

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

## ΒΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:  
ΝΟΤΑ ΛΑΖΑΡΑΚΗ  
ΒΑΣΙΛΗΣ ΖΕΥΓΩΛΗΣ  
ΜΑΡΙΑ ΚΙΤΡΙΛΑΚΗ



Τα γονίδια για τη β-θαλασσαιμία, το γονίδιο β<sup>s</sup> για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία και το φυσιολογικό γονίδιο β για τη β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης είναι πολλαπλά αλληλόμορφα!

## ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Με τον όρο αιμοσφαιρινοπάθειες περιγράφεται μια ομάδα γενετικών ανωμαλιών που εκδηλώνονται πρωτίστως με αναιμία αλλά και ποικίλες διαταραχές σε ζωτικά όργανα και συστήματα του οργανισμού. Μερικές αιμοσφαιρινοπάθειες είναι ήπιες, άλλες είναι ενδιάμεσες, ενώ οι βαριές μορφές τους απειλούν τη ζωή του ατόμου ήδη από την παιδική ηλικία. Για την πλειοψηφία των αιμοσφαιρινοπαθειών δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, με εξαίρεση την επιτυχή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Σε κάποιο νοσοκομείο πραγματοποιήθηκε, με σκοπό τον προσδιορισμό ποικίλων αιμοσφαιρινοπαθειών, βιοχημική ανάλυση των τύπων και των ποσοτήτων αιμοσφαιρίνης σε 6 ενήλικα άτομα, η οποία έδειξε τα ακόλουθα:

Άτομα	HbA	HbA <sub>2</sub>	HbF	HbS
Ειρήνη	95,5%	3,5%	1%	-
Τζίνα	-	2%	1%	97%
Κωνσταντίνα	96,5%	2,5%	1%	-
Θεοδώρα	65%	1%	0,2%	-
Χάρης	77%	2%	1%	20%
Χρυσούλα	-	2%	60%	-

Από την ανάλυση, οι ειδικοί συμπέραναν ότι η Κωνσταντίνα είναι απολύτως φυσιολογικό άτομο.

Να απαντήσετε στις ερωτήσεις:

**A.** Ποια είναι η δομή της αιμοσφαιρίνης και ποια η μοριακή σύσταση της HbF, HbA, και HbA<sub>2</sub>;

**B. i)** Από ποια παθολογική κατάσταση πάσχει η Τζίνα και ποια είναι τα συμπτώματά της;

**ii)** Οι θεράποντες ιατροί της Τζίνας πρότειναν την ex vivo γονιδιακή θεραπεία ως μία θεραπευτική μέθοδο που θα συνέβαλλε στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ασθένειάς της. Ποια διαδικασία νομίζετε πως πρόκειται να ακολουθήσουν οι ιατροί κατά την ex vivo γονιδιακή θεραπεία της ασθενούς αυτής;

**Γ.** Ποιες διαφορές παρατηρούνται στον φαινότυπο του Χάρη συγκριτικά με την Τζίνα και πώς αιτιολογούνται;

**Δ.** Από ποια ασθένεια πάσχει η Χρυσούλα και ποια είναι τα πιθανά συμπτώματά της; Με ποια θεραπευτική μέθοδο αντιμετωπίζεται η ασθένειά της και ποιες οι συνέπειες της μεθόδου αυτής;

**E.** Πώς μπορεί να προκαλείται η παθολογική κατάσταση της Θεοδώρας;

**Στ.** Τι υποδεικνύει η βιοχημική ανάλυση της Ειρήνης σχετικά με την κατάσταση της υγείας της;

## ΑΠΑΝΤΗΣΗ

**A.** Το μόριο της αιμοσφαιρίνης έχει σφαιρικό σχήμα και αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, ανά δύο όμοιες, κάθε μία εκ των οποίων συνδέεται με μία ομάδα αίμης. Η αίμη αποτελεί μη πρωτεϊνικό, οργανικό μόριο, το οποίο συνδέεται με τον σίδηρο. Οι αιμοσφαιρίνες HbA, HbA<sub>2</sub> και HbF ανιχνεύονται στο αίμα του φυσιολογικού ανθρώπου και η μοριακή τους σύσταση είναι:

