

Κεφάλαιο 6 Μεταλλάξεις

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

Σωστή απάντηση είναι η ε. (με την αντικατάσταση προκύπτει ένα συνώνυμο κωδικόνιο)

2. Η αλληλουχία των αμινοξέων: Glu - Cys - Met - Phe - Trp - Asp αποτελεί τμήμα μίας φυσιολογικής πρωτεΐνης. Προσδιορίστε τον τύπο μετάλλαξης, ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της αλληλουχίας ή του αριθμού των αμινοξέων σε κάθε μία από τις παρακάτω μεταλλαγμένες πρωτεΐνες. (Συμβουλευτείτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).

Φυσιολογική πρωτεΐνη		Glu - Cys - Met - Phe - Trp - Asp
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Α	A	Glu - Cys - Ile - Phe - Trp - Asp
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Β	B	Glu - Val - Cys - Ser - Gly - Thr
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Γ	Γ	Glu - Cys - Met - Phe
Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Δ	Δ	Glu - Met - Tyr - Val - Leu - Gly

Ποια είναι η αλληλουχία των αζωτούχων βάσεων της κωδικής αλυσίδας του DNA, η οποία κωδικοποιεί τη συγκεκριμένη αλληλουχία των αμινοξέων στη φυσιολογική πρωτεΐνη;

Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Α: Οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη (αντικατάσταση βάσης) στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το τρίτο αμινοξύ. Στο μόριο του DNA αλλάζει μία βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο ATG που κωδικοποιεί τη μεθειονίνη αντικαθίσταται από το ATT (ή το ATC ή το ATA), που κωδικοποιεί την ισολευκίνη.

Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Β: Οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη, συγκεκριμένα σε έλλειψη, του τέταρτου νουκλεοτιδίου στην φυσιολογική αλληλουχία του DNA. Από την τριπλέτα TGT, που κωδικοποιεί το αμινοξύ κυστεΐνη, λείπει το πρώτο νουκλεοτίδιο με συνέπεια να αλλάζει η αλληλουχία των αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα.

Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Γ: Οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη (αντικατάσταση βάσης) στην τριπλέτα που στη φυσιολογική πρωτεΐνη κωδικοποιεί το πέμπτο αμινοξύ (τρυπτοφάνη). Στο μόριο του DNA αλλάζει μία βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο TGG, που κωδικοποιεί τη τρυπτοφάνη, αντικαθίσταται από το TGA ή TAG, που κωδικοποιεί λήξη.

Μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Δ: Οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη, συγκεκριμένα σε προσθήκη νουκλεοτιδίου με αζωτούχο βάση αδενίνη, ανάμεσα στο τρίτο και το τέ-

ταρτο νουκλεοτίδιο της φυσιολογικής αλληλουχίας του DNA, με συνέπεια να αλλάξει η αλληλουχία των αμινοξέων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα.

Η αλληλουχία των βάσεων της κωδικής αλυσίδας είναι:

5'-GAA(ή G)TGTATGTTCTGGGAC-3'.

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

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη	Αλυσίδα αιμοσφαιρίνης	Θέση	Αντικατάσταση αμινοξέος
Hb Hikari	β	61	Λυσίνη → Ασπαραγίνη
Hb I	α	16	Λυσίνη → Γλουταμίνη
Hb D Ibadan	β	87	Θρεονίνη → Λυσίνη
Hb G Philadelphia	α	68	Ασπαραγίνη → Λυσίνη

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb Hikari: Στο μόριο του DNA για τη β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μία βάση στη θέση 61 και το φυσιολογικό κωδικόνιο AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη, αντικαταθίσταται από το AAT (ή το AAC), που κωδικοποιεί το αμινοξύ ασπαραγίνη.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb I: Στο μόριο του DNA για την α-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μία βάση στη θέση 16 και το φυσιολογικό κωδικόνιο AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη, αντικαταθίσταται από το CAG (ή το CAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ γλουταμίνη.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb D Ibadan: Στο μόριο του DNA για τη β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μία βάση στη θέση 87 και το φυσιολογικό κωδικόνιο ACG (ή το ACA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ θρεονίνη, αντικαταθίσταται από το AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη.

Μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη Hb G Philadelphia: Στο μόριο του DNA για την α-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης αλλάζει μία βάση στη θέση 68 και το φυσιολογικό κωδικόνιο AAT (ή το AAC), που κωδικοποιεί το αμινοξύ ασπαραγίνη, αντικαταθίσταται από το AAG (ή το AAA), που κωδικοποιεί το αμινοξύ λυσίνη.

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

Η αντικατάσταση του αμινοξέος μπορεί να ερμηνευτεί ως γονιδιακή μετάλλαξη στην τριπλέτα που κωδικοποιεί το έκτο αμινοξύ. Στο μόριο του DNA αλλάζει μία βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο GAA (ή το GAG), που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ αντικαταθίσταται από το AAA (ή το AAG), που κωδικοποιεί τη λυσίνη.

- 5. Η Constant Spring είναι μια παθολογική ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη. Η αλυσίδα α της αιμοσφαιρίνης αυτής αποτελείται από 172 αμινοξέα (η αλυσίδα α της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης έχει 141 αμινοξέα). Στην αιμοσφαιρίνη Constant Spring το 142ο αμινοξύ είναι η γλουταμίνη, ενώ άλλες παραλλαγές της έχουν στη θέση 142 σερίνη ή λυσίνη.**
- Περιγράψτε τον τύπο της αλλαγής η οποία μπορεί να δώσει το φαινότυπο της Constant Spring.**
 - Με ποιο τρόπο δημιουργήθηκαν τα αμινοξέα της θέσης 142 στις παραλλαγές της Constant Spring;**
 - Με δεδομένο ότι η ακολουθία των αμινοξέων από τη θέση 143 έως την 172 είναι ίδια και για τις τρεις αυτές παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης Constant Spring, τι συμπεράσματα βγαίνουν για το είδος της μετάλλαξης που συνέβη; (Συμβουλευτείτε τον πίνακα με το γενετικό κώδικα).**
 - Η αλλαγή η οποία μπορεί να δώσει αυτόν το φαινότυπο είναι μία γονιδιακή μετάλλαξη (αντικατάσταση βάσης), οπότε το κωδικόνιο που κωδικοποιεί λήξη (TAA ή TAG ή TGA) αντικαθίσταται από το CAA (ή το CAG), με συνέπεια να κωδικοποιείται το αμινοξύ γλουταμίνη και να συνεχίζεται η μετάφραση.
 - Τα αμινοξέα της θέσης 142 στις παραλλαγές της Constant Spring δημιουργήθηκαν από γονιδιακή μετάλλαξη (αντικατάσταση βάσης). Στο μόριο του DNA αλλάζει μία βάση και το φυσιολογικό κωδικόνιο, που κωδικοποιεί τη λήξη, αντικαθίσταται από το TCA (ή το TCG) που κωδικοποιεί τη σερίνη, ή από το AAA (ή το AAG), που κωδικοποιεί τη λυσίνη. Αυτό έχει ως συνέπεια να συνεχίζεται η μετάφραση.
 - Το συμπέρασμα που βγαίνει είναι ότι έγινε γονιδιακή μετάλλαξη (αντικατάσταση βάσης) στο μόριο του DNA μόνο στην τριπλέτα που κωδικοποιεί λήξη στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη ή το 142ο αμινοξύ στην αιμοσφαιρίνη Constant Spring.
- 6. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις που αφορούν το φαινόμενο της ανευπλοειδίας είναι λανθασμένη και γιατί :**
- Οφείλεται συνήθως στο μη διαχωρισμό ενός ζεύγους ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση.**
 - Στα κύτταρα υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα.**
 - Στα κύτταρα υπάρχει ένα λιγότερο χρωμόσωμα.**
 - Στα κύτταρα λείπει τμήμα ενός χρωμοσώματος.**
- Η λανθασμένη είναι η δ επειδή η απουσία τμήματος χρωμοσώματος είναι δομική χρωμοσωμική ανωμαλία (έλλειψη) και όχι αριθμητική όπως η ανευπλοειδία.

