

FORORD	3
PENSUM OG PENSUMBESKRIVELSE I HUMAN GENETIK	4
PENSUM I HUMAN GENETIK.....	4
PENSUMBESKRIVELSE OG MÅLSÆTNING FOR HUMAN GENETIK.....	4
GENERELT OM STAMTRÆER	6
KROMOSOMANOMALIER	7
KROMOSOMER.....	7
<i>Hovedtræk ved kromosomer</i>	7
<i>Kønskromosomer</i>	7
<i>Ikke kønskromosomer</i>	7
CELLEDELINGEN.....	7
<i>Mitose</i>	8
<i>Meiose</i>	8
KROMOSOMANOMALIER.....	9
<i>Non-disjunction</i>	9
PARRINGSFIGURER.....	10
TRANSLOKATIONER.....	12
MOSAIK.....	14
LYONISERING.....	14
IMPRINTING.....	14
TELOMERER.....	14
GENKORTLÆGNING OG DNA-TEKNOLOGI I HUMAN GENETIK	15
GENERELT.....	15
MARKØRUNDERSØGELSER.....	15
GENMUTATIONER OG FÆNOTYPISKE KONSEKVENSER.....	15
<i>Længdemutationer</i>	16
<i>Punktmutationer</i>	16
KOBLINGSANALYSE.....	17
NEDARVEDE OG SOMATISKE MUTATIONER.....	17
LØSNING AF MARKØR/KOBLINGSUNDERSØGELSER.....	18
MONOGENE ARVEGANGE	20
GENERELT.....	20
<i>Mendels 1. lov</i>	20
<i>Mendels 2. lov</i>	20
AUTOSOMALE ARVEGANGE.....	21
<i>Autosomal dominant arvegang</i>	21
<i>Autosomal recessiv arvegang</i>	22
KØNSBUNDEN ARVEGANGE.....	23
<i>Kønsbunden recessiv arvegang</i>	23
<i>Kønsbunden dominant arvegang</i>	24
MITOKONDRIEL ARVEGANG.....	24
ANTICIPATION.....	25
METODE TIL BESTEMMELSE AF ARVEGANG I STAMTRÆER.....	25
<i>Eksempel 1</i>	25
<i>Eksempel 2</i>	26
<i>Opgave 1</i>	26
<i>Opgave 2</i>	27
<i>Løsning til opgave 1</i>	27
<i>Løsning til opgave 2</i>	27

MULTIFAKTORIEL ARVEGANG	28
MULTIFAKTORIEL ARVEGANG OG DENS ÆTIOLOGISKE BAGGRUND	28
TÆRSKELMODELLEN	28
FAMILIE- OG TVILLINGSTUDIER	29
UDREDNINGSSTRATEGI FOR MULTIFAKTORIEL ARV.....	29
POPULATIONSGENETIK	30
HARDY-WEINBERG-LOVEN	30
OPSKRIFT TIL LØSNING AF TYPISK HARDY-WEINBERG OPGAVE	30
FORUDSÆTNINGER FOR HARDY-WEINBERG-LOVEN.....	33
<i>Populations sammensætning</i>	33
<i>Random og non-random mating</i>	33
<i>Selektion</i>	33
<i>Foundereffekt</i>	34
<i>Mutationshyppighedens betydning for sygdomshyppigheden</i>	34
GENETISK RÅDGIVNING OG KLINISK GENETIK	35
GENETISK RÅDGIVNING	35
KLINISK GENETIK.....	35
<i>Prænatal diagnostik</i>	35
TIDLIGERE EKSAMENSOPGAVER	36
GAMLE EKSAMENSOPGAVER	36
EKSAMEN I HUMAN GENETIK, DECEMBER 1999	50
REEKSAMEN I HUMAN GENETIK, FEBRUAR 2000.....	52
EKSAMEN I HUMAN GENETIK, JUNI 2000	54
REEKSAMEN I HUMAN GENETIK, AUGUST 2000	56
TIDLIGERE EKSAMENSOPGAVER – STANDARD SVAR	58
GAMLE EKSAMENSOPGAVER - SVAR.....	58
SVAR TIL OPGAVER VED EKSAMEN I HUMAN GENETIK, DECEMBER 1999	65
SVAR TIL OPGAVER VED REEKSAMEN I HUMAN GENETIK, FEBRUAR 2000.....	66
SVAR TIL OPGAVER VED EKSAMEN I HUMAN GENETIK, JUNI 2000	67
SVAR TIL OPGAVER VED REEKSAMEN I HUMAN GENETIK, AUGUST 2000	68
ORDLISTE OG FORKORTELSER	72
SUPPLERENDE LITTERATUR	76

Forord

Dette kompendium er lavet med ønsket om, at der skulle være en kortfattet dansk fremstilling af pensum i faget human genetik, der findes på 1. del af den lægevidenskabelige uddannelse ved Syddansk Universitet. Målsætningen er, at kompendiet skal give et overblik over faget, hvor yderligere detaljer skal hentes i lærebogen. Der findes først en kortfattet gennemgang af pensum og derefter en del gamle relevante eksamensopgaver med tilhørende standardsvar samt sidst en ordliste.

Det skal bemærkes, at ord fremhævet med fed og kursiv skrift er nødvendige at kende og at kunne definere (fx **human genetik**).

Der skal lyde en stor tak til lektor Kirsten Ohm Kyvik for uvurderlig hjælp, korrektur læsning og konstruktiv kritik ved udarbejdelsen af dette kompendium.

Alle illustrationer er udført af Henrik Struckmann og Jon Juhlin.

Skulle du som læser have gode idéer, ris eller ros er du velkommen til at kontakte os via følgende adresse:

www.juhlin.struckmann.net

God læselyst!

Odense, september 2000

Stud. med. Henrik Struckmann

&

Stud. med. Jon Juhlin

Pensum og pensumbeskrivelse i human genetik

Pensum i human genetik

Gælder både ny og gammel studieordning:

Lærebog: J. M. Conner, M. A. Fergusom-Smith: "Essential Medical Genetics", 5. udgave. Blackwell Scientific Publications.

Følgende kapitler og appendix udgør pensum:

- 2,3 DNA teknologi
- 4,5,6 Kromosomsæt, gametogenese, kromosomanomalier
- 7,8 Monogen arv
- 9 Genkortlægning
- 10 Multifaktoriel arv
- 11 Populationsgenetik
- Appendix 1 + 4

Pensumbeskrivelse og målsætning for human genetik

Kromosomanomalier

Følgende begreber skal kunne **beskrives**:

De mitotiske og meiotiske celledelinger.

Non-disjunction.

Numeriske kromosomanomalier.

Ovenstående skal kunne kombineres til at identificere, hvor en anomali opstår.

Strukturelle kromosomanomalier herunder, hvornår disse medfører klinisk erkendelig sygdom.

Mosaik.

De studerende skal kunne **anvende** parringsfigurer som illustration af ovenstående.

Følgende begreber skal kunne **genkendes**:

Lyonisering.

Imprinting.

Telomerer.

Genkortlægning og DNA-teknologi i Human Genetik

Følgende begreber skal kunne **beskrives**:

Markør. Forskellige typer af genmutation og deres fenotypiske konsekvenser. Kobling.

Forskellen på nedarvede og somatiske mutationer.

De studerende skal kunne **anvende** denne viden til at beregne risikoen for, at et individ vil være afficeret af en given sygdom baseret på oplysninger om sygdomsstatus (fx stamtræ) og markør status og evt. kromosomanomalier i vedkommendes familie.

Monogene arvegange

Følgende begreber skal kunne **genkendes** (fx ved hjælp af en kasuistik eller et stamtræ):

Autosomal dominant og recessiv arvegang.

Kønsbunden dominant og recessiv arvegang.

Mitokondriel arvegang.

Anticipation.

Den studerende skal kunne **beskrive**, hvorfor en arvegang anses for den mest henholdsvis mindst sandsynlige forklaring på et givet stamtræ eller en kasuistik.

Den studerende skal kunne **anvende** sin viden til at:

Tegne et korrekt stamtræ på baggrund af en opgivet kasuistik.

Bedømme eller beregne risikoen for at være bærer af en mutation for ikke afficerede individer indenfor et givet stamtræ eller en kasuistik

Beregne risikoen for sygdom hos ikke afficerede individer eller deres afkom inden for et givet stamtræ eller en kasuistik.

Multifaktoriel arvegang

Den studerende skal **have kendskab** til:

Multifaktoriel arvegang og dens ætiologiske baggrund.

Følgende begreber skal kunne **genkendes**:

Tærskelmodellen.

Baggrunden for familie- og tvillingstudier.

Følgende skal kunne **beskrives**:

En udredningsstrategi for multifaktoriel arv.

Populationsgenetik

Følgende begreber skal kunne **genkendes** og **anvendes** til at beregne risiko på baggrund af kasuistik

Hardy-Weinberg-ligevægten.

Genotype og allelfrekvenser (hyppighed).

Følgende begreber skal kunne **beskrives**:

Random og non-random mating.

Selektion og foundereffekt.

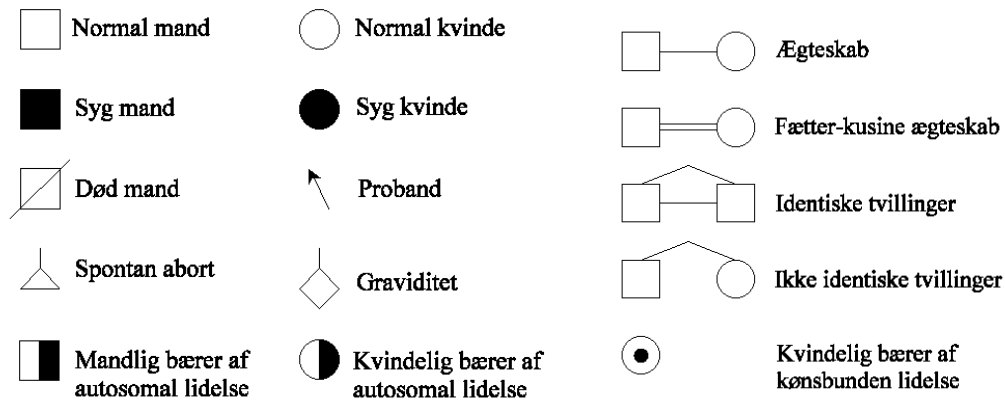
Mutationshyppighedens betydning for sygdomshyppigheden.

Genetisk rådgivning og klinisk genetik

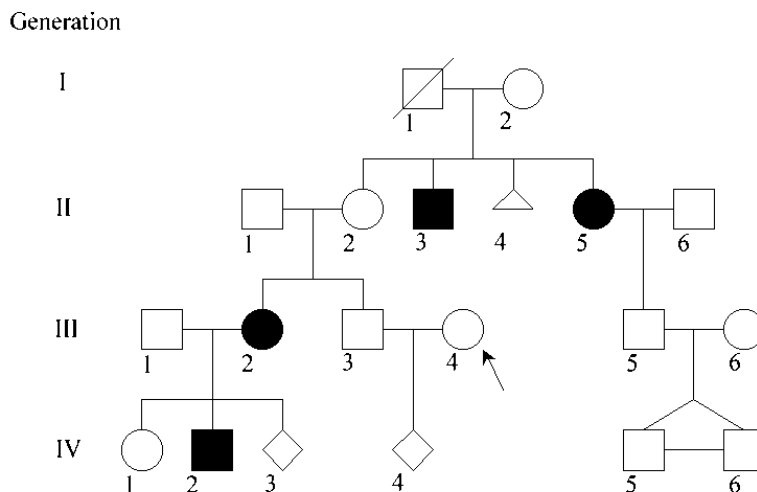
Følgende begreber skal kunne **omtales** ganske kortfattet: Principperne for genetisk rådgivning og klinisk genetik.

Generelt om stamtræer

For at kunne beskæftige sig med genetik er det essentielt at kunne tegne et stamtræ. Stamtræer bruges til få overblik over den sygdomsramte families medlemmer og giver oplysninger om medlemmernes relation til *probanden*, dvs. den person der søger om genetisk rådgivning. Man har indført nogle standarder for tegning af stamtræer, der er absolut nødvendige at kunne og som vil blive brugt i dette kompendium:



Ved brug af et stamtræ er det nødvendigt med en nummerering af de enkelte personer. Man nummererer med to talsystemer, et lodret og et vandret. Første tal, som angives med romertal, er det lodrette og angiver generationen. Andet tal, det vandrette, angiver personen talt fra venstre mod højre. Normalt tegnes manden i et ægtepar til venstre. Ved et forældrepars børn tegner man det ældste barn fra venstre. Således er personen (III-4) i stamtræet herunder en rask kvinde i tredje generation, nummer fire fra venstre, der har giftet sig ind i familien. Det er hende, der har søgt rådgivning, da hun er gravid og dermed proband.



Kromosomer

Hovedtræk ved kromosomer

Et kromosom er et trådformet legeme, som findes i cellekernen og består af opsnoet DNA-streng, der indeholder individets gener. De kan kun ses i mikroskop lige før og under celledelingen. Her er DNA-strengen opsnoet og kopieret. Mens kopien og originalen stadig hænger sammen i midten i **centromeret**, danner de en X-form. Her kaldes kopien og originalen for **kromatider**, og X'et deles i de to kromatider, et til hver celle ved den endelige celledeling.

Hos mennesket findes der i cellekernen i alt 46 kromosomer. Heraf kommer henholdsvis 23 fra faderen og 23 fra moderen og disse danner 23 par i alt. De 23 forskellige slags kromosomer fra henholdsvis moderen og faderen nummereres efter størrelse. Nr. 1 er størst, nr. 2 næststørst osv. indtil 22. Der er således to af hvert kromosom. Kromosomerne i parrene siges at være **homologe**, dvs. at de er ens på den måde, at de har ens egenskaber. *Således danner f.eks. moderens kromosom nr.7 sammen med faderens kromosom nr. 7 et par, der koder for de samme ting, og de siges at være homologe.*

Kromosomerne kan deles op i to grupper: Kønskromosomer og ikke kønskromosomer.

Kønskromosomer

Par nr. 23 består af kønskromosomer, da de er bestemmende for kønnet. De kaldes X-kromosomet (det kvindelige) og Y-kromosomet (det mandlige). En mand har i par nr. 23 XY, og en kvinde XX.

Ikke kønskromosomer

Kromosomerne 1 - 22 er ikke bestemmende for kønnet og kaldes **autosomale** kromosomer.

Et kromosom indeholder gener. Et **gen** er et afgrænset område af DNA-strengen, der koder for dannelse af et polypeptid eller et RNA-molekyle. **Gen-locus** er lokaliseringen af et gen på et kromosom. **Allele gener** er forskellige udgaver af samme gen. *Således siges gener i et kromosompar, der koder for det samme protein, men er en smule forskellige, at være allele.*

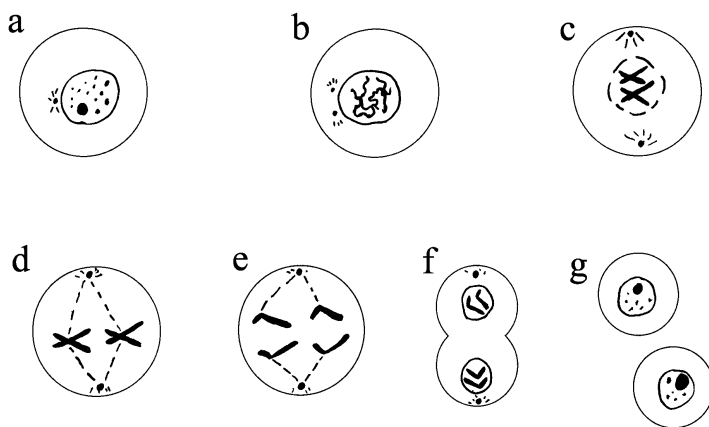
Celledelingen

Der findes to former for celledeling: Meiose, hvor der dannes kønsceller og mitose, som er alle andre celledelinger.

Mitose

Den almindelige celledeling, mitosen, består af 5 faser:

- Interfase: - Stadiet mellem celledeling.
- Et par timer før delingen fordobles cellens DNA-streng.
- Profase: - Opsnoning af DNA-streng, hvorved kromosomerne bliver synlige.
- Centriolet deler sig i to halvdele og vandrer mod hver sin pol af cellen.
- Metafase: - Kernemembran forsvinder.
- Kromosomer fortsætter med at opsno sig, og kromatiderne ses nu tydeligt.
- Kromosomerne samles i midten, og der dannes fra hvert centromer tråde af mikrotubuli, der i hver sin ende hæfter på en centriole.
- Anafase: - Kromatiderne i kromosomet adskilles.
- Kromatiderne flyttes mod hver deres pollegeme.
- Telofase: - Kernemembraner gendannes om de to adskilte hobe af kromosomer.
- Cytoplasmaet deles på midten.
- Kromosomerne despiraliseres igen.



a) Interfase, b) Profase, c) + d) Metafase, e) Anafase, f) Telofase og g) To datterceller

Meiose

Finder kun sted i kønscellerne (*gameterne*), dvs. sædceller og ægceller. Ved meiosen halveres kromosomtallet. Hvis der findes 46 kromosomer, kaldes antallet *diploidt*. Ved det halve, som findes i kønsceller, er der et *haploidt* antal. Et antal over 46 kromosomer kaldes *polypløidi*.

Haploid = 23 kromosomer

Diploid = 46 kromosomer

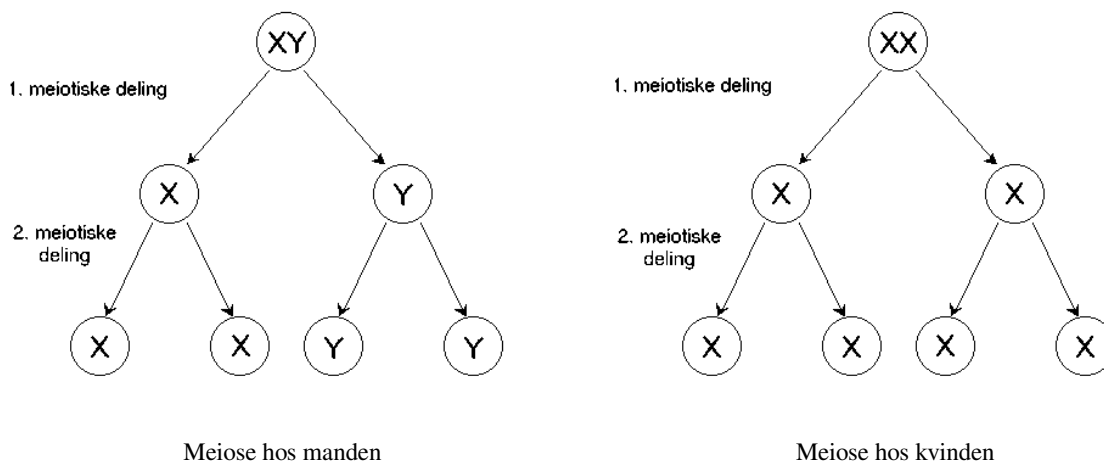
Den meiotiske deling består af to overordnede dele:

1. meiotiske deling:

Ved den første meiotiske deling sker halveringen fra det diploide antal til det haploide antal. Her sker *overkrydsning*. Ved overkrydsning sker der udbytning af kromosommateriale mellem homologe kromosomer.

2. meiotiske deling.

Denne deling er i princippet det samme som mitose. En celle med 23 kromosomer deler sig i to nye celler, der ligeledes hver har 23 kromosomer. For nemheds skyld vises kun kønskromosomerne X og Y i skemaet:



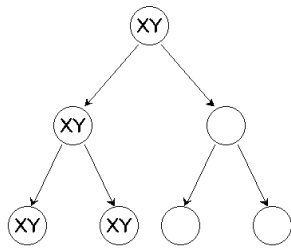
Kromosomanomalier

(En anomali er en afvigelse fra det normale. Kromosomanomali er derfor unormale kromosomer, det kan være sig et unormalt antal af kromosomer eller unormal kromosomstruktur).

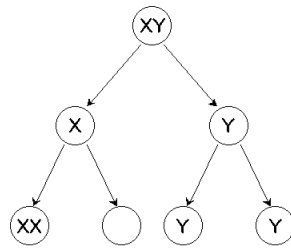
Non-disjunction

Non-disjunction betyder "ikke adskillelse", hvilket kan give anledning til anomalier.

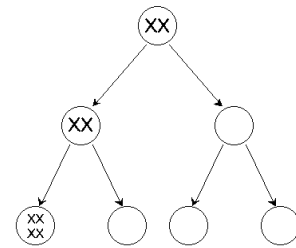
En manglende adskillelse i mitose eller meiose medfører et *unormalt antal af kromosomer* i dattercellerne. Dette betegnes som *numeriske kromosomanomalier*. Det er værd at bemærke, at non-disjunction i meiosen er årsag til de fleste medfødte kromosomsygdomme. Non-disjunction kan i meiosen både ske i 1. deling såvel som 2. deling, ligesom det kan være sket hos manden såvel som kvinden. Herunder er vist eksempler på non-disjunction:



Non-disjunction i 1. Meiotiske deling hos manden.



Non-disjunction i 2. meiotiske deling hos manden.



