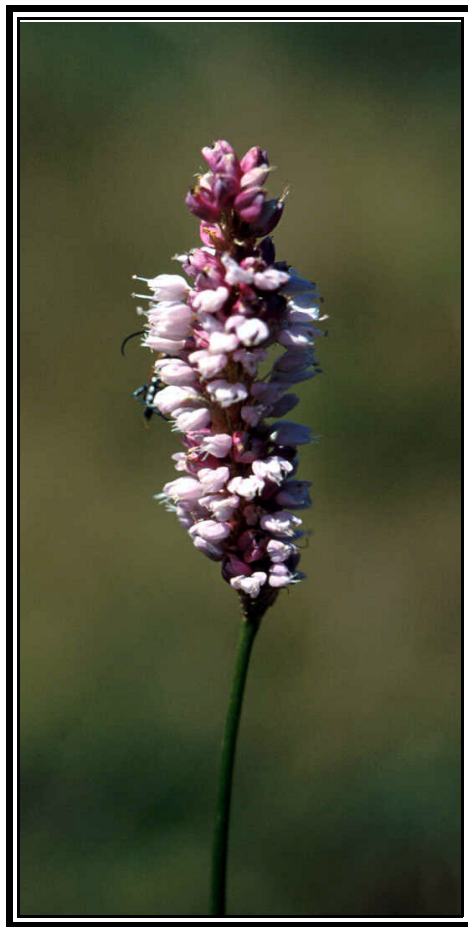


**G
E
N
E
T
I
K**



Polygonum bistorta

Indhold

<i>Indledning</i>	<i>side 1</i>
I <i>Genetiske begreber og oversigt</i>	<i>side 3</i>
II <i>Mendels eksperimenter</i>	<i>side 7</i>
III <i>Eksempler på arvelighed</i>	
<i>Blodtyper</i>	<i>side 17</i>
<i>Øjenfarver</i>	<i>side 24</i>
<i>Kønsbunden arv</i>	<i>side 26</i>
IV <i>Kromosom, DNA og gener</i>	
<i>Kromosom</i>	<i>side 27</i>
<i>Celledeling</i>	<i>side 32</i>
<i>DNA, proteinsyntese</i>	<i>side 33</i>
<i>Blodtypebiokemi</i>	<i>side 38</i>
<i>Gentechnologi</i>	<i>side 40</i>
V <i>Historisk oversigt</i>	<i>side 43</i>
<i>Litteratur</i>	<i>side 49</i>
<i>Stikordsregister</i>	<i>side 51</i>

Indledning

Genetik er en forholdsvis ny biologisk disciplin; men dens historie er alligevel fuld af epokegørende opdagelser, provokerende teorier og spændende personligheder:

Watson & Cricks DNA model - det 20. århundredes mest storslåede biologiske ide;
Mendels eksperimenter - en elegant forklaring på et biologisk fænomen, men desværre fremsat 50 år for tidligt til at blive værdsat af samtiden; og Darwins evolutionsteori - den første milepæl i den moderne biologi.

Hæftet er tænkt som en introduktion til genetikkens hovedpunkter og som en oversigt over genetikkens begreber og arvemønstre med hovedvægt på eksempler fra menneskets genetik. Her bruges blodtyper og øjenfarver som eksempler.

Hvert afsnit har en ordforklaring, og der er opgaver til de enkelte afsnit.

