικό αλληλόμορφο για τη σύνθεση της ADA (μονάδες 6)

β. Αν τελικά από τα 32 ζυγωτά επιλεγούν εκείνα που οδηγούν μόνο σε υγιή απόγονο, προκειμένου να εμφυτευθούν τα δύο στη μητέρα, να εξηγήσετε πόσα από τα διαθέσιμα ζυγωτά πληρούν τις προϋποθέσεις (μονάδες 7).

Μονάδες 13

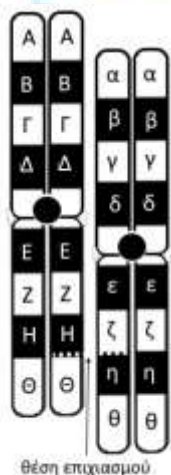
α. Γνωρίζοντας ότι τόσο η κυστική ίνωση όσο και η έλλειψη του ενζύμου ADA οφείλονται σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο, συμβολίζουμε με κ το υπολειπόμενο αλληλόμορφο, που ευθύνεται για την κυστική ίνωση και με Κ το φυσιολογικό του αλληλόμορφο, ενώ α και Α συμβολίζουμε αντίστοιχα το παθολογικό και φυσιολογικό γονίδιο που εμπλέκεται στην έκφραση του ενζύμου ADA. Οι ετεροζυγώτες γονείς έχουν γονότυπο ΚκΑα. Επομένως καθένας τους δίνει με πιθανότητα $1/4=25\%$ τα εξής 4 είδη γαμετών: ΚΑ, Κα, κΑ, κα. Άρα τα $1/4=25\%$ των ωαρίων, που απομονώνονται από την μητέρα έχουν μόνο το παθολογικό αλληλόμορφο για την έκφραση της ADA και άλλα τόσα, δηλαδή $1/4=25\%$, μόνο το παθολογικό αλληλόμορφο για την εκδήλωση της κυστικής ίνωσης. Άρα από τα 32 ωάρια που συλλέχθηκαν από την μέλλουσα μητέρα τα 8 αναμένεται να φέρουν μόνο το παθολογικό γονίδιο για την κυστική ίνωση και 8 μόνο το παθολογικό γονίδιο για την έκφραση της ADA.

β. Από τη διασταύρωση των παραπάνω ατόμων με γονότυπο ΚκΑα και την τυχαία επιλογή των παραπάνω γαμετών (ΚΑ, Κα, κΑ, κα) προκύπτουν οι εξής αναμενόμενοι γονότυποι στα ζυγωτά.

| | ΚΑ | Κα | κΑ | κα |
|----|------|------|------|------|
| ΚΑ | ΚΚΑΑ | ΚΚΑα | ΚκΑΑ | ΚκΑα |
| Κα | ΚΚΑα | ΚΚαα | ΚκΑα | Κκαα |
| κΑ | ΚκΑΑ | ΚκΑα | κκΑΑ | κκΑα |
| κα | ΚκΑα | Κκαα | κκΑα | κκαα |

Από το παραπάνω αβάκιο προκύπτει ότι $9/16(=56,25\%)$ θεωρητικά αναμενόμενα ζυγωτά- έμβρυα δεν θα εμφανίζουν καμία από τις δύο ασθένειες, άρα θεωρητικά από τα 32 ζυγωτά, που προκύπτουν με την τεχνητή γονιμοποίηση, μπορούν να επιλεγούν για εμφύτευση τα 18.

84. Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, στον άνθρωπο, είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Ένας από τους μηχανισμούς αυτούς είναι και ο άνισος επιχιασμός των ομολόγων χρωμοσωμάτων, κατά τον οποίο τα ομόλογα χρωμοσώματα, σε σπάνιες περιπτώσεις, συνάπτονται αντιστοιχίζοντας τις ομόλογες περιοχές τους χωρίς ακρίβεια. Τοποθετούνται, δηλαδή, το ένα απέναντι στο άλλο με τρόπο άνισο, όπως φαίνεται στην εικόνα, στην οποία με τα γράμματα Α, α, Β, β κλπ υποδεικνύονται τμήματα των χρωμοσωμάτων.



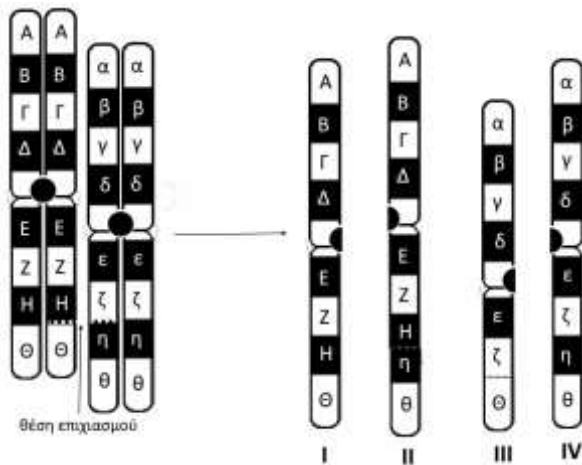
φαίνεται στην εικόνα, στην οποία με τα γράμματα Α, α, Β, β κλπ υποδεικνύονται τμήματα των χρωμοσωμάτων.

α. Να αναφέρετε σε ποιο στάδιο της μείωσης πραγματοποιείται η σύναψη των ομολόγων χρωμοσωμάτων (μονάδες 2) και να εξηγήσετε ποιο είναι το αποτέλεσμα, γενικά, του επιχιασμού στη χρωμοσωμική σύσταση των γαμετών που παράγονται (μονάδες 4).

β. Να απεικονίσετε τη χρωμοσωμική σύσταση που θα έχουν οι γαμέτες που θα σχηματιστούν μετά τον άνισο επιχιασμό, όπως φαίνεται στην εικόνα, εξηγώντας παράλληλα ποιο είδος χρωμοσωμικής ανωμαλίας, τυχόν, φέρουν (μονάδες 4). Να αναφέρετε ένα παράδειγμα συνδρόμου που οφείλεται σε ίδιου είδους χρωμοσωμική ανωμαλία στον άνθρωπο (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Η σύναψη πραγματοποιείται κατά την πρόφαση της 1ης μειωτικής διαίρεσης. Με τον επιχiasμό ανασυνδυάζονται γονίδια που βρίσκονται στο ίδιο το ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων συμβάλλοντας, μαζί με τον ανεξάρτητο συνδυασμό χρωμοσωμάτων, στη γενετική ποικιλότητα.



β. Μετά τον άνισο επιχιασμό, από τους γαμέτες που θα δημιουργηθούν οι δύο θα έχουν τα φυσιολογικά χρωμοσώματα I και IV. Ένας θα περιέχει το χρωμόσωμα II στο οποίο εμφανίζεται διπλασιασμός του τμήματος “η” και ο άλλος θα φέρει το χρωμόσωμα III με έλλειψη του τμήματος “η”.

Ένα παράδειγμα συνδρόμου που οφείλεται σε δομική έλλειψη στον άνθρωπο, είναι το σύνδρομο φωνή της γάτας (Cri-du-chat).

98. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) αποτελεί περίπτωση καρκίνου του μυελού των οστών. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 60 έτη. Στην Ευρώπη διαγιγνώσκονται 1-2 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, το χρόνο. Έχουν εντοπιστεί περιπτώσεις ΧΜΛ στις οποίες οι ασθενείς φέρουν μία αμοιβαία μετατόπιση τμημάτων ανάμεσα στο χρωμόσωμα 9 και το χρωμόσωμα 22, η οποία προκαλεί σύντηξη δύο γονιδίων των BCR και ABL (πρωτοογκογονίδιο). Το παθολογικό χρωμόσωμα που προκύπτει από την σύντηξη των δύο χρωμοσωμάτων ονομάστηκε Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, από την πόλη όπου έγινε η ανακάλυψή του, και το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL, που προκύπτει από τη σύντηξη των δύο χρωμοσωμάτων, αποδείχθηκε το 1990 ότι ευθύνεται για την εκδήλωση ΧΜΛ.

α. Να περιγράψετε πως μπορεί η παραπάνω μετατόπιση να οδηγεί στην ανάπτυξη του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, συμπεριλαμβάνοντας τις γνώσεις σας από τα γονίδια που σχετίζονται με την καρκινογένεση (μονάδες 6).

β. Να εξηγήσετε πότε (κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου) και εξαιτίας ποιων επιβαρυντικών παραγόντων μπορεί να προκύψει μία αμοιβαία μετατόπιση σαν την προαναφερόμενη (μονάδες 4) και να αναφέρετε τη διαγνωστική μέθοδο με την οποία μπορεί να ανιχνευτεί (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. 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 και
- Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.

Δεδομένου ότι το ένα από τα δύο γονίδια και συγκεκριμένα το ABL, είναι πρωτοογκογονίδιο, ο συγκεκριμένος καρκίνος θα μπορούσε να σχετίζεται με τη μετατροπή του σε ογκογονίδιο. Συγκεκριμένα, μέσω της αμοιβαίας μετατόπισης δημιουργείται το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL, το οποίο υπερλειτουργεί, επάγοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, και αυτή η αλλαγή οδηγεί πιθανότατα σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων του μυελού των οστών.

β. Η αμοιβαία μετατόπιση αποτελεί δομική χρωμοσωμική ανωμαλία. Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες συμβαίνουν (οποτεδήποτε) κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και είναι αποτέλεσμα της δράσης μεταλλαξογόνων παραγόντων, όπως οι ακτινοβολίες και διάφορες χημικές ουσίες. Διαγνωστικά, η ΧΜΛ μπορεί να ανιχνευτεί με ανάλυση καρυότυπου, όπου έχει γίνει χρώση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές που δημιουργούν ζώνες στο χρωμόσωμα, όπως η χρώση Giemsa.