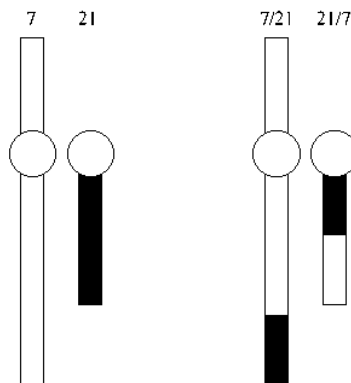
Non-disjunction i både 1. og 2. meiotiske deling hos kvinden.

Eksempler på numeriske kromosomanomalier:

Karyotype	Navn
92, XXYY	Tetraploidi
69, XXY	Triploidi
47, XX,+21	Trisomi 21
47, XY,+18	Trisomi 18
47, XX,+13	Trisomi 13
47, XX,+16	Trisomi 16
47,XXY	Klinefelters syndrom
47,XXX	Trisomi X
45,X	Turners syndrom
49,XXXXY	Variant af Klinefelters syndrom

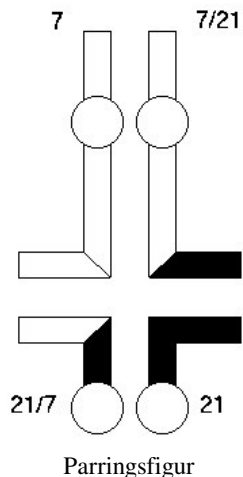
Parringsfigurer

Ved delingen af cellen kan der opstå anormale kromosomer. Der kan eksempelvis komme et lille stykke DNA fra kromosom 7 hen på kromosom 21 og et tilsvarende fra 21 til 7. Man taler her om henholdsvis kromosom 7/21 og 21/7 alt efter hvilket af de oprindelige kromosomer, der er dominerende:



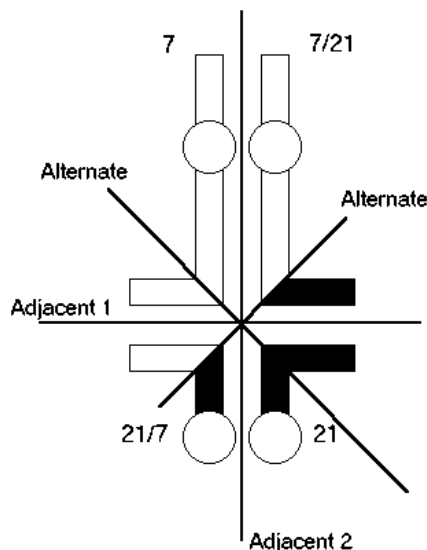
Hvis delingen sker *mellem* gener, vil der normalt ikke opstå genetiske sygdomme, på grund af, at man da stadig vil have det fulde genmateriale. Hvis en sådan fejl opstår i gameter, vil der ved videre

celledeling og befrugtning kunne opstå genetiske sygdomme. Normalt parrer de homologe kromosomer sig ved delingen. Ved anormale kromosomer vil der opstå mere komplekse parringer mellem de involverede kromosomer. En sådan kompleks parringsfigur er vist her under:

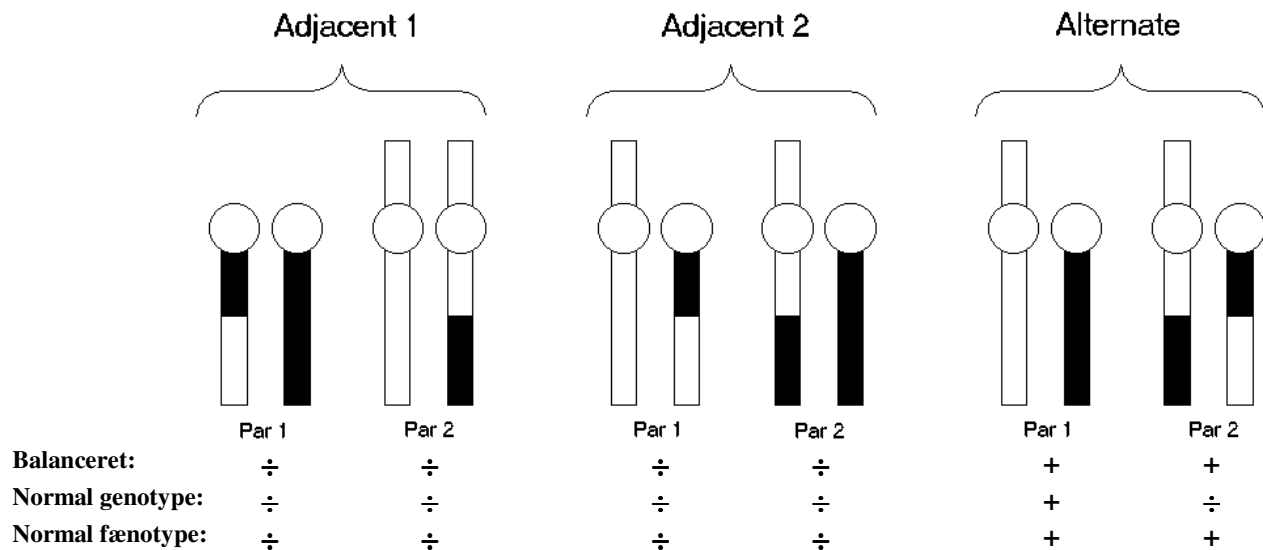


Det er sådanne figurer, der menes med parringsfigurer, og disse er vigtige at kunne. Et sådant kompleks kan deles på tre forskellige måder med tre forskellige resultater. Ved hver deling kommer der to par, et par til hver celle. Hvert par skal indeholde det fulde genmateriale, og hvis de gør det, kaldes det for en **balanceret** deling. Hvis der sker en deling, hvor et par ikke har det fulde materiale, kaldes det herved en **ubalanceret** deling, og det er ved sådanne delinger genetiske sygdomme opstår.

En ”vandret” deling, (hvor kromosomerne i parrene kommer til at se meget ens ud) kaldes for **adjacent 1**. En ”lodret” deling kaldes for **adjacent 2**. Adjacent 1 og 2 vil altid ende ubalanceret. En deling på skrå kaldes for **alternate** og giver balancerede kromosom par:



Resultaterne af de forskellige delinger vil være som illustreret herunder. Det er vigtigt at holde fast i, at én celle modtager et par. Derved ses det, at eksempelvis par 1 fra adjacent 2 har for meget af kromosom 7 (det hvide) og for lidt kromosom 21 (det sorte), hvorved det er et ubalanceret resultat:



Translokationer

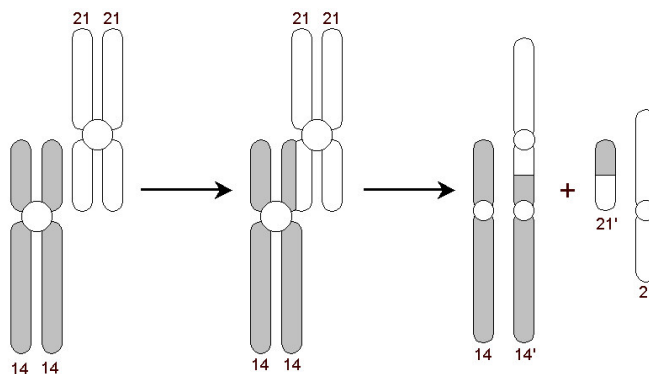
En translokation er en udveksling af genetisk materiale mellem kromosomer. Den opstår ved, at der brækker stykker af to kromosomer af, der ved den efterfølgende reparation lander på forkerte steder. Den kan også opstå ved fejl i meiosen således, at der sker rekombination mellem to non-homologe kromosomer. Der er tre typer: Reciprok, Robertsons og Insertional.

Reciprok translokation

En sådan translokation sker ved, at materiale distalt på to kromosomer brækker af og bytter plads.

Robertsons translokation (også kaldet *Centric fusion translocations*)

Disse opstår mellem de akrocentriske kromosomer, der hos mennesket omfatter nr. 13, 14, 15, 21 og 22. Translokationen opstår ved, at der sker et brud i eller tæt ved centromeret i to sådanne kromosomer med efterfølgende sammensmeltning af de lange arme til et enkelt kromosom. I de fleste tilfælde er bruddet sket lige over centromeret i begge kromosomer, hvorfor slutresultatet er et enkelt stort kromosom med to centromerer + et lille centromer-løst fragment, der udelukkende består af de korte arme. Det lille fragment uden centromer vil gå tabt i den efterfølgende mitose således, at kromosomtallet reduceres til 45.

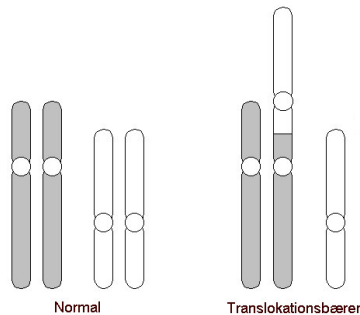


Tabet af de korte arme er i hovedparten af tilfældene uden helbredsmæssige konsekvenser for individet, idet de korte arme på akrocentriske kromosomer ikke indeholder kodende gener. Af denne grund er Robertsons translokationer at opfatte som balancerede afvigelser. Hyppigheden af Robertssons translokation er ca. 1 pr. 1000 levendefødte.

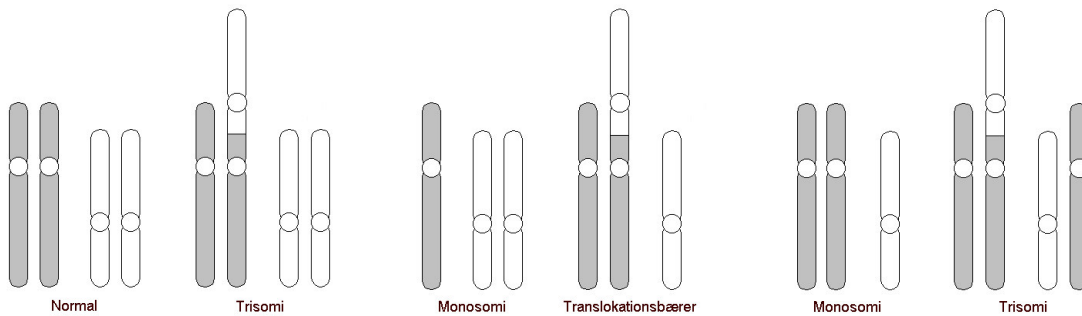
Som det er tilfældet med balancerede reciprokke translokationer, kan der ved Robertson translokationer opstå ubalancerede karyotyper under kønscelledannelsen; i alt er der mulighed for dannelse af 6 forskellige kønsceller. Kun én af disse vil være normal, én vil være balanceret, mens 4 vil være ubalancerede.

Omtrent halvdelen af børnene, der har forældre, hvor den ene er translokationsbærer vil nedarve translokationen i balanceret form.

Hvis man har følgende forældre:

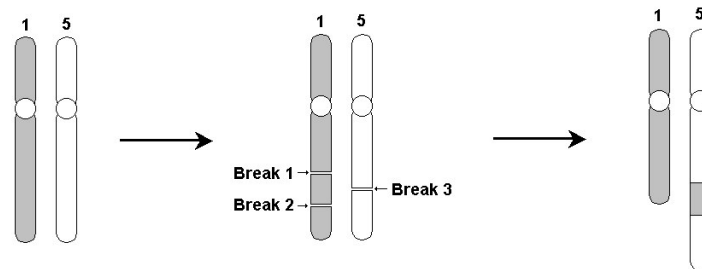


Hvor den ene er normal og den anden er translokationsbærer, vil man kunne få følgende afkom:



Insertional translokation

Ved en insertional translokation sker tre break i et eller to kromosomer. Hvis det sker i to kromosomer kan resultatet være, at et stykke kromosom uden endestykket kan blive indsat i et andet kromosom. Der sker således en deletion fra det ene kromosom og en insertion i det andet (se figur).



Mosaik

Er en organisme, der består af flere cellelinier med forskellige karyotyper fx 45,X/46,XX. Med cellelinier menes celler, der stammer fra samme modercelle og derved har samme karyotype. Det vil sige, at der i kroppen hos en person kan findes celler med forskellige karyotyper som følge af non-disjunction i tidlig mitose.

Lyonisering

Hos kvinder (med to X-kromosomer) inaktiveres det ene X-kromosom i hver celle kort tid efter befrugtningen. Det er tilfældigt, om det er X-kromosomet fra faderen eller moderen, der inaktiveres. Gennemsnitlig inaktiveres halvdelen af moderens og halvdelen af faderens. Denne inaktivering bibeholdes ved celledelingene. Det inaktive X-kromosom kan ses i interfaseceller som et skærkere farvet område og kaldes **Barr-legemet**. Det er denne X-inaktivering, der kaldes for **lyonisering**. De ekstra X-kromosomer ved Klinefelters og multi-X syndromer inaktiveres også.

Imprinting

Imprinting er forskel i effekten af et arveanlæg afhængig af, om det er nedarvet fra moderen eller faderen. Virkningsmekanismen er sandsynligvis en forskellig modificering fx metylering af DNA under kønscedannelsen. Virkningen er ikke varig, idet imprintningen ændres i næste generation, hvis bæreren er af det modsatte køn, modsat mutation. Dette gælder fx tidligt hårtab hos mænd. Det vil sige, at der er tale om autosomale gener, der udtrykkes i forskellig grad alt afhængig af kønnet.

Telomerer

Den yderste del af hver arm på et kromosom kaldes for en **telomer** og består af gentagne basesekvenser. De har stor betydning for, at DNA'et kan replikeres og får derved indflydelse på celledelingen. Når DNA replikeres mistes hver gang et lille stykke af telomeren, og den forkortes. På et tidspunkt, når disse bliver (formentlig) kritisk korte, ophører celledeling, og cellen kan betragtes som gammel. Man mener dette hænger sammen med **aldring**.

Generelt

For at arbejde og eventuelt manipulere med gener er det nødvendigt at indehave teknikker til eksempelvis at bestemme et specifikt gens lokalisation i genomet, dvs. en **genkortlægning**. Sådanne teknikker er en del af **DNA-teknologien**.

En arvegang kan ofte blive bestemt ved hjælp af stamtræer, men for en mere præcis udredning vil DNA-teknologi være meget brugbart. Den mest brugte teknik er markørundersøgelser.

Markørundersøgelser

En markør er et stof, der kan bindes specifikt til fx et stykke DNA og bruges til at finde, hvor et gen findes på et kromosom. En sådan kortlægning af et gen/sygdom til et bestemt kromosom kan benyttes til diagnostik af sygdommen. Dette kan ske på basis af kobling til kendte DNA-markører, der vides at sidde i den pågældende kromosomregion.

En type af DNA-markører udgøres af små variationer i basesekvenserne hos forskellige individer. En sådan variation kan eksempelvis være den 3. base i et kodon, der kan variere uden, at det betyder udskiftning af den pågældende aminosyre. Hvis en sådan variation tilfældigvis indvolverer en sekvens, der genkendes af et bestemt **restriktionsenzym**, vil DNA fra det pågældende kromosom hos nogle individer blive klippet, hos andre individer vil det ikke blive klippet på dette sted. Efter elektroforetisk adskillelse af det kløvede DNA og efterfølgende hybridisering til en DNA-sonde, der er komplementær til denne del af arvemassen, vil variationen påvises som en variation i længden af de kløvede DNA-fragmenter (**restriktionsfragment længde polymorfi, RFLP**). Individet vil derfor kunne være homozygot for en af de to variationer eller heterozygot, hvis de to kromosomer er uens med hensyn til denne variation.

Resultatet er, at der i befolkningen kan påvises individer med forskellige typer af kromosomer med hensyn til dette specifikke sted. Da antallet af sådanne variable (**polymorfe**) steder i DNA er stort, vil man kunne finde tilkoblede DNA-polymorfier til de fleste sygdomsloci. Fordelen ved denne type **koblingsanalyse** er, at der ikke kræves noget som helst andet kendskab til det pågældende sygdoms-gen.

Genmutationer og fænotypiske konsekvenser

Mutationer af DNA kan bredt deles i **længdemutationer** med tilførelse eller tab af genetisk materiale, og **punktmutationer** med forandring af den genetiske kode uden tilførelse eller tab af genetisk materiale.

Mange af de mindre mutationer vil kroppen selv være istand til at reparere ved hjælp af specifikke enzymer, der retter fejlene.

Længdemutationer

Ved længdemutationer skelner man mellem deletioner, dublikationer, insertioner, genkonvertioner og trinucleotide repeat amplifications (TRAs).

Deletion: Deletion er tab af arveligt materiale, det kan være alt fra et enkel nukleotid til flere megabaser. Det kan opstå ved udsættelse for ioniserende stråling og forskellige mutagene kemikalier. Ligeledes kan områder gå tabt ved overkrydsning under meiosen. Små deletioner kan være ligeså skadelige som store, da læserammen for mRNA kan rykkes (*frameshift mutations*).

Duplikation: Duplikation er en fordobling af fx en del af et kromosom. Det kan opstå i forbindelse med DNA-duplikeringen ved celledelinger og kan ligeledes forstyrre læserammen. Ved duplikering af et helt gen kan effekten være en forstørrelse af genets fænotypiske egenskab.

Insertion: Insertion er tilføjelse af et eller flere basepar, og kan forstyrre læserammen og derved genets fænotypiske egenskab.

Genkonvertion: Ved genkonvertion kan et allel blive ændret til et andet allel. Således er der tale om skift mellem to forskellige udgaver af samme gen. Det kan ske under mitose og meiose ved rekombinationsprocessen.

TRAs: Omkring 10% af genomet består af *tandem repeats*, der er gentagelser af DNA-sekvenser i den del af genomet, der ikke koder for gener. Sådanne tandem repeats inkluderer gentagelser af trinukleotider imellem gener. Hvis antallet af disse trinukleotidgentagelser stiger over et vist niveau, kan det medføre ustabile områder i DNA, og kan herved resultere i genetiske fejl.

Punktmutationer

Ved punktmutation bliver en enkelt base i et nukleotid udskiftet med en anden base. Der sker altså en substitution. Sådanne mutationer kan skyldes ultraviolet lys og mutagene kemikalier. Disse mutationer repareres normalt, da der i cellerne findes reparationsmekanismer i form af enzymer, der sørger for, at den rigtige base sættes ind i DNA igen. Dette sker ved at læse nukleotidsekvensen på den komplementære streng.

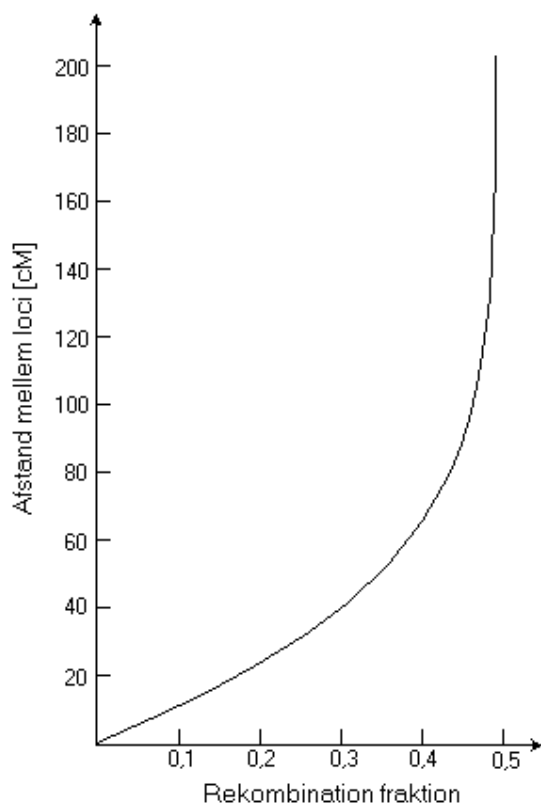
Man taler her om to forskellige punktmutationer afhængigt af, hvilke basetyper der er involveret i udskiftningen.

Transition: Ved transition udskiftes en *purin* med en anden purin, eller en *pyrimidin* med en anden pyrimidin. $A \leftrightarrow G$, eller $T \leftrightarrow C$.

Transvertion: Ved transvertion udskiftes en purin med en pyrimidin eller omvendt, $G \leftrightarrow C$ eller $A \leftrightarrow T$.

