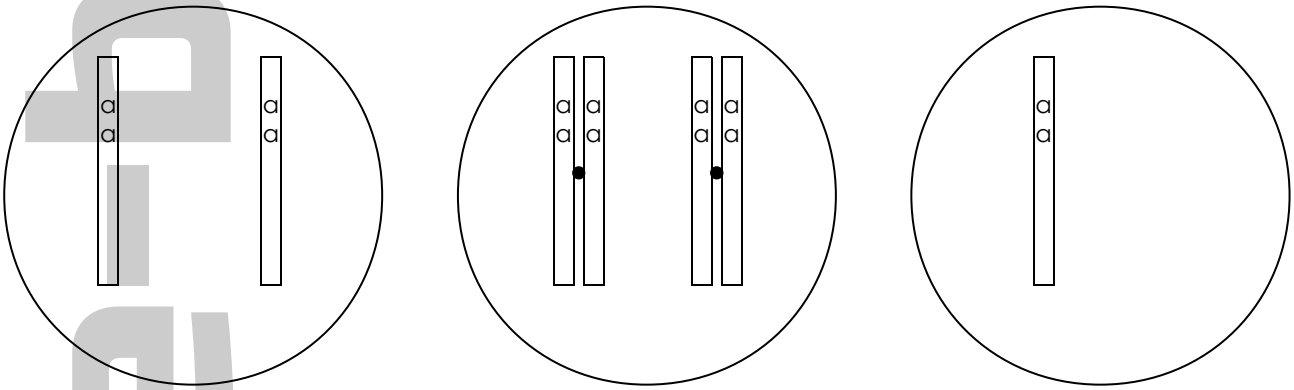
Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της α-πεπτιδικής αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης εδράζεται στο μικρό βραχίονα του 16ου χρωμοσώματος.
α. πόσα αντίγραφα (αλληλόμορφα) του συγκεκριμένου γονιδίου εντοπίζονται σε σωματικά κύτταρα φυσιολογικού ενήλικου ατόμου κατά τη μεσόφαση, πριν την αντιγραφή του DNA, πόσα κατά τη μετάφαση της μίτωσης και πόσα σε ένα γαμέτη. Αιτιολογήστε την απάντησή σας.
β. μια παθολογική κατάσταση ονομάζεται α-θαλασσαιμία. Πού οφείλεται η εκδήλωση της παραπάνω ασθένειας;
γ. νεαρό ζευγάρι υποψήφιων γονέων, που εμφανίζουν μέση α-θαλασσαιμία (λόγω έλλειψης δύο γονιδίων της α πεπτιδικής αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης) επισκέπτονται γενετικό σύμβουλο. Ο γενετικός σύμβουλος ισχυρίστηκε ότι υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσει το έμβρυο α-θαλασσαιμία (είτε ήπια, είτε μέση, είτε σοβαρή). Να δείξετε, με τη βοήθεια κατάλληλων διασταυρώσεων, πώς ο γενετικός σύμβουλος κατέληξε στο συγκεκριμένο ισχυρισμό.

Λύση...