- **HbF** (εμβρυική αιμοσφαιρίνη): Αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και δύο γ (σύσταση α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>). Στο αίμα των φυσιολογικών ενηλίκων ανιχνεύεται σε ελάχιστη ποσότητα, λιγότερο από 1%.
- **HbA**: Αποτελεί την κύρια αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων και η σύστασή της είναι α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>.
- **HbA<sub>2</sub>**: Ανιχνεύεται σε μικρές ποσότητες στο αίμα των φυσιολογικών ενηλίκων και έχει σύσταση α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>.

**B. i)** Η Τζίνα πάσχει από δρεπανοκυτταρική αναιμία διότι παράγει σχεδόν αποκλειστικά HbS και καθόλου HbA. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη αντικατάστασης βάσης στο γονίδιο της β πολυπεπτιδικής αλυσίδας της HbA. Περισσότερο συγκεκριμένα το έκτο αμινοξύ της αλυσίδας αυτής, που φυσιολογικά είναι το γλουταμινικό οξύ, έχει αντικατασταθεί από βαλίνη. Η αλλαγή στην ακολουθία των αμινοξέων είναι αποτέλεσμα της

www.poukamisas.gr

## Εκπαιδευτικό υλικό

## Προγραμματισμοί ύλης

Στην αρχή κάθε εκπαιδευτικού έτους οι Ακαδημαϊκοί Υπεύθυνοι καταγράφουν το χρονοδιάγραμμα της διδασκαλίας της ύλης ανά μάθημα και τάξη.

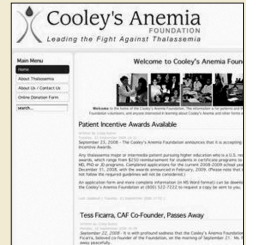
## Φροντιστηριακά βιβλία

Τα φροντιστηριακά βιβλία συμπληρώνουν το μάθημα ενισχύοντας τη διδασκαλία κατά την ώρα της μελέτης του μαθητή.

## Σχέδια Μαθήματος

Στους καθηγητές μας παρέχονται αναλυτικά σχέδια μαθήματος για κάθε τάξη και μάθημα, που περιλαμβάνουν τους εκπαιδευτικούς στόχους για κάθε θεματική ενότητα.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΤΟΜΑΣ ΜΠΕΝΤΟΝ  
ΚΟΥΛΕΪ  
(1871-1945)

Αμερικανός παιδίατρος στον οποίο αποδίδεται η πρώτη ακριβής περιγραφή της μεσογειακής αναιμίας. Ο Κούλεϊ πράγματι το 1925 και ενώ ήταν επικεφαλής του Νοσοκομείου Παιδών του Μίσιγκαν στο Ντιτρόιτ κατάφερε να αξιοποιήσει τις μέχρι τότε μελέτες για την παιδική θνησιμότητα από κληρονομικούς λόγους και να περιγράψει επαρκώς και με ακρίβεια ποσοτών την αρρώστια και τις πιθανότητες να γεννηθούν ομόζυμα, ετερόζυμα αλλά και υγιή παιδιά από γονείς φορείς του παθολογικού γονιδίου της β-θαλασσαιμίας. Ήταν το επιστέγασμα μελετών επάνω σε νεογέννητα μεταναστών από την Ιταλία την Ελλάδα, τη Συρία, την Τουρκία, που είχαν ακριβώς τα ίδια συμπτώματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των μέχρι τότε γνωστών αντίστοιχων ερευνητών ήταν και του Έλληνα Ι. Καμινόπετρου, που είχε εντοπίσει ότι οι ανωμαλίες στο αίμα των παιδιών ήταν κληρονομικές από ασθενείς γονείς με χαμηλή αιμοσφαιρίνη. Οι ανακαλύψεις του Κούλεϊ ήταν καρπός συλλογικής δουλειάς ομάδας εργασίας που είχε συστήσει από τις αρχές του 20ου αιώνα οπότε εγκαταστάθηκε στο Ντιτρόιτ έχοντας ολοκληρώσει τις σπουδές του στη Βοστώνη. Η ομάδα αυτή έγινε σύλλογος για τη μελέτη και πρόληψη της βρεφικής θνησιμότητας και σταδιακά σημείωνε επιτυχίες στη μείωσή της ειδικά της οφειλόμενης σε διαρροϊκές ασθένειες.