Koblingsanalyse

Gener, som ligger tæt ved hinanden på samme kromosom, siges at være koblede, fordi de med stor sandsynlighed vil følge hinanden til næste generation. Sandsynligheden for, at to sådan koblede gener vil følge hinanden, afhænger af deres indbyrdes afstand. En afstand måles i **centimorgan (cM)**, hvor én cM svarer til én megabase. Herunder ses en graf der giver forholdet mellem to geners indbyrdes afstand og deres **rekombinationsfraktion**. En person, der har et gen, hvor der er sket overkrydsning i meiosen (rekombination), kaldes for en **rekombinant**. Rekombinationsfraktionen defineres som forholdet mellem antallet af rekombinanter og antal afkom i en generation:



Ud fra den kan følgende skema opsættes:

	Loci på samme kromosom			Loci på forskellige kromosomer
	<i>Meget tæt</i>	<i>Tæt</i>	<i>Stor afstand</i>	
Overkrydsning mellem to loci	Sjælden	Nogen	Ofte	---
Kobling	Ja	Ja	Nej	Nej
Rekombinationsfraktion	0%	1-49%	50%	50%

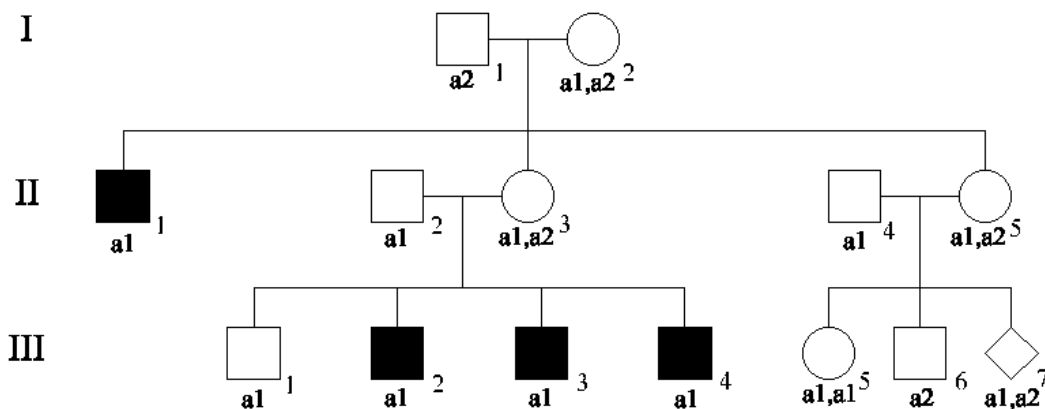
Nedarvede og somatiske mutationer

Mutationer kan forekomme i alle typer af celler. Kun, hvis de forekommer i kønsceller, vil de blive overført til næste generation og kaldes derfor **nedarvede mutationer**. En **somatisk mutation** får som regel kun indflydelse på den celle, hvori den forekommer. Det vil oftest blot føre til at cellen dør. Hvis den ikke dør vil der opstå en mosaik, og det er netop denne måde, hvorpå cancer kan opstå.

Hvis mutationen rammer gener, der ingen betydning har for den pågældende celle, sker der ingenting.

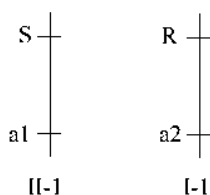
Løsning af markør/koblingsundersøgelser

I det følgende vil vi se på en typisk opgave, hvor markør- og koblingsteknikker spiller en stor rolle. I opgaven har vi en familie med en X-bundet recessiv sygdom eksempelvis ektodermal dysplasi (EDA). Det viser sig, at EDA-locus (dvs. lokaliteten af genet for EDA) sidder tæt på en DNA-sekvens, man har en markør til, altså et markør-locus. Markørlocus har to udgaver, alleler, som betegnes $a1$ og $a2$. Man har undersøgt alle familiemedlemmerne det pågældende markørlocus og på stamtræet herunder er vist resultaterne:



Opgaven lyder nu på, at parret II-4 og II-5 venter et barn, III-7, og ønsker at få oplyst risikoen for, at det ventede barn er bærer eller har sygdommen.

Ved en sådan markør opgave finder man ud af, hvilke markør alleler er koblet til syge personer. Her bruger man rent grafisk at tegne en DNA streng med markøren og det raske (R) eller syge (S) gen koblet til. Dette gøres for hver enkelt person sædvanligvis startende fra toppen. Eksempler er herunder vist for II-1 og I-1:

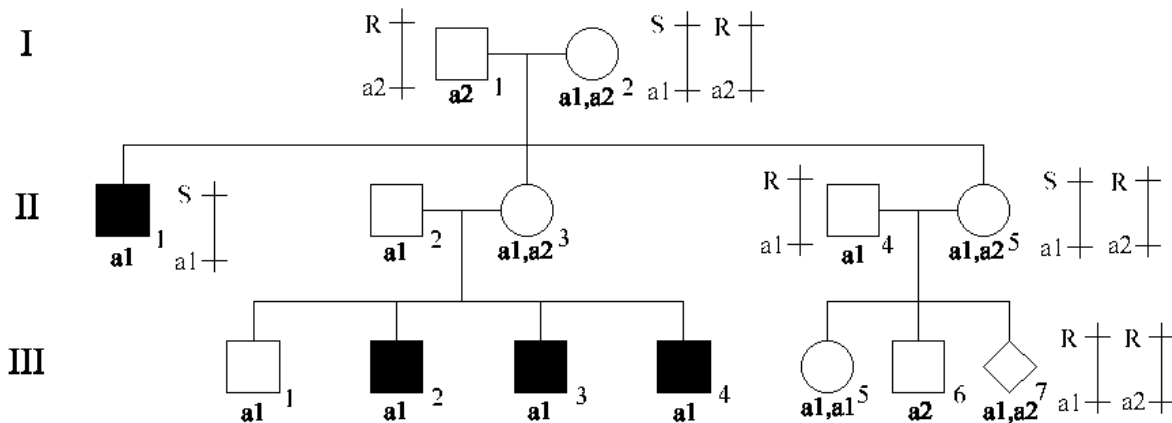


II-2 viser sig således, da man ud fra stamtræet ser, at han er syg og kun har eet allel, nemlig $a1$. Tilsvarende gælder det for I-1, at han er rask og har ligeledes kun eet allel, nemlig $a2$.

Herfra kan vi gå videre i opgaven. Da faderen I-1 kun har allelet $a2$, må II-1 have arvet $a1$ fra moderen. Og da moderen dermed har et sygt gen ($a1$) må det andet ($a2$) være raskt da her er tale om en X-bundet recessiv sygdom. Vi ved altså nu, at $a1$ er koblet til det syge gen fra moderen, og $a2$ fra faderen er koblet til det raske gen.

Vi kan nu se på den gravide moder II-5, der både har allelerne a1 og a2, et fra hver af hendes forældre. Da begge hendes forældre har a2, og kun hendes moder har a1, *må* hun have fået a1 fra sin moder og a2 fra sin fader. Vi så ovenfor, at sygdommen er koblet til a1 fra moderen, hvorfor hun må være bærer.

Hendes mand II-4 er rask og har allelet a1. Han kan heller ikke være bærer, da det er en X-bunden sygdom, og han som bekendt kun kan have eet X-kromosom. Ser vi nu på barnet III-7, der har allelerne a1 a2, kan vi med sikkerhed vide, at hun har fået a2 fra hendes moder. Altså må hun have fået et raskt (a1) fra hendes fader. Vi konkluderer herved, at det ventede barn (en pige) har to raske alleler, og derfor hverken kan få sygdomme, eller være bærer. For oversigts skyld vises nu stamtræet med indtegnede relevante koblinger:



Hvis man arbejder lidt videre med stamtræet, vil det vise sig, at III-1 må have det syge gen, men viser sig rask. Dette skyldes med stor sandsynlighed, at der er sket rekombination.

Generelt

Monogene (som også kaldes *Mendelske*) arvegange hentyder til, at det arvelige træk, der eventuelt er sygdomsfremkaldende, stammer fra kun *et* gen. En sygdom ved monogen arvegang kan skyldes mutationer på enten det ene eller begge kromosomer i et autosomt kromosompar eller mutationer på X eller Y kromosomerne, hvorved de er *kønsbundne*.

De 44 autosomale kromosomer samles i 22 homologe par. For hvert par gælder, at det ene kromosom kommer fra faderen og det andet fra moderen. Hvis allelerne på et locus er identiske siges individerne at være *homozygote*, er de forskellige siges de at være *heterozygote*.

Man bruger A og a som repræsentation for de to mulige alleler af autosomale gener. A er altid det allel, der *ikke* indeholder sygdomsgenet og a er altid det allel, der indeholder sygdomsgenet. Ved kønskromosomerne er X eller Y de raske og X* eller Y* kromosomerne med det sygdomsfremkaldende gen. Denne notation er normal og vil blive brugt videre i dette kompendium, men det skal bemærkes, at andre lærebøger kan benytte andre notationer.

Man taler ved arvegange ofte om genotyper og fænotyper. Ved *genotype* forstås et individs genetiske sammensætning oftest med henblik på en bestemt egenskab. Ved *fænotype* forstås derimod det synlige resultat af genotypen evt. genotypen + miljøet.

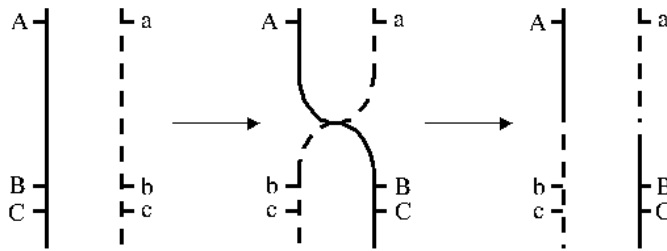
Mendels 1. lov

Ved meiosen reduceres kromosomtallet til det halve, idet de to kromosomer fra et kromosompar går til hver sin dattercelle. Hvis en mand er heterozygot Aa vil halvdelen af sædcellerne indeholde A og den anden halvdel a. Hvis en kvinde er heterozygot, vil halvdelen af ægcellerne ligeledes være A og den anden halvdel a. Ved befrugtningen bliver mulighederne AA, Aa, aa i forholdet 1:2:1. Dette illustrerer *Mendels 1. lov*, der siger, at allele gener skilles ved gametdannelsen.

	Fra faderen	
Fra moderen	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Mendels 2. lov

Hvis vi ser på to kromosompar, hvoraf det ene par bærer Aa og det andet Bb, vil følgende gameter kunne dannes: AB, Ab, aB, og ab. Dette illustrerer *Mendels 2. lov*, som siger, at ikke allele gener kombineres frit ved gametdannelse. Dette gælder dog ikke, såfremt de betragtede genpar er koblede (se evt. forrige kapitel), hvilket vil sige at de ligger tæt ved hinanden på samme kromosom(se nedenstående figur):

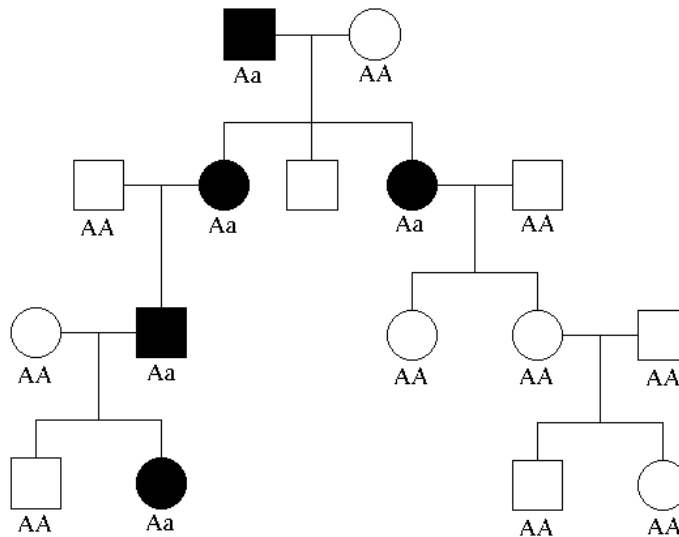


Autosomale arvegange

Ved sygdomme med autosomal arvegang, sidder det eller de muterede gener på et ikke kønskromosom. Man taler om dominante og recessive træk eller sygdomme. Et træk er **dominant**, når det kommer til udtryk i fænotypen hos den heterozygote (Aa). Det vil naturligvis også udtrykkes ved genotypen (aa). En **recessiv** fænotype kommer modsat det dominante kun til syne hos personer, der er homozygote (aa). Dvs. heterozygoten ikke vil være syg, men bærer af sygdomsgenet.

Autosomal dominant arvegang

Det dominante gen bestemmer altså fænotypen hos den heterozygote, og man vil derfor ofte kunne spore et dominant arveligt træk gennem mange generationer. Man kalder også dominant arvegang for **vertikal arvegang**, da der mindst må være én syg person i hver generation for at sygdommen/sygdomsgenet kan blive ført videre.



Som eksempel kan nævnes Huntington's chorea, en dødelig nervesygdom, der i løbet af få år medfører total demens. Sygdommen begynder som regel først i 30-50 års alderen. Patienter har således ofte nået at sætte børn i verden, før de bliver syge.

Karakteristika ved dominant arvegang:

1. At ca. halvdelen af alle familiemedlemmer har sygdommen.
2. At alle syge har en fader eller moder med sygdommen.
3. At mænd og kvinder rammes lige hyppigt.

Den dominante arvegang er dog ikke altid så regelmæssig. Undertiden springes tilsyneladende én eller flere generationer over. Genotypen er her uændret, men fænotypen er varierende, dette kaldes *variabel ekspression*.

Hvorvidt genet udløser tilstedeværelse af den tilhørende fænotype/sygdom eller ej, kaldes for *penetrans*. Det vil sige, at hvis sygdommen er til stede, er der penetrans. Man taler endvidere om fuld penetrans og nedsat penetrans. Disse udtryk bruges, når man ser på flere personer, der alle har et gen som koder for en sygdom. Hvis alle personer udtrykker sygdommen, er der tale om fuld penetrans. Hvis derimod alle ikke udtrykker sygdommen, taler man om nedsat penetrans.

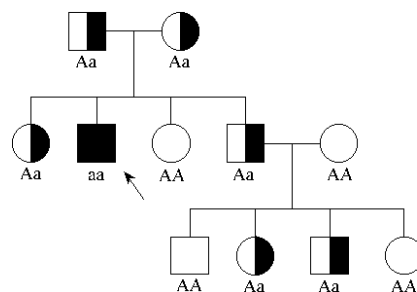
Undertiden ses, at en dominant sygdom optræder uden, at den tidligere har været kendt i familien. I sådanne tilfælde kan der være tale om en *nymutation* hos en af forældrene.

Autosomal recessiv arvegang

Som eksempel på denne type arvegang vil vi se på cystisk fibrose (CF). Det er en medfødt sygdom med symptomer fra mave-tarm-kanalen og senere fra luftvejene. Patienterne har meget hyppige luftvejsinfektioner, der ofte er livstruende. Anvendelse af bl. a. antibiotika har bedret prognosen så meget, at mange patienter nu bliver voksne.

Betragter man familien til et barn med CF, vil man se, at begge forældre ofte er raske, mens der undertiden er flere søskende i en familie med sygdommen. Dette at flere i en generation har sygdommen og at den ikke forekommer i alle generationer, hvor der så er bærere, kaldes for *horisontal arvegang*. Begge forældre må være heterozygote, altså bærere af sygdomsgenet a, men fænotypisk normale. Blandt de normale søskende til patienterne kan findes både homozygote normale AA og heterozygote Aa, der er fænotypisk normale. Forholdet mellem fænotypisk normale og syge i en søskende vil teoretisk være 3:1. (jf. Mendels 1. lov).

Patienter med CF er infertile som følge af deres sygdom. Andre patienter med recessive autosomale sygdomme bliver både voksne og i stand til at få børn. Hvis deres ægtefælle er genotypisk normal, vil alle deres børn blive heterozygote, men fænotypisk normale. Mange sjældne medfødte sygdomme skyldes autosomale recessive gener. Nedenfor ses et eksempel på et stamtræ fra en familie med en autosomal recessiv sygdom:



Karakteristika ved arvegangen:

1. Teoretisk frembyder en fjerdedel af børnene i en søskendeflok det pågældende træk, hvis begge forældre er heterozygote.
2. Drengene og piger rammes lige hyppigt.
3. Forældre er oftest fænotypisk normale, men heterozygote.
4. Forældrene er relativt ofte beslægtede (fx fætter-kusine). Når forældrene tilhører samme familie, har de større sandsynlighed for begge at være heterozygote for samme allele gen.

Kønsbunden arvegang

Ved sygdomme med kønsbunden arvegang, sidder det eller de muterede gener på et kønskromosom. Hvis man finder træk væsentligt hyppigere hos det ene køn (som regel manden), kan der være tale om en sådan arvegang. Man taler også her om dominante og recessive træk eller sygdomme. Vi ser her kun på X kromosomet, da der ikke er fundet humane eksempler på sygdomme bundet til Y kromosomer. Da manden kun har et X kromosom, vil han være mere udsat, da han altid bliver syg ved at have et X kromosom med sygdomsgenet uafhængigt af, om der er tale om recessivt eller dominant gen. Derimod kan kvinden være bærer, men stadig rask, hvis der er tale om en recessiv sygdom.

For oversigts skyld følger her skemaer over mulige genotyper ved henholdsvis raske og syge mænd og kvinder.

Mulige genotyper for syge personer:

	Dominant arvegang	Recessiv arvegang
Kvinder	X*X* eller X*X	X*X*
Mænd	X*Y	X*Y

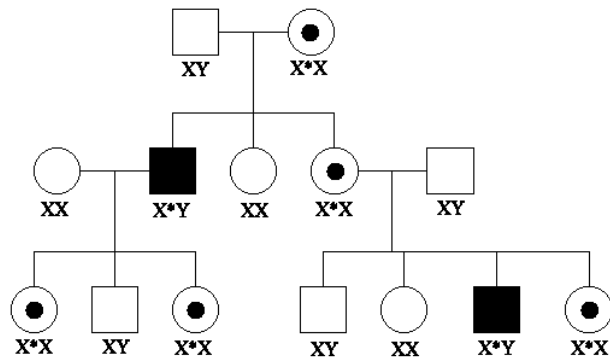
Mulige genotyper for raske personer:

	Dominant arvegang	Recessiv arvegang
Kvinder	XX	X*X eller XX
Mænd	XY	XY

Kønsbunden recessiv arvegang

Hos mænd, med denne type arvegang, vil fænotypen altid afspejle genotypen, mens der hos kvinder er tre genotyper og to fænotyper, som netop er beskrevet ovenfor. Ved sjældne X bundne gener er hyppigheden af trækket hos kvinder så lav, at det i praksis aldrig ses. Ved hyppigere X bundne træk fx rød/grøn farveblindhed, vil afvigelserne kunne forekomme hos kvinder.

Nedarvning af et sjældent X bundet recessivt gen ses på følgende stamtræ:



Karakteristika ved X-bunden recessiv arvegang:

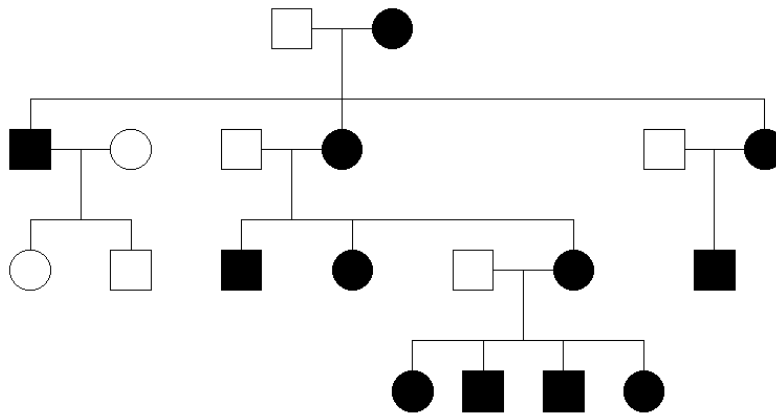
1. X-bundne recessive træk nedarves gennem kvinder, men kommer til udtryk hos mænd.
2. X-bundne gener kan ikke nedarves fra fader til søn, idet ens X kromosom stammer fra moderen. Fra faderen arves Y kromosomet.

Kønsbunden dominant arvegang

Denne arvegang ses sjældnere. Den vil altid udtrykkes hos manden, men overraskende ikke altid hos kvinden. Dette skyldes det førnævnte fænomen lyonisering. Således kan det være det syge X kromosom, der bliver inaktiveret og derved "slukkes" genet.

Mitokondriel arvegang

Mitokondrier er organeller i cytoplasmaet, der indeholder cirkulære DNA-molekyler, som koder for nogle polypeptider. Mitokondrier nedarves kun gennem ægcellen. Defekter i mitokondrie-DNA er årsag til visse arvelige lidelser, hvor begge køn kan være afficeret, men kun kvinder kan give trækket videre. Nedenfor er givet et eksempel med et stamtræ, der viser mitokondriel arvegang hos en familie:



Karakteristika ved mitokondriel arvegang:

1. Alle syge har en syg moder.
2. En syg moder får kun syge børn.
3. En syg mand kan ikke få syge børn, med mindre konen er syg.

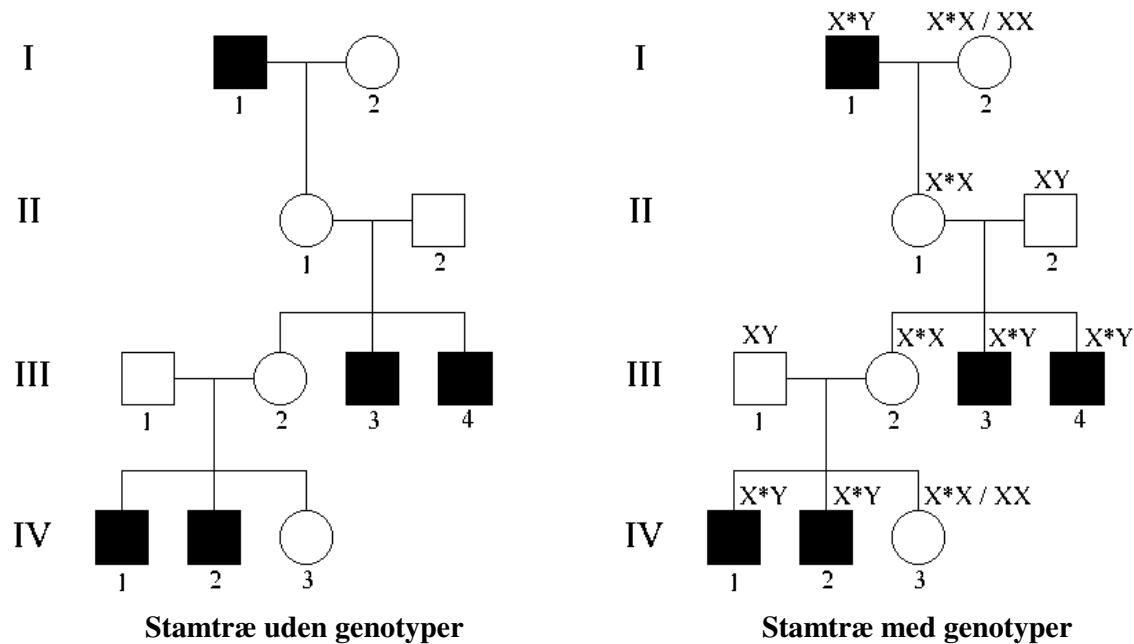
Anticipation

Anticipation er et fænomen, hvor de kliniske symptomer forværres fra generation til generation. Det gælder også debutalderen, der mindskes fra generation til generation.

