

# Kompendium i genetik

## Forord.

Da jeg læste genetik på 7. sem, var der ikke så meget tid til at kunne stoffet rigtig godt til eksamen, da vi kun havde et 2-ugers kursus, og så var der eksamen lige efter det. Jeg prøvede at læse bogen, men den var lang, og jeg læste meget langsomt. Der var kun fem dage tilbage til eksamen, og jeg havde ikke læst hele bogen. Jeg læste de to kompendier som var på nettet, Manan og Damoun, men de var ikke helt optimale for min stil. Jeg fik en sindssyg ide. Jeg skal have mit eget. Jeg satte mig ned og skrev dette ultrakort kompendium, som jeg prøvede at lave så fuldkommen og så kort som muligt, og som kan erstatte bogen til en høj grad. Dette læste jeg flere gange dagen før eksamen, og så var jeg klar. Jeg vil derfor lægge det på nettet så mine efterfølgere medicinstuderende kan have gavn af det.

Jeg vil lige benytte lejligheden til at takke Manan for hans indsats i noteproduktion, med det ensomme formål: at hjælpe jer alle sammen. Jeg vil også takke Damoun for de få ord jeg måtte låne af hans kompendium. Jeg vil heller ikke glemme at takke min kone som har spildt sin tid med at skrive kompendiet på computeren.

Et godt råd til jeg alle sammen: Læs kompendiet, lave jeres egne rettelser og noter på det, så I har jeres FULDKOMMEN kompendium til eksamen.

*Held & lykke  
Mohammed Jafar*

## Monogene egenskabers arvegange

### 1-Redegøre for Mendels 1. og 2 lov.

**The law of uniformity:** Når to homozygote med forskellige alleler parres, vil afkommet i F1 generation være identisk og heterozygot.

**The law of segregation:** Hvert individ har to gener for hvert allel, kun et af dem bliver transmitteret videre. ”én ad gangen”

### 2-Definere gen, locus, allel, multiple alleler, homozygoti, heterozygoti, hemizygoti.

**Gen:** En del af DNA molekylet på et kromosom som er ansvarlig for syntese af et specifikt polypeptid.

**Locus:** Et sted af et gen på et kromosom.

**Allel:** Forkort ”Allelomorph” Alternativ form af et gen på det samme locus af homologe kromosomer.

**Multiple alleler:** Eksistensen af flere end to alleler på et bestemt locus i populationen.

**Homozygoti:** Eksistensen af to identiske alleler på et bestemt locus på et par homologe kromosomer.

**Heterozygoti:** Eksistensen af to forskellige alleler på et bestemt locus på et par homologe kromosomer.

**Hemizygoti:** Beskriver genotype af mænd med en x-bund sygdom, da mænd kun har et sæt af x-bund gener.

### 3-Beskrive betydning af fænotype og genotype.

**Genotype:** Den genetiske konstitution af et individ.

**Fænotype:** Udseende ”fysisk, biokemisk eller fysiologisk” af et individ som resultat af interaktioner mellem de genetiske og de miljømæssige faktorer.

### 4-Redegøre for segregationen(Mendels1. lov) og dens basis i meiosen.

To vigtige mål ved miosen:

1- Halvering af det diploide antal af kromosomer, så hvert individ i afkommet får halvdelen af sine kromosomer fra hver forældre.

2- Generering af genetisk diversitet ved at:

A- Under miose I sker separationen af de bivalente uafhængigt af hinanden(1lov).

B- Som resultat af rekombination, vil hvert kromatid indeholde portioner af DNA fra begge homologekromosomer i forfæderen.

### 5-Angive karakteristika for autosomal dominant arvegang (AD), herunder: Sen manifestation, Ufuldstændig penetrans, Variabel ekspressivitet, Homozygot manifestation.

1. Manifesterer i heterozygote tilstande.
2. Kan følges fra generation til generation i familien ”vertikal transmission”.
3. Afkommet har 50% chance for at få sygdommen.
4. Involverer kun et organsystem eller en del af kroppen ”pleiotropi”.
5. Udviser variabel ekspressivitet.
6. Som følge af interaktioner mellem andre genetiske og miljømæssige faktorer, kan tilstanden udvise nedsat penetrans ”bærer som ikke er syg”.
7. Lige hyppigt hos kvinder og mænd.
8. homozygoti kan manifestere forskelligt iflg.6.
9. alle former for transmissioner ses.

### 7-Angive karakteristika for autosomal recessiv arvegang (AR), herunder: Konsekvenser af beslægtede forældre.

1. Manifesterer hun i homozygote individer.
2. Bærere er perfectly healthy.
3. Kan ikke følges gennem generationer i familien. Udviser transversel transmission.
4. Afkommet: 25% normal homozygot, 50% normal heterozygot, 25% syg homozygot.
5. Lige hyppigt hos mænd og kvinder.
6. Ved beslægtede forældre: afkommet har større chance for at få sygdom.

**8-Angiv karakteristika for X-bund arvegang herunder: Dominant & recessiv arvegang, relation til X-kromosom inaktivering X-bund. Recessiv:**

Manifesterer i drenge (hemizygote for X)

Heterozygote piger er bærere, giver det til deres syge drengebørn (ellers 50% chance)

Syge mænds-døtre er obligate bærere.

Variabel ekspressivitet hos heterozygote piger pga. tilfældige X-inaktivering.

Ingen mand- til mand transmission.

**X-bund dominant:**

Manifesterer hos heterozygote piger og alle mænd.

Afkommet af syge heterozygote piger har 50% chance for at være syg.

Syge mænd giver det videre til alle sine døtre. Alle hans sønner er raske.

Flere mænd end kvinder, envidere drenge er mere alvorlige afficerede.

**9-Angiv karakteristika for mitochondrial (maternel) arvegang**

1. Arves kun fra mødre (gennem piger), da det er oocyten mitochondrier der dupliserer.
2. mtDNA har store chance for mutation end nuklear DNA, derfor ses somatiske sygdomme relateret til det, hyppigst hos ældre individer.

**10-Beskriv Y-kromosomets rolle for kønnet**

Hvis man har et Y-kromosom, er man et hankøn, da Y har SRY-genet som får gonaderne til at blive til testis. Har man ikke Y-kromosomet, er man et pigekøn...

Y-bund sygdomme findes kun hos mænd.

**11-Angiv eksempler på egenskaber (sygdomme) der følger de karakteristiske arvegang**

Arvegang	sygdom
Autosomal dominant	Achondroplasi
Autosomal recessiv	Cystisk fibrose
X-bund dominant	Vitamin D resistent rachitis
X-bund recessiv	Hæmofili
Y-bund	SHY-antigen
mt.DNA	Diabetes med døvhed

**12-Beskriv kønsspecifik prægning (imprinting) og anticipation som fænomener der påvirker mendelsk arvegang**

Kønsspecifik prægning (imprinting) er et fænomen hvor et gen eller et region på et kromosom udviser forskellige ekspressionsmønstre, alt efter om genet er arvet fra moderen eller faderen.

Anticipation: Tendens til at nogle autosomal dominante sygdomme manifesterer på tidligere alder og/eller debuterer alvorligere i de efterfølgende generationer.

**13-Definere codominans**

Tilstand hvor begge alleler i et heterozygot individ er udtrykte. Eks. Blodtyperne ABO-systemet.

**14-Definere betydningen af modificerede gener**

Gener som interfererer med andre gener, og resulterer i fænotypisk variabilitet.

**15-Skitsere og anvend symboler der bruges i stamtræer (genealogiske diagrammer)**

Det skal jeg nok.

**16-Definere fænokopi**

Tilstand som ligner andre tilstande forårsaget af genetiske faktorer, men som udelukkende tilskrives miljøfaktorer. Altså modsat genokopi.

**Mutationer**

**1-Definere mutation, og angiv årsager, herunder stråling, kemiske stoffer**

Ændring i det genetiske materiale, enten i et enkelt genstruktur, eller i antal eller struktur af kromosomerne. Sker det i gameterne, kan det arves videre. Sker det i en somatisk celle, kan det ikke arves videre.