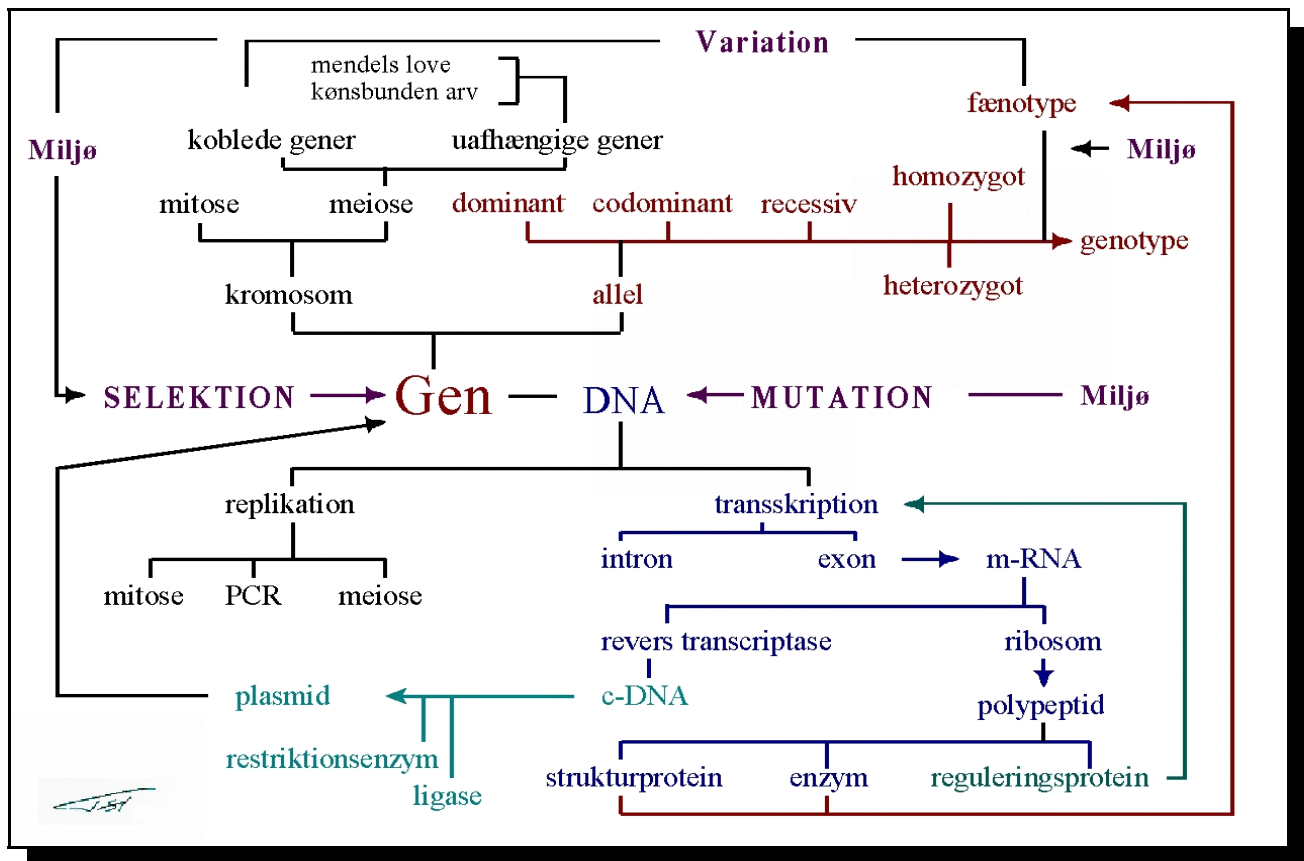
Der er sidst i hæftet en kort historisk oversigt over genetikkens historie.

I

Genetiske begreber og oversigt

Oversigt over genetiske begreber

Det centrale begreb er genet



Figur 3 Oversigt over og sammenhæng mellem de genetiske begreber.

Generne er placeret på *kromosomerne* (der er formentlig 35 000 gener i en menneskecelle, se side 36).

Generne optræder i forskellige udgaver - *alleler*: én udgave kan være *dominerende*, en anden kan være *vigende* (recessiv, dvs lader sig dominere), eller de kan være jævnbrydige = *codominante* alleler.

Kromosomerne og dermed også allelerne optræder altid parvis i en celle fordi cellen er et produkt af sammensmeltningen mellem en ægcelle og en sædcelle - mennesket har 23 par kromosomer (se side ?).

Kønscellerne fremstilles ved en speciel type celledeling - *meiose*, kønselledeling eller reduktionsdeling, hvori kromosomtallet halveres - sådan at forstå at hver kønscelle indeholder ét og kun ét kromosom af hvert par. Menneskesædceller og -ægceller indeholder altså 23 kromosomer. Da fordelingen af kromosompartnerne er tilfældig giver meiosen genetisk variabilitet (2^{23} forskellige kønsceller) .

Den anden type celledeling - *mitose* har til formål at sikre genetisk stabilitet ved at sørge for at hele cellens genetiske information bliver videregivet uændret til næste cellegeneration.

Hvis der er tale om alleler på forskellige kromosomer (*uafhængige gener*) følger nedarvningen simple arvemønstre, som første gang blev beskrevet af Gregor Mendel i 1865. Arvemønstrene kaldes til ære for ham *Mendels love*.

Nedarvning af alleler på kønskromosomerne (= kønsbunden arv; næsten udelukkende på X-kromosomet) adskiller sig fra nedarvning af alleler på autosomerne (= resten af kromosomerne) ved at der ikke er lige stor hyppighed hos begge køn.

Kombinationen af alleler (altid et par) kaldes *genotypen*. Genotypen kan være sammensat af to ens alleler = *homozygot* eller af to forskellige alleler = *heterozygot*.

Allelernes effekt viser sig i *fænotypen*. En dominant fænotype kan fremkomme både homozygotisk og heterozygotisk, medens den vigende fænotype kun kan forekomme homozygotisk (dvs at begge alleler i et par skal være vigende).

Et *gen* er et stykke *DNA*, dvs at et kromosom er ét sammenhængende DNA molekyle; ét gen rummer information til at styre opbygningen af ét *protein* (polypeptid).

DNA molekylets opbygning med to komplementære molekylehalvdele (se side ?) betyder, at hele cellens DNA og dermed kromosomerne kan kopieres (*replikation*) uden fejl. Det er baggrunden for at celledelingerne - *mitose og meiose* - kan foregå; det kan også lade sig gøre at kopiere et mindre stykke DNA i et reagensglas; en proces der er væsentlig for fx DNA fingeraftryksanalyser (*processen hedder polymerase kædereaktion: PCR*).