Metode til bestemmelse af arvegang i stamtræer

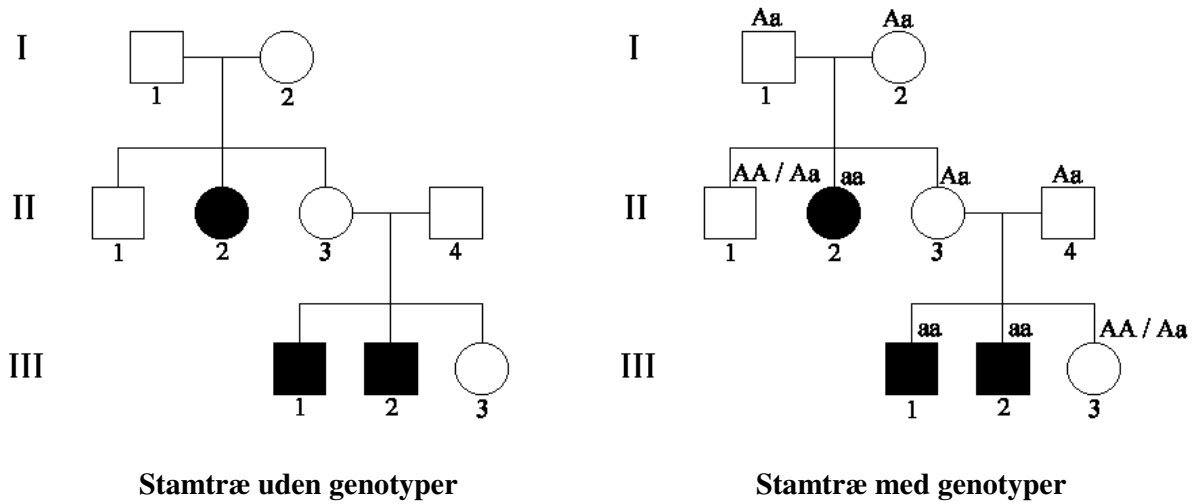
Når man får et stamtræ og skal bestemme den monogene arvegang, er det en stor hjælp at kunne de overstående karakteristika for de enkelte arvegange. Herved vil man ofte kunne udelukke nogen arvegange som fx, at der ikke kan være tale om dominante arvegang, hvis sygdommen springer en generation over (man skal dog være opmærksom på, at dette rent faktisk kan lade sig gøre, hvis der er tale om nedsat penetrans). Ellers er der ikke andet at gøre end at prøve de fire mulige monogene afgang af og se hvilken eller hvilke, der passer. Her skriver man mulig genotype op for hver person på stamtræet, indtil det viser sig, om den efterprøvede arvegang kan passe eller ej. Herunder er vist eksempler på stamtræer med og uden genotyper. Det viser sig, at stamtræet i eksempel 1, er forenligt med en X-bunden recessiv arvegang. Læg mærke til, at det ikke altid er muligt at bestemme genotypen præcist som ved personerne I-2 og IV-3, hvor begge kan være mulige bærere.

Eksempel 1



Eksempel 2

I dette eksempel er stamtræet foreneligt med en autosomal recessiv arvegang, hvor en person, II-4, der har giftet sig ind i familien, er bærer. Også her kan personer II-1 og III-3 have flere genotyper:

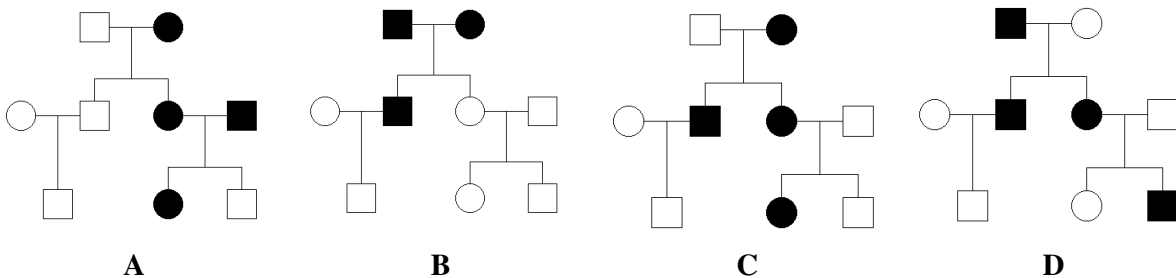


Herunder er givet et par opgaver efterfulgt af løsninger.

Opgave 1

Angiv for hvert af stamtræerne A-D, om de er forenelige med:

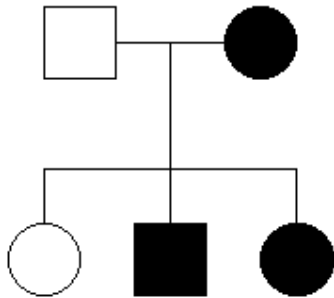
- Autosomal dominant
- Autosomal recessiv
- Kønsbunden recessiv



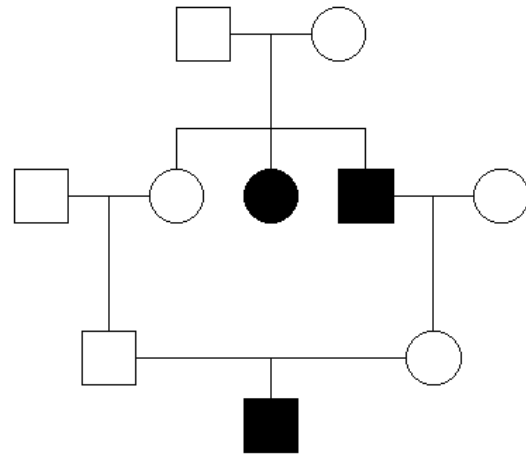
Opgave 2

Betragt de to stamtavler og angiv for hver af dem, hvilke(n) af følgende arvegegne de er forenelig(e) med:

- Autosomal dominant
- Autosomal recessiv
- X-bunden dominant
- X-bunden recessiv



Stamtæ 1



Stamtæ 2

Løsning til opgave 1

Stamtæ	Autosomal dominant	Autosomal recessiv	Kønsbunden recessiv
A	Ja	Nej	Nej
B	Ja	Nej	Nej
C	Ja	Ja, men sjælden*	Nej
D	Ja	Ja, men sjælden*	Ja, men sjælden*

* Arvegangen er teoretisk mulig, men kræver at personer der gifter sig ind i familien er bærere, og dette regnes for usandsynligt, hvis der er tale om en meget sjælden sygdom.

Løsning til opgave 2

Stamtæ	Autosomal dominant	Autosomal recessiv	X-bunden dominant	X-bunden recessiv
1	Ja	Ja, hvis I-1 er bærer	Ja	Nej
2	Nej	Ja, hvis I-1 og I-2 er bærere	Nej	Nej

Ved denne opgave ses et fætter-kusine ægteskab mellem III-1 og III-2. Her skal nævnes, at der ikke er brugt en dobbeltstreg, da dette specielle ægteskab umiddelbart er åbenlyst.

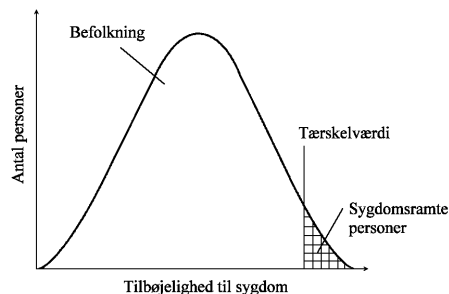
Multifaktoriel arvegang og dens ætiologiske baggrund

Multifaktoriel arv er genetiske træk eller sygdomme, som er bestemt af et *samspil mellem gener og miljø*. Mange normale variable såsom højde, intelligens, etc. er netop betinget af multifaktoriel arv. Ligeledes er mange hyppige sygdomme fx diabetes mellitus, astma og neuralrørsdefekter betinget af multifaktoriel arv.

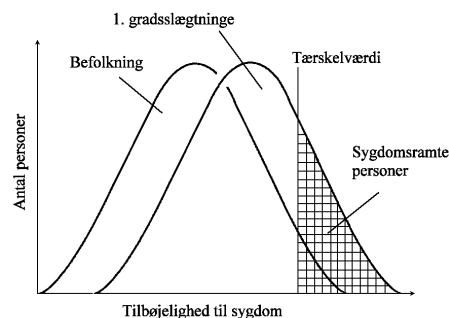
Tærskelmodellen

Ved sygdomme, der er tydeligt arvelige uden, at de er påviseligt monogent betingede, (det vil sige de multifaktorielle sygdomme), vil man ofte se forskellig hyppighed hos forskellige grupper af personer. Grupper af personer med større hyppighed af en sygdom siges at have en lav *tærskelværdi*. Eksempelvis er pylorusstenose 5 gange hyppigere hos drenge end hos piger. Man snakker her om, at piger har en højere tærskelværdi end drenge, da færre piger har sygdommen. Altså må der flere genetiske og/eller miljømæssige faktorer til for, at sygdommen viser sig.

Når man taler om tærskelmodellen kan man opstille et grafisk billede. Y-aksen viser antal personer og x-aksen personernes tilbøjelighed til at få sygdommen. Tilbøjeligheden til at få sygdommen vil være stor, hvis man har de sygdomsfremkaldende faktorer genetiske såvel som miljømæssige. Det grafiske billede af en større gruppe mennesker, giver det en "klokkeformet" figur. Her vil kanterne angive mængden af personer, der enten har meget stor eller meget lille tilbøjelighed til at få sygdommen:



Som eksempel ser vi på en gruppe personer, der har 1. grads relationer til sygdomsramte individer. Her vil tærskelmodellen skubbes mod højre pga. den øgede, arveligt betingede, sygdomstilbøjelighed i forhold til resten af befolkningen. Herved vil et større antal 1. gradsslægtninge ligge til højre for tærskelværdien. Tærskelværdien flytter sig ikke:



Familie- og tvillingstudier

Familie- og tvillingestudier spiller en stor rolle mht. at bestemme i hvor stor grad en genetisk sygdom afhænger af henholdsvis miljø og arv. Man kan her sammenligne materiale fra forskellige familiemedlemmer. Specielt er det interessant at se på henholdsvis enæggede og tveæggede tvillinger. Her kan man se, om tvillingerne udviser samme træk (*konkordans*) fx en sygdom eller om de ikke udviser samme træk (*diskordans*). Forskellen kan beregnes og gøres op for hele gruppen af enæggede tvillinger for sig og sammenlignes med variationen for hele den tveæggede gruppe. Her kan forekomme forskellige situationer:

1. Hvis der er stor variation (diskordans) i den tveæggede gruppe og lille variation (konkordans) i den enæggede gruppe, tyder det på, at den undersøgte egenskab overvejende er genetisk betinget. Dette gælder fx undersøgelser over forekomsten af diabetes mellitus hos tvillinger.
2. Hvis der er stor variation mellem både gruppen af enæggede og tveæggede tvillinger, må miljøet spille en stor rolle. Det gælder således tilbøjeligheden til de fleste cancere.

Udredningsstrategi for multifaktoriel arv

Ved analyser af baggrunden for multifaktorielt fremkaldte sygdomme bruger man forskellige indfaldsvinkler. Det er *koblingsanalyser*, *familiestudier*, *tvillingestudier*, *associationsanalyser* og *mutationsanalyser* af de mulige gener.

Koblingsstudier er standardmetoden for analyser af monogene arvegange, men er ikke nær så brugbare ved multifaktorielle arvegange specielt, hvor disse har kontinuerlig udbredelse. Denne metode er mere succesfuld, når den er koblet med selektiv fremavlning hos forsøgsdyr.

Søskende har omkring halvdelen af deres gener fælles, og derfor ved et givent locus vil $\frac{1}{4}$ af søskende have 2 alleler tilfælles, og halvdelen vil have 1 allel tilfælles, og $\frac{1}{4}$ vil have forskellige alleler. Sygdomsramte søskendepar bliver studeret for at finde en afvigelse fra dette forventede forhold 1:2:1, og sådan en afvigelse vil være et tegn på, at det givende locus er involveret i frembringelsen af sygdommen.

Associationsanalyser sammenligner frekvensen af givne alleler ved et locus mellem en afficeret gruppe og en ikke afficeret gruppe. Forskelle kan være tegn på genetiske baggrunde for koblingsuligevægte mellem sygdomsfrembringende mutationer og markøren.

De beskrevne analysemetoder bruges til at identificere interessante regioner på kromosomerne, og disse kan blive yderligere analyseret med mutationsanalyser ved kandidatgener fra samme regioner hos afficerede patienter.

I det foregående har vi betragtet de arvelige forhold i enkelte familier og genotypernes nedarving fra en generation til den næste. Vi vil nu betragte generne i en hel befolkning/population. Ved population menes en samling af individer af samme race, der lever samme sted. Et eksempel kan være befolkningen på Island. Sådanne betragtninger er nødvendige ved beregninger over arvelige sygdommes udbredelse mht. genfrekvens og bærerfrekvens.

Ved disse beregninger bruges *Hardy-Weinbergs lov*.

Hardy-Weinberg-loven

Når der er 2 alleler til et locus A og a, hvor A er det normale allel, og a er det syge allel, kan det normale tildeles frekvensen p og det syge frekvensen q. Der gælder nu, at $p + q = 1$, da det pågældende locus enten indeholder A eller a, og det er denne logik Hardy-Weinberg-loven bygger på. Dette gælder for både moderen og faderen. Ser man på mulige afkom ved forskellige kombinationer af genotyper, fås følgende skema:

Moderens gameter	Faderens gameter	
	A (p)	a (q)
A (p)	AA (p^2)	Aa (pq)
a (q)	Aa (pq)	aa (q^2)

Dette betyder, at sandsynligheden, (h) for at få et fuldstændigt rask barn, hvilket vil sige et barn med genotypen (AA), er $h(AA) = p^2$. Sandsynligheden for at få et heterozygot barn (Aa) er $h(Aa) = 2pq$. Sandsynligheden for at få et homozygot sygt barn med (aa) er $h(aa) = q^2$. Summen af disse frekvenser er også 1, da man enten er syg, bærer eller fuldstændig rask. Følgende ligning kan hermed opstilles: $p^2 + q^2 + 2pq = 1$.

Man bruger sædvanligvis alt dette til at bestemme *genbærerfrekvensen*. Som oftest ved en given autosomal recessiv sygdom, når man kender sygdomshyppigheden i befolkningen.

Opskrift til løsning af typisk Hardy-Weinberg opgave

Ved Hardy-Weinberg opgaver får man sædvanligvis oplyst q^2 , hvilket vil sige frekvensen af syge i befolkningen. Herefter vil opgaven oftest være at udregne bærerfrekvensen $2pq$. Et klassisk eksempel vil være sygdommen cystisk fibrose som vi her vil se på.

Ved en given autosomal recessiv sygdommen (lad os kalde den JS) får vi opgivet, at frekvensen af syge er 1 pr. 2500 personer. Forudsætter man, at der er Hardy-Weinberg-ligevægt kan man opskrive, at $q^2 = 1/2500$. Ud fra disse oplysninger kan man bestemme frekvensen af fuldstændig raske p og bærere $2pq$:

$$h(aa) = q^2 = \frac{1}{2500}$$

↓

$$q = \sqrt{\frac{1}{2500}} = \frac{1}{50}$$

↓

$$p = 1 - q = \frac{49}{50}$$

Frekvensen af bærere er derfor:

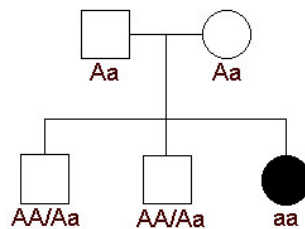
$$h(Aa) = 2pq = 2 \cdot \frac{49}{50} \cdot \frac{1}{50} \cong \frac{1}{25}$$

Frekvensen af fuldstændig raske:

$$h(AA) = p^2 = \left(\frac{49}{50}\right)^2 \cong \frac{24}{25}$$

Opgaven vil tit være kombineret med et familie-eksempel, hvor man skal udregne risikoen for sygdom i fx næste generation under nogle givne forudsætninger.

Her vil vi se på et forældrepar med to raske sønner og en datter med JS. Man tegner nu naturligvis et stamtræ og sætter genotyper på de enkelte familiemedlemmer:

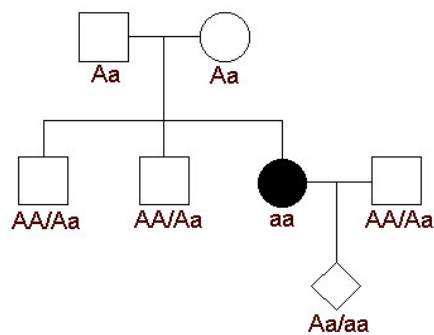


En opgave kan nu være at bestemme risikoen for, at et evt. senere barn af samme forældre vil lide JS.

Et forældrepar med genotyperne Aa og Aa vil kunne få børn med følgende genotyper: AA, Aa, aa, aA. Altså er risikoen for at få aa 1/4.

Man vil typisk blive spurgt om risikoen for, at et barn af den syge datter får JS.

Stamtræet ser nu således ud:

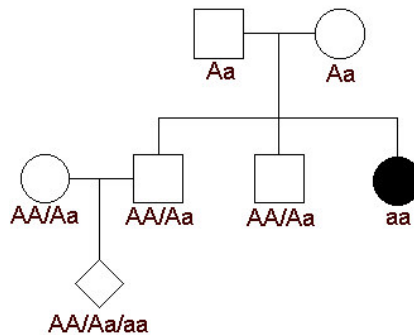


- Risiko for, at moderen giver det syge gen videre er 1, da hun er syg.
- Risiko for, at faderen er bærer af det syge gen, er det samme som i resten af befolkningen altså $2pq$.
- Risiko for, at faderen giver det syge gen videre (hvis han har det) er $\frac{1}{2}$.

Tilsammen bliver risikoen: $1 \cdot 2pq \cdot \frac{1}{2} = pq = 1/50$

Videre kan spørges, hvad risikoen for, at et barn af en af de raske sønner har JS:

Nu ser stamtræet således ud:



- Faderen kan have følgende genotyper: AA, Aa, aa, aA. Vi ved, at han ikke er aa så tilbage er mulighederne AA, Aa, aA (1 rask, 2 bærere). Risiko for, at faderen er bærer er derfor $\frac{2}{3}$.
- Risiko for, at faderen giver det syge gen videre (hvis han har det) er $\frac{1}{2}$.
- Risiko for, at moderen er bærer er den samme som i befolkningen altså $2pq$.
- Risiko for, at moderen giver det syge gen videre (hvis hun har det) er $\frac{1}{2}$.

Tilsammen bliver risikoen: $\frac{2}{3} \cdot \frac{1}{2} \cdot 2pq \cdot \frac{1}{2} = 0,00667$

Hardy-Weinberg-loven bruges som nævnt mest ved autosomt recessive sygdomme, men kan fx også bruges ved X-bundne. Et eksempel på dette kan se således ud:

En af formerne for *ektodermal dysplasi (EDA)* nedarves X-bundet recessivt. Sygdommen er kendetegnet ved skaldethed, abnorm tanddannelse og abnorme svedkirtler. Blandt skotske kvinder optræder sygdommen med hyppigheden 10^{-6} .

Hvis genhyppigheden antages at være lige stor hos mænd og kvinder, vil hyppigheden af de mulige genotyper i EDA-locus i Skotland se således ud:

Kvinder:

$$h(XX) = \frac{1}{2} p^2$$

$$h(X * X) = 2pq \frac{1}{2}$$

$$h(X * X*) = \frac{1}{2} q^2$$

Mænd:

$$h(X) = \frac{1}{2} p$$

$$h(X*) = \frac{1}{2} q$$

(Faktoren $\frac{1}{2}$ fremkommer da sygdomshyppigheden kun er angivet for kvinder, men man skal svare på hyppigheden i hele den skotske befolkning).

Forudsætninger for Hardy-Weinberg-loven

For at man kan opstille nogle matematiske modeller for populationsgenetik må nogle forhold være opfyldt, når man ser på en given population. Disse forhold er:

- Homogen populations sammensætning.
- Random mating.
- Ingen selektion.
- Ingen nymutationer.
- Ingen migration (ind- og udvandring)

Er dette opfyldt siges populationen at være i Hardy-Weinberg-ligevægt, og Hardy-Weinberg-loven gælder.