## 2-Klassificere mutationer i somatiske og gonadale.

Se 1

## 3-Definere og angiv eksempler på: kromosom-mutationer, gen-mutationer, herunder typer af mutationer (frameshift, baseudskiftning, nonsens, ekspansion af trinukleotid-sekvenser)

**Kromosommutationer:** Se under kromosomer spm. 12 & 14.

**Frameshift:** Mutationer som insertion, deletion, hvor der sker en ændring i læserammen af codon-triplets.

**Baseudskiftning:** siger sig selv.

**Nonsens:** Mutation hvis resultat er en stop-codon som forårsager præmatur terminering af translation af et protein.

**Ekspansion af trinukleotidsekvenser:** Forøgelse af antallet af trinukleotidsekvenser som resultat af dynamiske eller ustabile mutationer.

## 4-Angiv eksempler på sygdomme hvor skæv overkrydsning (unequal crossing over) er hyppig mutationsmekanisme.

Hb-lepor

## 5-Redgør for alderens (moderens) betydning for forekomst af numeriske kromosomfejl

Den bedste forklaring på nondisjunktion er moderens alder og dens effekt på den primære oocyt, som kan forblive inaktiv i op til 50 år (den sidste fertiliserbare oocyt på den sidste menstruation). Dette er dokumenteret med det høje antal af tilfælde af Down's syndrom i afkommet hos ældre kvinder. Rekombinationen finder sted før fødslen, men nondisjunktion kan finde sted mellem 15-50 års alderen "senere".

Incidens	Moderens alder
1/1500	20 år
1/30	45 år

## 6-Redgør for alderens (faderens) betydning for forekomst af punktmutationer

I nogle tilstande er der en relation mellem stigende antal tilfælde af sygdomme hos nyfødte, og faderens alder. Dette kan måske forklares ved det store antal mitotiske delinger som de mandlige gamet-stemceller har undergået i løbet af faderens reproduktive levealder.

## Molekylær genetik, normale gener, sygdoms gener

### 1-Redgør for opbygningen af genomet (kromosomer)

Genomet består af 23 par kromosomer: 22 par autosomer, og 2 kønskromosomer.

Byggestenen er nukleotiderne (4 typer)

Nukleotid = 1 base "purin/pyrimidin" + 1 ribose + P-gruppe.

Nukleotiderne danner (ved at binde sammen via fosfodiesterbindinger) DNA-strengen.

2 DNA strenge holdes sammen via hydrogen-bindinger i form af dobbel-helix.

DNA dobbel-helix snorer sig rundt om specielle proteiner "Histonere" og danner nukleosomer.

Nukleosomerne samles sammen for at danne 30 nm kromatinfibre.

Yderligere koiling til 300 nm kromatinfibre.

Yderligere koiling til 700 nm kromatinfibre.

Yderligere koiling til metafase kromosom.

### 2-Angiv cytoplasmatisk (mitochondriel)-DNA og muligheden for sygdom pga. mutation i dette.

mt.DNA er cirkulært DNA, koder for 37 gener: 22 t.RNA + 13 protein subunits for enzymer som Cytochrom B og Cytochrom Oxidase.

Mutationer i mt.DNA kan påvirke mitochondriets arbejde, og dermed energiproduktionen i cellen, hvilket er fatalt for energikrævende væv som CNS, hjerte, nyrer.

### 3-Redgør for opbygningen af et kromosom, herunder: Centromer, Telomere, Repetitive sekvenser, Satalit-DNA, Mikrosatallitter, Spredte "dispersed" repetitive sekvenser (LINE, SINE), Unikke sekvenser, bl.a. gener, Gen cluster

**Kromosomopbygning:** centromer + telomer

**Centromer:** Er det punkt på kromosomet hvor de to kromatider er holdt sammen, og er den region som holdes fast af tenen under celledelingen.

**Telomer:** Er den distale portion af en kromosomarm.

**Repetitive sekvenser:** DNA sekvenser af variabel længde som er repeteret (gentaget) flere gange i genomet.

**Satalit-DNA:** En klasse DNA-sekvenser som separeres øverst i gradientcentrifugering af DNA, og som danner 10-15% af DNA'et i det humane genom, og består af korte repetitive sekvenser (sider ved siden af hinanden "tandemly repeated") og som koder for rRNA.

**Mikrosatallitter:** Tandemly repeated di, tri, eller tetranukleotid-sekvenser, som danner polymorf variation i DNA.

**Long Interspersed Nuclear Elements LINE:** Er 50.000 – 100.000 kopier af ca. 6.000 bp (basepar) sekvenser, som findes hver ca. 50 Kb, og koder for revers transkriptase.

**Short Interspersed Nuclear Elements SINE:** Er 5% af det humane genom, bestående af ca. 750.000 kopier af ca. 300 bp-sekvenser, som har en sekvens der ligner Signal Recognition Particle, som deltager i proteincyntese.

#### **4-Definere introns og exons**

**Introns:** DNA regioner som genererer den del af mRNA som bliver splicet ud under transkriptionsprocessen dvs. at de ikke bestemmer genproduktet.

**Exons:** DNA som overlever splicing, og som danner den matur mRNA og derfor bestemmer en del af det færdiglavet protein.

#### **5-Redgør for kloning af DNA molekyler (rekombinant DNA)**

Rekombinant DNA er dobbelstreng DNA molekyle, hvis strengene kommer fra to forskellige kilder. F.eks. en vektor med en fremmede DNA sekvens.

To forskellige dobbelstreng DNA molekyler kløves med det samme restriktionsenzym (der produceres komplementære ender).

Enderne kan sættes sammen ved hjælp af f.eks. DNA-ligase.

#### **6-Redgør for restriktionszymer**

Nogle bakterier har specielle enzymer som kan kløve et dobbelstreng DNA molekyle i/i nærheden af en bestemt sekvens af nukleotider. Disse restriktionszymer kan genkende bestemte palindrome sekvenser (4-8 bp) og kløve dem, så har man to *kohesive* ender.

#### **7-Beskriv Southern blotting og teknikens anvendelse til RFLP-analyse**

DNA kløves med restriktionszymer. Fragmenterne køres på en agarose gel så man kan separere dem. Man denaturerer fragmenterne i enkelte strenger og overfører dem til et nitrocellulose filter som kan binde disse strenger (S.blot). Derefter adderer man radioaktivmærket, enkelstreng DNA molekyler med bestemte sekvenser (prober). Disse hybridiserer med homologe sekvenser af det oprindelige DNA. Derefter kan man visualisere dem ved autoradiografi.

Kløvning med forskellige restriktionszymer giver forskellige restriktionsfragmenter. Southern blotting kan så bruges til at konstruere et restriktionskort af den undersøgte region.

#### **8-Beskriv PCR teknikken og eksempler på anvendelse (mikrosatellit analyse, direkte mutationspåvisning)**

Man syntetiserer 2 oligonukleotid primere af 20 baser i længde, som er komplementære til den ønskede (target) DNA sekvens på dens flankerende ender. Man adderer primerne til det denaturerede target DNA med mange deoxynukleotid-trifosfater + bakterie-deriveteret, termostabil DNA-polymerase. Dermed danner man komplementære sekvenser til det ønskede DNA. Ved at hæve temperaturen, denaturerer man de dobbelstreng DNA. Sænker man temperaturen igen, kører processen igen. Gør det 20-30 gange, så har du  $10^5$ - $10^6$  kopier af det ønskede DNA.

Eksempler på anvendelse: Mikrosatellit analyse og direkte mutationspåvisning.

#### **9-Beskriv DNA sekventering og eksempler på anvendelse til diagnostik**

Den ønskede DNA streng findes i 4 reagensglas, og arbejder som template + mange dioxynukleotid trifosfater + én slags af de 4 dedeoxyribonukleotider (ddNTP) i reagensglas + DNA polymerase + primer  $\Rightarrow$  Reaktionen kører, og stopper når en ddNTP inkorporeres i DNA'et. Dette sker tilfældigt. Man får forskellige fragmenter, og ved at køre de 4 glas sammen hver i sit respektive kolon på en elektroforese gel. Aflæsning af elektroforese resultatet fra top til tå er i virkeligheden aflæsning af den ønskede sekvens. Metoden danner baggrunden for sekventering af det humane genom.