99. Τη δεκαετία του 1820, από τον γάμο του Γάλλου Martin Fugate με την Αμερικανίδα Elizabeth Smith, ήρθε στον κόσμο ο Zachariah, η επιδερμίδα του οποίου, εμφάνιζε σε όλη της την έκταση μια κυανή απόχρωση (κυάνωση). Ωστόσο, αυτό το μεμονωμένο γεγονός δεν αποθάρρυνε τους δύο νέους γονείς να επεκτείνουν την οικογένειά τους. Έτσι, στην οικογένεια σύντομα προστέθηκαν άλλα 6 μέλη, εκ των οποίων τα 3 παρουσίασαν το ίδιο πρόβλημα. Σήμερα γνωρίζουμε πως η οικογένεια έπασχε από μία νόσο, τη λεγόμενη μεθαιμοσφαιριναιμία. Πρόκειται για μια ασθένεια, στην οποία η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη του αίματος αντικαθίσταται από μια παθολογική μορφή της, τη μεθαιμοσφαιρίνη, η οποία αντί για Fe^{2+} , έχει δεσμευμένο Fe^{3+} . Υπεύθυνη γι' αυτό είναι η έλλειψη ενός ενζύμου, της αναγωγάσης του κυτοχρώματος Β5. Το άμεσο αποτέλεσμα αυτής της έλλειψης είναι η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου σε όλους τους ιστούς του σώματος, με συνέπεια την κυάνωση. Στις οικογένειες που έχει παρατηρηθεί μέχρι σήμερα η συγκεκριμένη νόσος, δεν παρατηρείται συχνότερη εμφάνισή της στα αρσενικά άτομα.

α. Να διερευνήσετε τον τύπο κληρονομικότητας της μεθαιμοσφαιριναιμίας με βάση όσα αναφέρονται παραπάνω και κυρίως μέσα από το ιστορικό αυτής της οικογένειας (μονάδες 4). Να αναφέρετε μια πάθηση του αίματος που παρουσιάζει τον ίδιο τύπο κληρονομικότητας με τη μεθαιμοσφαιριναιμία (μονάδες 2).

β. Να υπολογίσετε την πιθανότητα γέννησης ενός υποθετικού όγδοου παιδιού από την οικογένεια Fulgate με μεθαιμοσφαιριναιμία (μονάδες 3), καθώς και την πιθανότητα ένα φυσιολογικό παιδί της οικογένειας Fulgate να έχει ίδιο γονότυπο με τον πατέρα του (μονάδες 3).

Μονάδες 12

α. Ο Martin και η Elizabeth ήταν φυσιολογικοί. Γέννησαν το Zachariah, που έπασχε. Επομένως, η μεθαιμοσφαιριναιμία κληρονομείται με υπολειπόμενο τρόπο. Με βάση τα δεδομένα, δεν παρατηρείται διαφοροποίηση της έκφρασης μεταξύ των δύο φύλων στον άνθρωπο. Επομένως, η κληρονομηση γίνεται με αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας. Αφού φυσιολογικοί γονείς γεννούν και φυσιολογικά και ασθενή αγόρια και κορίτσια συμπεραίνουμε συνολικά αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Μία ασθένεια του αίματος που κληρονομείται επίσης με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία (εναλλακτικά: η β θαλασσαιμία - η α θαλασσαιμία)

β. Έστω A το φυσιολογικό αλληλόμορφο και α το παθολογικό ($A > a$). Τα φυσιολογικά άτομα θα έχουν γονότυπο AA ή Aa και τα παθολογικά αα. Εφόσον οι γονείς είναι φυσιολογικοί (A-) και γεννούν παθολογικό παιδί (αα), τότε και οι δύο έχουν γονότυπο Aa.

Η διασταύρωση είναι:

P (γονότυποι): Aa x Aa

Γαμέτες: A, α / A, α

(1^{ος} Νόμος Μέντελ)

F1: 1 AA: 2Aα: 1αα

Η πιθανότητα γέννησης ενός υποθετικού όγδοου παιδιού που να πάσχει είναι 1/4 (κάθε κύηση είναι ένα ανεξάρτητο γεγονός, που δε σχετίζεται με το αποτέλεσμα προηγούμενων κυήσεων). Η πιθανότητα ένα φυσιολογικό (A_) παιδί των Fulgate να έχει γονότυπο ίδιο με αυτόν του πατέρα του (Aα) είναι: 2/3.

102. Περίπου το 10% των περιπτώσεων καρκίνου οφείλονται στη μετάλλαξη ενός γονιδίου, η οποία έχει κληρονομηθεί. Από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου, που παρουσιάζουν κληρονομική προδιάθεση είναι ο οικογενής καρκίνος του μαστού και των ωοθηκών. Ο κληρονομικός αυτός καρκίνος οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Στην Εικόνα 1 απεικονίζεται ένα τμήμα DNA, του γονιδίου BRCA1. Στο τμήμα αυτό φαίνονται τα πρώτα νουκλεοτίδια της κωδικής αλυσίδας, μέρος του 1ου εξωνίου, ακολουθεί (στις αγκύλες) το 1ο εσώνιο, μέρος του 2ου εξωνίου, το 2ο εσώνιο (στις αγκύλες) κ.ο.κ.

5'...CGGAACCATCATGGAATTCAC...[.....]...AACGCTTAACTAGTG...[.....]

Τμήμα 1ου εξωνίου

1ο εσώνιο

Τμήμα 2ου εξωνίου

2ο εσώνιο

Εικόνα 1

α. Να γράψετε τις τριπλέτες που αποτελούν το πρώτο και το δεύτερο κωδικόνιο του 2ου εξωνίου που παρατίθεται παραπάνω και να αιτιολογήσετε την απάντησή σας (μονάδες 6).

β. Μια μετάλλαξη που προκλήθηκε στο γονίδιο BRCA1, είχε σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός καινούργιου αλληλομόρφου. Γνωρίζοντας ότι ο ανιχνευτής 3' AGTACATTAAG 5' υβριδοποιείται με την κωδική αλυσίδα του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου, να εξηγήσετε το είδος της μετάλλαξης που συνέβη, καθώς και την επίπτωσή της στο γονιδιακό προϊόν (μονάδες 3). Κύτταρα που είναι ομόζυγα, ως προς αυτή τη μετάλλαξη, μετατρέπονται σε καρκινικά. Να εξηγήσετε, με βάση αυτή την παρατήρηση, αν το BRCA1 είναι ογκογονίδιο ή ογκοκατασταλτικό γονίδιο (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Εφόσον δίνεται δεύτερο εσώνιο θα ακολουθεί και τρίτο εξώνιο. Επομένως, στη διερεύνηση του βήματος των τριπλετών του δεύτερου εξωνίου δεν θα πρέπει να εμφανίζεται κωδικόνιο λήξης. Από τη διερεύνηση της αλληλουχίας του τμήματος του δεύτερου εξωνίου που δίνεται, προκύπτει ότι η μόνη λύση που ικανοποιεί την παραπάνω συνθήκη είναι η:

5'...AA/CGC/TTA/ACT/AGT/G...3'

Άρα τα ζητούμενα κωδικώνια είναι: 5'CGC3', 5'TTA3'.

β. Το μόριο ανιχνευτής υβριδοποιείται με την αλληλουχία του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου:

5'TCATGTAATTC...3'

3'AGTACATTAAG5'

Συγκρίνοντας το φυσιολογικό αλληλόμορφο με το μεταλλαγμένο παρατηρούμε ότι αυτά διαφέρουν κατά ένα νουκλεοτίδιο. Το πρώτο νουκλεοτίδιο του δεύτερου κωδικονίου στο φυσιολογικό αλληλόμορφο έχει ως βάση G, ενώ στο μεταλλαγμένο υπάρχει T. Επομένως, έχει γίνει

μετάλλαξη αντικατάστασης ενός νουκλεοτιδίου (το ζευγος T-A έχει αντικαταστήσει το ζεύγος G-C στην κωδική και μη κωδική αντίστοιχα). Αποτέλεσμα αυτής της μετάλλαξης είναι το κωδικό-νιο GAA να μετατρέπεται σε TAA, επιφέροντας πρόωρη λήξη στη μετάφραση της πρωτεΐνης του γονιδίου BRCA1, αμέσως μετά την έναρξη της πρωτεϊνοσύνθεσης. Επομένως, το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο του BRCA1 δεν καταλήγει σε παραγωγή πρωτεΐνης. Το φυσιολογικό αλληλόμορφο BRCA1 πριν τη μετάλλαξη έλεγχε τον κυτταρικό κύκλο, διακόπτοντάς τον όταν αυτό απαιτείτο. Έτσι, η μετάλλαξή του, που είναι υπολειπόμενη, οδηγεί σε ένα γονίδιο που το προϊόν του δεν είναι λειτουργικό, δηλαδή παύει να σταματά τον κυτταρικό κύκλο. Άρα, το συγκεκριμένο γονίδιο σε ομοζυγωτία επάγει τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και οδηγεί σε καρκίνο. Συνεπώς, πρόκειται για ογκοκατασταλτικό γονίδιο.

109. Η p53 αποτελεί μια ρυθμιστική πρωτεΐνη της οποίας οι μεταλλαγμένες μορφές έχει ανακαλυφθεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση πολλών τύπων καρκίνου. Στο ρυθμιστικό της ρόλο ανήκει και η ενεργοποίηση της μεταγραφής γονιδίων που σταματούν τον κυτταρικό κύκλο, όταν αυτό είναι απαραίτητο. Δηλαδή, σε περίπτωση ανεπανόρθωτων βλαβών στα κύτταρα, προκειμένου να παρεμποδιστεί ο πολλαπλασιασμός τους, η p53 συμβάλλει στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, ένας ρόλος που αιτιολογεί τον χαρακτηρισμό της πρωτεΐνης ως «φύλακα άγγελο του κυττάρου».