Rækkefølgen af nukleotider i DNA molekylet kan udnyttes som en kode ved en *transskription*: dvs at et enzym kopierer den ene DNA streng ved at bruge den anden streng som skabelon. Det er kun et mindre stykke af DNA strengen, der kopieres - nemlig den del, der udgør genet. Resultatet er en *RNA kopi* af genet. Hele genet kopieres; men ikke-kodende dele (*introner*) klippes ud, og de resterende kodende dele (*exoner*) splejses sammen til et *m-RNA* (messenger-RNA).

m-RNA rummer den samme kode som genet i DNA molekylet, og denne kode oversættes i *ribosomet* til en tilsvarende rækkefølge af aminosyrer; resultatet er et polypeptid (protein), som kan optræde i en af tre former:

1. et *strukturprotein*, dvs selve proteinet bruges til et formål i eller uden for cellen (membranproteiner, keratin i hår, hud og negle, muskelprotein, hæmoglobin, antistoffer, etc). Fænotypen er selve proteinet,
2. et *enzym*, dvs proteinet fungerer som biologisk katalysator i cellen - medvirker i kemiske processer. Fænotypen er resultatet af den kemiske proces eller
3. et *reguleringsprotein*, dvs proteinet kontrollerer andre gener ved at slå transskriptionen til eller fra.

Det er muligt med et specielt enzym (*revers transcriptase*; "omvendeenzym") at fremstille en DNA kopi af m-RNA (kopi-DNA, *c-DNA*); denne DNA kan med et *restriktionsenzym* ("klippeenzym") og en *ligase* ("klistreenzym") indsættes i et *plasmid*. Plasmider er små cirkulære hjælpekromosomer (DNA) i bakterier.

Med plasmidet som overføringsværktøj kan det nye DNA indsættes i en anden organismes eksisterende DNA; denne organisme får derved tilført et nyt gen: *gensplejsning eller genteknologi*.

Variationen i fænotyper - fremkommet ved tilfældige sammenkoblinger af kønsceller med en tilfældig kombination af alleler - danner basis for en *selektion*. Den allelkombination, der i et givet *mijlø* giver den mest fordelagtige fænotype vil sætte mest afkom i verden og dermed langsomt ændre genhyppigheden.

Miljøet har også indflydelse - direkte ved at forårsage ændringer i DNA molekylet (*mutationer*) - og indirekte ved at øve indflydelse på allelernes virkning i fænotypen.

Mutationer kan også forekomme som spontane fejl i DNA kopieringen. Hyppigheden for spontane mutationer er i størrelsesordenen 10^{-7} - 10^{-5} .

□ □ □

II

Mendels eksperimenter

Mendels 1. lov og 2. lov.
Genetikens lovmæssigheder.



Figur 4

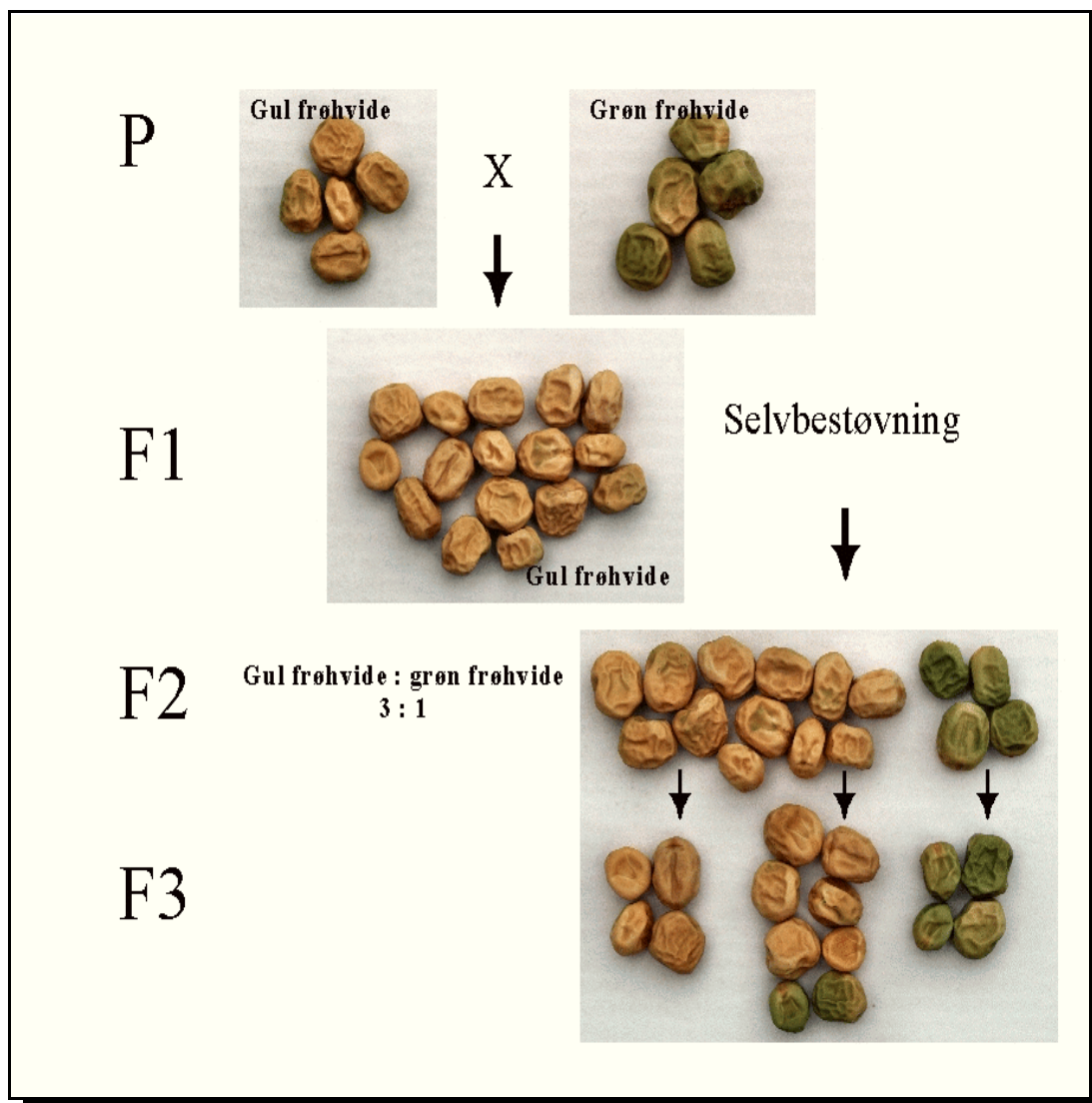
Mendels forsøgsplante: have-ært.