Kan endvidere bruges til at afsløre små punktmutationer.

#### **10-Beskriv praktiske anvendelse af repetitive sekvenser (mikrosatellitter) til diagnostik vha. koblingsanalyse**

Ved at bruge mikrosatellitter som markører, kan man i store familier (eller mange små) med en bestemt genetisk sygdom, identificere nogle gener som cosegregerer med sygdommen, oftere end man ville kunne observere ude i befolkningen generelt. Man siger at markører og sygdommen er koblede.

## **Geners funktion**

#### **1-Beskriv geners pleiotrope effekt.**

Pleiotropi betyder at et gen har multiple effekter. Altså kan påvirke flere organsystemer ved mutation. Eks. Tuberos Sclerosis.

#### **2-Definer genetisk heterogenitet, og giv eksempler herpå**

En sygdom udviser genetisk heterogenitet hvis den er et resultat af flere end en genetisk mekanisme. Eks. Retinitis pigmentosa udviser både AR, AD, X-bundt arvegang

#### **3-Beskriv forkomsten af geners regulatoriske DNA sekvenser (promotorer, inhansere) og deres mulige virkningsmekanismer.**

Promotorsekvensen: en ca. 300 bp lang region som indeholder bl.a. TATA-boksen lokaliseret opstrøms for den kodende sekvens af mange strukturelle gener og som kontrollerer den individuelle genekspression. Her kan RNA polymerase sammen med de andre transkriptionsfaktorer binde til DNA og køre transkriptionen.

Inhanser: DNA sekvens som kan øge transkriptionen af det relaterede gen. Den hjælper med at binde RNA polymerase og de andre transkriptionsfaktorer til promotorregionen (modsat silencer)

#### 4-Beskriv regulation af genaktivitet ved genomisk prægning (imprintning), X-inaktivering.

**Imprintning / Prægning:** et fænomen hvor et gen eller en del af et kromosom udviser forskellige ekspressivitetsmønstre som kommer an på om regionen/genet er arvet fra faderen eller moderen. Eks. Bestemt fejl på kromosom 15q giver Pradder-Willi syndrom hvis arvet fra fadern, og Angelman syndrom hvis arvet fra moderen.

**X-inaktivering:** ved ca. 5000 cellestadie, sker der en aktiveringsproces som involverer en af de to X-kromosomer (kun hos hun-køn). Dette sker tilfældigt i alle cellerne. Bagefter fortsætter cellerne deres uddifferentiering hver med sit aktive X-kromosom. Det inaktive X-kromosom forbliver som BARR-BODY. Processen involverer methylering af genet via RNA produceret af XIST-genet (speciel sted på X-kromosomet).

#### 5-Angiv at mange gener udviser dosis-effekt, og tab af/ekstra kopier af disse kan forbindes med udviklingsdefekter.

Siger sig selv.

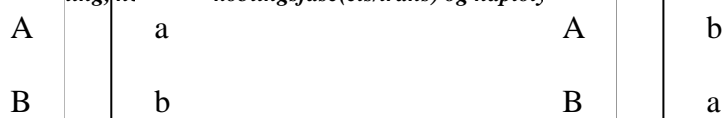
## Genetisk kobling og genkortlægning

### 1-Definere koblede gener.

Når gener sidder tæt ad hinanden, så generne plejer at videre-arves sammen under miosen.

### 2-Redgøre for genetisk kobling, herunder koblingsfase(cis/trans) og haplotyp

Se 1.



A & B i cis fase

A & B i trans fase

**Haplotype:** Bruges til at beskrive DNA-sekvens varianter/ alleler på et bestemt kromosom.

### 3.Angive meiotisk overkrydsning og chiasma-dannelse som baggrund for rekobination af koblede gener.

Miotisk overkrydsning er udveksling af homologe segmenter mellem ikke søster- kromatider. Der dannes en chiasma, der hvor overkrydsningen foregår.

### 4.Beskrive rekombinationsfrekvenser (i cM) som udtryk for relative genafstande.

Rekombinations fraktionen angiver sandsynlighed for at overkrydsning ville ske. Dvs.1 gang hver 20 miose  $\Rightarrow$ 19/20 miose arves allelerne koblede.

Centi Morgan CM: 1 cM=1 overkrydsning hver 100 miose( $\theta=0,01$ ). Mål for genetisk afstand mellem 2 loci.OBS ikke fysisk mål.

### 5. Angive forskelle i frekvensen af overkrydsning indenfor genomet og betydningen heraf.

Nogle regioner ser ud til at være villige til at undergå rekombination oftere end andre, hvilket ikke passer med deres gentiske afstand ( kaldes HOT SPOTS).

Rekombinationen er relativ sjældent omkring centromererne og er relativ hyppig ved telomerer.

### 6. Redgøre for genkortlægning ved segregations-og koblingsanalyser, herunder lod-score begrebet.

I multiple koblingsanalyser, bruger man mange nærliggende markører.Denne type undersøgelse kræver brug af sandsylighedsregning og LODscore.

LODscore er logaritmen for forholdet mellem to loci at være koblede.

LODscore  $\geq +3 \Rightarrow$  koblede alleler

LODscore  $\leq -2 \Rightarrow$  ukoblede alleler

For et bestemt  $\theta$ : LOD score er logaritmen til : Sandsyligheden for at de er koblede / sandsyligheden for at de er ukoblede.

### 7.Beskrive kortlægnngen af menneskets genom, fra etablering af et genetisk kort, over et fysisk kort af overlappende genomiske fragmenter, til sekventering og identifikation af gener.

Genkortlægning involverer kromosom og DNA mapping

-Sortering af kromosomer (+evt. båndfarvning).

-Etablering af genetisk kort vha. polymorfesekvenser med 10cM afstand imellem.

-Etablering af fysiske kort vha. FISH og somatisk cellehybridisering.

-Sekventering af DNA.

### 8.Beskrive fysiske metoder til genkortlægning: in situ hybridisering somatisk cellehybridisering.

In situ Hybridisering: Radioaktivmærket, enkelt- strengDNA- sekvenser inkuberes under specielle forhold med standard kromosom preparation. Hybridisering ville finde sted på homologe sekvenser i genomet, og kan identificeres vjh. radioaktivitet og filmoptagelse.

Somatisk celle hybridisering: Fusionering af to forskellige celler (to forskellige præparater) (Mand & Mus). Kromosom konstitutionen viser tab af human kromosomer.

Identifikation af forblivende kromosomer kan ske ved at se på genproduktet.

### **9. Redgøre for diagnostisk markøranalyse, herunder intra-og ekstragene DNA markører samt betydning af flankerede markører.**

For at identificere sygdoms locus, prøver man at udelukke så større områder af kromosomet som muligt, ved at bruge intra og ekstragene markører. Flankerende markører begrænser det område, hvor rekombination kan udelukkes.

### **10. Beskrive betydning af koblingsuligevægt, eksempelvis i HLA-regionen.**

Koblingsuligevægt er at to alleler på linkede loci udtrykkes oftere end man ville forvente. Eks. HLA loci med stor tendens til kobling som bevirker at de arves videre i blok (haplotype), nogle loci oftere end forventet (by chance) som A1 & B8 i folk fra Vesteuropa.

### **11. Redgøre for forskelle og sammenhænge mellem kobling og association.**

Kobling: To alleler arves sammen pga. deres beliggenhed nær hinanden.

Association: To alleler udtrykkes i populationen oftere end forventet.

## **Cytogenetik**

### **1. Beskrive teknikken bag fremstilling af kromosom fra en perifer blodprøve.**

5 ml venøs blod + PHA "fremmer vækst & proliferation" → i kultur i 3 dage, 37°C → + cholchicin "stopper deling ved prometafase (bedst) + hypotonopløsning → celler lyserer → Fiksering → præparat på objekt glas → + Trypsin for at denaturere proteinkomponent + farvning → analyse → karyotype.