α. Να ονομάσετε την κατηγορία ρυθμιστικών πρωτεϊνών στην οποία ανήκει η πρωτεΐνη p53 και να περιγράψετε το ρόλο αυτών των πρωτεϊνών στην λειτουργία του κυττάρου (μονάδες 6).

β. Να περιγράψετε τα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων (μονάδες 2) και να εξηγήσετε σε ποια κατηγορία γονιδίων που σχετίζονται με τη ρύθμιση του καρκίνου πιστεύετε ότι ανήκει το γονίδιο της p53, με βάση την αναφερόμενη δράση της (μονάδες 4).

Μονάδες 12

α. Οι πρωτεΐνες που ενεργοποιούν την έκφραση των γονιδίων είναι οι μεταγραφικοί παράγοντες, στους οποίους ανήκει και η πρωτεΐνη p53. Η RNA πολυμεράση, για τη σωστή έναρξη της μεταγραφής, προσδένεται σε ειδικές περιοχές του DNA, που ονομάζονται υποκινητές, με τη βοήθεια πρωτεϊνών που ονομάζονται μεταγραφικοί παράγοντες. Οι υποκινητές και οι μεταγραφικοί παράγοντες αποτελούν τα ρυθμιστικά στοιχεία της μεταγραφής του DNA. Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς οι μεταγραφικοί παράγοντες παρουσιάζουν τεράστια ποικιλία. Κάθε κυτταρικός τύπος περιέχει διαφορετικά είδη μεταγραφικών παραγόντων. Διαφορετικός συνδυασμός μεταγραφικών παραγόντων ρυθμίζει τη μεταγραφή κάθε γονιδίου. Μόνο όταν ο σωστός συνδυασμός των μεταγραφικών παραγόντων προσδεθεί στον υποκινητή ενός γονιδίου, αρχίζει η RNA πολυμεράση τη μεταγραφή ενός γονιδίου.

β. Τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα σχηματίζοντας μάζες (καρκινικούς όγκους). Κάποια καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν την ικανότητα μετανάστευσης στο αίμα, όπως στην περίπτωση διαφόρων μορφών λευχαιμίας. Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου προέρχονται από μεταλλάξεις γονιδίων σωματικών κυττάρων. Σχετικές έρευνες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα:

Μετατροπής πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια

Απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και

Αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση, όπως το γονίδιο της p53, 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.

112. Οι δομικές αλλαγές στο χρωμόσωμα μπορεί να αφορούν μερικά γονίδια ή ένα μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος. Η δημιουργία δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.

α. Να αναφέρετε τα είδη των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα οποία αλλάζει η ποσότητα της γενετικής πληροφορίας (μονάδες 2) και αυτά στα οποία αλλάζει η διάταξη της γενετικής πληροφορίας (μονάδες 3).

β. Στη συνέχεια παρατίθενται οι αμινοξικές αλληλουχίες δύο πεπτιδίων, που κωδικοποιούνται από δύο αλληλόμορφα γονίδια: του φυσιολογικού γονιδίου A (για το πεπτίδιο α) και του γονιδίου B (για το πεπτίδιο β) που προέκυψε από μεταλλάξεις του γονιδίου A.

πεπτίδιο α: H₂N-met-ala-val-leu-his-cys-asn-lys-pro-glu-met-thr-trp-COOH

πεπτίδιο β: H₂N-met-ala-val-leu-his-cys-gly-phe-ile-glu-met-thr-trp-COOH

Να γράψετε τις αλληλουχίες και των δύο αλυσίδων των γονιδίων A και B, από την έκφραση των οποίων προέκυψαν τα δύο πεπτίδια α και β (μονάδες 4), δηλώνοντας την κωδική και μη κωδική αλυσίδα (μονάδες 2).

γ. Να προσδιορίσετε το είδος της μετάλλαξης που συνέβη και προέκυψε το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο B (μονάδες 2).

Μονάδες 13

Παρατίθεται τμήμα του γενετικού κώδικα:

| | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ala | GCU | asn | AAU | cys | UGC | gly | GGG | glu | GAG |
| ile | AUU | his | CAU | leu | CUC | lys | AAA | met | AUG |
| pro | CCC | phe | UUU | thr | ACC | trp | UGG | val | GUG |

α. Η ποσότητα της γενετικής πληροφορίας αλλάζει όταν υπάρχει έλλειψη ή διπλασιασμός χρωμοσωμικού τμήματος. Η διάταξη της γενετικής πληροφορίας αλλάζει όταν υπάρχει αναστροφή, μετατόπιση ή αμοιβαία μετατόπιση.

β. Το γονίδιο A έχει την εξής αλληλουχία:

Κωδική: 5' ATGGCTGTGCTCCATTGC AATAAACCCGAGATGACCTGG 3'

Μη κωδική: 3' TACCGACACGAGGTAACGTTATTTGGGCTCTACTGGACC 5'

Το γονίδιο B έχει την εξής αλληλουχία:

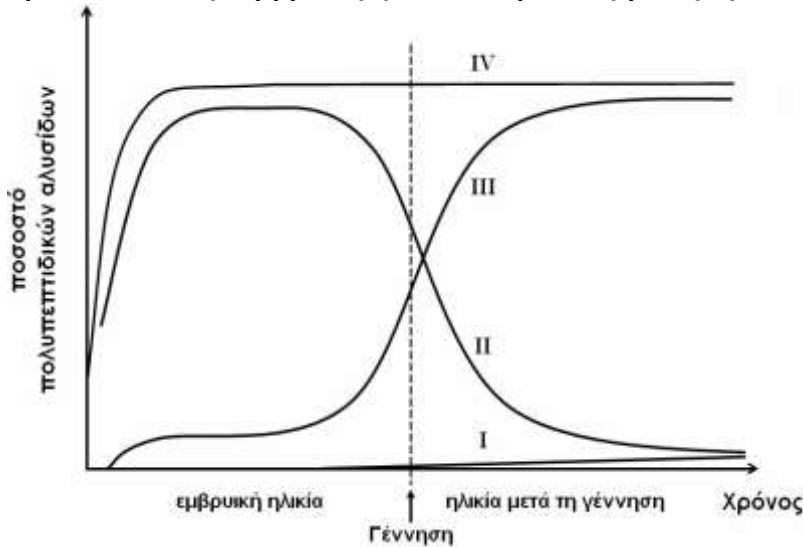
Κωδική: 5' ATGGCTGTGCTCCATTGC GGGTTTATTGAGATGACCTGG 3'

Μη κωδική: 3' TACCGACACGAGGTAACGCCCAAATAACTCTACTGGACC 5'

γ. Στα δύο πεπτίδια, α και β παρατηρούμε ότι έχει γίνει αλλαγή σε τρία ενδιάμεσα αμινοξέα, του 7ου, 8ου και 9ου, ενώ η πεπτιδική αλληλουχία επανέρχεται, κατόπιν, στο φυσιολογικό. Αυτό υποδηλώνει ότι το μεταλλαγμένο γονίδιο προέκυψε με αναστροφή των τριών κωδικονίων, και συγκεκριμένα εκείνων που βρίσκονται σημειωμένα τόσο στο γονίδιο A, όσο και στο γονίδιο B. Η σύνδεση των νουκλεοτιδίων γίνεται με 3' - 5' φωσφοδιεστερικό δεσμό με αποτέλεσμα το 5' άκρο του σημειωμένου τμήματος της μη κωδικής αλυσίδας του γονιδίου A να ενωθεί στο 3' άκρο του πρώτου τμήματος - πριν τα σημειωμένα νουκλεοτίδια - της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου B και να σχηματιστούν τα κωδικόνια των αμινοξέων του πεπτιδίου β.

124. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου περιέχουν μόρια τριών κύριων πρωτεϊνών, των αιμοσφαιρινών A, A2 και F. Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης έχει σφαιρικό σχήμα στο χώρο και αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες ανά δύο όμοιες, καθεμιά από τις οποίες συνδέεται με μία ομάδα αίμης. Στο παρακάτω διάγραμμα απεικονίζεται η φυσιολογική μεταβολή

των πολυπεπτιδικών αλυσίδων (α , β , γ και δ) των αιμοσφαιρινών HbA, HbF και HbA₂ του ανθρώπου από την εμβρυϊκή ηλικία και μετά τη γέννησή του.



- α. Να αναγνωρίσετε το είδος κάθε πολυπεπτιδικής αλυσίδας που αντιστοιχεί σε καθεμιά από τις καμπύλες I, II, III και IV αιτιολογώντας την απάντησή σας (μονάδες 5).
- β. Να γράψετε τα είδη των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των αιμοσφαιρινών που ανιχνεύονται σε ένα άτομο που είναι φορέας δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (μονάδες 5).
- γ. Σε ασθενείς που πάσχουν από ένα είδος αιμοσφαιρινοπάθειας παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας γ . Να γράψετε το είδος της αιμοσφαιρινοπάθειας από την οποία πάσχουν (μονάδα 1) και να δικαιολογήσετε την απάντησή σας (μονάδες 2).