Στη φωτογραφία η ιστοσελίδα του Cooley's Anemia Foundation, που έχει ιδρυθεί προς τιμήν του.

αλλαγής του φυσιολογικού κωδικονίου **GAG** της κωδικής αλυσίδας του γονιδίου, που κωδικοποιεί το γλουταμινικό οξύ, σε **GTG** που κωδικοποιεί τη βαλίνη.

Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης της αιμοσφαιρίνης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου αποκτούν χαρακτηριστικό δρεπανοειδές σχήμα. Τα δρεπανοκύτταρα εμποδίζουν τη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος στα τριχοειδή αγγεία και δημιουργούν πρόβλημα σε όργανα, όπως ο σπλήνας και οι πνεύμονες. Επιπλέον το άτομο εμφανίζει συμπτώματα αναιμίας διότι τα δρεπανοκύτταρα καταστρέφονται ταχύτερα από τα φυσιολογικά.

**ii) Γονιδιακή** ονομάζεται η **θεραπεία** για τη διόρθωση μίας γενετικής βλάβης μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA. Στόχος της θεραπείας αυτής είναι η διόρθωση της γενετικής βλάβης με την εισαγωγή φυσιολογικών αλληλομόρφων γονιδίων σε σωματικά κύτταρα ασθενούς που εκφράζουν τη γενετική βλάβη. Επιπλέον, ex vivo ονομάζεται η γονιδιακή θεραπεία κατά την οποία τα κύτταρα που υφίστανται τη θεραπεία τροποποιούνται έξω από τον οργανισμό και κατόπιν εισάγονται σε αυτόν.

Δεδομένου ότι το γονίδιο για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία εκφράζεται στα ερυθροκύτταρα, η διαδικασία που πρόκειται να ακολουθηθεί είναι:

- Ερυθροκύτταρα της ασθενούς παραλαμβάνονται από τον οργανισμό της και διατηρούνται σε κυτταροκαλλιέργεια.
- Το φυσιολογικό γονίδιο για τη β αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης A, αφού έχει απομονωθεί από φυσιολογικό άτομο και κλωνοποιηθεί, ενσωματώνεται (με τις τεχνικές του ανασυνδυασμένου DNA) σε έναν ιό-φορέα, ο οποίος έχει καταστεί αβλαβής.
- Ο γενετικώς τροποποιημένος ιός εισάγεται στα ερυθροκύτταρα της ασθενούς.
- Τα γενετικώς τροποποιημένα πλέον ερυθροκύτταρα εισάγονται στην ασθενή με ενδοφλέβια ένεση, όπου και παράγουν τη β πολυπεπτιδική αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης A.

**Γ.** Ο Χάρης προφανώς είναι φορέας της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, διότι παράγει τη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη A, αλλά παράγει επίσης σε ποσοστό 20% την παθολογική αιμοσφαιρίνη S, όπως αποδεικνύεται από τις βιοχημικές αναλύσεις. Οι φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, δηλαδή τα ετερόζυμα άτομα έχουν ένα φυσιολογικό γονίδιο β και ένα μεταλλαγμένο β<sup>s</sup> και δεν εμφανίζουν συμπτώματα της ασθένειας. Όμως, στους φορείς προκαλείται δρεπάνωση σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης οξυγόνου, όπως σε υψόμετρο μεγαλύτερο των 3000m.