### **2. Redgøre for mennesketes normale karyotype, herunder de morfologiske karakteristika.**

46 kromosomer, 22 autosomer (i par) + 2 sex (køn) kromosomer.

46, xx kvinde 46, xy mand.

Kromosomer nummereres fra 1 til 22 (par) efter længde (størrelse) 1 > 22.

### **3. Definere kromatid, søsterkromatider, homologe kromosomer.**

**Kromatid:** under celle deling, replikerer hvert kromosom sig longitudinelt i 2 strenge, kromatider, som holdes sammen via centromeret.

**Søsterkromatider:** Identiske datterkromatider, deriveret fra et enkelt kromosom.

**Homologe kromosomer:** Kromosomer som parrer sammen under miosen, og som indeholder identiske loci.

### **4. Beskrive kromosomale båndfarvningsmetoder (G-, Q- og R-bånd).**

**G-banding "Giemsa":**

Efter behandling med trypsin for at proteinerne komponenterne, farves kromosomerne med Giemsa som giver det karakteristiske, reproduktive udseende af mørke og lyse bånd.

**Q-banding "Quinacrine":**

Ligner Giemsa, men kræver at kromosomerne undersøges med ultraviolet fluorescent mikroskop.

**R-banding "Revers":**

Kromosomerne denatureres med varme og farves med Giemsa. Dette giver mønstre som er omvendt det ved farvning med Giemsa.

### **5. Beskrive teknikken bag fluorescences in situ hybridisering (FISH) og hvilke typer af prober man benytter til diagnostik (whole chromosome paint, centromerspecifikke, telomer-specifikke, locus-specifikke).**

Modificerede nukleotider hybridiseres med patientens DNA. Disse tillader visualisering under uv-lys.

Probe-typer:

1. Centromer specifikke: bestående af repetitive DNA-sekvenser som findes i og omkring centromet på et specifikt kromosom. Unikke for diagnose af aneuploidi (Trisomi 13-18).
2. Locus specifikke: specifikke for bestemte loci, bruges til identifikation af submikroskopiske mutationer som deletioner og duplikationer.
3. Telomer specifikke: for hver arm af alle kromosomer. Bruges til identifikation af subtelomeriske abnormiteter.
4. Whole chromosome paint: Blanding af prober som er specifikke for forskellige regioner af et kromosom. Tillader identifikation af f.eks. translokationer og deres oprindelse.

### **6. Angive og læse nomenklaturen for kromosom-båndstrukturen.**

Tabel s.38.

### **7. Definere gamet og zygote.**

**Gamet:** En celle som er i stand til at overføre genetiske information til den næste generation.

**Zygote:** Det fertiliserede oocyt "oovum".

### **8. Definere mosaik og kimære.**

**Mosaik:** I et væv eller i et individ er der 2 eller flere cellelinier som er forskellige i deres genetisk konstitution, men som er derivet fra den samme zygote.

**Kimære:** I et individ er der flere celle linier, forskellige i deres genetiske konstitution, og er derivet fra mere end en zygote.

**9.Redgøre for meiosens celledelinger, herunder konsekvenserne af non-disjunction i 1. og 2.kønscelledeling hos henholdsvis kvinde/ mand.**

I miøse-I udveksler homologe kromosompar homologe segmenter (mellem ikke søsterkromatider) altså rekobination.

Non-disjunction i miøse I resulterer i hhv. 2 disomiske gameter + 2 nullisomiske (kvinde 1:enten/eller)

Non-disjunktion i miøse II resulterer i 2 normale monosomiske gameter, 1 nullisomisk, 1 disomisk(kvinde kun 1: enten/eller).

**10.Redgøre for kønsspecifik prægning (imprintning) og relationer til uniparental disomi(UPD).**

UPD: Når et individ arver begge kromosomer af et homologt par fra en af forældrene.

**11.Angive hyppigheden af kromosomfejl blandt spontane aborter og nyfødte.**

50% af spontane aborter er pga.kromosom fejl.

**12.Redgøre for kromosomfejl som årsag til udviklingsanomali, herunder kirkoduplikationer.**

Mang udviklingsanomalier er blevet beskrevet i relation til bevist FISH-resultater af mikrodeletion(tab af en eller flere gener i tætliggende loci) og mikroduplikation eks. Angelman og Prader-Willi(side 254). Se også spørgsmål. 14.

**13.Beskrive nomenklaturen for den normale karyotype, og ved kromosomfejl.**

XY & XX angiver køn: henholdsvis mand og kvinde.

Tallet angiver antal kromosomer. Normalt 46.

p: den korte arm af kromosomet. q: den lange arm af kromosomet.

Del = deletion. Dup= duplikation. Inv= inversion. t= translokation. r= ring. i= isokromosom.

46, XY Normal mand

46, XX, inv(9)(p12q12)

Kvinde med normal antal kromosomer, med inversion af region 1 bånd 2 på den korte arm af kromosom 9 med region 1 bånd 2 af den lange arm på samme kromosom.

46, XY, t(2;4)(q21;q21)

Mand med normal antal kromosomer, med translokation mellem region 2 bånd 1 på kromosom 2 og 4.

**14.Beskrive strukturelle kromosomabnormiteter.**

Kromosom abnormiteter: A&B

**A. Numeriske Abnormiteter:** plus/ minus kromosomer "aneuploidi" eller plus/minus hoploidsæt "polyploidi"

1. Trisomi: ekstra kromosom

Down's syndrom: +21 non-disjunktion i miøse I.

2. Monosomi: Mangler 1 kromosom

Tanner's syndrom (45, x)

3. polyploidi: Triploidi 69

T Tetraploidy 92. Få overlever.

**B.Strukturelle Abnormiteter:** Brud på kromosom efterfulgt af ceparation i en ny konfiguration. Kan være

A Balancerede: ændring i genetisk materiale.

B Ubalancerede: Forkert mangle genetisk materiale⇒ plejer at være dybt alvorlige.

1. Translokation: overførsel af genetisk materiale fra kromosom til et andet.

1. Reciprok: udvikling mellem 2 kromosomer

2. Robertsonian: mellem 2 acrocentriske kromosomer. Brud i eller nær centromeret.

2. Deletion: tab af en del af kromosomet⇒ monosomi for det tabte segment.

3. Insertion: En del af et kromosom indsættes i et andet kromosom.

4. Inversion: Involverer et kromosom. 2 brud →rotation 180° → insertion på to måder: Pericentrisk hvor centromererne bevares / Paracentrisk uden centromere

5. Ring kromosom: Brud på hver arm af et kromosom efterfulgt af sammensmeltning af de frie ender.

6. Isokromosom: Tab af en arm af kromosomet fører til duplikation af den anden arm som kompensation.

**15. Definere translokationsheterozygot( translokationsbærer) og risikoen ved befrugtning.**

Translokationsbærer er en, hvor der er sket en translokation et eller andet sted. Ubalanceret kan give en bestemt fænotype. Disse personer har en risiko på 1- 10 % for at få unormale børn, alt efter barnets kromosomsammensætning.

**16. Redgøre for de kliniske og cytogenetiske forhold ved autosomale og kønskromosomale defekter, herunder det fragile X.**

**Autosomale defekter:**

Down's syndrom Trisomi 21

Patau's syndrom Trisomi 13

Edward's syndrom Trisomi 18

Deletions syndromer: Cri du chat syndrom.

Mikrodeletions syndromer: DMD- Retionblstom.  
Angelman & Prade Willi

#### **Kønnskromosomale defekter:**

Klienfelter syndrom (47, xxy)  
Turner's syndrom (45, x)  
Fragilt-x.

#### **Kliniske forhold:**

- Down's: Tungen hænger ude, små ører, A-V septum defekt, Anal og duodenal atresi, små phalangs.
- Patau's & Edward's: Kardiale abnormiteter hos 90%.
- Cri du chat: Græder som en kat (laryngs defekt).
- Angelman: ataxi, MR (mental retardering), Glad.
- Prader-Willi: Obesity, mild MR.
- Klinerfelter: reduceret IQ, problemer med læring, store bryster, infertile, bløde testiker.
- Turner: Små individer, ovarian failure.
- Fragilt X: Non-staining gap på x  $\Rightarrow$  tendens til at det knækker, store ører, aflangt ansigt, store testikler, tendens til striae, MR i forskellig grader.