(Ill. fra Deutsche Schulflora, 1894)

Ordforklaring

<i>Allel(er)</i>	<i>Forskellige udgaver af et gen</i>
<i>Dominant allel</i>	<i>Den dominante allel kommer altid til udtryk når der er mindst ét eksemplar i cellen</i>
<i>Vigende allel (recessiv)</i>	<i>Vigende egenskaber kommer kun til udtryk når begge alleler er vigende</i>
<i>Analyse-krydsning</i>	<i>Krydsning med homozygotisk recessiv genotype; krydsningen anvendes til at afgøre om en fænotype er homozygotisk eller heterozygotisk</i>
<i>Fænotype</i>	<i>Genets virkning i individet bestemt af om allelerne er dominante, vigende eller codominante</i>
<i>Genotype</i>	<i>Kombination af alleler (altid to og to) i et individ</i>
<i>Heterozygot</i>	<i>To forskellige alleler</i>
<i>Homozygot</i>	<i>To ens alleler</i>
<i>Hybrid</i>	<i>Resultatet af en krydsning</i>
<i>P, F1, F2, F3</i>	<i>Forældregeneration (<u>P</u>arental), 1. afkomsgeneration (<u>F</u>ilial 1), 2. afkomsgeneration, etc</i>

Mendel udførte sine klassiske eksperimenter med ærteplanter, der udviste konstant - dvs med stabil fænotype; det man i dag kalder rene linier, og kun afveg fra hinanden i en enkelt eller nogle få karakterer (fx gul frøhvide kontra grøn frøhvide; runde frø kontra rynkede frø; hvid frøskal og hvid blomsterfarve kontra gråviolet frøskal og violet-purpur blomsterfarve). Han havde et drivhus og en lille klosterhave i Brno til rådighed. I løbet af 7 år udførte han systematiske krydsninger med kunstig befrugtning af ærterne og høstede tusindvis af frø og planter. Hans mål var at finde mekanismen bag krydsninger - at finde frem til et mønster; en mulighed for at forudsige resultaterne (se historisk oversigt side 43).



Figur 5 *Oversigt over et af Mendels eksperimenter med ærter. P = forældregeneration; fremmedbestøvning). F1, F2 og F3 = 1., 2. og 3. afkomsgeneration (filialgeneration); selvbestøvning.*

Et af eksperimenterne er gengivet i figur 5. Ærter med gul frøhvide krydses med ærter med grøn frøhvide. Resultatet i F1 (1. afkomsgeneration) er, at samtlige ærter har gul frøhvide, dvs egenskaben gul dominerer over egenskaben grøn.

Ærterne i F1 selvbestøves. I F2 kommer begge fænotyper igen i et karakteristisk forhold: **gul frøhvide : grøn frøhvide = 3 : 1** (figur 5 og tabel 6).