Μονάδες 13

α. Η αλυσίδα α είναι η κοινή πολυπεπτιδική αλυσίδα για όλες τις αιμοσφαιρίνες όχι μόνο κατά την εμβρυϊκή ηλικία αλλά και στα ενήλικα άτομα, οπότε είναι η IV. Η κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την εμβρυϊκή ηλικία είναι η αιμοσφαιρίνη F (HbF) με σύσταση $\alpha_2\gamma_2$ δηλαδή αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και δύο αλυσίδες γ . Μετά την γέννηση η HbF μειώνεται σημαντικά (σε ποσοστό λιγότερο από 1 %) οπότε η πολυπεπτιδική αλυσίδα γ της HbF αντιπροσωπεύεται από την καμπύλη II. Στα ενήλικα άτομα, εκτός από την HbA, ανιχνεύονται και μικρές ποσότητες μιας άλλης αιμοσφαιρίνης, της HbA₂, με σύσταση $\alpha_2\delta_2$ η οποία παράγεται προς το τέλος της εμβρυϊκής ηλικίας αλλά διατηρείται σε χαμηλό ποσοστό στα ενήλικα άτομα οπότε η δ αλυσίδα αντιπροσωπεύεται από την I. Τέλος, η καμπύλη III αντιστοιχεί στην αλυσίδα β της HbA₂.

β. Σε ένα άτομο που είναι φορέας δρεπανοκυτταρικής αναιμίας τα είδη των πολυπεπτιδικών αλυσίδων των αιμοσφαιρινών που θα αναμέναμε να ανιχνεύονται είναι οι: α , β , β^s , γ και δ . γ. Στα ομόζυγα άτομα που πάσχουν από β θαλασσαιμία παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις αύξηση της HbF ($\alpha_2\gamma_2$), η οποία υποκαθιστά μερικώς τη λειτουργία της HbA.

139. Η νόσος Αλτσχάιμερ αποτελεί τη συχνότερη μορφή άνοιας, μιας κατάστασης που χαρακτηρίζεται από εξασθένηση των νοητικών λειτουργιών, με εκδήλωση συχνά, συμπεριφορικών αλλά και ψυχικών διαταραχών. Έρευνες έχουν δείξει ότι περισσότερο από το 50% των ατόμων με σύνδρομο Down εκδηλώνουν τη νόσο Αλτσχάιμερ στην ηλικία των 40 ετών, όπου και εμφανίζουν τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της νόσου στον εγκέφαλό τους, όπως είναι οι γεροντικές πλάκες που αποτελούνται κυρίως από ένα πεπτιδίιο (το αμυλοειδές β πεπτιδίιο). Η πρωτεΐνη που ευθύνεται για την εναπόθεση του πεπτιδίου είναι η πρόδρομη πρωτεΐνη του

αμυλοειδούς (APP) και το γονίδιό της έχει χαρτογραφηθεί στο 21^ο χρωμόσωμα. Η γενετική της νόσου, ωστόσο, αποτελεί ακόμα πεδίο εντατικής έρευνας, λόγω επιπρόσθετων «υποψήφιων γονιδίων», όπως τα γονίδια PSEN1 και PSEN2 που έχουν ταυτοποιηθεί να σχετίζονται με τη νόσο και τα οποία εδράζονται σε διάφορες γενετικές θέσεις.

α. Να εξηγήσετε τον όρο χαρτογράφηση και να αναφέρετε τις μεθόδους με τις οποίες πιστεύετε ότι πραγματοποιήθηκε η χαρτογράφηση του γονιδίου APP στο 21^ο χρωμόσωμα (μονάδες 4). Να αναφέρετε δύο παραδείγματα ασθενειών του ανθρώπου των οποίων τα υπεύθυνα γονίδια γνωρίζετε ότι έχουν χαρτογραφηθεί, αναφέροντας και το χρωμόσωμα στο οποίο βρίσκονται (μονάδες 2).

β. Να δώσετε τον ορισμό των μονογονιδιακών χαρακτήρων (μονάδες 2) και στη συνέχεια να εξηγήσετε αν η νόσος Αλτσχάιμερ ανήκει σε αυτούς τους χαρακτήρες, καθώς και αν ακολουθεί τον Μενδελικό τύπο κληρονομικότητας (μονάδες 4).

Μονάδες 12

α. Ο όρος χαρτογράφηση αναφέρεται στον εντοπισμό της θέσης των γονιδίων στα χρωμοσώματα. Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA σε συνδυασμό με τις μεθόδους της παραδοσιακής Γενετικής (γενεαλογικά δένδρα) οδήγησε στη χαρτογράφηση πολλών μεταλλαγμένων γονιδίων, που προκαλούν τις αντίστοιχες ασθένειες. Στην περίπτωση της νόσου Αλτσχάιμερ, η συχνότητα εμφάνισης της σε άτομα με τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), αποτέλεσε ένδειξη ότι η γενετική θέση του γονιδίου βρίσκεται στο 21^ο χρωμόσωμα, η οποία μαζί με τις τεχνικές του ανασυνδυασμένου DNA, όπως η γονιδιωματική και η cDNA βιβλιοθήκη, οδήγησαν στη χαρτογράφηση του. Η αιμορροφιλία Α, στην οποία το αίμα δεν πήζει φυσιολογικά λόγω έλλειψης του παράγοντα VIII και η μερική αχρωματοψία στο πράσινο και το κόκκινο χρώμα ακολουθούν φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας, επομένως τα υπεύθυνα γονίδια χαρτογραφούνται στο Χ χρωμόσωμα και συγκεκριμένα στην περιοχή η οποία δεν παρουσιάζει ομολογία με το Υ.

β. Μονογονιδιακοί χαρακτήρες είναι εκείνοι που καθορίζονται από αλληλόμορφα ενός μόνο γονιδίου και σε αυτούς περιλαμβάνονται διάφορες μονογονιδιακές ασθένειες, οι οποίες ακολουθούν τον Μενδελικό τύπο κληρονομικότητας. Εφόσον έχουν ταυτοποιηθεί αρκετά γονίδια τα οποία έχουν συσχετιστεί με τη νόσο Αλτσχάιμερ, η νόσος αυτή δεν ανήκει στους μονογονιδιακούς χαρακτήρες και δεν ακολουθεί τον Μενδελικό τύπο κληρονομικότητας.

142. Η β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, καθώς προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων. Κατά τη μελέτη ορισμένων αλληλόμορφων γονιδίων της β- πολυπεπτιδικής αλυσίδας της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης, βρέθηκε ότι οι σιωπηλές μεταλλάξεις δεν είχαν αντίκτυπο στο φαινότυπο του ατόμου που τις έφερε. Υπάρχουν όμως άλλες μεταλλάξεις, σε συγκεκριμένα κωδικόνια, όπως αυτό της τρυπτοφάνης που είχαν σοβαρές επιπτώσεις στην παραγόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα.

α. Να εξηγήσετε γιατί οι σιωπηλές μεταλλάξεις δεν επηρέασαν τον φαινότυπο του ατόμου (μονάδες 3). Να δικαιολογήσετε το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις που αφορούσαν το κωδικόνιο της τρυπτοφάνης (5'TGG3') είχαν σοβαρή επίδραση στην παραγόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα (μονάδες 3).

β. Οι μεταλλάξεις μπορεί να συμβαίνουν και εκτός των περιοχών των γονιδίων που μεταφράζονται σε αμινοξέα με σοβαρό αντίκτυπο στην έκφραση τους. Να γράψετε γιατί μια μετάλλαξη i) στην αλληλουχία του υποκινητή (μονάδες 3) και ii) στην αλληλουχία του γονιδίου που μεταγράφεται στην 5' αμετάφραστη περιοχή (μονάδες 4), θα μπορούσε να οδηγήσει αντίστοιχα στη μη σύνθεση της β- πολυπεπτιδικής αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης.

α. Οι αλλαγές που συμβαίνουν σ' ένα γονίδιο και δεν οδηγούν σε αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων της δημιουργούμενης πρωτεΐνης, λόγω εκφυλισμού του γενετικού κώδικα, ονομάζονται σιωπηλές μεταλλάξεις. Συνεπώς, προέκυψε συνώνυμο κωδικόνιο, όπου τοποθετήθηκε το ίδιο αμινοξύ και έτσι δεν επηρεάστηκε η στερεοδιάταξη της πρωτεΐνης. Ο γενετικός κώδικας χαρακτηρίζεται ως εκφυλισμένος. Με εξαίρεση δύο αμινοξέα (μεθειονίνη και τρυπτοφάνη) τα υπόλοιπα 18 αμινοξέα κωδικοποιούνται από δύο μέχρι και έξι διαφορετικά συνώνυμα κωδικόνια. Συνεπώς η τρυπτοφάνη ανήκει στα αμινοξέα που κωδικοποιείται από μόνο ένα κωδικόνιο και οποιαδήποτε μετάλλαξη στο κωδικόνιο αυτό οδηγεί σε αλλαγή του αμινοξέος και πιθανώς σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της πρωτεΐνης.