α. τα γονίδια που κωδικοποιούν την α-πεπτιδική αλυσίδα είναι διπλά, δηλαδή υπάρχουν δύο γονίδια α σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα. Με δεδομένο ότι τα σωματικά κύτταρα είναι διπλοειδή, δηλαδή έχουν δύο αντίγραφα γενετικού υλικού (ένα αντίγραφο μητρικής και ένα αντίγραφο πατρικής προέλευσης), θα υπάρχουν συνολικά τέσσερα αλληλόμορφα του γονιδίου.
Κατά τη μεσόφαση, πριν την αντιγραφή του DNA, το 16° χρωμόσωμα (όπως και κάθε άλλο χρωμόσωμα) είναι ένα δίκλωνο μόριο DNA, το οποίο μπορούμε να αποκαλέσουμε και ινίδιο χρωματίνης. Έτσι, στο 16° ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων θα εντοπίζονται τέσσερα αλληλόμορφα γονίδια για την α-πεπτιδική αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης (δύο σε κάθε ομόλογο ινίδιο χρωματίνης).
Κατά τη μετάφαση της μίτωσης, το γενετικό υλικό έχει αντιγραφεί, άρα κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από δύο αδερφές χρωματίδες, που συγκρατούνται στο κεντρομερίδιο. Ας μην ξεχνάμε ότι οι αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος είναι δύο πανομοιότυπα δίκλωνα μόρια DNA, που έχουν προκύψει από την αντιγραφή κάθε ομόλογου ινιδίου χρωματίνης. Συνεπώς, κατά τη μετάφαση της μίτωσης εντοπίζονται οχτώ αλληλόμορφα γονίδια, υπεύθυνα για τη σύνθεση της α-πεπτιδικής αλυσίδας (τέσσερα σε κάθε ζεύγος αδελφών χρωματίδων).
Με δεδομένο ότι οι γαμέτες είναι απλοειδή κύτταρα, διαθέτουν ένα από τα δύο ομόλογα χρωμοσώματα (είτε μητρικής, είτε πατρικής προέλευσης). Έτσι, κάθε γαμέτης θα περιέχει δύο αλληλόμορφα γονίδια για τη σύνθεση της α-πεπτιδικής αλυσίδας.
Οι ακόλουθες εικόνες δείχνουν, από τα αριστερά προς τα δεξιά, το σωματικό κύτταρο κατά τη μεσόφαση, το σωματικό κύτταρο κατά τη μετάφαση και το γαμέτη.

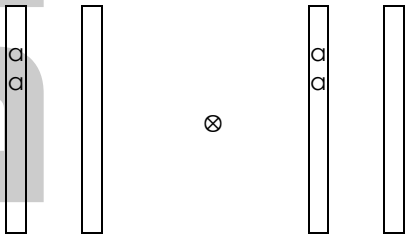


β. η α-θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, ελλείψεων ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την α-πεπτιδική αλυσίδα. Εφόσον σε κάθε άτομο υπάρχουν συνολικά τέσσερα γονίδια α, ελλείψεις μπορεί να δημιουργηθούν σε ένα, δύο, τρία, ή και στα τέσσερα από αυτά τα γονίδια. Όσο περισσότερα γονίδια α λείπουν, τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας. Η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου (HbA, HbF, HbA_2), επειδή η α-πεπτιδική αλυσίδα αποτελεί συστατικό αυτών των αιμοσφαιρινών.
[Αξίζει να σημειωθεί πως οι γενετιστές κατατάσσουν τις μεταλλάξεις σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις γονιδιακές και τις χρωμοσωμικές. Ο τυπικός αυτός διαχωρισμός σχετίζεται με την έκταση της αλλαγής. Αν αυτή αφορά μικρό αριθμό βάσεων, στις οποίες συμβαίνει αντικατάσταση, προσθήκη ή έλλειψη, τότε ονομάζεται γονιδιακή μετάλλαξη. Αν αφορά αλλαγές σε μεγαλύτερο τμήμα του χρωμοσώματος, ονομάζεται χρωμοσωμική ανωμαλία. Στην περίπτωση της α-θαλασσαιμίας υπάρχει έλλειψη ενός ή περισσότερων γονιδίων. Αν σκεφτούμε ότι κάθε ένα από αυτά τα γονίδια αποτελείται από αρκετές εκατοντάδες ζευγών βάσεων (και όχι μικρό αριθμό βάσεων), είναι επίφοβο να κατατάξουμε την α-θαλασσαιμία σε πρόβλημα οφειλόμενο σε γονιδιακή μετάλλαξη. Είναι, μάλλον, πιο εύστοχο να μιλάμε για χρωμοσωμική ανωμαλία, καθώς πρόκειται για μεγαλύτερης έκτασης αλλαγή στο DNA]