Populations sammensætning

En af de vigtigste betingelser for, at genotyperne i en population opfylder Hardy-Weinberg-ligevægt er, at populationen er ensartet (homogen). Er der flere befolkningsgrupper i populationen, vil man ikke kunne beskrive det med Hardy-Weinberg-ligevægt. Dette er fx tilfældet, hvis den givne population indeholder en betydelig mængde indvandrere.

Random og non-random mating

En anden vigtig betingelse er det, der på engelsk hedder "**random mating**", der på dansk bliver til "tilfældigt partnervalg". Dette betyder, at man finder partner uafhængigt af genotype. Tit vælger man dog partner med samme egenskaber som en selv. Dette kaldes så non-random mating. Fx finder høje sammen med høje og lignende. Et andet eksempel på non-random mating er personer, der finder sammen, fordi de har samme genetisk sygdom. Dette kan ses indenfor den pågældende sygdoms patientforening.

Selektion

Selektion betyder udvælgelse. Hvis man har en genetisk sygdom, som favoriserer ens gener kan man have nemmere ved at overleve i et givent miljø. Er dette tilfældet, taler man om **positiv selektion**. Er det modsatte tilfældet er der tale om **negativ selektion**. Hvis der ikke findes faktorer, der har denne effekt for en given genotype taler man om **ingen selektion**.

Et godt eksempel på positiv selektion er sammenhængen mellem seglcelleanæmi og malaria. Hvis man bor i malariaområder og har genet, der koder for hæmoglobin S (sejlcellegenet), og også har det normale gen (hæmoglobin A) viser det sig, at man har en øget modstandskraft mod malaria. Bor man ikke i et malariaområde, men alligevel har denne gensammensætning, har man ingen fordel af det. Det vil nærmere være en ulempe, og der er nu tale om negativ selektion.

Foundereffekt

Når en population bliver genetisk isoleret fra den resterende befolkning, det kan være geografisk, af religiøse eller andre grunde, vil der være tendens til, at hyppigheden af en given genetisk sygdom stiger. Dette skyldes, at forfaderen i denne population kan have en autosomal recessiv sygdom eller en autosomal dominant sygdom med sen debutalder. Denne sygdom vil så gives videre indenfor populationen, og da den er isoleret og har samme oprindelse (forfaderen), vil hyppigheden stige. Det er dette fænomen, der kaldes for *foundereffekt*. Eksempelvis kan nævnes den hvide population i Sydafrika eller Amish-folket i USA.

Mutationshyppighedens betydning for sygdomshyppigheden

Mutationshyppigheden μ er givet som antallet af mutationer på et locus pr. én million gameter, der er produceret pr. generation. For en autosomal arvelig sygdom er sygdomsfrekvensen 2μ , for en autosomal recessiv sygdom er sygdomsfrekvensen μ , og for en x-bunden recessiv sygdom er den 3μ .

Genetisk rådgivning

Ved genetisk rådgivning vil man ofte komme ud for, at et par henvender sig, fordi der i familien findes en arvelig sygdom, og de venter barn. Man vil da prøve at forudsige den genetiske risiko for det kommende barn, så parret har et så godt grundlag som muligt til at vælge fremtidige muligheder.

For at kunne give en sådan rådgivning, er det nødvendigt at have begge forældres stamtavler med optegnelser, der omfatter fødselsdag evt. dødsdag, dødsårsag og -sted, oplysninger om sygdomme og indlæggelser på sygehus. Ved multifaktorielt betingende sygdomme vil man forvente en øget risiko, hvis sygdommen findes i forældrenes familier.

For at kunne udtale sig om den genetiske risiko må man nøje vide, hvilken sygdom der er tale om. Man kan da tilbyde prænatal diagnostik.

Klinisk Genetik

Prænatal diagnostik

Undersøgelse for sygdomme hos fosteret kan dels foretages indirekte af fosterprodukter i den gravide moders blod, dels direkte ved ultralydsundersøgelse af fosteret eller ved at udtage placentavæv eller fostervæske med en kanyle perkutant og ultralydsvejledt. Man vil her kunne undersøge for kromosomfejl, neuralrørsdefekter, metaboliske sygdomme samt foretage DNA-analyse af monogene sygdomme.

Følgende er en række tidligere relevante eksamensopgaver med tilhørende standardbesvarelse, der findes efter alle opgaverne. Sidst findes nogle gamle eksamenssæt med svar.

Der må ikke bruges hjælpemidler, bortset fra almindelig lommeregner uden lagrede data!

Gamle eksamensopgaver

Opgave 1

Et ægtepar anmoder om genetisk rådgivning. I kvindens familie forekommer en sygdom, der er karakteriseret ved:

at være meget sjælden,
at medføre døden indenfor det første leve år.

Sygdommen vides at findes i 4 former, som nedarves henholdsvis:
autosomt dominant med fuld penetrans,
autosomt recessivt,
x-bundet dominant med fuld penetrans,
x-bundet recessivt.

Kvinden fortæller om sin familie:

mine forældre fik 5 børn i alt,
første barn var en rask søster, der selv har født en syg dreng, en rask pige og endelig en syg dreng,
andet barn var en syg dreng,
tredje barn var en rask datter, der selv fødte en rask datter og en rask søn,
fjerde barn var en rask datter, der har fået en rask søn og en syg søn,
femte barn er kvinden i det rådsøgende par. Har endnu ingen børn.

Manden har ikke den pågældende sygdom i sin familie.

Der ses bort fra mulighed for nymutationer i hele opgaven.

- Tegn, ud fra kvindens oplysninger, en stamtavle over kvindes familie med markering af de syge individer.
- Angiv, hvilken af de 4 nævnte arvegeange, der mest rimeligt forklarer denne stamtavle og begrund, hvorfor de 3 øvrige arvegeange er umulige/usandsynlige.

Parret, der ønsker børn, vil gerne vide, hvad sandsynligheden er for

- at kvinden er bærer,
- at de får børn med sygdommen.

Udregn disse sandsynligheder under antagelse af den arvegang, du kom frem til som rimelig i spørgsmål b.

Opgave 2

Forekomsten af endometrievæv andre steder i bughulen end på indersiden af uterus kaldes endometriose og medfører ofte meget stærke smerter. Det forekommer hos ca. 2% af kvinder. Risikoen for at få lidelsen skønnes at være ca. 7-doblet, hvis man har en afficeret førstegrads-slægtning. En stor del af de afficerede kvinder er dog de eneste i deres familie, der har lidelsen. Et studie af enæggede tvillingpar viste, at 75% af disse par var konkordante for lidelsen.

a) Hvilke af nedenstående arvegange er sandsynlige for endometriose?

Autosomal arvegang med fuld penetrans
Kønsbunden arvegang med fuld penetrans
Polygen
Multifaktoriel

- b) Er det usandsynligt, at et barn har en autosomal arvelig sygdom, hvis han/hun er den eneste i familien med sygdom? Begrund svaret.
- c) Definer begreberne konkordans og diskordans.
- d) Vil du mene, at det ovenfor beskrevne tvillingstudie kan vise om endometriose er en arvelig lidelse eller ej. Begrund svaret.

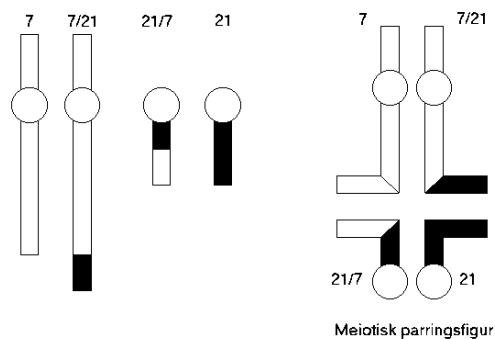
Opgave 3

Trisomi for et helt kromosom nr. 21 medfører fænotypen Down's syndrom.

Delvis trisomi for den lange arm af kromosom nr. 21 kan ligeledes medføre tegn på Down's syndrom.

Et nyfødt barn viste fænotypisk tegn på Down's syndrom. Kromosomundersøgelsen af barnet påviste en ubalanceret 7/21 translokation. Barnets mor og flere af hendes søskende viste sig at have en balanceret 7/21 translokation.

Moderens translokationskromosomer så skematisk således ud:



- Angiv ud fra den angivne parringsfigur, hvilke forskellige ægceller moderen kan danne, når der går to centromerer til hver gamet. (Der ses bort fra eventuel overkrydsning).
- Hvilke(n) ægcelle(r) vil ved befrugtning med sædcelle med normalt kromosom 7 og 21 medføre partiel trisomi 21? Tegn barnets kromosomer i parrene 7 og 21.

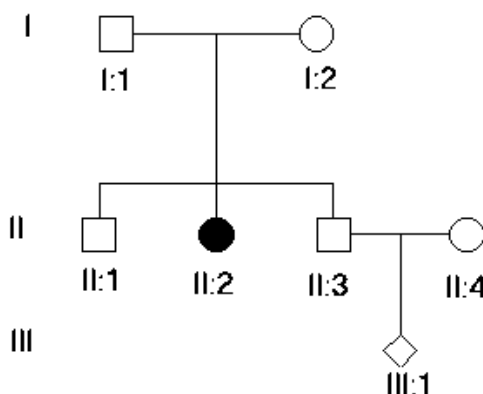
Et andet barn i familien med tegn på Down's syndrom fik ved kromosomundersøgelse påvist to typer celler med henholdsvis karyotyperne $46,XX,t(7;21)$ og $47,XX,t(7;21),+21$.

- Hvor er den non-disjunction sket, der kan forklare dette kromosomfund?

Opgave 4

β -thalassæmi er en autosomal recessiv sygdom.

Nedenstående stamtavle viser en familie fra en vestafrikansk population, hvor 4% har sygdommen. II-2 er syg, og alle øvrige familiemedlemmer er raske. Der kan i opgaven ses bort fra nymutation.



- Hvad er hyppigheden af sygdomsgenet i denne population? Hvilken forudsætning gør du ved din beregning?
- Hvad er sandsynligheden for, at II-4 er bærer af sygdomsgenet?
- Hvad er sandsynligheden for, at II-3 og II-4's første barn får sygdommen?

For at forbedre bærerdiagnostikken anvendes information om et polymorft markørlocus, som er så tæt koblet til sygdomslocus, at der kan ses bort fra overkrydsning. I dette polymorfe locus er der tre codominante alleler A_1 , A_2 og A_3 .

I ovenstående familie er genotypen i det polymorfe locus:

- I-1: A_1, A_2
- I-2: A_2, A_3
- II-1: A_1, A_3
- II-2: A_1, A_2
- II-3: A_2, A_3

- Hvad er nu sandsynligheden for, at II-3 er bærer? Begrund dit svar.

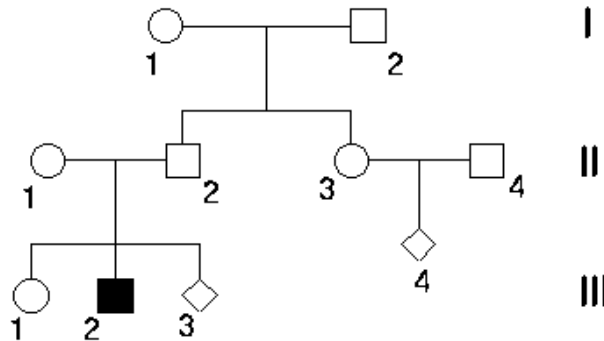
Opgave 5

Cystisk fibrose er en autosomt recessiv nedarvet sygdom med en hyppighed i Danmark på ca. 3 pr. 10.000 nyfødte.

Ca. 85% af mutationerne i danske patienter med cystisk fibrose skyldes en deletion af aminosyren fenylalanin i position 508($\Delta F508$). En mindre del (ca. 5%) af mutationerne skyldes en deletion af to thymidin i position 394(394delTT).

a) Hvilken effekt har de to mutationer på det producerede protein?

Nedenfor er vist en stamtavle over en familie, hvor der forekommer et tilfælde af cystisk fibrose.



b) Hvad er sandsynligheden for, at III-1 er anlægssbærer?

c) Hvad er sandsynligheden for, at II-3 er anlægssbærer?

d) Hvad er sandsynligheden for, at det ventede barn III-3 får cystisk fibrose?

Ved DNA-analyse af patienten III-2 påvises genotypen $\Delta F508$ /ukendt, hvilket betyder, at det ikke har været muligt at identificere det andet mutante allel for cystisk fibrose.

Moderen har genotypen $\Delta 508/+$, hvilket betyder, at hun er heterozygot for $\Delta 508$ -mutationen og dermed anlægssbærer.

e) Er der herefter mulighed for sikker prænatal DNA-diagnostik for cystisk fibrose ved III-4?

f) I II-4's familie forekommer ikke cystisk fibrose. Hvad er hans sandsynlighed for at være anlægssbærer?

g) Hvad er sandsynligheden for, at det ventede barn III-4 får cystisk fibrose?

II-4 testes for $\Delta F508$ - og 394delTT-mutationerne med normalt resultat, hvilket betyder, at hans sandsynlighed for at være anlægssbærer reduceres til $< 1/2\%$.

h) Hvad er nu sandsynligheden for, at det ventede barn III-4 får cystisk fibrose?

Opgave 6

Migræne er en meget svær form for hovedpine, der findes i to forskellige typer: Migræne med aura, kaldet MA (aura er varselssymptomer, der optræder før selve hovedpinen, fx synsforstyrrelser) og migræne uden aura, kaldet MO.

Russell & Olesen (BMJ 1995, 4;311:541-4) har gennemført telefoninterviews i Københavns Amt med personer, der lider af migræne, disses førstegradsslægtninge og ægtefæller, i alt 1716 personer. I tabellen nedenfor ses en opgørelse over hyppigheden af forekomsten af migræne hos førstegradsslægtninge og ægtefæller. Hyppigheden er angivet relativt til den almindelige befolkningshyppighed, der er på ca. 7% for MA og ca. 15% for MO.

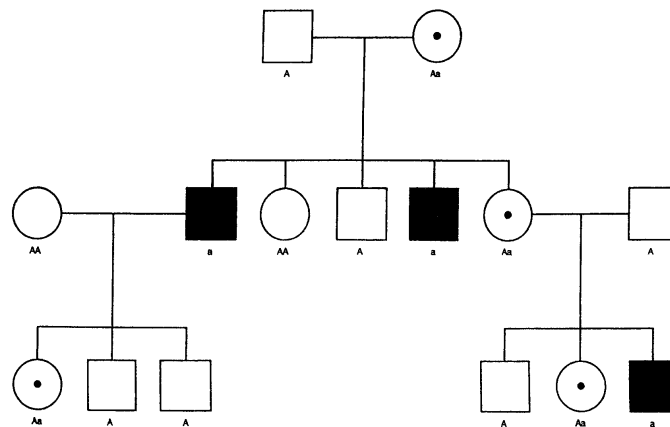
Tabel 1

	Proband med MA	Proband med MO
Hyppighed		
Første-gradsslægtninge	4,0 x større hyppighed	1,9 x større hyppighed
Ægtefæller	samme hyppighed	1,4 x større hyppighed

- Tyder Tabel 1 på at MA og MO har identisk årsag? Begrund svaret.
- Kan de to sygdomme have samme arvegang? Arvegang skal her tolkes i bredeste betydning og ikke i betydning hvorvidt sygdommen kan have samme biokemiske basis/mutation. Hvilke(n) arvegang kunne der være tale om?
- Ægtefæller til probander med MO har 1,4 x større hyppighed af migræne end en tilfældig person fra den almindelige befolkning. Hvorledes fortolker du denne overhyppighed?

Opgave 7

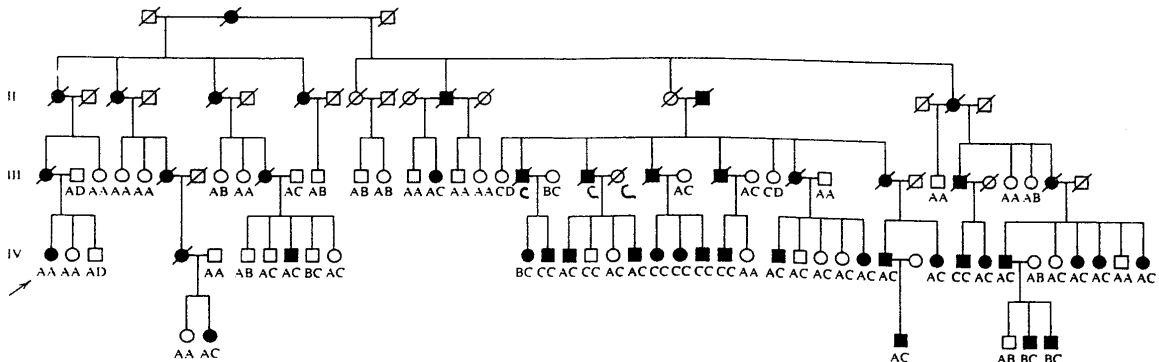
Stamtavlen herunder viser transmissionen af en sygdom via kvindelige, raske bærere.



- Er sygdommen X- eller Y-båren?
- Er den recessiv eller dominant?

Opgave 8

Genet for Huntingtons Chorea blev koblet til kromosom nummer 4 ved hjælp af information fra den familie, hvis stamtræ ses på figuren her under.



- Hvilken arvegang har Huntingtons Chorea ifølge dette stamtræ? Begrund dit svar.

Den gennemsnitlige alder ved sygdommens debut var yngre for generation IV end for generation III, og sygdommen havde et mere alvorligt forløb for de angrebne personer i generation IV.

- Hvad kaldes dette fænomen?
- Hvilken mutation demonstreres herved?

10 personer arvede allelet 'c' fra en syg forælder og fik selv sygdommen. 9 raske personer havde ikke dette allel. En person i generation IV havde sygdommen, selv om vedkommende ikke havde 'c' allelet (markeret med pilen).

- Hvor mange rekombinante ('r') er der?
- Hvor mange ikke-rekombinante ('nr') er der?
- Tyder 50% rekombination på, at sygdoms- og markør-locus er tæt sammen, dvs. koblet, eller langt fra hinanden, dvs. ikke-koblet?
- Tyder data fra stamtræet på, at der er 50% rekombination?
- Tyder data fra stamtræet på, at der er 0% rekombination?
- Finder rekombination sted ved meiose nummer I eller II?

Opgave 9

I umiddelbar nærhed af det gen, der koder for vitamin D receptoren findes en mikrosatellit med en bimodal distribution, dvs. der er både korte og lange alleler.

Denne polymorfisme blev målt på 500 mænd, der indgik i et case-control studie af cancer prostata (PCA). Mændene blev inddelt i kategorier efter hvorvidt de havde 1-2 eller slet ingen lange alleler, se nedenstående krydstabel.

Tabel 2

	PCA	Raske
1-2 lange alleler	50	100
0 lange alleler	200	150

- Er det at have 1-2 lange alleler en risikofaktor for PCA?
- Er dette et eksempel på et koblingsstudie eller et associationsstudie?

Opgave 10

Cystisk fibrose er en alvorlig autosomal recessiv arvelig sygdom. Ved undersøgelse af en fødselsårgang på 54.000 børn fandtes 15 børn med cystisk fibrose.

- Beregn genfrekvensen for cystisk fibrose.
- Sæt befolkningstallet i Danmark til 5 millioner. Beregn det totale antal af anlægsbærere for cystisk fibrose i Danmark.

Opgave 11

Et forældrepar har fået 2 raske sønner og en døv datter. Forældrene er beslægtede som fætter og kusine, og der kendes ikke andre tilfælde af døvhed i nogen af forældrenes familier. Datterens døvhed er af den neurosensoriske type, som nedarves autosomt recessivt. Hyppigheden af denne døvhedsform er ca. 1 pr. 1600 fødte børn. Forældrene ønsker nu genetisk rådgivning med hensyn til gentagelses-risikoen.

- Beregn genfrekvensen for døvhedsgenet.
- Angiv et begrundet skøn over risikoen for, at et eventuelt senere barn af sammen forældre vil lide af døvhed.

Hvis et af ovennævnte børn får barn med ubeslægtet person uden kendte tilfælde af samme form for døvhed i dennes familie;

- Hvad er da risikoen for, at barn af den døve datter vil blive døv?
- Hvad er risikoen for, at et barn af en af de raske sønner vil lide af døvhed?

Opgave 12

To genloci, A og B, er tæt koblede. Allelerne A_1 og B_1 på disse loci ligger på hvert sit homologe kromosom.

- Hvilken koblingsfase foreligger mellem A_1 og B_1 ?
- Trods koblingen sker der alligevel en overkrydsning under en meiose mellem A og B. Vil allelerne A_1 og B_1 efter meiosen ende op i samme dattercelle eller i hver sin dattercelle?
- Hvad forstås ved rekombinationsfraktion?
- Hvilken genetisk betydning har det at rekombinationsfraktionen er 0,5?

Opgave 13

- Hvad er genetisk polymorfi?
- Hvad betyder forkortelsen RFLP?
- Hvad er restriktionszymer?
- Hvad er baggrunden for RFLP?

Opgave 14

Nævn en forskel mellem RFLP (restriktions-fragment-længde-polymorfi) og VNTR (variable number of tandem repeats).