β. i. Η RNA πολυμεράση προσδένεται σε ειδικές περιοχές του DNA, που ονομάζονται υποκινητές, με τη βοήθεια πρωτεϊνών που ονομάζονται μεταγραφικοί παράγοντες. Μια μετάλλαξη στην αλληλουχία του υποκινητή θα μπορούσε να οδηγήσει στη μη σύνδεση της RNA πολυμεράσης στην αλληλουχία και συνεπώς στην αδυναμία παραγωγής του mRNA.

ii. Η 5' αμετάφραστη περιοχή στο mRNA συνδέεται λόγω συμπληρωματικότητας και αντιπαλληλίας με αλληλουχία στο rRNA της μικρής υπομονάδας του ριβοσώματος για να σχηματιστεί στη συνέχεια το σύμπλοκο έναρξης της μετάφρασης. Μια μετάλλαξη στην περιοχή που κωδικοποιεί την 5' αμετάφραστη περιοχή στο mRNA μπορεί να οδηγήσει στην αδυναμία δημιουργίας του συμπλόκου έναρξης της μετάφρασης και άρα της μετάφρασης του εν λόγω mRNA και της αντίστοιχης πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

152. Η πολυπλοειδία αποτελεί αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία κατά την οποία τα κύτταρα ενός οργανισμού φέρουν περισσότερες από δύο σειρές ομόλογων χρωμοσωμάτων. Οι πολυπλοειδίες απαντώνται συχνά στα φυτά, αποτελώντας σημαντικό παράγοντα εξέλιξης, και μπορούν, για παράδειγμα, να προκύψουν από τη σύντηξη μη φυσιολογικών γαμετών ατόμων του ίδιου (αυτοπολυπλοειδία) ή συγγενικών ειδών (αλλοπλοειδία). Αντίθετα, στα περισσότερα είδη ζώων, οι πολυπλοειδίες συμβαίνουν σπάνια. Σε ένα διπλοειδικό φυτικό οργανισμό μετρήθηκαν 14 χρωμοσώματα ($2n=14$), ενώ σε ένα άλλο τετραπλοειδικό φυτό, 28 χρωμοσώματα ($4n=28$). Από τη διασταύρωση των δύο φυτών προέκυψε υβρίδιο που είχε το πλεονέκτημα παραγωγής μεγαλύτερου μεγέθους καρπών από τα αρχικά φυτά.

α. Να εξηγήσετε το πλήθος των χρωμοσωμάτων που περιέχονται στους γαμέτες του διπλοειδικού και του τετραπλοειδικού φυτού, καθώς και στα σωματικά κύτταρα του υβριδικού φυτού, με δεδομένο ότι η μείωση πραγματοποιείται κανονικά στα δύο πρώτα φυτά (μονάδες 6).

β. Να περιγράψετε ένα μηχανισμό με τον οποίο θα μπορούσε να προκύψει τριπλοειδικό ζυγωτό ανθρώπου, δηλαδή ένα ζυγωτό με αριθμό χρωμοσωμάτων $3n$ (όπου n ο απλοειδής αριθμός χρωμοσωμάτων) (μονάδες 3) και να εξηγήσετε ποια διαφορά υπάρχει σε σχέση με το ζυγωτό ατόμου που εμφάνισε τρισωμία σε κάποιο αυτοσωμικό ή φυλετικό του χρωμόσωμα (μονάδες 3).

α. Με τη μείωση κάθε άτομο της πατρικής γενιάς παράγει τους γαμέτες του, δηλαδή εξειδικευμένα αναπαραγωγικά κύτταρα, που φέρουν το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων από τον κανονικό, είναι δηλαδή απλοειδή. Συνεπώς, οι γαμέτες που θα προκύψουν από τη μείωση του φυτικού είδους με τα 14 χρωμοσώματα θα περιέχουν τη μισή ποσότητα γενετικού υλικού και θα έχουν 7 χρωμοσώματα. Αντίστοιχα, οι γαμέτες του φυτού με τα 28 χρωμοσώματα, θα έχουν 14 χρωμοσώματα.

Με τη γονιμοποίηση ο αρσενικός γαμέτης και ο θηλυκός γαμέτης συνενώνονται σε ένα νέο κύτταρο, το ζυγωτό, από το οποίο, με συνεχείς μιτωτικές διαιρέσεις, προκύπτει ο νέος οργανισμός. Το υβριδικό, λοιπόν, φυτό, θα προκύψει από τη γονιμοποίηση των προηγούμενων γαμετών και θα έχει συνολικά 21 χρωμοσώματα στα σωματικά του κύτταρα.

β. Ένας μηχανισμός με τον οποίο μπορεί να προκύψει τριπλοειδικό ζυγωτό είναι κατά την μείωση I να μη γίνει ο διαχωρισμός όλων των ζευγών των ομόλογων χρωμοσωμάτων, όποτε το ένα από τα μειοκύτταρα που θα προκύψει θα έχει 46 διπλασιασμένα χρωμοσώματα (92 μόρια DNA) και στη μείωση II θα δώσει γαμέτες με 46 μόρια DNA. Η γονιμοποίηση αυτών των γαμετών με φυσιολογικό γαμέτη με 23 μόρια DNA θα οδηγήσει σε τριπλοειδικό ζυγωτό με $46+23=96$ μόρια DNA ($3n$). (Εναλλακτικά μπορεί να συμβεί στη μείωση II, μη διαχωρισμός των χρωματίδων και των 23 χρωμοσωμάτων με αποτέλεσμα να προκύψει πάλι μη φυσιολογικός γαμέτης με 46 μόρια DNA). Σε αντίθεση με το τριπλοειδικό ζυγωτό που περιέχει σε τρεις δόσεις όλο το γονιδίωμα ($3n$), το ζυγωτό του ανθρώπου που παρουσιάζει τρισωμία εμφανίζει σε τρεις δόσεις ένα μόνο (αυτοσωμικό ή φυλετικό) χρωμόσωμα και επομένως περιέχει 47 χρωμοσώματα.

158. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ, όπως και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), ενέκριναν το φάρμακο “betibeglogene autotemcel”, την πρώτη γονιδιακή θεραπεία για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από β-θαλασσαιμία (ή μεσογειακή αναιμία).

α. Να γράψετε αν τα ώριμα ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διαδικασία της γονιδιακής θεραπείας που αναφέρεται παραπάνω (μονάδες 2) και να εξηγήσετε ποιο είδος γονιδίου πρέπει να ενσωματωθεί στα κατάλληλα κύτταρα (μονάδες 4).

β. Να γράψετε τα βήματα της γονιδιακής θεραπείας που πιστεύετε ότι ακολουθούνται αν γνωρίζετε ότι πραγματοποιείται *ex vivo* (μονάδες 4) και να εξηγήσετε τον κίνδυνο που περιόρισε την εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας στο παρελθόν (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Για τη θεραπεία της β-θαλασσαιμίας δεν επιλέγονται τα ώριμα ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος καθώς από αυτά απουσιάζει ο πυρήνας και, συνεπώς, το γενετικό υλικό, οπότε θα ήταν αδύνατη η ενσωμάτωση και έκφραση του φυσιολογικού αλληλομόρφου. Το δε φυσιολογικό αλληλόμορφο είναι το γονίδιο της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης HbA, καθώς η αιμοσφαιρίνη αυτή αποτελείται από δύο α και δύο β αλυσίδες, και στα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια εκφράζονται και τα δύο αντίστοιχα γονίδια που τις κωδικοποιούν, ενώ στους ασθενείς με β θαλασσαιμία πρέπει να εισαχθεί το φυσιολογικό β αλληλόμορφο για να καλύψει την έλλειψη ή τη μη φυσιολογική παραγωγή της β πολυπεπτιδικής, που προκαλεί το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο β.

β. Η διαδικασία που ακολουθείται στη γονιδιακή θεραπεία της παραπάνω ασθένειας είναι η εξής:

- Κατάλληλα κύτταρα του παιδιού (εναλλακτικά: Πρόδρομα ερυθροκύτταρα) παραλαμβάνονται και πολλαπλασιάζονται σε κυτταροκαλλιέργειες.
- Το φυσιολογικό γονίδιο της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης (αφού κλωνοποιηθεί) ενσωματώνεται σε έναν ιό-φορέα (ο οποίος έχει καταστεί αβλαβής) με τις τεχνικές του ανασυδασμένου DNA.
- Ο γενετικά τροποποιημένος ιός εισάγεται στα κύτταρα.
- Τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα εισάγονται με ενδοφλέβια ένεση στο παιδί και παράγουν τη β αλυσίδα.

Επειδή τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα δεν ζουν για πάντα μέσα στον οργανισμό - δηλαδή

η θεραπεία δεν είναι μόνιμη- χρειάζεται, πιθανώς, και άλλη έγχυση τέτοιων κυττάρων. Στις περισσότερες περιπτώσεις ως φορείς χρησιμοποιούνται ιοί οι οποίοι αν και καθίστανται αβλαβείς, έχουν μικρή πιθανότητα να προκαλέσουν παρενέργειες και σε ορισμένες περιπτώσεις καρκίνο. Αυτός ήταν ο κίνδυνος που έπρεπε να ξεπεραστεί. Έτσι λοιπόν η ανάπτυξη πιο κατάλληλων φορέων ήταν ο στόχος για τη βελτίωση των μεθόδων της γονιδιακής θεραπείας.

159. Το σκορβούτο είναι μια ασθένεια που δεν είναι κληρονομική, αλλά προκαλείται από έλλειψη βιταμίνης C στον οργανισμό και εκδηλώνεται με αιμορραγίες στο σώμα, ανορεξία, πυρετό και αναιμία. Η βιταμίνη C, ή αλλιώς ασκορβικό οξύ, βοηθάει (μεταξύ άλλων) στην απορρόφηση του σιδήρου (συστατικό της αιμοσφαιρίνης) από το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου. Ένας άνδρας που πάσχει από σκορβούτο βρήκε ότι είχε αυξημένη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης HbA₂ στην αιματολογική εξέταση που έκανε.

α. Να εξηγήσετε γιατί ο άνδρας αυτός, ακόμα και μετά τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης C, που έλαβε ως θεραπεία του σκορβούτου, εξακολούθησε να εμφανίζει συμπτώματα αναιμίας (μονάδες 2). Να ονομάσετε και τα άλλα είδη φυσιολογικών αιμοσφαιρινών που θα αναγράφονται στην αιματολογική εξέταση του άντρα, αναφέροντας και τα είδη των πολυπεπτιδικών αλυσίδων από τις οποίες αποτελούνται (μονάδες 4).

β. Ο άνδρας αυτός αποκτά με μια γυναίκα που είναι φορέας της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, ένα υγιές παιδί. Να υπολογίσετε την πιθανότητα το επόμενο παιδί τους να γεννηθεί με σοβαρή μορφή αναιμίας (μονάδες 2), παρουσιάζοντας την αντίστοιχη διασταύρωση (μονάδες 4).