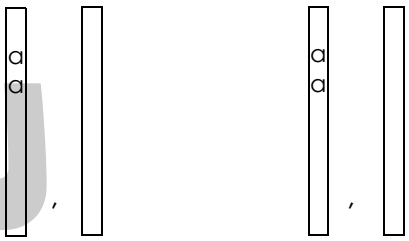
γ. [Αναφέρθηκε και παραπάνω ότι ελλείψεις μπορεί να δημιουργηθούν σε ένα, δύο, τρία, ή τέσσερα από τα γονίδια της α-πεπτιδικής αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης.
Έλλειψη σε ένα από τα τέσσερα γονίδια προκαλεί τόσο ήπια αναιμία, που μάλλον δε θα γίνει ποτέ αντιληπτή. Ο πιο σίγουρος τρόπος για να διαγνωστεί μια τέτοια κατάσταση είναι η μοριακή διάγνωση, όπου με κατάλληλη ανάλυση βάσεων του DNA γίνεται φανερό ότι το άτομο διαθέτει τρία από τα τέσσερα γονίδια.
Έλλειψη σε δύο από τα τέσσερα γονίδια προκαλεί μέση αναιμία. Και πάλι, το άτομο ζει κανονικά, με ελαφρά συμπτώματα, τα οποία δεν του επηρεάζουν ουσιαστικά τη ζωή.
Έλλειψη σε τρία από τα τέσσερα γονίδια προκαλεί ποικίλα συμπτώματα, όπως αναιμία λόγω αιμόλυσης (δηλαδή διάσπασης των ερυθροκυττάρων), παραμόρφωση οστών, σπληνομεγαλία και καταβολή δυνάμεων. Η έκταση των συμπτωμάτων μπορεί ενίοτε να είναι πολύ σοβαρή.
Έλλειψη όλων των α γονιδίων επιφέρει θάνατο του εμβρύου ή του νεογνού, είναι, δηλαδή, θνησιγόνα κατάσταση]
Με δεδομένο ότι οι υποψήφιοι γονείς εμφανίζουν μέση α-θαλασσαιμία, η οποία οφείλεται στην έλλειψη δύο γονιδίων, μπορούμε να εντοπίσουμε τις ακόλουθες περιπτώσεις.

<u>1η περίπτωση</u>: Οι δύο γονείς διαθέτουν τα δύο αλληλόμορφα γονίδια σε ένα από τα δύο ομόλογα χρωμοσώματά τους. Το άλλο ομόλογο δε διαθέτει κανένα. Τότε:

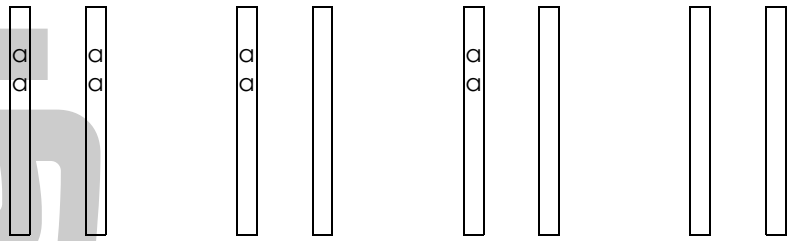
γονείς



γαμέτες



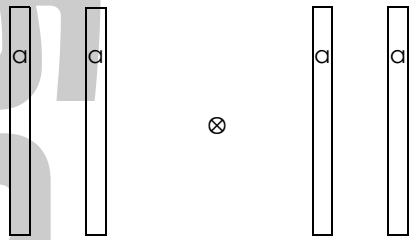
απόγονοι



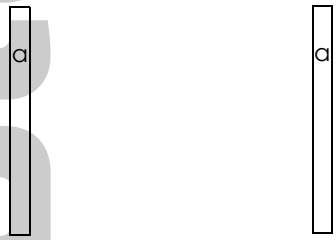
Υπάρχει 25% πιθανότητα να προκύψει απόγονος απόλυτα φυσιολογικός (δηλαδή με τέσσερα αλληλόμορφα γονίδια για τη σύνθεση της α-πεπτιδικής αλυσίδας) και όμοια πιθανότητα να προκύψει απόγονος που θα πεθάνει πρόωρα, λόγω απουσίας όλων των αντίστοιχων γονιδίων.
Επίσης, υπάρχει 50% πιθανότητα να προκύψουν απόγονοι με δύο από τα τέσσερα γονίδια, δηλαδή απόγονοι με μέση α-θαλασσαιμία.

2η περίπτωση: Οι δύο γονείς εμφανίζουν έλλειψη ενός αλληλόμορφου από κάθε χρωμόσωμα. Δηλαδή, κάθε ομόλογο χρωμόσωμα διαθέτει μονάχα ένα αλληλόμορφο γονίδιο, αντί για δύο. Τότε:

γονείς



γαμέτες

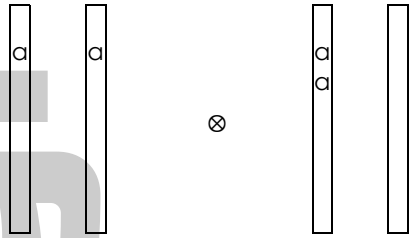


απόγονοι

Όλοι οι απόγονοι θα έχουν δύο αλληλόμορφα γονίδια, ένα σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα. Δηλαδή, υπάρχει 100% πιθανότητα να προκύψει απόγονος με μέση α-θαλασσαιμία.
[Σημειώνεται πως δεν έχει σημασία η ακριβής θέση του αλληλόμορφου στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος. Είτε είναι παρόν το πιο κοντινό, είτε το πιο μακρινό από το κεντρομερίδιο, τα αποτελέσματα είναι τα ίδια]

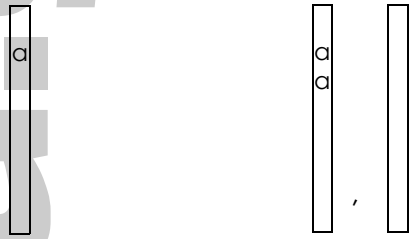
3η περίπτωση: Ο ένας γονέας εμφανίζει έλλειψη ενός αλληλόμορφου από κάθε χρωμόσωμα, ενώ ο άλλος γονέας εμφανίζει έλλειψη δύο αλληλόμορφων από το ένα χρωμόσωμα, διαθέτοντας δύο αλληλόμορφα στο ομόλογο χρωμόσωμα. Τότε:

γονείς

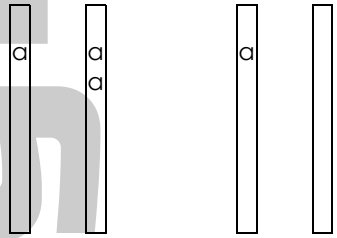


⊗

γαμέτες



απόγονοι



Υπάρχει 50% πιθανότητα να προκύψει απόγονος με ήπια αναιμία (λόγω έλλειψης μονάχα ενός αλληλόμορφου) και 50% πιθανότητα να προκύψει απόγονος με σοβαρή αναιμία (λόγω παρουσίας ενός μόνο από τα τέσσερα αλληλόμορφα).
Οι παραπάνω διασταυρώσεις υπακούουν στον 1° νόμο του Mendel, δηλαδή είναι σύμφωνες με τα γεγονότα που συμβαίνουν στη μείωση. Κατά την παραγωγή των γαμετών, διαχωρίζονται τα δύο ομόλογα χρωμοσώματα και συνεπώς τα αλληλόμορφα γονίδια που αυτά φέρουν. Οι απόγονοι προκύπτουν από τον τυχαίο συνδυασμό των γαμετών των δύο γονέων.

e-biology.gr