#### **17. Redgøre for alderens betydning for forekomst af Down's syndrom.**

Incidens 1/ 1500      moder 20 år  
                  1/ 30        moder 45 år

kan forklares via non-disjunction i miosen.

Oocytten kan ligge inaktiv i op til 50 år efter fødslen.

#### **18. Redgøre for indikationerne for kromosomanalyse.**

Kromosomanalyse omfatter tælnig af kromosomer, og analyse af banding- mønstre. Udføres ved.

1. Multiple medfødte abnormiteter
2. Uforklaret MR
3. Abnorm seksuel udvikling
4. Infertilitet
5. Tumorer og kromosom beskadigelses- syndromer
6. Sene aborter/ gentagne
7. Graviditet hos ældre kvinder.

## **Cancergenetik**

### **1. Definere cancer.**

Ukontrolleret cellevekst.

### **2. Redgøre for genetiske og miljøbetingede faktorerens betydning ved cancerudvikling.**

Der er ikke bevist at cancer er et resultat af genetiske eller miljøbetingede faktorer. Retter sagt er der et sammenspil mellem disse faktorer i forskellige grader, alt efter cancer-type. Se. evt. bogen.

### **3. Redgøre for onkogen, tumor suppressor gener og DNA- repair gener, og den rolle de kan spille for udvikling af visse cancerformer.**

**Oncogener:** er muterede proto- oncogener.

**Proto-oncogener:** DNA- sekvenser, homologe med virale oncogener, og som er involverede i regulering af celle vækst og proliferation." fremmer vækst og proliferation"

**Tumor- suppressor gener:** Gener som ser ud til at nedregulere cellevækst og proliferation. Det spiller altså en vigtig rolle i at hæmme udvikling af bestemte tumorer.

**DNA- repair gener:** Gener som koder for cellens reparations- maskineri for DNA fejl.

Siger sig selv: Fejl i disse gener påvirker deres funktion, og dermed øger risikoen for at udvikle cancer.

### **4. Beskrive cancer med mendelsk arvegang (f.eks. polyposis coli, retinoblastom, brystkræft).**

Colorectal cancer: 1 hver 50 i V. EU. mutationer i ras og p53 generne.

Polyposis coli: APC gen. Autosomal dominant sygdom ( 1% af colorectal cancer).

Bryst cancer: 1/12 kvinde mellem 40-55. Amplifikation af forskellige oncogener.

Retinoblastom: Enten sporadisk eller AD.

Sporadisk  $\rightarrow$  1 øje

AD  $\rightarrow$  beggeøjne

Følger Two-Hit teorien.



### **5. Redgøre for knudsons teori(Two-hit) som hypotese for udviklingen af cancer.**

Personer med cancer, har udviklet sygdommen som følgende:

- Med en positiv familie- sygdoms historie, har man arvet et ufunktionelt gen( i alle cellene), som kaldes germline-mutation.
- Det andet gen på samme locus bliver somatisk inaktiveret i differentierende celler.
- Den nye mutation giver det autosomal dominante mønster af arvgangen.
- Mutationen er en deletion af det område som indeholder det korresponderende allel eller overkrydsning, som resulterer i tab af heterozygoti LOH/ LOCH.

### **6. Angive betydning af øget sister chromatid exchange(SCE) til in vitro test af carcinogener og mutagener.**

SCE: er overkrydsning af genetiske materiale mellem to kromatider på samme kromosom(i mitose). Normalt er der 10 SCE's i en normal celle men tallet er stærkt forøget i syge celler hos patienter med visse carcinomer. Kan forklares som værende pga. en fejl i DNA- replication, som følge af udsættelse for carcinogener i længere tid.

### **7. Redgøre for tilstedeværelsen af karakteristiske kromosomtranslokationer ved visse cancerformer.**

Det er klart at fejl i proto- oncogener, TSG, DNA-repair gener, kan medføre ukontrolleret celledækning(cancer). Translocationer som kan føre til at et proto-oncogen kommer til at sidde foran et relativt højttrykt gen (immunoglobulin gen) kan føre til at proto-oncogen bliver udtrykt højere end normalt, og dermed virke som oncogen. Se ellers bogen.

## **Klinisk Genetik**

### **1. Angive relativ hyppighed af arvelige og genetisk betingede sygdomme.**

Ifølge Damoun, har 2-3 % af alle nyfødte en stor, medfødt, genetisk abnormitet.

- Hos voksne er 1% af alle sygdomme genetisk betingede.
- Hos ældre er 50% af medicinske problemer genetisk betingede.

### **2. Redgøre for stamtavler.**

STAMTAVLE: er et short-hand system hvor man kan registrere informationer om familien, hvor man starter med selve konsultanten, og samler helbredsrelaterede informationer fra forskellige kilder. Mange betegnelser bruges til at gøre stamtavler fleksible, ukomplicerede og informationsrige.

### **3. Beregne risiko for arvelig sygdom, herunder anvendelse af Bayes'formel.**

Bays'teorim kombinerer apriori og status sandsynligheder for bestemte sygdomme eller resultater af bestemte undersøgelser, for at finde sandsynligheden for posterior eller relativ sandsynlighed.

### **4. Redgøre for familieanamnesens betydning for diagnostik af arvelige og genetisk betingede sygdomme.**

God anamnese giver mulighed for at opstille en optimal stamtavl, og dermed bedre mulighed for effektiv genetisk rådgivning.

### **5. Angive mikrosymptomer("minor symptoms").**

Mikrosymptomer(ifølge Damoun) er symptomer på en genetisk sygdom, som ikke udtrykkes alvorligt, så man kan lægge mærke til det. Eks. kvinder med hæmofili som kun får små blåmærker.

### **6. Angive formålet med genetisk rådgivning.**

- 1- At give forståelse for diagnose, behandling osv.
- 2- Arvegang og risiko for at udvikle eller viderearve sygdom.
- 3- At vælge en god måde at leve med nuværende genetisk sygdom.

### **7. Redgøre for de elementer, der indgår i genetisk rådgivning.**

- 1-Diagnose: baseret på sygehistorie, objektiv undersøgelse m.v. + Familie historie.
- 2-Risiko beregning. Evt. empirisk risiko.
- 3-Kommunikation.
- 4-Diskussion af muligheder.
- 5-Opfølgning, kontakt og støtte.

### **8. Redgøre for "det isolerede tilfælde" af f.eks. misdannelse eller syndrom.**

Ifølge Damoun:

Misdannelser eller syndromer behøver ikke være genetisk arvelige. Det kan godt ske under f.eks. fysiske påvirkninger, udsættelser for sygdomsfremkaldende effekter, høj alder....

Eks. Stråling, slag, alkohol, skræmt amnion bånd.

### **9. Definere "anticipation".**

Anticipation: nogle AD-sygdomme har tendens til at manifestere på tidligere alder og/ eller debuterer alvorligere i efter følgende generationer.

### **10. Angive obligate anlagsbærere ved X-bundne sygdomme.**

Døtre til syge mænd, er obligate bærere. 50% af sønner til heterozygote mødre er obligate bærere.  
Alle sønner for homozygote kvinder (syge)  
Alle døtre for homozygote kvinder (bærer).

#### **11. Definere empirisk risiko.**

Empirisk risiko: Sygdomsrisker baseret på erfaringer og observationer, når sygdommen forårsages af multifaktorer.

#### **12. Angive empirisk risiko for hyppige, arvelige sygdomme.**

Skitsofreni 1%  
Spina bifida 0,25%  
Medfødte hjertedefekter 0,8%  
Læbespalte +/- gane spalte 0,1-0,2%.

#### **13. Redgøre for de forskellige "niveauer" på hvilke man kan gøre diagnostiske undersøgelser (gen, gebprodukt, fænotype).**

-Anamnese og undersøgelse af familiens historie.