Μονάδες 12

α. Η αυξημένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης HbA₂ αποτελεί διαγνωστικό δείκτη των ετερόζυγων ατόμων, δηλαδή των φορέων της β-θαλασσαιμίας. Από την αιματολογική εξέταση του άνδρα καταλαβαίνουμε ότι είναι φορέας β-θαλασσαιμίας και συνεπώς, θα εμφανίζει πάντα ήπια αναιμία, ακόμα και μετά τη θεραπεία που έλαβε για το σκορβούτο και την αποκατάσταση των επιπέδων σιδήρου στον οργανισμό του. Εκτός από την HbA₂, στην αιματολογική εξέταση του άνδρα θα αναγράφονται και οι εξής φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες: η κύρια αιμοσφαιρίνη HbA που έχει σύσταση α₂β₂ και η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη HbF με σύσταση α₂γ₂ (σε ποσοστό <1%).

β. Η β-θαλασσαιμία οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση των β-αλυσίδων, λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο που κωδικοποιεί τις αλυσίδες αυτές, ενώ η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι αποτέλεσμα άλλης γονιδιακής μετάλλαξης στο ίδιο γονίδιο. Δηλαδή και οι δύο ασθένειες οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου β.

Έστω B= φυσιολογικό αλληλόμορφο για την παραγωγή β-αλυσίδων, β⁰= αλληλόμορφο γονίδιο που ευθύνεται για τη β-θαλασσαιμία και β^s= αλληλόμορφο γονίδιο που ευθύνεται για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η διασταύρωση που πραγματοποιήθηκε ήταν η εξής:

Έχουμε: P (γονότυποι): ♂ Bβ⁰ x ♀ Bβ^s
 γαμέτες: ♂ B, β⁰ / ♀ B, β^s
 F₁: BB, Bβ^s, Bβ⁰, β⁰β^s

Το ζευγάρι αυτό μπορεί να αποκτήσει υγιές παιδί (BB) με πιθανότητα 25%, παιδί με ήπια συμπτώματα αναιμίας που θα είναι είτε φορέας β-θαλασσαιμίας (Bβ⁰) είτε φορέας δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Bβ^s) με συνολική πιθανότητα 50% και παιδί με βαριάς μορφής αναιμία (β⁰β^s) λόγω μη παραγωγής φυσιολογικών αλυσίδων β με πιθανότητα 25%. Συνεπώς, επειδή κάθε κύηση αποτελεί ανεξάρτητο γεγονός, η πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί με βαριάς μορφής αναιμίας θα είναι 25% ή 1/4.

172. Το σύνδρομο XYY, γνωστό και ως σύνδρομο Jacobs, είναι μια γενετική πάθηση που ανήκει

στις ανευπλοειδίες εφόσον οφείλεται στην παρουσία ενός επιπλέον χρωμοσώματος Y. Τα άτομα που πάσχουν συνήθως εμφανίζουν ύψος μεγαλύτερο του μέσου όρου, ακμή και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μαθησιακών δυσκολιών, αν και είναι γόνιμα σε αντίθεση με άλλα σύνδρομα.

α. Να αναφέρετε το συνολικό αριθμό χρωμοσωμάτων που φέρει ένα άτομο με σύνδρομο Jacobs (μονάδες 2), καθώς και το φύλο του (μονάδα 1). Να περιγράψετε ένα μηχανισμό που μπορεί να εξηγήσει τη γέννηση ενός τέτοιου ατόμου (μονάδες 4).

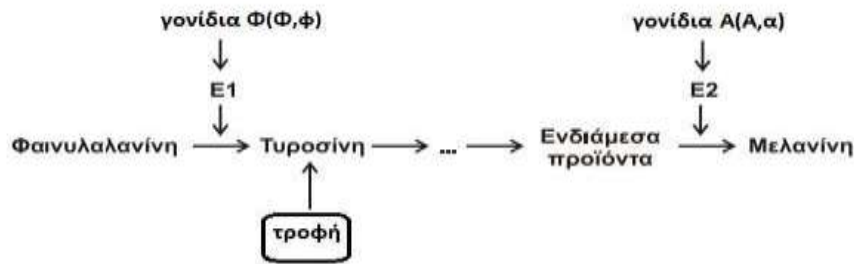
β. Να υπολογίσετε πόσα χρωμοσώματα, πόσες αδελφές χρωματίδες και πόσα μόρια DNA έχει στην αρχή της μεσόφασης και πόσα στην πρόφαση της μίτωσης ένα σωματικό κύτταρο ατόμου που πάσχει από σύνδρομο Jacobs (μονάδες 3). Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Ο συνολικός αριθμός χρωμοσωμάτων ενός ατόμου με σύνδρομο Jacobs είναι 47 χρωμοσώματα από τα οποία 44 είναι αυτοσωμικά και 3 φυλετικά. Λόγω της παρουσίας των Y χρωμοσωμάτων, τα άτομα που πάσχουν πάντα θα είναι αρσενικά. Εφόσον πρόκειται για μια αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία και συγκεκριμένα για τρισωμία, θα έχει συμβεί λάθος κατά τη μειωτική διαίρεση. Η μετάλλαξη μπορεί να οφείλεται σε λάθος κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση στον πατέρα ενός τέτοιου ατόμου και συγκεκριμένα στο μη διαχωρισμό των αδελφών χρωματίδων του διπλασιασμένου φυλετικού χρωμοσώματος Y. Αποτέλεσμα αυτού του μη διαχωρισμού είναι να προκύπτει γαμέτης (σπερματοζωάριο) με δύο Y (YY) φυλετικά χρωμοσώματα. Η γονιμοποίηση ενός τέτοιου γαμέτη με ένα φυσιολογικό ωάριο (ως προς τα φυλετικά και τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα) που φέρει ένα X φυλετικό χρωμόσωμα θα έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός ατόμου με σύνδρομο Jacobs και με τρία φυλετικά χρωμοσώματα XYY.

β. Στην αρχή της μεσόφασης υπάρχουν 47 χρωμοσώματα (με τη μορφή ινιδίων χρωματίνης), 0 αδελφές χρωματίδες (καθώς ο όρος αδελφές χρωματίδες χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα διπλασιασμένα χρωμοσώματα κατά το χρονικό διάστημα που είναι συνδεδεμένα στο κεντρομερίδιο) και 47 μόρια DNA. Στην πρόφαση της μίτωσης, κατά την οποία έχει προηγηθεί η αντιγραφή του γενετικού υλικού, υπάρχουν 47 χρωμοσώματα που είναι διπλασιασμένα, 94 αδελφές χρωματίδες και 94 μόρια DNA.

174. Η φαινυλκετονουρία (PKU) είναι ένα γενετικό μεταβολικό νόσημα που οφείλεται σε ένα ευρύ φάσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο PAH (12q22-q24.2) που κωδικοποιεί την υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (E1). Το ένζυμο αυτό (υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης) απαιτείται για τη μετατροπή της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη και η μειωμένη δραστηριότητα ή η απουσία του ευθύνεται για τις κλινικές εκδηλώσεις, που εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της τοξικής συσσώρευσης της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στον εγκέφαλο. Ένα άλλο μεταβολικό νόσημα, που σχετίζεται με την ίδια μεταβολική οδό στην οποία δρα η υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης, είναι ο αλφισμός, γνωστός και ως αλμπινισμός ή λευκοπάθεια. Πρόκειται για μια σπάνια γενετική πάθηση που εκδηλώνεται με λευκό χρώμα στο δέρμα και τα μαλλιά των πασχόντων, ενώ η ίριδα των ματιών τους είναι ρόδινη. Η μεταβολική οδός που συνδέει τη φαινυλαλανίνη με την παραγωγή τυροσίνης και μελανίνης παριστάνεται παρακάτω:



α. Να γράψετε τους πιθανούς γονότυπους των ατόμων με αλφισμό χωρίς να εμφανίζουν όμως το μεταβολικό νόσημα της PKU (μονάδες 2).

β. Αν δύο γονείς υγιείς, ετερόζυγοι και για τα δύο ζεύγη αλληλομόρφων γονιδίων, πρόκειται να αποκτήσουν αγόρι, ποια πιστεύετε ότι είναι η πιθανότητα να πάσχει και από τις δύο διαταραχές του μεταβολισμού, δεδομένου ότι η τυροσίνη προσλαμβάνεται και από την τροφή τους (μονάδες 3); Να αιτιολογήσετε πραγματοποιώντας την κατάλληλη διασταύρωση (μονάδες 4).

γ. Αν υποθετικά διακοπεί η διατροφή του ατόμου με τυροσίνη να εξηγήσετε αν ένα άτομο με γονότυπο φφΑΑ (που πάσχει από PKU) μπορεί να είναι υγιές ως προς τον αλφισμό (μονάδες 4).

Μονάδες 13

α. Έστω Φ, φ τα αλληλόμορφα που ευθύνονται για τον μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης και Α, α τα αλληλόμορφα για την παραγωγή μελανίνης. Οι πιθανοί γονότυποι των ατόμων με αλφισμό είναι: ΦΦαα, ΦφΑα.