Opgave 15

Følgende tabel viser resultaterne fra en stor undersøgelse af multipel sclerose/dissemineret sclerose (MS) (Sadovnick et al., Lancet 1996;347:1728-30):

Relation til proband*	Risiko for MS (%)
Søskende	3,5
Helbroder	2,2
Helsøster	4,7
Halvsøskende	1,3
Halvbroder (samme mor)	0,8
Halvsøster (samme mor)	2,0
Halvbroder (samme far)	0,7
Halvsøster (samme far)	1,7
Ubeslægtede	0,1

*Proband er den først identificerede person i familien.

- Angiv 2 grunde til at tro, at MS er arvelig.
- Ved at halvere antallet af potentielt bidragende gener reduceres risikoen for MS med en faktor på 1,7 2,6 eller 4,2. Angiv hvilken faktor du finder mest sandsynlig.
- Hvilken form for arvegang antyder tabellen over MS? Angiv det/de svar du finder rigtigt.

Monogen arvegang
 Polygen arvelighed
 Autosomal dominant
 Autosomal recessiv
 X-bunden
 Y-bunden
 Codominant
 Kompleks/multifaktorielt betinget arv
 Genomisk imprinting
 Mitokondriel
 Non-mendelsk

- Undersøgelsen viste også, at risikoen for helsøskene opvokset sammen var 3,5%, sammenlignet med 1,2% for halvsøskende opvokset sammen (1,5% hvis opvokset fra hinanden). Dette tyder på, at risikoen for MS er påvirket af miljømæssige faktorer. Er dette udsagn rigtigt eller forkert?
- Hvilket af det følgende er korrekt, a,b,c eller d: Hvis begge tvillinger af angrebne monozygote eller dizygote tvillinger blev undersøgt, hvilket resultat er mest i overensstemmelse med ovenstående undersøgelse af søskende og halvsøskende?

MZ	DZ	
a.	100%	50%
b.	4%	4%
c.	15%	5%
d.	90%	8%

Opgave 16

Hardy-Weinberg-loven

Loven om Hardy-Weinberg ligevægt forudsiger, at det faktiske antal personer med hver genotype kan variere, forbliver de relative antal af hver genotype (og allel) stort set konstant. Genfrekvenser kan dog ændres med tiden i en befolkning på grund af

Non-random (dvs selekteret) partnervalg
 Ændret mutationsrate
 Selektion
 Små befolkningsgrupper (dvs founder effekt)
 Migration (dvs tilblanding)

- Er risikoen for autosomale recessive sygdomme større eller mindre for afkom af fætre/kusiner end for afkom af ubeslægtede individer? Dette er et eksempel på hvilke af de ovenstående faktorer I-V?

- b) Cystisk fibrose er en autosomal recessiv sygdom med en frekvens på 1/2500 fødsler i Europa. Hvis man formoder Hardy-Weinberg ligevægt, hvad er hyppigheden af raske genbærere i Europa?
- c) En lille gruppe mennesker flytter til en fjern egn. Frekvensen af en bestemt autosomal dominant sygdom er i løbet af nogle generationer meget højere i denne befolkning. Forklar hvordan det kan være sket?

Opgave 17

I figur 9.1 til 9.4 er vist diagrammer af 2 kromosompar i meiosedeling.

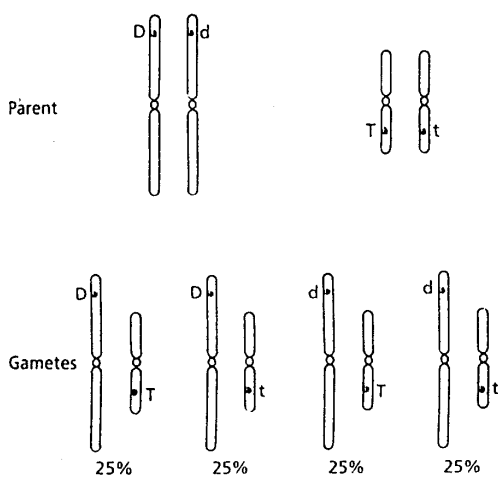


Fig. 9.1 Diagram of independent assortment at meiosis of the disease locus (disease allele D and normal allele d) and the marker locus (alleles T and t)

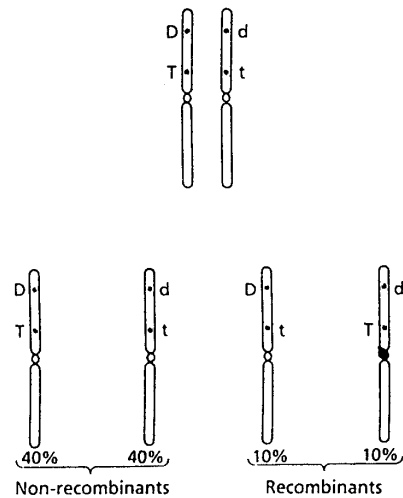


Fig. 9.3 Some independent assortment at meiosis with linked disease (alleles D and d) and marker (alleles T and t) loci

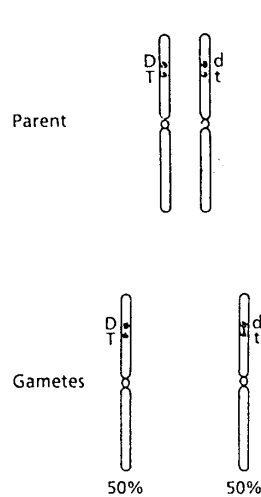


Fig. 9.2 Lack of independent assortment at meiosis for tightly linked disease locus alleles (D and d) and marker locus alleles (T and t)

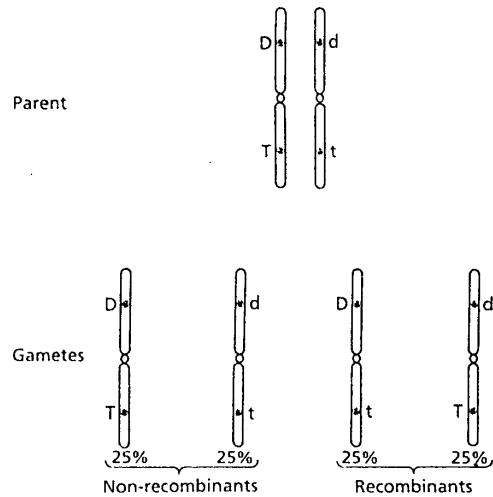


Fig. 9.4 Distant disease and marker loci on the same chromosome mimic independent assortment due to frequent cross-overs

Figur 9.2 repræsenterer koblingsuligevægt, hvor markør allel T er fundet sammen med sygdomsallelet D (og t og d) i mange generationer efter hinanden.

- Er overkrydsning mellem de to loci almindeligt eller sjældent?
- Er genetisk kobling tilstede?
- Hvor stor (%) er den omtrentlige rekombinationsfraktion?
- Kan T ofte findes med D i den almindelige befolkning?

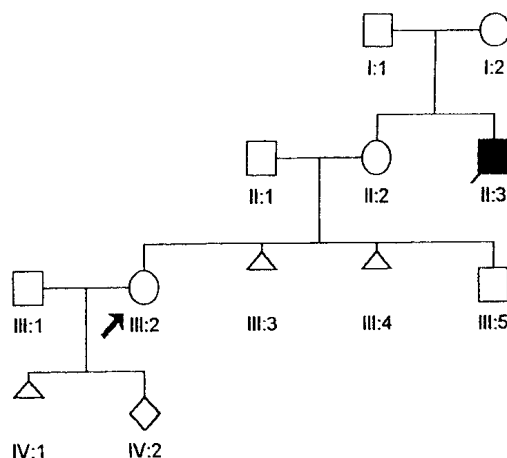
Figur 9.3 repræsenterer genetisk kobling for lidt mere fjerne loci på det samme kromosom.

- Er overkrydsning mellem de to loci almindeligt eller sjældent?
- Angiv i hvilket interval (%) du mener rekombinationsfraktionen ligger.

Figur 9.4 repræsenterer fjerne ukoblede loci på det samme kromosom.

- Er overkrydsning mellem de to loci almindeligt eller sjældent?
- Hvad kunne rekombinationsfraktionen være?
- Er genetisk kobling tilstede?
- Ville rekombinationsfraktionen være den samme som for markører på andre kromosomer?

Opgave 18

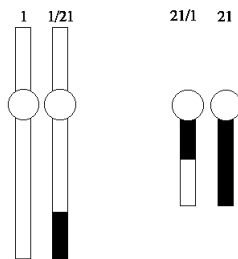


I ovenstående stamtavle er III-2 38 år gammel og er henvist til prænatal diagnostik ved fostervandsprøve i 15. graviditetsuge. Hun er 2. gangsgavid og har tidligere haft én spontan abort i 7. graviditetsuge (IV-1). III-2's mor har haft 2 spontane aborter (III-3 og III-4). En morbror (II-3)

døde 6 år gammel af medfødt hjertefejl. Han havde forskellige dysmorfe træk og var psykomotorisk retarderet. Han er aldrig blevet kromosomundersøgt.

Ved kromosomundersøgelse af celler fra fostervandsprøven fandtes en abnormitet ved det ene kromosom nr. 1 og ved det ene kromosom nr. 21. De øvrige kromosomer var normale.

Kromosomerne 1 og 21 så således ud:



Hvilken type kromosomanomali drejer det sig om?

Angiv de 4 hyppigst forekommende gameter der kan opstå som følge af segregation af en sådan kromosomanomali.

Angiv hvem i stamtavlen, der sandsynligvis har en ubalanceret form og hvem der med stor sandsynlighed har en balanceret form af kromosomanomalien.

Såfremt både II-3 og III-3 havde en ubalanceret form af kromosomanomalien er det da nødvendigvis den samme ubalancerede form de havde? Begrund svaret.

Opgave 19

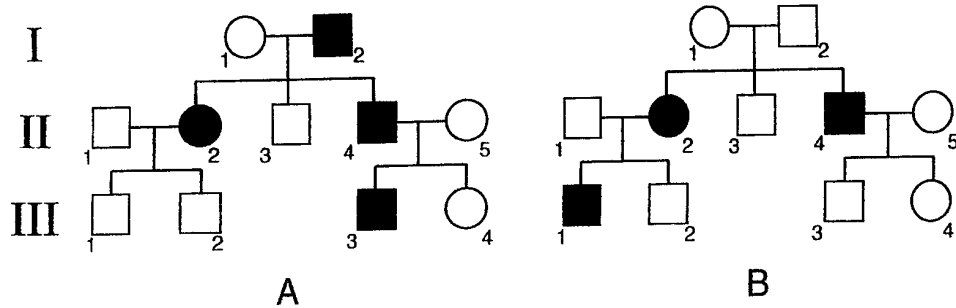
De relative frekvenser af alleler, der findes på kromosomernes loci, er konstante fra generation til generation uanset udsving i befolkningens størrelse.

		Faderkønsceller (gameter)		
Moderkønsceller (gameter)	A	a		
	(p)	(q)		
A (p)	p^2	pq		$p(p+q)=p$
a (q)	pq	q^2		$q(p+q)=q$
	$p(p+q)=p$	$q(p+q)=q$		1

Boksen her over illustrerer dette for et locus, som har to alleler "A" og "a" med de respektive frekvenser p og q i parentalgenerationen, og hvor $p + q = 1$.

Hvilken lov illustreres?

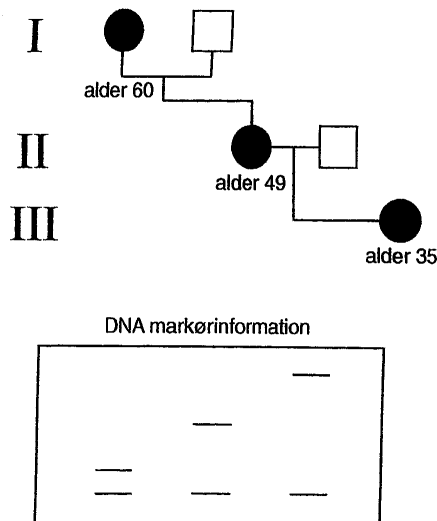
Opgave 20



- I hvilket af ovennævnte stamtræer er nedarvningsmønstret foreneligt med mitokondriel arv?
- Hvilken arvegang vil du foreslå som den mest sandsynlige i det andet stamtræ? (det der ikke var foreneligt med mitokondriel arv). Begrund svaret.

Opgave 21

Foreslå sandsynligt nedarvningsmønster for sygdom i nedenstående stamtræ: Bemærk DNA markørinformation og debutalder.



Opgave 22

En bestemt sjælden monogent arvelig sygdom uden heterogenitet medfører dværgvækst. For nogle år siden fødtes en normal pige af forældre, der begge havde sygdommen, og i ægteskabet var der tidligere født en dreng og en pige med denne sygdom.

Angiv med ja eller nej, hvilke af følgende udsagn, der er korrekte, og hvilke der er ukorrekte:

- a) Sygdommen kan i denne familie skyldes et recessivt gen.
- b) Sygdommen kan i denne familie skyldes et X-bundet gen.
- c) Risikoen for sygdommen hos det næste barn af forældrene er 50%.
- d) Risikoen for, at et barn af den raske datter får sygdommen, er 50%.

Opgave 23

90% af alle kromosomfejl er antalsfejl.

På hvilkemåder kan følgende numeriske kromosomabnormiteter opstå?

- a) 47, XYY
- b) 49, XXXXX
- c) 46, XY / 47, XY,+21

Opgave 24

Krabbes sygdom er en sjælden lidelse i nervesystemet, der medfører døden i den tidlige barnealder. Indtil 1970 var der kun beskrevet ca. 40 tilfælde i litteraturen, ca. lige mange drenge og piger. I nogle af tilfældene havde søskende sygdommen, og i nogle familier med såvel syge som raske søskende var forældrene beslægtede. En 1-årig dreng døde af sygdommen. Tre ældre søstre var alle raske, og drengens forældre var ubeslægtede.

Angiv med ja eller nej hvilke af følgende udsagn, der er korrekte, og hvilke der er ukorrekte:

- a) I denne familie kan man slutte, at sygdommen ikke er arvelig, da forældrene er ubeslægtede.
- b) Denne familie viser, at sygdommen nedarves x-bunden recessivt, fordi såvel moderen som hendes 3 døtre er normale.
- c) Ved efterfølgende svangerskaber vil man tilbyde denne familie prænatal diagnostik og abortering af hanlige fostre.
- d) Risikoen for, at et næste barn i denne familie får sygdommen, er 25%.

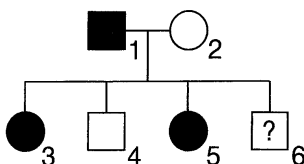
De næste to udsagn bedømmes ligeledes med ja eller nej.

- e) Fætter-kusine ægteskaber har i almindelighed en større risiko for at få genetisk abnorme børn end ægteskaber mellem ubeslægtede.

- f) I en tilfældig stikprøve af familier, der er udvalgt, fordi der er et eller flere børn med en bestemt sygdom, der nedarves autosomt recessivt, men hvor begge forældre er raske, er den forventede samlede hyppighed af børn med sygdommen større end 25%.

Eksamen i human genetik, december 1999

Opgave 1



Person	1	2	3	4	5	6
Markørnr 1	-		-		-	
2	-			-		-
3		-	-	-		
4		-			-	-

Stamtavlen angiver en familie med Neurofibromatosis type I, (NF1), som nedarves autosomt dominant.

I et fire-allel mikrosatellit-markør-system med tæt kobling til NF1 locus ses resultater som angivet i skemaet.

- a) Vil individ nr. 6 kunne udvikle NF1 bedømt ud fra mikrosatellitanalysen? Begrund svaret.

Opgave 2

Rød/grøn farveblindhed nedarves X-bundet recessivt. En pige med Turners syndrom og kromosomsammensætningen 45, X er rød/grøn farveblind.

- a) Fra hvilken af hendes forældre kan den kromosomt ubalancerede kønscelle, der ledte til Turners syndrom hos pigen komme? Begrund svaret.

I en anden familie får to personer med normalt farvesyn et barn med Klinefelter syndrom (karyotype 47, XXY) og rød/grøn farveblindhed.

- b) Hos hvilken af forældrene og i hvilken meiotisk deling er der sket non-disjunction? Begrund svaret.

Opgave 3

Sygdommen Pylorusstenose har følgende hyppighed blandt forskellige grupper af slægtninge og i befolkningen:

1. grads slægtninge:	2,0%
2. grads slægtninge:	1,0%
3. grads slægtninge:	0,4%
Befolkningen:	0,3%

- Hvad er den mest sandsynlige arvegang for denne sygdom?
- Hvilken forklaringsmodel bruges for den type arvegang, du mener det drejer sig om?

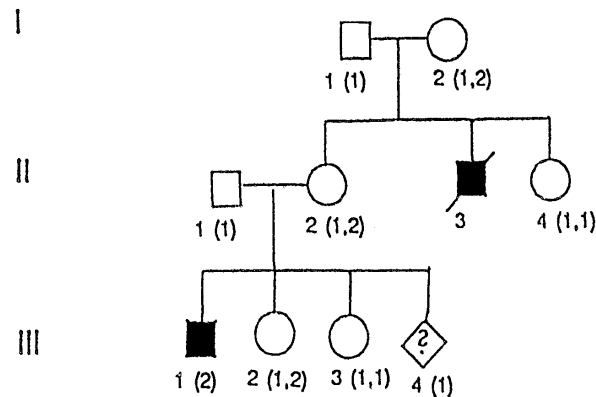
Et forældrepar, der har fået en pige med sygdommen kommer til rådgivning. Ingen af dem har haft Pylorusstenose, men de giver hver især den anden skylden for at datteren har fået det.

- Hvad vil du svare dem på dette?

Opgave 4

Beckers muskeldystrofi er en X-bunden recessiv arvelig sygdom med en hyppighed på ca. 1 pr. 30.000 nyfødte drenge. Sygdommen skyldes en defekt i genet for dystrofin. Nedenstående er vist en stamtavle for en familie med Beckers muskeldystrofi samt (i parentes) resultatet af en RFLP-analyse af et tæt koblet locus.

Der ses bort fra muligheden for nymutationer og rekombinationer.



- Hvad er a priori-sandsynligheden (før RFLP-analysen) for at henholdsvis I-2, II-2 og II-4 er anlægsbærere?
- Hvilket allel i RFLP-analysen kosegregerer med det syge gen i denne familie?
- Hvad er anlægsbærerstatus for II-4. III-2 og III-3 bedømt ud fra resultatet af RFLP-analysen?

- d) Prænatal diagnostik af III-4 har vist karyotypen 46, XY. Resultatet af RFLP-analysen er vist i stamtavlen. Vil det ventede barn få sygdommen?
- e) Hvad er sandsynligheden for at en datter af III-1 får to sygdomsgenbærende X-kromosomer og dermed får sygdommen?
- f) Hvis III-1 får børn med en fænotypisk normal kvinde, hvad er risikoen for
- 1) - at deres sønner får sygdommen?
 - 2) - at deres døtre er anlægsbærere?

Reeksamen i human genetik, februar 2000

Opgave 1

Et ægtepar henvender sig på et Klinisk Genetisk Center og beder om genetisk rådgivning. I kvindens familie forekommer en meget sjælden, arvelig sygdom. Kvinden oplyser at hendes forældre fik i alt 4 børn.

- Barn nr. 1 er en rask datter, der selv har 3 børn: en søn med sygdommen, en rask datter og en søn med sygdommen.
- Barn nr. 2 er en rask datter, der selv har 2 børn: en rask datter og en rask søn.
- Barn nr. 3 er kvinden selv, som er rask.
- Barn nr. 4 er en syg dreng.

Manden oplyser at der er ingen syge i hans familie.

I opgaven ses bort fra evt. nymutationer.

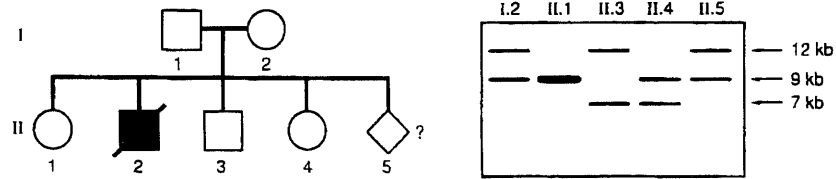
- a) Tegn stamtavle over kvindens familie?
- b) Angiv hvilken arvegang, der kan forklare stamtavlen. Begrund svaret.
- c) Ægteparret vil gerne have børn og ønsker derfor at vide, hvor stor sandsynligheden er for at få et sygt barn. Besvar deres spørgsmål og begrund svaret.
- d) Hvis kvinden i et tidligere ægteskab havde født to raske drenge, ville denne viden influere på dit svar til parret under punkt c)? Forklar dine overvejelser.

Opgave 2

- a) Hvornår i cellecyklus dannes søsterkromatider?
- b) Hvad er den genetiske forskel – hvis der er nogen – mellem søsterkromatider?
- c) Hvad er den genetiske forskel – hvis der er nogen – mellem homologe kromosomer?

Opgave 3

Prænatal diagnostik udføres ved hjælp af koblede DNA-markører for en autosomal recessiv sygdom i en familie med et sygt barn (se stamtavle). En DNA polymorfi med alleler på 7 kb, 9 kb eller 12 kb er meget tæt koblet til sygdomslocus og benyttes ved analysen (se Southern blot). Vi ser bort fra muligheden for overkrydsning mellem det polymorfe locus og sygdomslocus.