-Alm kliniske undersøgelser.

-Laboratorieundersøgelser.

-Genetiske undersøgelser: omfatter

Kromosom analyse: Banding, FISH, CGH og computeranalyse.

Genmutationer:

Ukendt gen: Koblingsanalyse med polymorfe markører: Mikrosatellit→PCR  
Minisatellit→PCR/SB  
RFLP→SB

Kendt gen: Koblingsanalyse med polymorfe markører.....

Mutationscreening/sekventering

I tælfælde af kendt mutation: Mutationsspecifik analyse (mange metoder).

#### **14. Redgøre for metoder til anlægsbærenderdiagnostik.**

Ifølge Damoun: Man finder de familier hvor sygdommen udbrydes, så screener man for mutationen / sygdommen som i 13.

Formål: at give god genetisk rådgivning for god fremtid for anlægsbærere.

#### **15. Beskrive anticonception, heterolog insemination, sterilisation og prænatal diagnostik som metoder til "forebyggelse" af arvelige sygdomme.**

Siger sig selv.

#### **16. Beskrive indikationer for prænatal diagnostik.**

Indikationer for prænatal diagnostik:

1. Høj maternel alder (ældre mødre).
2. Børn (søskende) med kromosom abnormiteter.
3. Familien har en syge historie af en kromosom abnormitet.
4. Familien har en sygehistorie af en singel gen disorder.
5. Historie med neural-rør defekt.
6. Historie med andre medfødte strukturelle abnormiteter.
7. Identifikation af abnormiteter under graviditeten.
8. Andre høj-risiko faktorer som konsanguinitet, problemer med tidligere graviditeter og fødsler, og historie med andre sygdomme.

#### **17. Beskrive amniocentese, chorion villus biopsi og ultralydundersøgelse.**

Amniocentese: Udtagelse af 10-20 ml amnionvæske intraabdominelt, og UL-vejledt omkring 16 gestationsuge. Væsken indeholder celler som kan dyrkes, og bagefter bruges til prænatal diagnostik af f.eks. neuralrør defekter.

Chorion villus biopsi: Udføres i første trimester ca. 10-12 gestationsuge. UL-vejledt tager man transabdominelt noget chorion villi-væv (indeholdende trofoblaster) til prænatal diagnostik (kultur→kromosombanding).

Ultralydsundersøgelser: God metode til prænatal diagnos. Udføres rutinemæssigt omkring 18 gestations uge. God til at vise udviklings abnormiteter som ekstremtets abnormiteter.

#### **18. Redgøre for metoder til behandling af arvelige sygdomme.**

Kommer an på sygdommen:

-Behandling med hormoner i f.eks. adrenal hypoplasi diabetis.

-In utero transfusioner af blod mv.

-Diet restriktion i f.eks. PKU.

-Gen terapi (udskiftning af sygt væv, behandling af væv in vivo / in vitro).

### **19. Redgøre for mulig anvendelse af genterapi.**

Udskiftning af et sygt genprodukt eller rettelse af et gen.

-Integration af virale gener i stamceller som så udvikles videre. Disse gener kan være helt / delvist syntetiske.

-Direkt indsprøjtning af DNA i cellerne.

Metoderne kan opdeles i :

-Virale agenter: retrovirus.

Pakning celle-linie.

Vektor eller hjælper-virus.

Adenovirus/Associeret virus.

-Ikke virale agenter: Nøjen DNA

Liposom-medieret DNA overførsel

Receptor medieret endocytose.

Oligonukleotider.

### **20. Angive betydning og anvendelse af genetiske registre.**

-Altid at være i kontakt med syge familier. Yde hjælp, support, opdatering mv.

-Finde risikoen for andre / kommende familiemedlemmer at få sygdommen.

-Være en del af behandlings-forslaget.

-Giver genetikerne mere viden om de forskellige genetiske sygdomme og deres udbredelse i populationen.

### **21. Beskrive screening af population, risikogrupper og familier for arvelige og genetisk betingede sygdomme.**

Screening indebærer genetiske tests til alle relevante individer i en defineret population. Dette gøre folk altid informeret om deres genetiske risiko og reproduktive muligheder + forhindrer øgning af antallet af ramte eller udbredelse af sygdommen.

Indebærer: Prænatal diagnostik.

Neonatal screening.

Man risikerer flere uheldigheder:

-Press for at deltage kan give pt. dårlig mistanker.

-Stigmatisering af bærere.

-Unødvendig frygt hos bærere.

Testene kan nogle gange ikke være 100% sensitive.

### **22. Beskrive kombineret læbe-/ ganespalte, isoleret ganespalte som multifaktorielle tilstande og som led i syndromer.**

Det er en multifaktoriel sygdom. Incidensen er højere bla. 1.grads familiemedlemmer end hos befolkningen generelt, og bliver lavere jo mere ude i familien man ligger.

Sygdommen kan sjældent være associeret med andre sygdomme, hvor der indtræder kort levealder.( f.eks. Patau´s syndrom).

### **23. Redgøre for gendefekter ved dystrophia musculorum progressiva af henholdsvis typen Duchenne og typen Becker.**

BMD er mildere end DMD og forårsages af mutation i samme gen.

Incidens: BMD 1/ 3500 DMD 1/ 20 000

X-bund recessiv arvegang. Genet findes på den korte arm. 2/3 del af tilfældene er det en deletion af et større eller mindre område af genet, som ændrer læserammen.

I BMD synes deletioner ikke at ændre på læserammen.

Deletionerne finder sted ofte i den maternale miose højt sandsynligt pga. skæv overkrydsning. Der er beskrevet nogle tilfælde hos manden med duplikation.

### **24. Redgøre for ætiologi, symptomer, diagnose, anlægsgæberer-og prænataldiagnostik, behandling og forebyggelse af fenyketonuri(PKU), cystisk fibrose, neurofibromatose og chorea Huntington.**

**PKU.** AR

Ætiologi: Mangel på phenylalanin hydroxylase

Symptomer: MR, eksem, epilepsi

Diagnose: forhøjet fenyalanin i blod/ fenylypyruvat i urin

Behandling: lav fenyalanin diet.

Forebyggelse: Neonatal screening( indenfor 1. uge)

Lav fenyalanin diet til gravide.

**CF** AR

Ætiologi: mutation på CF genet.

Symptomer: kroniske lungeinfektioner. Obstruktion af pancreas.

Diagnose: Markør analyse(genetisk).

Anlægsgæberer diagnostik: Ja.

Prænatal diagnostik: chorion villi biopsi.

Behandling: Måske genterapi i fremtiden.

Forebyggelse: Antibiotika. Familie screening.

### **Neurofibromatose: AD**

Ætologi: mutation i NF genen på kromosom 17.  
Symptomer: Café au lait pletter, epilepsi, iris lisch nevi.  
Diagnose: 6 café au lait pletter af 5 cm.  
Anlægsbærer: / AD / ???  
Prænatal diagnostik: mulig.  
Behandling: ingen  
Forebyggelse: ??

### **Chorea Huntington: AD**

Ætologi: mutation på kromosom 4 ( Trinukleotid repeat).  
Symptomer: Ændret adfærd- depression, demens.  
Diagnos: Atrofi af nucleus caudatus + genetisk.  
Anlægsbærer: AD.  
Prænatal diagnostik: mulig.  
Behandling: injektion af stamceller i nucleus caudatus og putamen.  
Forebyggelse: ?

## **Populationsgenetik**

### **1. Beregne genfrekvenser, geno-og fænotypefrekvenser.**

$P^2, 2pq, q^2$  konstant.  
 $P + q = 1$     $p = A$     $pq = Aa$     $q = a$ .

### **2. Redgøre for Hardy-Weinberg ligevægt, herunder effekten af mutation, immigration (indvandrere) og emigration.**

I en stor population med tilfældig parring og ingen selektion, er allel frekvenserne konstante. (relative mængder i populationen).  
Høj mutationsrate øger frekvensen af pågældende gen. Immigration skyder ligevægten.

### **3. Definere Hardy-Weinberg loven.**

I en population med tilfældig parring og ingen selektion, er frekvensen af de forskellige alleler konstant.