β. Αν οι γονείς ήταν ετερόζυγοι και για τα δύο ζεύγη αλληλομόρφων γονιδίων ισχύει P: ΦφΑα x ΦφΑα

Γαμέτες: ΦΑ, Φα, φΑ, φα / ΦΑ, Φα, φΑ, φα

F1:

| | ΦΑ | Φα | φΑ | φα |
|----|------|------|------|------|
| ΦΑ | ΦΦΑΑ | ΦΦαα | ΦφΑΑ | ΦφΑα |
| Φα | ΦΦαα | ΦφΑα | ΦφΑα | Φφαα |
| φΑ | ΦφΑΑ | ΦφΑα | φφΑΑ | φφΑα |
| φα | ΦφΑα | Φφαα | φφΑα | φφαα |

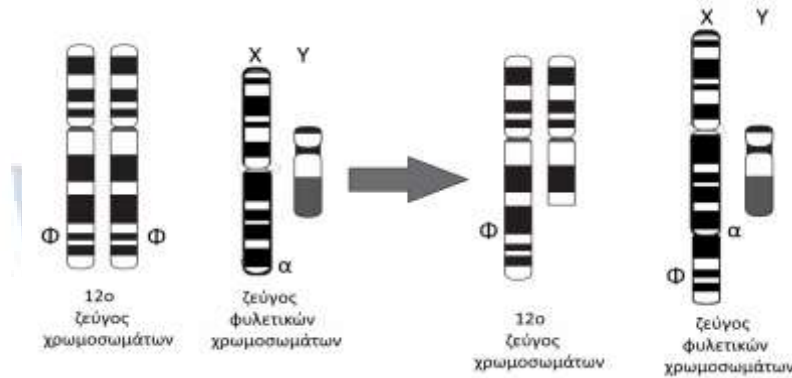
Η πιθανότητα να αποκτήσουν αγόρι και με τις δύο διαταραχές μεταβολισμού είναι 1/16. Ο γονότυπος του αγοριού είναι φφααXY. Η πιθανότητα να προκύψει απόγονος με τις δύο διαταραχές μεταβολισμού όπως φαίνεται από τον πίνακα Punnett είναι 1/16 και με δεδομένο ότι το παιδί είναι αγόρι η πιθανότητα είναι 1/16 x 1 = 1/16.

γ. Όχι γιατί η τυροσίνη, με βάση το μεταβολικό μονοπάτι που δίνεται, απαιτείται για την παραγωγή μελανίνης. Αν διακοπεί η παροχή της τυροσίνης από την τροφή, επειδή ένα άτομο που πάσχει από PKU δεν μπορεί να την παράγει, δε θα παράγει και μελανίνη στο δέρμα και στα μαλλιά ακόμη και αν το γονίδιο για τον αλφισμό είναι φυσιολογικό.

178. Στο 12^ο ζεύγος χρωμοσωμάτων του ανθρώπου εδράζεται το γονίδιο για την υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης, ενζύμου που μεταβολίζει τη φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη (Φ, φ), ενώ στο Χ χρωμόσωμα, όπως είναι γνωστό, το γονίδιο για την μερική αχρωματοψία στο κόκκινο και το

πράσινο χρώμα (A, α).

Σε άωρα γεννητικά κύτταρα που βρίσκονται στην αρχή της μεσόφασης, αρσενικού ατόμου, ομόζυγου για την παραγωγή της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης (ΦΦ), που πάσχει και από μερική αχρωματοψία ($X^{\alpha}Y$), πραγματοποιήθηκε μετατόπιση μικρού τμήματος του 12ου χρωμοσώματος (που περιέχει το γονίδιο Φ και τον υποκινητή του) στο X χρωμόσωμα, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα, λόγω της επίδρασης γ ακτινοβολίας.



α. Αν τα κύτταρα αυτά προχωρήσουν σε μείωση, από την οποία θεωρούμε ότι προκύπτουν 4 λειτουργικοί γαμέτες ανά κύτταρο, να γράψετε ποια θα είναι η σύσταση των γαμετών, όσον αφορά στο φυλετικό και στο 12ο ζεύγος χρωμοσωμάτων και όσον αφορά στα αλληλόμορφα για το γονίδιο του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης και της μερικής αχρωματοψίας στο κόκκινο και στο πράσινο χρώμα (μονάδες 4).

β. Στην περίπτωση που φυσιολογικό ώριο γυναίκας που πάσχει από φαινυλκετονουρία και από μερική αχρωματοψία στο πράσινο και στο κόκκινο χρώμα, γονιμοποιηθεί από έναν από τους γαμέτες του άνδρα που προαναφέρθηκαν, να γράψετε ποια θα είναι η πιθανή χρωμοσωμική σύσταση των ζυγωτών, όσον αφορά στα φυλετικά χρωμοσώματα και στο ζεύγος 12 (μονάδες 4), καθώς και όσον αφορά στα αλληλόμορφα της φαινυλκετονουρίας και της μερικής αχρωματοψίας (μονάδες 2). (Δεν απαιτείται η υπόδειξη της διασταύρωσης).

γ. Να υπολογίσετε την πιθανότητα ένα παιδί του ζευγαριού, που θα προκύψει από την εμφύτευση και ανάπτυξη ενός από τα προηγούμενα ζυγωτά, να παρουσιάζει τον ίδιο καρυότυπο με εκείνο του άωρου γεννητικού κυττάρου του πατέρα (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Οι διαφορετικοί γαμέτες που θα δημιουργηθούν, λόγω του ανεξάρτητου συνδυασμού των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση I, είναι οι εξής:

Ο 1^{ος} γαμέτης θα περιέχει το φυσιολογικό 12^ο χρωμόσωμα και το X χρωμόσωμα με το μετατοπισμένο τμήμα του 12 και θα έχει σύσταση: $12^{\Phi}X^{\alpha}$.

Ο 2^{ος} γαμέτης θα περιέχει το 12ο χρωμόσωμα με την έλλειψη, και το Y χρωμόσωμα και θα έχει σύσταση: $12^{-}Y$.

Ο 3^{ος} γαμέτης θα περιέχει το 12ο φυσιολογικό χρωμόσωμα και το Y χρωμόσωμα και θα έχει σύσταση: $12^{\Phi}Y$.

Ο 4^{ος} γαμέτης θα περιέχει το 12^ο χρωμόσωμα με την έλλειψη, και το X χρωμόσωμα με το μετατοπισμένο τμήμα του 12 και θα έχει σύσταση: $12^{-}X^{\alpha}$.

β. Τα ώρια της γυναίκας θα φέρουν τα αλληλόμορφα ΦX^{α} , (και τα χρωμοσώματα $12^{\Phi}X^{\alpha}$), οπότε τα πιθανά ζυγωτά που θα προκύψουν θα είναι:

1^ο ζυγωτό: Δύο φυσιολογικά χρωμοσώματα 12, ένα X που φέρει μετατόπιση του 12 και ένα X φυσιολογικό χρωμόσωμα και θα έχει σύσταση: $12^{\Phi}12^{\Phi}X^{\alpha}X^{\alpha}$

(Φέρει τμήμα του 12^{ου} χρωμοσώματος 3 φορές). Γονότυπος: $\Phi\Phi\Phi X^{\alpha}X^{\alpha}$

2^ο ζυγωτό: Ένα 12^ο χρωμόσωμα με έλλειψη και ένα 12^ο φυσιολογικό, ένα Y φυσιολογικό και ένα X φυσιολογικό και θα έχει σύσταση: $12^{-}12^{\Phi}X^{\alpha}Y$.

Γονότυπος $\phi^- X^{\alpha}Y$.

3^ο ζυγωτό: Δύο φυσιολογικά χρωμοσώματα 12, ένα X φυσιολογικό και ένα Y φυσιολογικό και θα έχει σύσταση: $12^{\phi}12^{\phi} X^{\alpha}Y$. Γονότυπος $\Phi\phi X^{\alpha}Y$.

4^ο ζυγωτό: Ένα 12^ο χρωμόσωμα με έλλειψη και ένα 12^ο φυσιολογικό, ένα X που φέρει τη μετατόπιση και ένα X φυσιολογικό και θα έχει σύσταση: $12^-12^{\phi}X^{\alpha}X^{\phi\alpha}$. Γονότυπος $\Phi\phi X^{\alpha}X^{\alpha}$.

γ. Η πιθανότητα να προκύψει ένας απόγονος που να έχει το φυσιολογικό χρωμόσωμα 12 και το 12 με την έλλειψη και το ζεύγος XY, όπου το X φέρει τη μετατόπιση του 12, ανεξαρτήτως γονιδίων που φέρουν αυτά τα χρωμοσώματα, καθώς αυτά δεν διακρίνονται στον καρυότυπο, είναι 0%. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι κανένα από τα πιθανά αρσενικά ζυγωτά που προκύπτουν από τους δύο αυτούς γονείς δεν μπορούν να έχουν το ζεύγος XY του πατέρα, και συγκεκριμένα το X που φέρει τη μετατόπιση του πατέρα, καθώς αυτά κληρονομούν μόνο το Y από τον πατέρα τους, και το X, χωρίς τη μετατόπιση, από τη μητέρα τους. Το X του πατέρα που φέρει τη μετατόπιση κληροδοτείται μόνο στους θηλυκούς απογόνους του.

179. Η αιμορροφιλία είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αδυναμία πήξης του αίματος στον άνθρωπο. Με τη μελέτη του μοριακού μηχανισμού της νόσου αποκαλύφθηκε ότι η δυσκολία πήξης του αίματος προκαλείται συνήθως από διαταραχές στην έκφραση του παράγοντα πήξης του αίματος VIII ή IX, οπότε έχουμε αντίστοιχα την αιμορροφιλία A ή B. Επίσης, γνωρίζουμε ότι τα γονίδια που ελέγχουν τη σύνθεση αυτών των παραγόντων πήξης του αίματος, βρίσκονται στο X χρωμόσωμα. Υπάρχει ωστόσο και η αιμορροφιλία C, που εμφανίζεται λιγότερο συχνά στον πληθυσμό, και οφείλεται σε έλλειψη του παράγοντα πήξης του αίματος XI, που αποδίδεται σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο παθολογικό αλληλόμορφο. Η Ελένη, που έχει φυσιολογική πήξη του αίματος, καταφεύγει σε γενετική συμβουλή, καθώς θυμάται πως, στην οικογένειά της, έχουν αναφερθεί στο παρελθόν συγγενείς με διαταραχή στην πήκτικότητα του αίματός τους.