Fortsat selvbestøvning af planterne i F2 og optælling af afkom (F3) for hver individuel plante gav resultatet: 1/3 af de "gulfrøede" planter gav udelukkende gule frø og 2/3 af dem gav gule og grønne frø i samme forhold som F2, medens alle de "grønfrøede" udelukkende gav afkom med grøn frøhvide.

Resultaterne i Mendels mange krydsningsforsøg gav resultater, som alle var meget tæt på forholdet 3 : 1 (tabel 6). Mendels forslag til forklaring af resultaterne er det, som man efterfølgende har kaldt *Mendels 1. lov*.

F1	F2		Forhold
	<i>gul frøhvide</i>	<i>grøn frøhvide</i>	
258	6022	2001	3,01 : 1
	<i>rund ært</i>	<i>rynket ært</i>	
253	5474	1850	2,96 : 1

Tabel 6. *Originale resultater fra to af Mendels krydsningsforsøg. I tabellen er angivet antal krydsningsplanter (F1 hybrider) og antal frø høstet i F2 generationen, samt det fænotypiske forhold i F2. (4)*

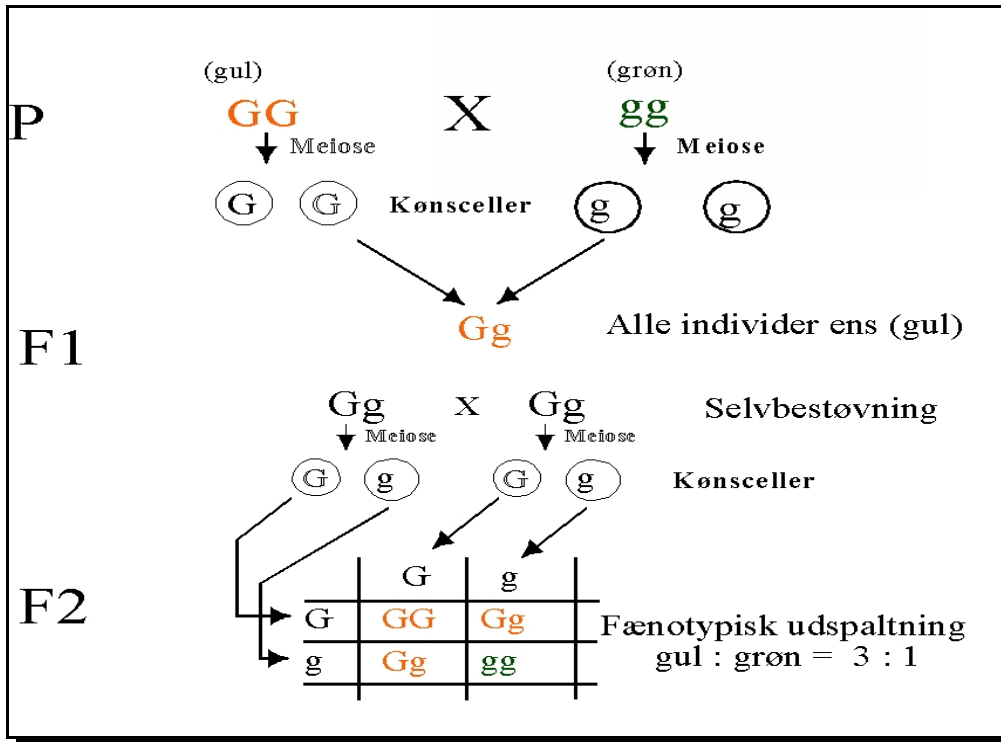
Figur 6 viser modellen til forklaring af nedarvningsmønsteret i figur 6.

Modellen antager, at hvert individ er i besiddelse af to udgaver (alleler) af et arveanlæg (et gen). Ved kønscelledannelsen adskilles allelerne (50% af kønscellerne får den ene og 50% den anden) og kønscellerne blandes tilfældigt ved parring. I F1 bliver genotypen Gg. Da fænotypen er gul frøhvide, må allel G antages at dominere over allel g.