### **4. Beskrive genetisk polymorfi.**

Genetisk polymorfi : Forekommelsen i populationen af mere end to genetisk determinerende former af bestemt allel, hvis forekomsten af hver er mere end 1% .

### **5. Beskrive metoder til påvisning af polymorfier.**

Koblingsanalyse ved brug af polymorfe DNA markører s. 289 .

### **6. Angiv eksempler på blodtypepolymorfier, enzym-og andre proteinpolymorfier samt restriktion-fragment-længde-polymorfier (RFLP).**

Blodtype polymorfier: ABO-systemet  
Rhesus-systemet.

Enzym polymorfier: serumproteiner.

RFLP. Ved brug af bestemte restriktions enzymer  $\Rightarrow$  forskellige DNA-fragmenter.

### **7. Redgøre for den teoretiske og praktiske anvendelse af genetiske polymorfier.**

Da der findes mange DNA-sekvens varianter, betyder det at hvis der er tilstrækkeligt antal familier med bestemt genetisk sygdom, vil det være muligt at identificere sygdomsgenet v.h.j.a. koblingsanalyse af DNA-polymorfe markører. Eks. Kan bruges til anlægsbærerbestemmelse i DMD. ( Brug af ca dinukleotider), eller ved prænatal diagnostik ” måske faderskabs sager RFLP”.

### **8. Skitsere virkningen af selektion over for autosomale og X-bundne gener, dominante/-recessive.**

AR. Langsom fald ( bærere ikke syge)  
AD. Drastisk fald (nye tilfælde= mutation)  
X-R  $\rightarrow$  kvinder (langsom fald) (bærere ikke syge)  $\rightarrow$  mænd. Drastisk fald.  
X-D. lysesom AD.

### **9. Angiv heterozygotfordel ( positiv selektion af heterozygote).**

Heterozygote fordele: Forhøjelse af biologisk fitness hos uafficerede HZ i forhold til uafficerede homozygoter. Eks. Sickl-cell sygdommen og resistens mod malaria parasitten.

### **10. Beskrive genetiske populationsforskelle.**

Forskellige allel frekvenser i forskellige populationer. Måske pga. isolation, founder-effekt, immigration, emigration, mutation.

### 11. Definere genetisk drift.

Beskriver forskellen i allel frekvenser mellem populationer som tegn på migration eller kontakt mellem dem.

### 12. Definere "fitness".

Antallet af afkom som når den reproduktive alder.

### 13. Definere "founder effekt".

Bestemte genetiske sygdomme kan være relativt almindelige i nogle populationer gennem alle individer som stammer fra relative få forefædre, hvoraf en eller flere havde en bestemt genetisk sygdom.

### 14. Redgøre for forhold der kan medføre ændringer i befolknings genpulje og sygdomsgener.

Se spm. 10-11-12-13.

### 15. Beskrive valgifte, indgifte og incest, sygdomsrisiko ved konsangvinitet.

Ved konsangvinitet er der højere risiko for at autosomal recessive sygdom udbræder i familien (op til 2,5% højere end i befolkningen).....

## Multifaktoriel Arv

### 1. Skitsere fordelingen af fænotype ved multifaktoriel og monogen arv (såvel kvantitative som kvalitative egenskaber).

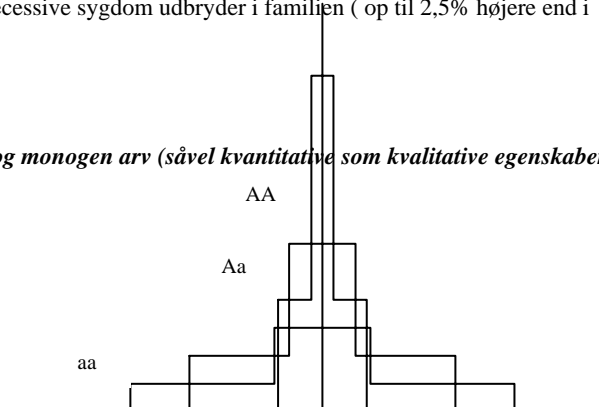
Ved alm. monogen arv er forholdet en normalfordeling.

Ved polyge/multifaktoriel arv er det et søjlediagram:

Eks. Højden: A=høj B=kort

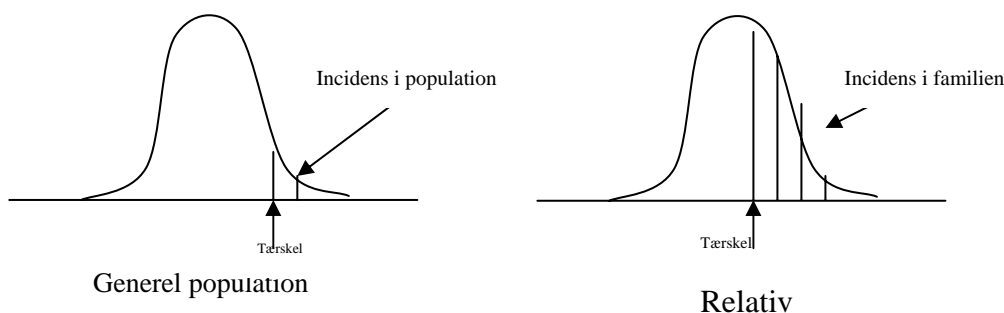
1 allel på hver locus  $\Rightarrow$  3 muligheder

2 Alleler på hver locus  $\Rightarrow$  5 muligheder



### 2. Redgøre for multifaktoriel arvegang og "træskelmodellen" herfor.

Liabilitet af alle individer i populationen udviser en kontinuer variabel, som har en normal fordeling's form, både i den generelle population, og i de relativ afficerede individer. Kurven for det sidste er bare lidt forskudt til højre, da andelen af afficerede er større i denne gruppe.



### 3. Beskrive den additive model.

Multifaktorielle fænotyper, hvor fænotypen bestemmes af flere gener som adderer deres affekt sammen for at give fænotypen. Flere gener = højere op på skalaen ligger fænotypen f.eks. højde.

Damoun definerer det som enten/ eller =  $PA + PB$ .

### 4. Angive forskel på polygen og multifaktoriel arv.

Polygen arv: Multifaktoriel arv, hvor fænotypen bestemmes udelukkende af genetiske faktorer, (flere gener).

Multifaktoriel arv: Fænotypen er et resultat af samespillet mellem genetiske & miljømæssige faktorer.

### 5. Beskrive heritabilitet.

Forholdet mellem den del af et bestemt karakter som skyldes genetiske årsager, og den del som skyldes miljø årsager.

**6. Angive eksempler på frekvens og heritabilitet af multifactorielle normale egenskaber og sygdomme.**

	Frekvens	Heritabilitet
Skizofreni	1%	85
Astma	4%	80
Pylorostenose	0,3%	75
Medfødte hjertefejl	0,5%	35

**7. Redgøre for de genetiske forhold ved diabetes mellitus, skizofreni og andre psykoser samt medfødte misdannelser.**

Diabetes mellitus: Multifactoriel sygdom, med polygenetisk basis bestående af en major locus (iDDM1=HLA) og op til 20 mindre loci. Produktet af disse gene interagerer med miljøfaktorer og driver den autoimmune destruktion af  $\beta$ -cellerne i pancreas.

Skizofreni: samme princip.

**8. Redgøre for genetisk og miljøbettinget disposition for sygdomme (liability).**

Se 5.

**9. Beskrive association mellem HLA alleler og sygdom, og association mellem alfa-1-antitrypsin deficiens og lungesygdom henholdsvis leversygdom.**

Mange sygdomme associerer med HLA genen måske fordi disse sygdomme er koblede til gener nær HLA genen som er højt polymorf pga. mange recombinationmuligheder mellem dets loci, som udviser koblingsuligvægt.

**10. Beskrive familie- og tvillingundersøgelser ved multifactoriel arv.**

Multifactorielle sygdomme viser sig i stor grad i defekte familier (ofte end i generelle befolkning). Derfor er disse familier en god kilde til undersøgelse af disse sygdomme.