α. Να εξηγήσετε σε ποια μέθοδο και σε ποια δεδομένα θα βασιστεί ο γενετιστής για να δώσει στη γυναίκα την κατάλληλη γενετική συμβουλή, χωρίς να χρειαστεί να προβεί σε ειδικές εξετάσεις (μονάδες 6).

β. Αν διαπιστώθηκε ότι η μητέρα της Ελένης είναι μεν φυσιολογική, ενώ η γιαγιά της από τη μεριά της μητέρας της έπασχε από αιμορροφιλία, αλλά είχε πατέρα που ήταν φυσιολογικός (ο προπάππος δηλαδή της Ελένης), να εξηγήσετε σε ποιο συμπέρασμα θα οδηγηθεί ο γενετιστής σχετικά με τον τύπο της αιμορροφιλίας που υπάρχει στην οικογένεια της Ελένης (μονάδες 4). Να υπολογίσετε την πιθανότητα η Ελένη να έχει στο γονιδιώμά της κάποιο παθολογικό αλληλόμορφο για την αιμορροφιλία (μονάδες 2).

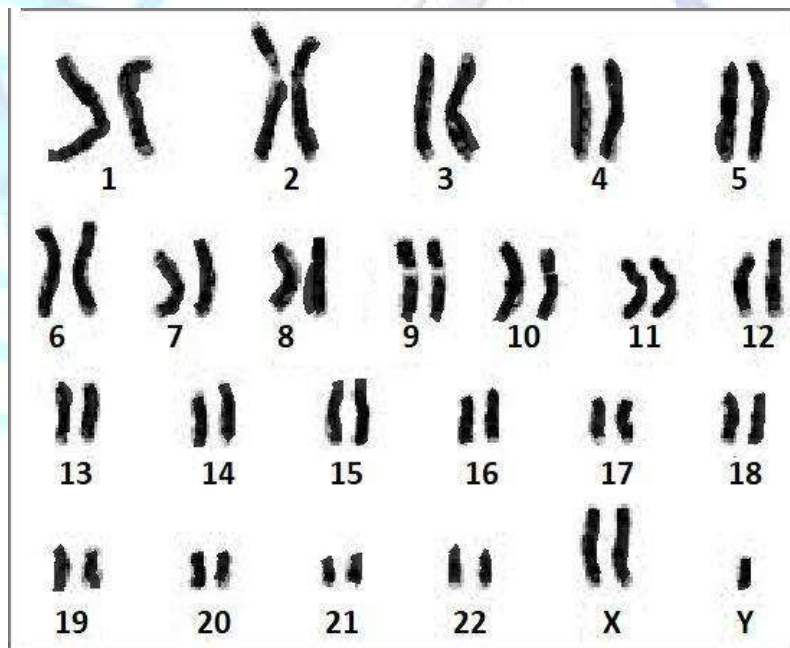
Μονάδες 12

α. Ο γενετιστής θα συλλέξει πληροφορίες από το ιστορικό της οικογένειας σχετικά με την αιμορροφιλία και θα τις αναπαραστήσει σε ένα γενεαλογικό δέντρο, το οποίο είναι η διαγραμματική απεικόνιση των μελών μιας οικογένειας για πολλές γενιές, στην οποία αναπαριστώνται οι γάμοι, η σειρά των γεννήσεων, το φύλο των ατόμων και ο φαινότυπος τους σε σχέση με κάποιο συγκεκριμένο χαρακτήρα. Τα γενεαλογικά δέντρα συνεισφέρουν σημαντικά στη μελέτη του τρόπου κληρονομής διαφόρων χαρακτήρων και βοηθούν στη γενετική καθοδήγηση, καθώς βοηθούν, όχι μόνο να κατανοήσουμε το παρελθόν αλλά και να προσδιορίσουμε το μέλλον. Βέβαια, ο γενετιστής για να είναι σε θέση να συμβουλέψει τους ενδιαφερόμενους πρέπει να διαθέτει και άλλα δεδομένα, δηλαδή 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. (Η κληρονομικότητα των φυλοσύνδετων υπολειπόμενων γονιδίων ακολουθεί ένα εύ-

κολα αναγνωρίσιμο πρότυπο. Ένα υπολειπόμενο φυλοσύνδετο γονίδιο εκφράζεται φαινοτυπικά σε όλα τα αρσενικά άτομα που φέρουν το γονίδιο αλλά μόνο σε εκείνα τα θηλυκά που είναι ομόζυγα για το υπολειπόμενο γονίδιο).

β. Η αιμορροφιλία A και B αποτελούν κλασικές φυλοσύνδετες διαταραχές. Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της ασθένειας είναι υπολειπόμενα φυλοσύνδετα και συμβολίζονται με X^a και X^b αντίστοιχα, ενώ τα φυσιολογικά επικρατή αλληλόμορφα τους συμβολίζονται με X^A και X^B . Επειδή τα αρσενικά άτομα έχουν ένα X χρωμόσωμα, ενώ τα θηλυκά έχουν δύο, θα υπάρχουν δύο πιθανοί γονότυποι στα αρσενικά: X^aY ή X^bY και τρεις στα θηλυκά: X^aX^a ή $X^A X^a$ ή $X^A X^A$ και X^bX^b ή $X^B X^b$ ή $X^B X^B$. Αντίθετα η αιμορροφιλία C δεν ελέγχεται με φυλοσύνδετο, αλλά με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Αφού η εξεταζόμενη γυναίκα έχει στο γενεαλογικό της δέντρο την γιαγιά της που έπασχε από αιμορροφιλία, η οποία γεννήθηκε από πατέρα (προπάππους) φυσιολογικό, αποκλείεται το ενδεχόμενο της φυλοσύνδετης κληρονομικότητας της νόσου. Αυτό προκύπτει καθώς το ένα X χρωμόσωμα των θηλυκών ατόμων κληρονομείται από τον πατέρα. Άρα, αποκλείουμε το ενδεχόμενο η άρρωστη γιαγιά της να έχει πάρει το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο για την αιμορροφιλία A ή B από τον πατέρα της, αφού μας δίνεται πως και αυτός είναι φυσιολογικός και ξέρουμε ότι στα αρσενικά άτομα ο γονότυπος X^aY ή X^bY αντιστοιχεί σε παθολογικό φαινότυπο. Έτσι απορρίπτεται το ενδεχόμενο η γιαγιά της Ελένης να έπασχε από αιμορροφιλία A ή B και απομένει μόνο το ενδεχόμενο της αιμορροφιλίας C. Στην περίπτωση αυτή, η άρρωστη γιαγιά της πήρε το ένα υπολειπόμενο αυτοσωμικό αλληλόμορφο από την μητέρα της και το άλλο από τον πατέρα της και έχει γονότυπο cc. Άρα η μητέρα της Ελένης, παρόλο που δεν νοσεί, φέρει σίγουρα στο γονότυπό της ένα υπολειπόμενο αλληλόμορφο για την αιμορροφιλία C (δηλαδή έχει γονότυπο Cc), το οποίο μπορεί με πιθανότητα 50% να έχει μεταβιβάσει και στην Ελένη.

181. Σε ένα εργαστήριο κυτταρογενετικής και στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου παρατηρήθηκε ο παρακάτω καρυότυπος.



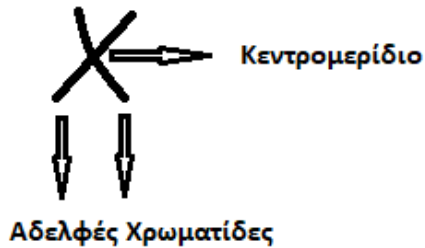
α. Να υποδείξετε στον παραπάνω καρυότυπο, σημειώνοντας στην κόλλα σας την ένδειξη που φέρει στο κάτω μέρος του, ένα ζεύγος αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων (μονάδες 2). Να επιλέξετε από τον παραπάνω καρυότυπο και να ζωγραφίσετε ένα χρωμόσωμα, υποδεικνύοντας τις αδελφές χρωματίδες και το κεντρομερίδιο του

(μονάδες 4).

β. Να χαρακτηρίσετε τον παραπάνω καρυότυπο ως φυσιολογικό ή παθολογικό (μονάδες 2), αναφέροντας, αν ισχύει η δεύτερη περίπτωση, το είδος του προβλήματος (μονάδες 2) και να περιγράψετε το φύλο και την αναμενόμενη κλινική εικόνα του παιδιού μετά τη γέννησή του (μονάδες 3).

Μονάδες 13

α. Αυτοσωμικά μπορούν να χαρακτηριστούν τα ζεύγη των χρωμοσωμάτων με ενδείξεις 1 έως και 22, ενώ τα χρωμοσώματα του ζεύγους με την ένδειξη X αποτελούν φυλετικά χρωμοσώματα του ατόμου. Στο παρακάτω χρωμόσωμα υποδεικνύονται οι αδελφές χρωματίδες και το κεντρομερίδιο.



β. Πρόκειται για παθολογικό καρυότυπο, αφού παρατηρείται μία αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία στα φυλετικά χρωμοσώματα. Το άτομο πάσχει από σύνδρομο που ονομάζεται σύνδρομο Klinefelter. Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα, τα XXY,

αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY. Τα άτομα αυτά έχουν εξωτερικά χαρακτηριστικά αρσενικού ατόμου είναι όμως στείρα. Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται μετά την εφηβεία.