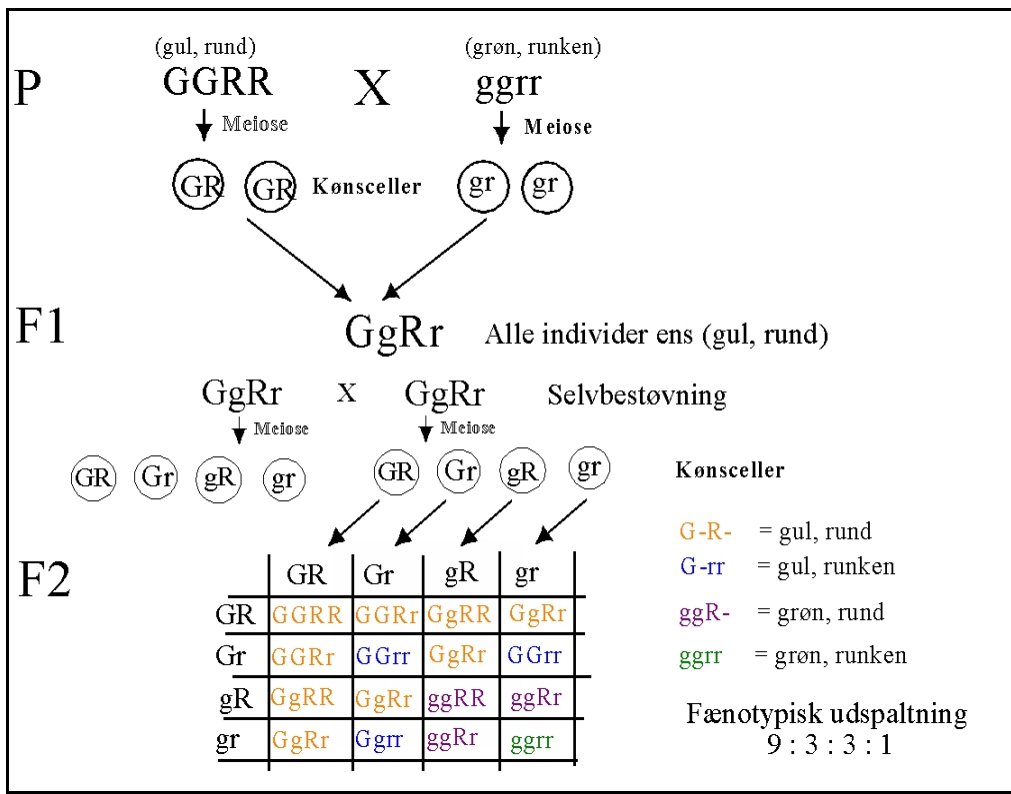
Kønscelledannelsen i F1 resulterer i at 50% af kønscellerne indeholder G og 50% g. Ved selvbestøvning kombineres disse kønsceller tilfældigt og lige sandsynligt og resultatet er genotyperne i F2: kombinationen GG, Gg og gG giver fænotypen gul frøhvide (da G dominerer over g), medens kombinationen gg giver fænotypen "grøn frøhvide"; altså et forventet fænotypisk udspaltningsforhold 3 : 1, som resultaterne også viser (figur 5 og tabel 6).

Mendels 1. lov i moderne formulering:

Alleler i et par adskilles ved kønscelledannelsen, således at der i hver kønscelle er én og kun én af de to alleler repræsenteret



Figur 6 Mekanismen i Mendelsk nedarvning. Et enkelt gen



Figur 7 Mekanismen i Mendelsk nedarvning. Flere uafhængige gener

Genotypen GG udgør 1/3 af de gule ærter og ved selvbestøvning vil de udelukkende give ærter med gul frøhvide. Genotypen Gg udgør 2/3 af de gule ærter og ved selvbestøvning giver det afkom med samme 3:1 fænotypeudspaltning, som hos deres forældre. Genotypen gg giver udelukkende ærter med grøn frøhvide. Dermed er også sidste del af Mendels eksperiment (figur 5) forklaret med modellen.

Mendel undersøgte også nedarvning af flere egenskaber på én gang. Hvis generne sidder på hvert sit kromosom - de er uafhængige - følger nedarvningen et forudsigeligt mønster svarende til nedarvningen af en enkelt egenskab.

Denne model har man efterfølgende kaldt Mendels 2. lov.

Figur 7 viser modellen til forklaring af flergens nedarvningsmønsteret.

Hvert gen er repræsenteret med to alleler (fx GGRR - gul frøhvide, rund ært). Ved kønscelledannelsen adskilles allelerne i ét par uafhængigt af allelerne i et andet par, og kønscellerne blandes tilfældigt ved parring.

I F1 bliver genotypen GgRr, og da allel G dominerer over allel g, og allel R dominerer over allel r, bliver fænotypen gul frøhvide, rund ært.

Kønscelledannelsen i F1 resulterer i fire forskellige kønsceller (GR, Gr, gR og gr). Ved selvbestøvning kombineres disse kønsceller tilfældigt og lige sandsynligt og resultatet er genotyperne i F2. På grund af dominansen bliver der kun fire fænotyper:

kombinationen G-R- giver fænotypen gul frøhvide, rund ært,
kombinationen G-rr giver fænotypen gul frøhvide, runken ært,
kombinationen ggR- giver fænotypen grøn frøhvide, rund ært og
kombinationen ggrr giver fænotypen grøn frøhvide, runken ært.