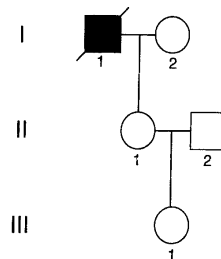
- Hvad er faderens genotype på det polymorfe locus?
- Hvilket polymorft allel ligger hos faderen på samme kromosom som sygdomsgenet? Begrund svaret.
- Hvilket polymorft allel ligger hos moderen på samme kromosom som sygdomsgenet? Begrund svaret.
- Vil det ventede barn, II-5 blive sygt eller raskt? Begrund svaret.

Opgave 4

En sjælden arvelig sygdom nedarves autosomt dominant med aldersafhængig penetrans. Penetransen er 80% ved 60 år.

- Hvor stor er risikoen for at børn af en person med den pågældende sygdom selv har fået sygdommen når de er 60 år gamle?

Nedenfor er vist et stamtræ, hvor I-1 er død af den pågældende sygdom. II-1 er 60 år og rask.



- Giv et skøn over III-1's risiko for at bære sygdomsgenet.

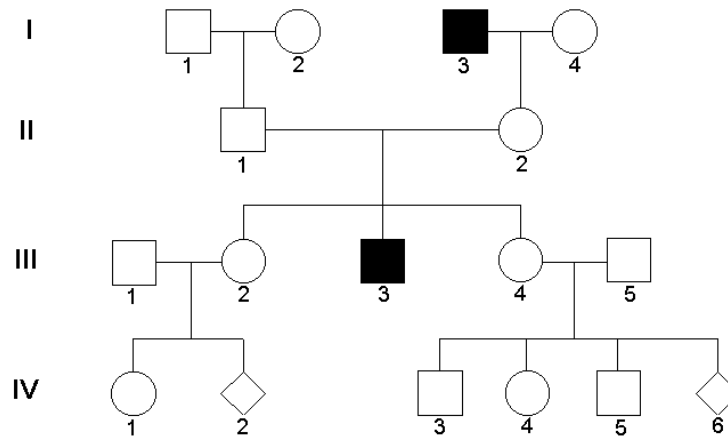
Eksamen i human genetik, juni 2000

Opgave 1

En fænotypisk normal kvinde føder et barn med Down's syndrom. Ved kromosomanalyse af kvinden findes 45 kromosomer.

- Hvilken kromosomanomali kan forklare ovenstående?
- Hvormange kromosomer har barnet med Down's syndrom? Begrund svaret.
- Hvorledes afviger dette resultat fra det hyppigste kromosomfund ved Down's syndrom?

Opgave 2



I ovenstående familie nedarves en forholdsvis mild form for X-bundet muskelsvind. De ramte individer er I-3 og III-3.

- Hvad er risikoen for, at det ventede barn IV-2 får sygdommen?
- Er risikoen for, at det ventede barn IV-6 får sygdommen den samme som for IV-2? Begrund svaret.

Sygdommen kan let afsløres hos såvel børn som voksne ved, at man undersøger enkeltkernede muskelceller. De syge personer har lutter abnorme celler af denne type.

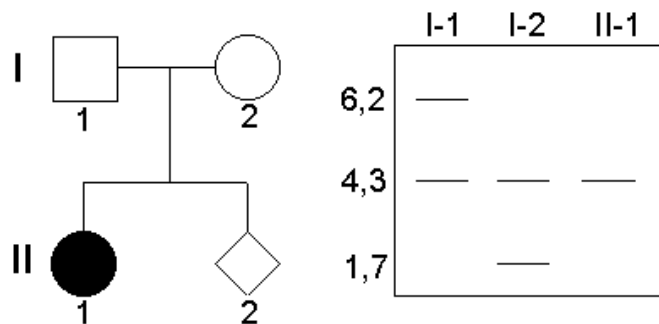
- Kan man forvente at finde disse abnorme celle hos andre end de syge individer i ovenstående stamtavle? Motiver svaret.

Opgave 3

- Hvad menes med, at stamtræer for autosomt dominante egenskaber viser et vertikelt mønster, medens de for autosomt recessive egenskaber viser et horisontalt mønster?

- b) Hvad menes med nedsat penetrans?
- c) Hvad menes med variabel ekspressivitet?

Opgave 4



Ovenstående stamtræ viser familie, hvor II-1 lider af en sygdom, der skyldes et autosomt recessivt gen. Sygdomslocus er koblet så tæt til et polymorft markørlocus, at der kan ses bort fra overkrydsning mellem de to loci. Ved RFLP (Restriktion Fragment Længde Polymorfi) analyse af markørlocus er fundet 3 alleler, der kan erkendes efter elektroforetisk separation. Størrelsen af disse 3 allelers fragmenter er henholdsvis 6,2 kb, 4,3 kb og 1,7 kb. DNA fra hvert af familiemedlemmerne er undersøgt ved RFLP-analysen, og resultatet er vist til højre for stamtavlen. Der kan i følgende ses bort fra nymutationer.

- a) Hvilke genotyper har I-1, I-2 og II-1?
Der ønskes skitser af relevante kromosomer med angivelse af faser for allelerne i både sygdoms- og markørloci.
- b) Hvilke mulige genotyper kan II-2 få?
Der ønskes skitser af relevante kromosomer med angivelse af faser for allelerne i sygdoms- og markørloci.
- c) Hvilke elektroforetiske mønstre (RFLP-mønstre) kan forventes for hver af II-2's mulige genotyper?
- d) Hvilke RFLP-mønstre skulle II-2 have, hvis II-2 er: 1) fænotypisk rask, 2) bærer eller 3) vil få sygdommen?
- e) Vil det RFLP-mønster, der viser, at II-1 er homozygot for sygdomsgenet kunne bruges til at diagnosticere sygdommen hos personer i andre familier, hvor sygdommen optræder?

Reksamen i human genetik, august 2000

Opgave 1

En finsk kvinde har fået et barn med Meckels syndrom (en sjælden autosomal recessiv sygdom) med sin første mand. Sygdommen forekommer i 1/9000 fødsler i det område i Finland, hvor kvinden bor.

Kvinden er nu enke og vil giftes igen. Udregn risikoen for at få endnu et barn med Meckels syndrom, givet at hendes nye mand er:

- En ubeslægtet finsk mand fra samme område af landet
- Hendes første mands bror
- Hendes fætter

Opgave 2

I tabellen nedenfor opgives konkordans hos monozygote og dizygote tvillinger samt gentagelsesrisiko for almindelige søskende, for 3 sygdomme. Hvilke roller spiller gener og miljø for hver af disse sygdomme? Giv et begrundet skøn over hvilken arvegang, der kan være tale om, såfremt gener må skønnes at spille en stor rolle.

Sygdom	Konkordansrater		Gentagelsesrisiko
	MZ	DZ	Søskende
	%	%	%
A	100	25	25
B	50	6	6
C	10	10	0,1

Opgave 3

Angiv forældres genotyper ved nedenstående familieoplysninger. De angivne fænotyper er bestemt af dominante eller recessive alleler af et enkelt gen.

- Homozygote recessive individer opstår ved kombination af en heterozygot moder og en fader med en dominant fænotype.
Hvilken genotype har faderen med den dominante fænotype?
Begrund svaret.
- To forældre med dominant fænotype får ni børn. To af disse har recessiv fænotype.
Hvilken genotype har de to forældre?
- I et forældrepar har begge en dominant fænotype. De har to børn med den dominante fænotype.
 - Hvilke kombinationer af genotyper kan forældrene have?
 - Kan forældreparret få børn med den recessive fænotype?

Opgave 4

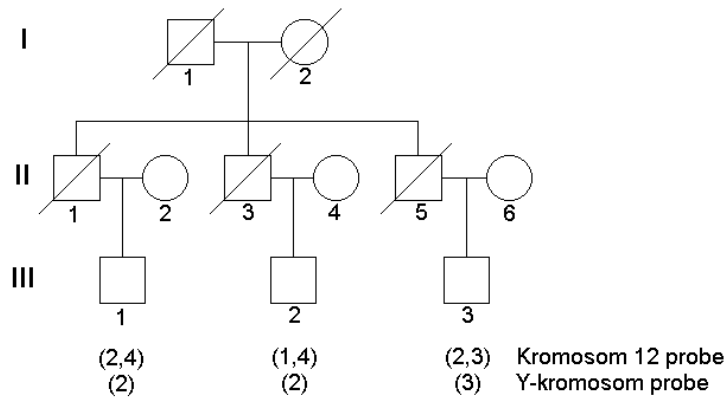
Nedenstående er vist en stamtavle over en familie, hvor spørgsmålet omhandler muligt slægtskab, idet III-3 påberåber sig at være illegitim søn af II-5.

For at afklare dette forhold bliver der foretaget DNA analyse af de tre mænd i generation III.

Der foretages restriktions-fragmentlængde-polymorfi analyse (RFLP-analyse) med to forskellige DNA-prober. Den ene probe er lokaliseret til kromosom 12 og den anden på Y-kromosomet.

I det polymorfe locus detekteret af kromosom 12 proben findes 4 forskellige alleler. I Y-kromosom locus findes 3 alleler.

Resultaterne for generation III er angivet i parentes under stamtavlen.

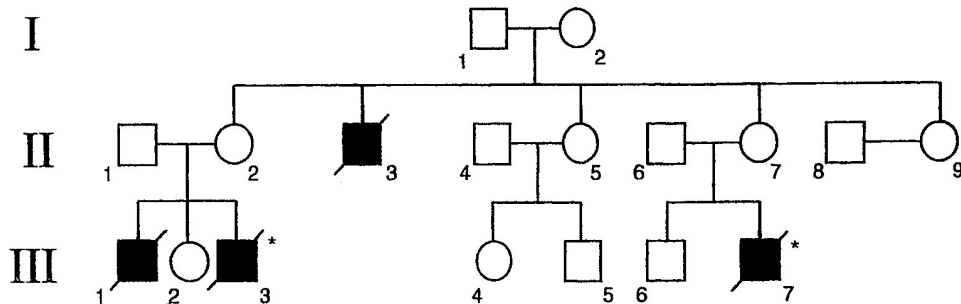


- Hvad er konklusionen vedrørende faderskab efter analyse med kromosom 12 proben?
- Hvad er konklusionen efter analyse med Y-kromosom proben?

Gamle eksamensopgaver - svar

Opgave 1

a)



* er måske ikke døde, afhænger af fødselstidspunkt i forhold til rådsøgningstidspunktet.

b) x-bunden recessiv.

Autosomal dominant med fuld penetrans: Afficerede i familien, der er afkom af uafficerede fra familien.

Autosomal recessiv: Forudsætter at partneren til II-2, II-7 skal være anlægsbærere, hvilket er usandsynlig, da sygdommen er meget sjælden.

X-bunden dominant med fuld penetrans: I-1 og I-2 er begge uafficerede, ligeledes II-2 og II-7.

c) Sandsynligheden for bærer: 50%.

d) Sandsynligheden for sygt barn 12,5%.

Opgave 2

a) Polygen
Multifaktoriel.

b) Nej.

Ved en autosomal dominant lidelse kan der være tale om en ny mutation, nedsat penetrans, fænotypisk heterogenitet eller at den udlagte far ikke er biologisk far til barnet.

Det kan også dreje sig om, at barnet har en autosomal recessiv lidelse, hvor der hyppigt ikke er andre tilfælde i familien.

c) Konkordans: Begge tvillinger i et par er afficeret af en sygdom/lidelse

Diskordans: Kun den ene tvillingpartner i et par er afficeret af en sygdom/lidelse.

d) Nej.

Fordi der kun er undersøgt enæggede par. Det er sammenligningen mellem enæggede og tveæggede par, der viser, om en sygdom/lidelse er arvelig.

Opgave 3

a) Hun kan danne følgende ægceller:

7 21 7/21 21/7

7 7/21 21/7 21

7 21/7 7/21 21

b) 7/21 21 partiel trisomi 21 → 7/21 7 21 21 (barnets kromosomer)
 partiel monosomi 7

21/7 21 partiel trisomi 21 → 21/7 7 21 21
 partiel monosomi 7

c) Non-disjunction i tidlig mitotisk deling.

Opgave 4

Man antager Hardy-Weinberg fordeling.

a) $q = \sqrt{0,04} = 0,2$

b) $h(Aa) = 2 \cdot 0,8 \cdot 0,2 = 0,32$

c) $h(aa) = \frac{1}{4} \cdot \frac{2}{3} \cdot 0,32 = 0,053$

d) $h(Aa) = 0$

Opgave 5

a) $\Delta F508$ -mutationen bevirker deletion af aminosyren fenyylalanin i proteinet med deraf følgende ophørt/nedsat funktion af proteinet.

394delTT-mutationen bevirker deletion af to thymin med deraf følgende forskydning af læserammen (frameshift mutation), hvorfor den efterfølgende aminosyresekvens er forkert, og proteinet bliver ufunktionelt. Endvidere er der mulighed for introduktion af præmatur stopkodon.

b) $\frac{2}{3} = 67\%$

c) $\frac{1}{2} = 50\%$

- d) $\frac{1}{4} = 25\%$
- e) Nej.
- f) $2pq = 2\sqrt{\frac{3}{10000}} \cdot \left(1 - \sqrt{\frac{3}{10000}}\right) = 3,5\%$
- g) $\frac{1}{2} \cdot 0,035 \cdot \frac{1}{4} = 0,4\%$
- h) $<\frac{1}{2}\% \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} = <0,06\%$

Opgave 6

- a) Nej. Hyppigheden af migræne blandt første-grads-slægtninge til probander med MA er meget større end hyppigheden af migræne hos første-grads-slægtninge til probander med MO. Ægtefæller til probander med MO har en forøget hyppighed af MO, således er det ikke for ægtefæller til probander med MA. Dette tyder på, at sygdommene er forskellige, herunder har forskellige årsager.
- b) Sygdommene kan have samme arvegang, fx multifaktoriel eller polygen, eller autosomt dominant med nedsat penetrans.
- c) Dette tyder på, at der må være miljømæssige faktorer af betydning for udvikling af MO. Hvis der er tale om "assortativ mating" vil dette også bidrage til en forøget risiko blandt første-grads-slægtninge.

Opgave 7

- a) X-båren.
- b) Recessiv.

Opgave 8

- a) Autosomal dominant, idet der forekommer syge i alle generationer, ca. 50% er afficeret, både mænd og kvinder bliver syge i omtrent lige store antal og sygdommen kan overføres fra mor til søn og fra far til datter.
- b) Anticipation.
- c) Triplet repeat expansions.
- d) 1 rekombinant.
- e) 19 ikke rekombinante.
- f) Langt fra hinanden, dvs. ikke koblet.

- g) Nej, der er kun få rekombinante.
- h) Nej, der var trods alt én rekombinant.
- i) Meiose I

Opgave 9

- a) Nej.
- b) Et associationsstudie.

Opgave 10

a) $q^2 = \frac{15}{54000} = \frac{1}{3600} \Rightarrow q = \frac{1}{60}$.

b) $p = 1 - q = \frac{59}{60}$.

$$2pq \cdot 5 \cdot 10^6 = 2 \cdot \frac{59}{60} \cdot 5 \cdot 10^6 = 163.889.$$

Opgave 11

a) $q = \sqrt{\frac{1}{1600}} = 0,025 = \text{genfrekvensen.}$

b) 25%, da der er tale om en autosomal recessiv arvelig sygdom vil risikoen for at få et sygt være 25%, da vi ved at forældrene begge er bærere.

c) $h = 2pq \cdot \frac{1}{2} = pq = 0,025 \cdot (1 - 0,025) = 0,0244$

d) $h = 2/3 \cdot 2pq \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = 0,008125.$

Opgave 12

- a) Trans.
- b) I samme dattercelle.
- c) Antal rekombinanter delt med antal afkom.
- d) At ingen kobling findes mellem de to loci, dvs. at de fordeles uafhængigt af hinanden til datterceller.

Opgave 13

- a) Forekomst af genetisk normal-varianter i en frekvens af mindst 1% i populationen.
- b) Restriktions Fragment Længde Polymorfi.
- c) Enzymer, oftest bakterielle endonukleaser, som genkender specifikke sekvenser af DNA og klipper DNA-molekylet over i, eller lige i nærheden af, dette genkendelsessted.
- d) Polymorfe forskelle i DNA-sekvensen mellem individer som kan genkendes med restriktionsendonukleaser.

Opgave 14

RFLP afspejler tilstedeværelse eller fravær af et restriktionssted. Disse analyser har kun to mulige alleler og detekteres sædvanligvis ved Southern blot analyse.

VNTR er også en form for RFLP, men skyldes polymorfien varierende antal tandem repeats (fx di- eller tri-nukleotider) beliggende mellem to restriktionssteder. Eftersom antallet af tandemrepeats varierer meget, kan VNTR udvise mange forskellige alleler i en population. VNTR kan detekteres både vha Southern blot analyse og PCR.

Opgave 15

- a) Risikoen for helsøskende er større end for halvsøskende, og risikoen er større for halvsøskende end for ubeslægtede.
- b) 2,6.
- c) Polygen, kompleks/multifaktorielt betinget arv, Non-mendelsk.
- d) Forkert.
- e) c. 15% 5%

Opgave 16

- a) Større
Non-random (dvs selekteret) partnervalg og foundereffekt.
- b) $q^2 = 1/2500$
↓
 $q = 1/50$
 $p = 49/50$
 $2pq = 1/25$
- c) Founder effekt.

Opgave 17

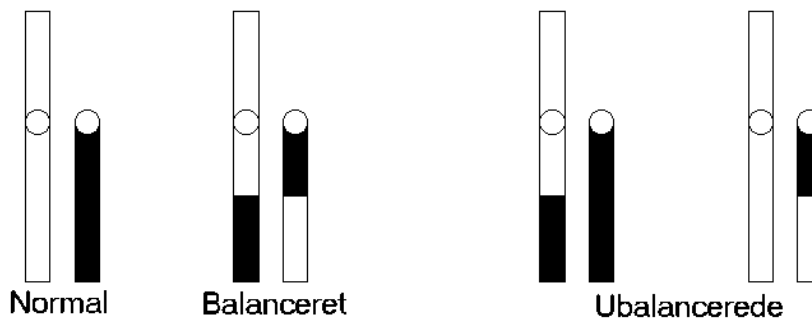
- a) Sjælden.
- b) Ja.
- c) 0-1%.
- d) Ja.

- e) Almindelig.
- f) 1-49%.

- g) Almindelig.
- h) 50%.
- i) Nej.
- j) Ja.

Opgave 18

En reciprok translokation.



Ubalanceret form: II-3, III-3, III-4 og IV-1 Balanceret form: II-2, III-2, IV-2 og III-5.

Nej. Der er som ovenfor anført mindst 2 forskellige ubalancerede segregationsformer.

Opgave 19

Hardy-Weinbergs lov.

Opgave 20

- a) Stamtræ B. Nedarvningsmønstreret i B forklares utvunget ved mitokondrielt arv med nedsat penetrans hos I-1 og III-2.
I stamtræ A vil mitokondrielt arv forudsætte, at både I-1 og II-5 har den pågældende mutation og at mutationen har nedsat penetrans hos både III-1, III-2 og III-4.
- b) Nedarvningsmønstreret i stamtræ A er typisk autosomal dominant arvegang.
Autosomal recessiv arvegang vil forudsætte at både I-1 og II-5 er anlægsbærere.

X-bundet recessiv arvegang udelukkes, hvis III-1 og III-2 ikke er afficerede og forudsætter desuden, at II-5 (foruden I-1) er anlægsebærer.

X-bundet dominant udelukkes, da hverken I-1 og III-4 er afficerede. Y-bundet arvegang udelukkes p.g.a. transmissionen I-2 → II-2.

Opgave 21

Anticipation.

Autosomal dominant.

Opgave 22

- a) Nej.
- b) Nej.
- c) Nej, 75%.
- d) Nej.

Opgave 23

- a) Non-disjunction i 2. meiotiske deling hos faderen.
- b) Non-disjunction i begge meiotiske delinger hos moderen.
- c) Non-disjunction i tidlig mitotisk deling hos barnet.

Opgave 24

- a) Nej, de kan godt være bærere.
- b) Det er ikke sandsynligt, da piger og drenge rammes lige ofte.
- c) Nej, da piger og drenge rammes lige ofte.
- d) Ja.
- e) Ja, da de har 1/8 fælles gener.
- f) Ja, da de jo netop er udvalgt, fordi de allerede har nogle syge børn.

Svar til opgaver ved eksamen i human genetik, december 1999

Opgave 1

- a) Nej, det sygdomsfremkaldende gen er koblet til faderens markør. 1, og barnet har fra ham modtaget markør 2, som er koblet til det raske gen og fra moderen markør 4, der ligeledes er koblet til et raskt gen.

Opgave 2

- a) Begge forældre.
- b) Det kan være sket i moderens kønscellers 2. meiotiske deling. Da begge alleler skal være inficerede kan det ikke være sket hos faderens kønsceller.

Opgave 3

- a) En sandsynlig arvegang er multifaktoriel (polygen).
- b) Ved en multifaktoriel arvegang vil flere gener være ramt og der kan eventuelt være en miljøfaktor indvolveret.
- c) At det næppe er kun en enkelt af forældrene, der er "skyld" i sygdommen, men at de begge bidrager med inficerede gener. Udover dette kan der være en miljøfaktor.