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

	Α	Β	Γ	Δ	Ε
Ζυγωτό	46	23	46	46	46
Κύτταρο γαμέτης	23	23	46	23	23
Σωματικό κύτταρο ατόμου μονοσωμικού	46	45	45	45	45
Σωματικό κύτταρο ατόμου τρισωμικού	47	47	47	47	24

Σωστή είναι η στήλη Δ.

8. Ποιο θα είναι το αποτέλεσμα στην πρωτεΐνη που παράγεται σε προκαρυωτικό κύτταρο αν στο γονίδιο που την κωδικοποιεί γίνει αντικατάσταση μίας βάσης;

- Στην περίπτωση που η αντικατάσταση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας διαφορετικής τριπλέτας, η οποία όμως κωδικοποιεί το ίδιο αμινοξύ (συνώνυμο κωδικόνιο), δεν αλλάζει η ακολουθία αμινοξέων στην παραγόμενη πρωτεΐνη.
- Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η αντικατάσταση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας διαφορετικής τριπλέτας, η οποία κωδικοποιεί άλλο αμινοξύ με συνέπεια τη σύνθεση μιας αλλαγμένης πρωτεΐνης. Εάν η μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα σημαντικά για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης, τότε δημιουργείται σοβαρό πρόβλημα για τον οργανισμό. Αν η μετάλλαξη επηρεάζει αμινοξέα που αφορούν περιοχή της πρωτεΐνης που δεν είναι σημαντική για τη λειτουργία του μορίου, τότε περνά σχεδόν απαρατήρητη ή δημιουργεί μόνον ήπια προβλήματα.
- Σε ελάχιστες περιπτώσεις η αντικατάσταση αυτή μπορεί να μετατρέψει μία τριπλέτα DNA η οποία αντιστοιχεί σε κωδικόνιο που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ σε τριπλέτα που αντιστοιχεί σε κωδικόνιο λήξης, με συνέπεια το σχηματισμό μικρότερης και μη λειτουργικής πρωτεΐνης.
- Η αντικατάσταση μπορεί να μετατρέψει την τριπλέτα που αντιστοιχεί στο κωδικόνιο λήξης σε κωδικόνιο που κωδικοποιεί κάποιο αμινοξύ, με συνέπεια το σχηματισμό μεγαλύτερης και συνήθως μη λειτουργικής πρωτεΐνης.

9. Να σχηματίσετε τα σωστά ζευγάρια:

- Σύνδρομο cri du chat 1. τρισωμία φυλετικών χρωμοσωμάτων
 - Σύνδρομο Klinefelter 2. τρισωμία αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων
 - Σύνδρομο Down 3. μονοσωμία φυλετικών χρωμοσωμάτων
 - Σύνδρομο Turner 4. έλλειψη
- α → 4, β → 1, γ → 2, δ → 3.

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

- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Σύνδρομο Klinefelter
- Σύνδρομο Down
- Φαινυλκετονουρία
- β-θαλασσαιμία
- Σύνδρομο Turner.

Με τη βοήθεια του καρυοτύπου μπορούν να ανιχνευθούν τα σύνδρομα: β. Klinefelter, γ. Down και στ. Turner, που οφείλονται σε αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο Klinefelter εμφανίζεται ένα επιπλέον φυλετικό X χρωμόσωμα στα XY άτομα. Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) και τρία φυλετικά χρωμοσώματα (XXY) αντί του φυσιολογικού ζεύγους XY. Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο Down, σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, εμφανίζεται ένα επιπλέον χρωμόσωμα στο 21ο ζεύγος των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων. Στον καρυότυπο των ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο Turner εμφανίζεται ένα φυλετικό X χρωμόσωμα. Τα άτομα με σύνδρομο Turner έχουν φυσιολογικό αριθμό αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων (44) αλλά μόνο ένα χρωμόσωμα X από το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων (XO).