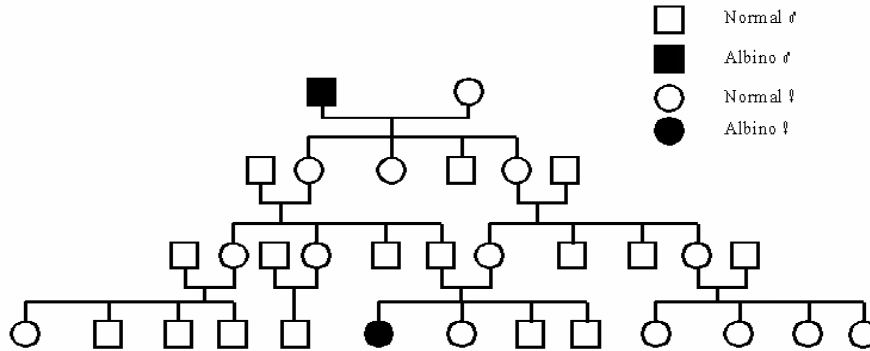
Altså et forventet **fænotypisk udspaltningsforhold 9: 3 : 3 : 1**.

Genopdagelsen af Mendels arbejde i år 1900, kombineret med de foregående årtiers arbejde med kromosomer og celledelinger (1875-1890), førte frem til en nyfortolkning af udspaltningslovene - sammenføring af fader og moder kromosomer ved befrugtning og derefter deres adskillelse under reduktionsdelingen (Sutton 1902) og dermed en fælles forståelse af arvemekanismen (se historisk oversigt side 44f). Mendels love har vist sig at være universelle, og at gælde for alle organismer, der formerer sig kønnet. Hvis generne sidder på samme kromosom - dvs. koblede gener, og hvis genet sidder på kønskromosomet (som regel altid X - se side 26), gælder modellen dog ikke umiddelbart.

Mendels 2. lov i moderne formulering:

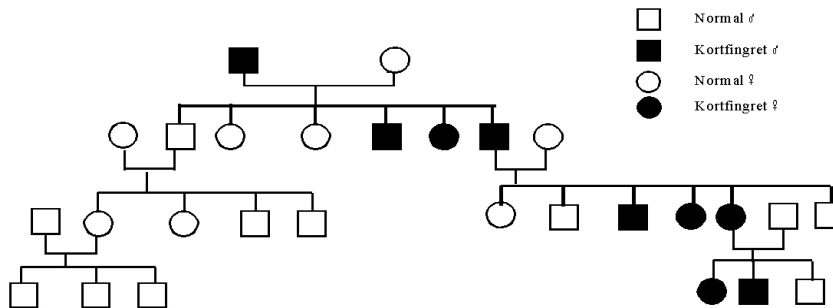
Alleler i uafhængige allelpar adskilles ved kønscelledannelsen, således at der i hver kønscelle er én og kun én repræsentant for hvert allelpar.

Opgave 1:



Stamtræ for en familie med albinisme. Allelen for albino er recessiv, og sygdommen er sjælden. Skriv genotyper på personerne i figuren og redegør for arvegangen!

Opgave 2:



Stamtræ for en familie med kortfingrethed (næstyderste led mangler). Allelen for kortfingrethed er dominant og sygdommen er sjælden. Skriv genotyper på personerne i figuren og redegør for arvegangen!

Opgave 3:

En krydsning med en homozygotisk recessiv genotype kaldes en analysekrydsning. Lav en analysekrydsning af F1 i figur 6. Hvad kan man bruge en analysekrydsning til?

□ □ □

III

Eksempler på arvelighed

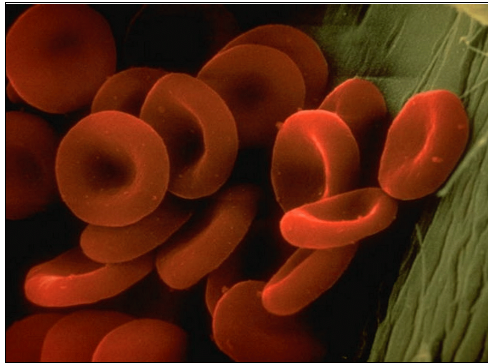
Blodtyper, øjenfarve og kønsbunden arv

Ordforklaring

<i>Allel(er)</i>	<i>Forskellige udgaver af et gen</i>
<i>Genotype</i>	<i>Kombination af alleler (altid to og to) i et individ</i>
<i>Fænotype</i>	<i>Genets virkning i individet bestemt af om allelerne er dominante, vigende eller codominante</i>
<i>Homozygot</i>	<i>To ens alleler</i>
<i>Heterozygot</i>	<i>To forskellige alleler</i>
<i>Codominante alleler</i>	<i>Begge alleler i et par kommer til udtryk</i>
<i>Dominant allel</i>	<i>Den dominante allel kommer altid til udtryk når der er mindst ét eksemplar i cellen</i>
<i>Vigende allel (recessiv)</i>	<i>Vigende egenskaber kommer kun til udtryk når begge alleler er vigende</i>
<i>Epistasi</i>	<i>Et gen påvirker et andet gens udtryk</i>
<i>Kønsbunden arv</i>	<i>Alleler placeret på X kromosomet</i>
<i>Bærer</i>	<i>Kvinde som har en recessiv allel på det ene X kromosom - altså heterozygot; fænotypen er normal</i>
<i>Antigen</i>	<i>Protein eller glycoprotein (dvs protein med påhæftede kulhydratmolekyler) som sidder på ydersiden af cellemembranen (ofte rækker molekylets protein-del helt igennem cellemembranen). Antigener er "celleidentifikatorer", dvs molekyler som celler bruger til at identificere sig over for naboceller: dvs signalere "selv" i modsætning til fremmede celler: "ikke-selv".</i>
<i>Antistof</i>	<i>De hvide blodlegemer producerer antistof når de præsenteres for fremmede (dvs "ikke-selv") antigener.</i>