Opgave 4

- a) I-2: 100%, fordi parret har fået et sygt barn, og faderen ville være syg, hvis han havde det sygdomsramte gen.

II-2: 100%, fordi III-1 er syg, og faderen ville være syg, hvis han havde det sygdomsramte gen.

II-4: 50%, fordi moderen (I-2) kun kan give enten det raske eller det syge gen videre.

- b) Allel 2.

- c) II-4: Ikke bærer, har ikke allel 2.

III-2: Er bærer, har allel 2.

III-3: Ikke bærer, har ikke allel 2.

- d) Nej, har ikke allel 2.

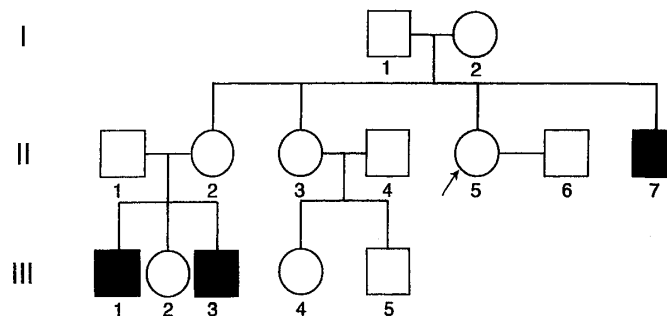
- e) $2pq \cdot \frac{1}{2} = pq = 0,57\%$. (Vi ser bort fra homozygot sygt mor, da denne genotype er meget sjælden og vil bidrage til risikoen med en uhyggelig lille del).

- f) 1) $2pq \cdot \frac{1}{2} = pq = 0,57\%$.
 2) $1 - 2pq \cdot \frac{1}{2} = 0,994$ (99,4%).

Svar til opgaver ved reeksamen i human genetik, februar 2000

Opgave 1

a)



- b) X-bunden recessiv: Kun hankønspersoner er syge, og disse er beslægtede gennem raske kvinder.
 c) I-2 er anlægsbærer, da II-7 er syg og samtidig er I-1 rask. Derfor er sandsynligheden for II-5 er anlægsbærer = $\frac{1}{2}$.
 Sandsynligheden for sygt barn er derfor $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{8}$.
 d) Risiko for anlægsbærerstatus mindskes og dermed mindre risiko for fødsel af sygt barn.

Opgave 2

- a) I syntesefasen (S-fasen) forud for en celledeling.
 b) Søsterkromatider er genetisk identiske.
 c) Homologe kromosomer indeholder de samme loci, men vil indeholde varierende allele gener på mange loci, svarende til hvor genetisk forskellige individets forældre var.

Opgave 3

- a) Faderen er heterozygot for 7 kb allelet og 9 kb allelet.
 b) Da børnene bliver raske, hvis de har 7 kb allelet fra faderen, selv om de har 9 kb allelet fra moderen (II-4) og hvis de har moderens 12 kb allel (II-3), så må 7 kb allelet hos faderen sidde på det kromosom som ikke bærer sygdomsgenet. Faderens 9 kb allel sidder altså på samme kromosom som sygdomsgenet.

- c) Da II-1 er rask, mens faderens 9 kb allel sidder på samme kromosom som sygdomsgenet, må det indebære at moderens 9 kb allel sidder på det homologe kromosom, som ikke bærer sygdomsgenet. Hos moderen er det altså 12 kb allelet, der sidder på samme kromosom som sygdomsallelet.
- d) II-5 får 12 kb allelet fra sin moder og 9 kb allelet fra sin fader, det vil sige de 2 alleler som sidder på samme kromosom som sygdomsgenet hos hver af forældrene. II-5 bliver altså syg.

Opgave 4

- a) $\frac{1}{2} \cdot \frac{4}{5} = \frac{4}{10} = \frac{2}{5}$ (40%).
- b) A priori risikoen er 25%, men da II-1 ikke har fået sygdommen ved det fyldte 60 år, kan vi ikke vide om dette skyldes at han ikke bærer genet eller om det skyldes den nedsatte penetrans at han ikke er syg (endnu). Risikoen vil derfor ligge et sted mellem 0 og 25%.

Svar til opgaver ved eksamen i human genetik, juni 2000

Opgave 1

- a) En sådan kromosomanomali kan opstå som følge af en Robertsons translokation hos kvinden. Datteren har en ubalanceret form (trisomi 21). (Se evt. afsnit om Robertsons translokationer).
- b) Barnet vil have 46 kromosomer. Da hun har trisomi 21, vil dette give hende et kromosom mere. Dette giver nemlig et kromosom mere end moderens 45, nemlig 46.
- c) Normalt vil der ved Down's syndrom være et kromosom for meget, altså 47.

Opgave 2

- a) Risikoen er, ifølge stamtræet, $\frac{1}{2}$ for at III-2 er bærer, da hun har en syg bror og derfor er deres mor, II-2 bærer (deres far er rask og kan ikke være bærer, da der er tale om en X-bundet recessiv sygdom) og der er 50% risiko for at moderen giver det videre til datteren, III-2. For III-2 gælder at der, at der er 50% risiko for at hun giver det syge gen videre. Hvis alt dette skal resultere i et sygt barn, skal det være en dreng, da en pige kun vil være bærer af sygdommen, men rask. Altså 50% risiko for en dreng. Alt dette giver tilsammen risikoen:

$$p(\text{syg IV-2}) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$$

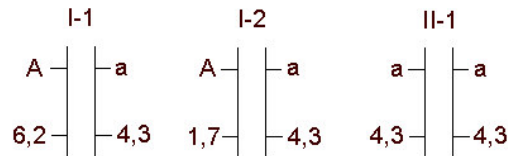
- b) Sandsynligheden for at IV-6 får sygdommen er mindre end for IV-2. Da III-4 har fået 2 raske drenge er hendes sandsynlighed for at være bærer mindre end III-2's.
- c) Man kan forvente at finde abnorme celler hos de kvinder, der er bærere, da de må forventes at have en population af muskelceller, hvor det "raske" X-kromosom er inaktiveret.

Opgave 3

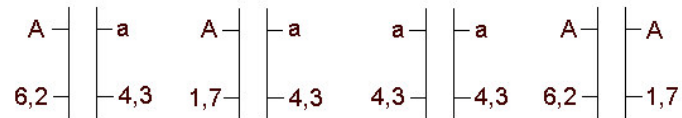
- At de, der har en given autosomal egenskab, findes i flere generationer i slægten, medens de, hos hvilke en autosomal recessiv egenskab kommer til udtryk, typisk kun findes i én generation, i et helt kuld af søskende.
- At på trods af en egenskab er dominant, kommer den ikke til udtryk hos et individ, selv om dette er bærer af det pågældende allel.
- At graden af manifestation af en autosomal dominant egenskab eller sygdom varierer mærkbart mellem genbærerne.

Opgave 4

a)



b)



c)

6,2/4,3 1,7/4,3 4,3 6,2/1,7

- 1) 6,2/1,7 , 6,2/4,3 , 1,7/4,3
- 2) 6,2/4,3 , 1,7/4,3
- 3) 4,3

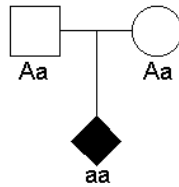
d) Sandsynligvis IKKE. Mutationen i andre familier vil kunne forekomme sammen med andre RFLP-mønstre end 4,3.

Svar til opgaver ved reeksamen i human genetik, august 2000

Opgave 1

Hun er med sikkerhed bærer, dvs den risiko, der er knyttet til hende er 1, da hun har fået et barn med sygdommen, som var autosomal recessiv arvelig. Dette betyder at hun må have genotypen Aa for at barnet kan blive sygt.

Problemstillingen ser skematisk således ud:



- a) Mandens risiko for at være bærer er den samme som i resten af befolkningen, $h(Aa) = 2pq$ da der er tale om en ubeslægtet mand.

Altså:

$$q^2 = \frac{1}{9000} \Rightarrow q = \sqrt{\frac{1}{9000}} = 0,0105$$

$$p = 1 - q = 1 - 0,0105 = 0,9895$$

Altså

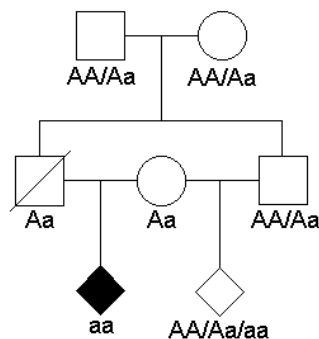
$$2pq = 2 \cdot 0,0105 \cdot 0,9895 = 0,0209$$

Så risikoen for at få et sygt barn er 0,0209 for at manden er bærer og $\frac{1}{2}$ for at han giver det syge gen videre. Samtidig er den 1 for at kvinden er bærer og $\frac{1}{2}$ for at hun giver det syge gen videre.

Altså:

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot 1 \cdot 0,0209 = 0,0052$$

- b) Risikoen for at broderen er bærer er $\frac{1}{2}$, da vi ved at hans bror var bærer, må en af forældrene også være det. Risikoen for den forældre giver det syge gen videre er $\frac{1}{2}$, så risikoen for at den første mands bror er bærer er altså $\frac{1}{2}$. Samtidig er risikoen for at han giver det syge gen videre til barnet $\frac{1}{2}$ og samtidig er den 1 for at kvinden er bærer og $\frac{1}{2}$ for at hun giver det syge gen videre.



Altså må risikoen for sygt barn være:

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot 1 \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$$

- c) Risikoen for at barnet er sygt er:

Se stamtræ:

For at moderen har det syge gen: 1

For at moderen giver det syge gen videre: $\frac{1}{2}$

2) Ja, hvis begge forældre er heterozygote, altså $Aa \times Aa$.

Opgave 4

- a) Ifølge undersøgelsen med kromosom 12 proben kan det ikke afvises at III-3 er søn af II-3. Fordi man ikke kan følge arvegangen af allelerne i stamtræet og derved afgøre hvor allelerne stammer fra.
- b) III-3 kan ifølge Y-kromosom proben ikke være søn af II-3, da III-1 og III-2 har allel 2, vil II-1 og II-2 også have det. De kan imidlertid kun få det fra deres far (I-1), der så også må have allel 2. Derfor vil II-5 også have det. Men hans "søn" III-3 har det ikke og kan derfor ikke hans biologiske søn. Alt dette skyldes at der er tale om at allel sidder på Y-kromosomer, der kun findes hos mænd.

Ordliste og forkortelser

Afficeret	En afficeret person, er en person der er ramt af en sygdom.
Akrocentrisk kromosom	Et kromosom hvor centromeret sidder tæt ved den ene ende.
Alleler	De to udgaver et gen kan have, et på hvert kromosom.
Amplifikation	Dannelse af flere kopier af en given DNA-sekvens.
Anlægsbærer	Et individ, der selv er rask, men er bærer af et arveligt sygdomsanlæg.
Anomali	Afvigelse fra det normale.
Anticipation	Et fænomen, hvor de kliniske symptomer forværres fra generation til generation. Det kan også være debut alderen, der mindskes fra generation til generation.
Association	Påfaldende hyppig samtidig optræden af to evt. genetisk betinget træk, fx blodtype 0 og sår på tolvfingertarmen.
Assortativ mating	Modsat random mating. Fx finder et par sammen på grund af samme genetiske sygdom via deres patientforening. Altså er sandsynligheden større for at de for børn med genetisk betingede sygdomme.
Autosom	Et kromosom, der ikke er et kønskromosom. Hos mennesket kromosomerne 1-22. Gener og DNA segmenter på kromosomerne 1-22 er autosomale.
Barr-legeme	Se X-inaktivering.
Centimorgan (cM)	Enhed for koblingsafstande på et koblingskort. 100 cM = 1 Morgan. Afstanden mellem to loci i cM er lig deres rekombinationsfrektion i %. Den totale genetiske længde af genomet er > 3700 cM.
Centric Fusion Translocations	Se Robertsons translokation.
Centromer:	Indsnøring på kromosom, hvor de to kromatider holdes sammen.
Co-dominant	Begge alleler udtrykkes i heterozygoter.
Deletion	Tab af arveligt materiale, fx en del af et gen eller en del af et helt kromosom.
Diskordans	Kun det ene medlem af et tvillingepar har en given sygdommen.

Disposition	Ofte upræcist anvendt udtryk for øget risiko for en sygdom, når denne optræder i familien.
Dizygot (DZ)	Udtryk for, at et par tvillinger er dannet ved befrugtning af to ægceller. DZ tvillinger kan være af samme eller forskelligt køn. DZ tvillinger har som ikketvillinge søskende gennemsnitligt halvdelen af deres gener fælles.
Dominant	En genetisk bestemt egenskab, der udtrykkes hos heterozygoter.
Duplikation	Fordobling, fx af en del af et kromosom.
Ekspressivitet	Variation af graden af manifestation af en genetisk bestemt egenskab.
Fænokopi	Miljøbetiget lidelse, der ligner genetisk betinget sygdom.
Fænotype	Det synlige resultat af genotypen, evt. genotypen + miljøet.
Gamet	Kønscelle. Indeholder 23 kromosomer hos mennesket.
Gen	Afgrænset stykke DNA, der koder for et genprodukt, dvs. et polypeptid eller RNA molekyle.
Genetisk heterogenitet	Ens fænotyper opstået af forskellige genotyper.
Genokopi	Ens fænotyper opstået af forskellige genotyper.
Genom	Summen af en persons genetiske materiale.
Genotype	Individets genetiske "make-up"- Ofte mhp. en speciel egenskab.
Hardy-Weinbergs lov	Matematisk udtryk for at genhyppigheden i en "ideal befolkning" er konstant.
Hemizygot	Et individ med kun en kopi af et gen eller locus. Fx er mænd hemizygoter for X-bundne gener.
Heterozygot	Et individ med to forskellige alleler på et givet locus på homologe kromosomer, fx et normalt (Wild-type) og en mutation.
Homologe kromosomer	Kromosomer, der indeholder genetisk materiale, der koder for det samme. Fx de to kromosomer nr. 1 hos et individ.
Homozygot	Et individ med to ens alleler på et givet locus på homologe (ens) kromosomer.
Imprinting	Genetisk prægning. Forskel i effekten af et arveanlæg afhængigt af om der er nedarvet fra moderen eller faderen. Virkningen er ikke varig, idet imprintingen ændres i næste generation hvis bæreren er af det modsatte køn.

Incidens	Det relative antal af sygdomstilfælde opstået i et givet tidsrum i en given befolkningsgruppe.
Interfase	Mellemfase. Perioden mellem celledelingerne. I interfasen er kromosomerne metabolisk aktive og kan ikke ses i mikroskopet.
Karyotype	Opstilling af kromosomer efter størrelse i homologe par.
Kobling	Gener som ligger tæt ved hinanden på samme kromosom siges at være koblede, fordi de med stor sandsynlighed vil følge hinanden til næste generation.
Koblingsanalyse	En diagnostik af et genetisk bestemt træk (fx en sygdom) i en familie ved kobling af trækket (sygdommen) til en eller flere tætliggende markører. Der benyttes primært PCR-baserede mikrosatellitmarkører. En fejlkilde kan være hvis der sker en overkrydsning i meiosen mellem sygdomsgenet og en tætliggende markør.
Konkordans	Begge medlemmer af et tvillingepar har en given sygdom.
Kromosom	Trådformede udgaver af DNA molekyler i cellekernen, ses i forbindelse med celledelingen. (22 par autosome + 1 par kønskromosomer).
Kønskromosomer	X- (det kvindlige kønskromosom) og Y-kromosomet (det mandlige kønskromosom). Kvinder har to X kromosomer, mænd et X og et Y kromosom.
Locus	Den fysiske placering af et gen på et kromosom.
Meiose	Reduktionsdeling. Celledeling, der leder til kønscelledannelsen. Kromosomtallet halveres.
Mendels love	1. lov: Ved gametdannelsen adskilles allele gener. 2. lov: Disse alleler kombineres frit med alleler for andre gener. Undtaget er koblede gener.
Metafase	Fase i mitose og meiose. I mitose den fase, hvor kromosomerne ses tydeligst i mikroskopet, umiddelbart før søsterkromatiderne bliver adskilt og trukket mod hver sin pol.
Mitokondrier	Organeller i cytoplasma, der indeholder cirkulært DNA, og altid arves fra moderen.
Mitose	Celledeling, hvorved der dannes to celler med samme arveanlæg.
Monosomi	Tab af et helt kromosom, fx monosomi 21. Medførende kun et tilstedeværende kromosom.
Monozygot (MZ)	Tvillinger, som er dannet ved deling af et befrugtet æg. MZ tvillinger er derfor altid af samme køn, og har samme gener.
Mosaik	En organisme, der består af flere cellelinier med forskellige karyotyper, fx

Multifaktoriel arv	Genetisk betinget træk eller sygdom, som er bestemt af et samspil mellem gener, og miljøfaktorer. Mange normale kvantitative variable, fx højde, er betinget af multifaktoriel arv, ligesom mange hyppige sygdomme, fx astma.
Mutation	En varig og arvelig forandring af arvematerialet pga. ændring af basesekvensen i DNA.
Non-disjunction	“Ikke-adskillelse”. Manglende adskillelse af de homologe kromosomer i meiose eller mitose. Medfører abnormt antal kromosomer i dattercellerne. Meiotisk non-disjunction er årsag til de fleste medfødte kromosomsygdomme.
Overkrydsning	Udbytning af kromosommateriale mellem homologe kromosomer i meiosen.
PCR	= Polymerase Chain Reaction. Teknik til in vitro opformering af en given DNA sekvens flankeret af to kendte korte sekvenser (= primere). Baseret på cyklisk ændring af temperaturen, hvor DNA dobbeltstrengen først splittes i to enkeltstreng; primerne binder sig til de to enkeltstreng ved lavere temperatur, og DNA replikeret ud fra bundne primere. Derved er der dannet to identiske dobbeltstrengede DNA sekvenser. Ved gentagelse dannes der 4, så 8, så 16, etc. kopier af DNA sekvensen.
Penetrans	Frekvensen af en genotypes expression.
Ploidi	Angiver antallet af hele kromosomer i en celle.
Polymorfi	Forekomst af flere typer markører på et locus. Se fx restriktionspolymorfi.
Proband	Personen, der søger genetisk rådgivning, eller indgår i en undersøgelse uafhængigt af sygdomsstatus hos de andre i familien.
Prævalens	Prævalensen af en sygdom: den del af befolkningen, der på et givet tidspunkt har sygdommen.
Random mating	Tilfældigt partnervalg, uafhængigt af genotyper.
Recessiv	En genetisk bestemt egenskab, der kun udtrykkes hos homozygoter.
Rekombinant	En person, der har et gen, hvor der er sket overkrydsning i meiosen (rekombination) kaldes for en rekombinant.
Rekombination	Dannelsen af nye kombinationer af gener (eller allele gener) på grund af meiotisk overkrydsning.
Restriktionsanalyse	Hvis der i en familie forekommer en restriktionspolymorfi i eller tæt på et sygdoms-gen, kan diagnostik af sygdommen foretages ved at koble sygdommen til denne polymorfi.

Restriktionsenzym	Enzymer, der overskærer DNA-molekyler ved specifikke basesekvenser.
Restriktionspolymorfi	Restriktions fragment længde polymorfi (RFLP). Forekomst af varierende længder af DNA fragmenter i et locus når DNA fra forskellige personer i en befolkning fordøjes med et restriktionsenzym.
RFLP	Se restriktionspolymorfi.
Robertsons translokation	En sådan translokation (overkrydsning) opstår som følge af brud i nærheden af centromeret i 2 akrocentriske kromosomer.
Segregation	Adskillelsen mellem to allele gener eller to homologe kromosomer ved gamet dannelsen.
Selektion	Udvælgelse af bestemte genotyper på bekostning af andre i et givet miljø. Ved positiv selektion har individer med en bestemt genotype større chance for at sætte afkom i verden end andre, ved negativ selektion mindre.
Translokation	Udveksling af genetisk materiale melle to kromosomer, oftest mellem forskellige kromosomer.
Trisomi	Tilstedeværelsen af tre homologe kromosomer i stedet for to, fx trisomi 21.
X-inaktivering	Hos kvinder (med to X kromosomer) inaktiveres det ene X kromosom kort tid efter befrugtningen. Det er tilfældigt, om det er X kromosomet fra faderen eller moderen, der inaktiveres. Det inaktive X kromosom kan ses i interfaseceller som et stærkere farvet område (Barr-legeme). De ekstra X kromosomer ved Klinefelters og multi-X syndromer inaktiveres også.

Supplerende litteratur

<i>Forfatter</i>	<i>Titel</i>	<i>Forlag</i>	<i>Udgave</i>
Conner, M. & F-S, M	Essential Medical Genetics	Blackwell Science	5. udgave, 1997
Husen, Ole	Genetik, Evolution og Etiologi	Rio-Bio	1. udgave, 1983
Jensen, Peter K. A.	Kromosomafvigelser hos mennesket	Gads Forlag	1. udgave, 1998
Nielsen, John Bernstorff	Populations genetik	Nyt Nordisk Forlag	1. udgave, 1994
Tommerup, Niels	Medicinsk genetik	Munksgaard	4. udgave, 1997