Tvillinger, især monozygote, er en god kilde til at identificere de genetiske og de miljømæssige faktorer som spiller sammen i multifactorielle sygdomme.

**11. Redgøre for multifactoriel arv som årsag til genetisk/ eksogen udv. Anomali.**

Det kan jeg desværre ikke finde svar til i øjeblikket.

## Immunogenetik

**1. Beskrive den genetiske baggrund for ABO, og HLA-systemet.**

ABO-systemet:

Phenotype	Gentype	Antistof	Antiserum	
			Reaktion m. Anti-A	Reaktion m. Anti-B
O	O	Anti A-B	-	-
A	AA-AO	Anti B	+	-
B	BB-BO	Anti A	-	+
AB	AB	-	+	+

A&B alleler arves i en codominant måde. Begge er dominante overfor O.

Rhesus-systemet:

3 sæt af tæt koblede antigener Cc, Dd, Ee. D er meget voldsomt reagerende, derfor vælger man at sige: Rh-positiv for dem der laver D antigen, og Rh-negativ for dem der ikke har D antigen. Disse er polypeptid molekyler på overfladen af erythrocytter.

HLA-systemet: Højt polymorf system, med mange alleler som kan kombineres på utallige måder og producere mange forskellige fænotyper. Koblingsuligvægt er meget almindeligt i HLA systemet.

**2. Beskrive generne for immunoglobulinernes lette og tunge kæder.**

Lette kæder: 2 typer K,  $\lambda$  samme system men på forskellige kromosomer (2 og 22).

Regioner (sidder sammen) som koder for konstant region-Imellem-variabel region

C ----- J ----- V

Constant-----Joining-----Variable

Tunge kæder: Alle på kromosom 14. på samme måde men 5 typer:

variabel region    Diversity region    Junctional region    Constant region

—V — D — j — C—

Disse regioner indeholder flere kodnings-segmenter som kan kombineres på mange måder sammen med de andre kodnings-sekvenser fra de andre regioner.

**3. Beskrive den genetiske baggrund for immunoglobulinerne.**

Se 2.

**4-Redegør for de mekanismer der ligger til grund for den store variation i immunoglobulinernes struktur.**

Kun én kodnings-segment fra hver af de i spm. 2 omtalte segmenter udtrykkes ved antistofproduktion. Sekvenserne er allerede isoleret fra hinanden via ikke-kodende segmenter. En process, kaldet somatisk rekombination, rearrangerer disse sekvenser i række (variabel

rearrangering). Yderligere er der en process, kaldet somatisk mutation, som indebærer variabel mRNA splicing  $\Rightarrow$  yderligere diversitet.

Class-switching af antistofmolekylerne: processen ændrer ikke på specificiteten for antigenet, men ændrer kun typen (en af fem) af immunoglobulinet. Dette indebærer deletion af de sekvenser der ligger nedstrøms for den ønskede sekvens som bærer det ønskede antistofs C-region, så denne sekvens kommer tæt på de andre regionelle sekvenser som er blevet valgt til transkription.

## Farmako- og Økogenetik

### 1-Definere farmakogenetik.

Læren om genetisk bestemt variation i lægemiddelmetabolisme.

### 2-Definere Økogenetik.

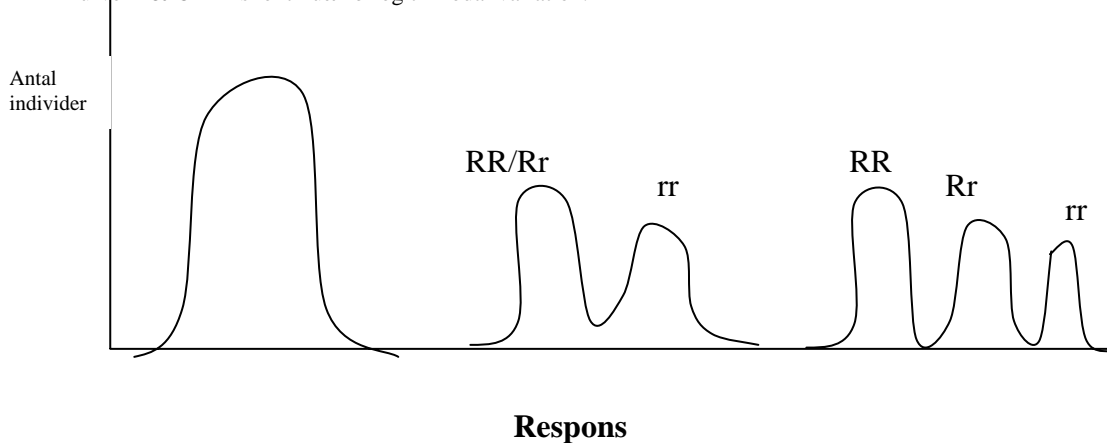
Den genetisk betingede variation i modtagelighed for udefra kommende påvirkninger (e.g. fødemidler, cigaretter, uv-bestråling).

### 3-Beskriv genetisk variation ved omsætning og virkning af farmaka.

Farmaka-metabolismen involverer følgende trin: Indtagelse  $\rightarrow$  Absorption  $\rightarrow$  Distribution  $\rightarrow$  Interaktioner (effekt)  $\rightarrow$  Nedbrydning  $\rightarrow$  Ekskretion.

Genetisk variation kan spille ind i alle disse trin. Variationen kan ses ved at lave en kurve over populationen og dens respons for midlet. Dette kan vise multifaktoriel kontrol af metabolismen (kurve A), eller dominant (kurve B) eller resseciv (kurve C) genetisk kontrol.

Kurve B & C = Diskontinuær bi-og trimodal variation.



### 4-Angiv forskelle i inaktivering af henholdsvis isoniazid og succinylcholinchlorid.

Isoniazid: Bruges til behandling af tuberkulose. Metabolismen tillader adskillelsen af to grupper:

- 1- Hurtige inaktivatoren: hvor koncentrationen i blodet falder hurtigt efter oral indtag.
- 2- Langsomme inaktivatoren: hvor koncentrationen i blodet falder langsomt.

Dette skyldes N-acetyltransferase aktivitet i leveren, som varierer i populationen.

Succinylcholinchlorid: muskelrelaksant under operationer. Læmmer alle muskler inkl. respirationsmusklerne i ca. 2-3 min. Bagefter kommer respirationen i gang spontant. Hos 1/2000 er der en periode på mere en 1 time hvor respirationen er stoppet. Dette skyldes sensitiviteten for succinylcholin, rettet sagt: aktiviteten af nedbryderen i blodet pseudocholinesterase.

### 5-Beskriv sammenhængen mellem G6PD-genotype og indtagelse af primakin, fenacetin, sulfonamider.

G6PD-mangel er arveligt X-bund. Recessiv. Sjældent hos kaukasier, men findes hos 10% af afro-karibean mænd og i mellemøsten. Disse personer er sensitive overfor ovennævnte stoffer.

### 6- Beskriv genetiske forhold af betydning for omsætning af ethanol.

Alkohol-tolerance er genetisk betinget. Variationen skyldes acetaldehydmetabolisme. Acetaldehyd dehydrogenase ALDH findes i to varianter (isoenzymer) 1 & 2 som findes i henholdsvis cytoplasmaet og mitochondrierne. Sensitive personer mangler ALDH-2.

### 7- Angiv arvelige sygdomme, hvor der kan optræde bivirkninger ved indtagelse af medicamina.

- Bestemte hæmopatier: sulfonamider kan give hæmolyse.
- Gigt: især urinsyreigt, personer med hjerteproblemer behandlet med thiazider øger urinsyreigt (da thiazider har samme effekt som urinsyre).
- Høje doser isoniazid hos hurtige inaktivatoren kan give leverskader.

### 8- Angiv genetisk disposition for sygdomme betinget af miljøfaktorer.

Mange alm. sygdomme kan udbryde pga. genetisk betinget variation i reaktionen mod miljøfaktorer, f.eks. dårlige metabolisatorer af visse neurotoxiner på forskellige grader, har større risiko for udvikling af parkinson.