11. Ποιες από τις παρακάτω δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή του ποσού της γενετικής πληροφορίας; Να αιτιολογήσετε την απάντησή σας.

α. έλλειψη

β. αναστροφή

γ. διπλασιασμός

δ. αμοιβαία μετατόπιση.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή του ποσού της γενετικής πληροφορίας είναι η α. **έλλειψη**, στην οποία έχουμε απώλεια γενετικού υλικού, και ο γ. **διπλασιασμός** στον οποίο έχουμε επανάληψη ενός τμήματος στο χρωμόσωμα.

Οι άλλες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή στη διάταξη της πληροφορίας στα χρωμοσώματα. Η β. **αναστροφή** δημιουργείται από θραύσεις σε δύο διαφορετικά σημεία ενός χρωμοσώματος και στη συνέχεια επανένωση του τμήματος ύστερα από αναστροφή. Στην δ. **αμοιβαία μετατόπιση** έχουμε «α-νταλλαγή» χρωμοσωμικών τμημάτων ανάμεσα σε μη ομόλογα χρωμοσώματα.

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

Για να γεννηθεί άτομο που η σύσταση των φυλετικών χρωμοσωμάτων του είναι XYY, πρέπει ο πατέρας να έχει δώσει δυο Y χρωμοσώματα και η μητέρα ένα X. Αυτό μπορεί να συμβεί με ένα κυρίως τρόπο: Η πρώτη μειωτική διαίρεση κατά τη σπερματογένεση γίνεται κανονικά, αλλά στο ένα σπερματοκύταρο 2ης τάξης (αυτό που περιέχει το Y χρωμόσωμα) δεν γίνεται αποχωρισμός των δυο αδελφών χρωματιδών του Y χρωμοσώματος, κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός τελικού μειωτικού προϊόντος που περιέχει δυο Y χρωμοσώματα. Αν αυτό το σπερματοζώαριο γονιμοποιήσει ένα φυσιολογικό ωάριο, το ζυγωτό που θα προκύψει θα έχει σύσταση XYY.

13. Από το γάμο δυο υγιών ατόμων γεννήθηκε ένα κορίτσι το οποίο πάσχει από μερική αχρωματοψία. Να υποδείξετε ένα πιθανό μηχανισμό που μπορεί να εξηγήσει την γέννηση του συγκεκριμένου απογόνου. (Να μη ληφθεί υπόψη η περίπτωση γονιδιακής μετάλλαξης).

Για να γεννηθεί κορίτσι που πάσχει από αχρωματοψία πρέπει φυσικά ο ένας γονέας να φέρει το σχετικό υπολειπόμενο αλληλόμορφο. Ο γονέας αυτός δεν μπορεί παρά να είναι ο θηλυκός (αν ήταν ο αρσενικός θα το εξέφραζε), ο οποίος είναι ετερόζυγος ($X^A X^a$). Το κορίτσι μπορεί να έχει γονότυπο $X^A X^a$, ή $X^a O$, πράγμα που σημαίνει ότι πάσχει και από σύνδρομο Turner και από αχρωματοψία). Στην πρώτη περίπτωση πρέπει να συνέβησαν δυο μεταλλάξεις. Και ο αρσενικός γονέας λόγω μη αποχωρισμού (είτε στην 1η είτε στη 2η μειωτική διαίρεση) να έδωσε γαμέτη χωρίς φυλετικό χρωμόσωμα και ο θηλυκός γαμέτης (λόγω μη αποχωρισμού στη 2η μειωτική διαίρεση, στο X χρωμόσωμα που έχει το a αλληλόμορφο) να έδωσε γαμέτη με δυο X^a ($X^a X^a$) χρωμοσώματα. Στη δεύτερη περίπτωση η μετάλλαξη συνέβη κατά τη σπερματογένεση (1η ή 2η μειωτική διαίρεση) που οδήγησε στην παραγωγή ενός αρσενικού γαμέτη χωρίς φυλετικό χρωμόσωμα, ενώ το ωάριο ήταν φυσιολογικό (X^a).