**Δ.** Η βιοχημική ανάλυση της αιμοσφαιρίνης που παράγει η Χρυσούλα αποδεικνύει παντελή έλλειψη της HbA και αυξημένη σύνθεση της HbF, γεγονός που μαρτυρά ότι το άτομο πάσχει από β-θαλασσαιμία, ασθένεια που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης HbA. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, δηλαδή προκαλείται από πολλά διαφορετικά είδη γονιδιακών μεταλλάξεων, όπως αντικαταστάσεις, προσθήκες, ελλείψεις βάσεων. Τα συμπτώματα της ασθένειας διαφέρουν ως προς τη βαρύτητα μεταξύ των πασχόντων ατόμων και σχετίζονται με το είδος της μετάλλαξης που τα προκαλεί. Τα συμπτώματα είναι δυνατό να κυμαίνονται από σοβαρή αναιμία, κατά την οποία παρατηρείται παντελής έλλειψη πολυπεπτιδικής αλυσίδας β και συνεπώς HbA (όπως άλλωστε συμβαίνει στη Χρυσούλα), έως λιγότερο σοβαρή αναιμία, που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της σύνθεσης της β αλυσίδας και σύνθεση της HbA σε πολύ μικρή ποσότητα. Η ασθένεια αντιμετωπίζεται με μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες μακροπρόθεσμα προκαλούν υπερσιδήρωση του οργανισμού, κατάσταση που αντιμετωπίζεται με ειδική φαρμακευτική αγωγή.

**Ε.** Στον οργανισμό της Θεοδώρας παρατηρείται ελαττωμένη σύνθεση όλων των τύπων αιμοσφαιρίνης. Δεδομένου ότι κοινό συστατικό των μορίων αυτών είναι οι α πολυπεπτιδικές αλυσίδες, η παθολογική κατάσταση της Θεοδώρας μπορεί να οφείλεται στην α-θαλασσαιμία. Η **α-θαλασσαιμία** προκαλείται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις σε έλλειψη ολόκληρου του γονιδίου που κωδικοποιεί την πολυπεπτιδική αλυσίδα α της αιμοσφαιρίνης.

Τα γονίδια όμως που κωδικοποιούν την α αλυσίδα είναι διπλά, δηλαδή υπάρχουν δύο γονίδια σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να δημιουργηθούν ελλείψεις σε ένα, δύο, τρία ή και τέσσερα από αυτά τα γονίδια. Κατά συνέπεια όσο περισσότερα γονίδια λείπουν, τόσο βαρύτερα είναι τα συμπτώματα της ασθένειας. Επιπλέον η έλλειψη των γονιδίων α επηρεάζει όλες τις αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου, καθώς η αλυσίδα α αποτελεί κοινό συστατικό όλων αυτών.

**Στ.** Παρατηρούμε ότι στο αίμα της Ειρήνης προσδιορίζονται υψηλά ποσοστά της HbA, αλλά συγκριτικά με την Κωνσταντίνα που είναι απολύτως φυσιολογικό άτομο, παρατηρείται αυξημένη σύνθεση της HbA<sub>2</sub>. Η αυξημένη σύνθεση της HbA<sub>2</sub> αποτελεί διαγνωστικό δείκτη για τους φορείς της β-θαλασσαιμίας. Τα άτομα σαν την Ειρήνη, που είναι ετερόζυγοι για τη β-θαλασσαιμία, παρουσιάζουν ήπια αναιμία και κατά κανόνα δεν εκδηλώνουν συμπτώματα.

www.poukamisas.gr

Ετήσιο  
πρόγραμμα  
διαγωνισμάτων

Συγκριτικό πηλοτέκνημα των φροντιστηρίων μας αποτελεί το ετήσιο πρόγραμμα διαγωνισμάτων που πραγματοποιείται με συγκεκριμένες πάντα προδιαγραφές ταυτόχρονα σ' όλες τις εκπαιδευτικές μας μονάδες.

Τα διαγωνίσματα αποτελούν μια άσκηση προσομοίωσης και στρατηγικής ιδιαίτερα σημαντική και οδηγούν τους μαθητές μας στις Πανελλαδικές εξετάσεις ψυχολογικά έτοιμους και γνωστικά επαρκείς.

 φροντιστήρια  
**ΠΟΥΚΑΜΙΣΑΣ**