Blodtyper

Blodtyper spiller en rolle ved blodtransfusioner og vævstransplantationer. De tre vigtigste blodtypesystemer er:



Figur 10 Røde blodlegemer
(t3.pacific.edu)

- 1 *A-B-O systemet (opdaget af Karl Landsteiner 1900)*
- 2 *Rhesus systemet (opdaget af Karl Landsteiner og Alexander S. Wiener 1940)*
- 3 *M-N systemet (opdaget af Landsteiner og Levine 1927)*

Personer med blodtype A, B og O har permanent antistoffer mod den modsatte type og rhesus-negative personer kan danne antistoffer mod rhesus-positivt blod. I forbindelse med blodtransfusioner er det derfor af væsentlig betydning at kende personens blodtype. Blandes

uforligelige blodtyper med hinanden vil blodet øjeblikkeligt sammenklumpes - det agglutineres. De øvrige blodtyper - ud over de tre ovennævnte er der 26 kendte blodtypesystemer - volder sjældent problemer i forbindelse med blodtransfusioner, men nogle af dem skal der tages hensyn til ved organtransplantationer.

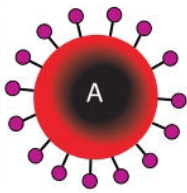
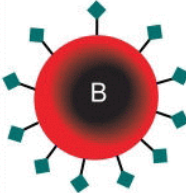
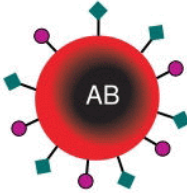
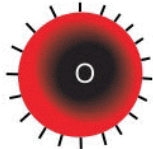






Alle tre systemer er eksempler på simple Mendelske nedarvningsmønstre.

Blodtypesystem 1: A-B-O systemet

Blodtyperne skyldes antigener på overfladen af de røde blodlegemer (de samme antigener sidder dog også på andre celler). Der er to slags antigen: A-antigen og B-antigen; et rødt blodlegeme forekommer derfor i fire forskellige udgaver: med A-antigen på ydersiden, med B-antigen på ydersiden, med både A-antigen og B-antigen på ydersiden eller uden antigener. De fire muligheder giver de fire forskellige A-B-O blodtyper (figur 17, se også 38).

Samtidig er der i blodplasmaet antistof mod den blodtype, personen ikke er, dvs blodtype A har B-antistof, blodtype B har A-antistof, blodtype AB har ingen antistoffer og blodtype O har begge antistoffer (figur 11).

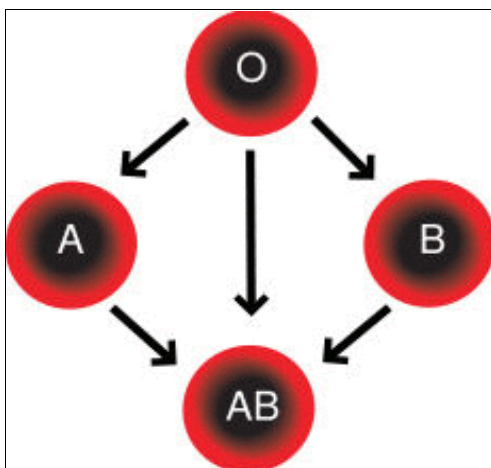
En forklaring på tilstedeværelsen af antistoffer uden at personen har været i kontakt med antigen - som ellers er normalt for produktion af andre antistoffer er, at tarmbakterier (colibakterier) bærer antigener, som er meget lig antigen A og B, og at spædbarnets immunsystem efterhånden som det udvikles fra 6-måneders alderen dels producerer antistoffer mod de fremmede bakterier, dels også igennem immunsystemets modningsproces lærer kroppens egne antigener at kende og derfor undertrykker produktionen af antistof rettet mod egne antigener. Selv om bakterieantigenet er lidt anderledes tolereres det af det modne immunsystem.

	Blodtype A	Blodtype B	Blodtype AB	Blodtype O
				
Antistof	 Anti-B	 Anti-A	Ingen antistof	 Anti-A + Anti-B
Antigen	A antigen 	B antigen 	A + B antigen 	Ingen antigener

Tabel 7 Oversigt over A-B-O blodtypesystemet.

Forlidelighed

På grund af antistofferne kan man ikke blande blodtyperne tilfældigt sammen, men må respektere, at en person med en bestemt blodtype kun kan modtage blod af samme type.



Figur 12
Blodtypernes forlidelighed.

Da der i en portion blod er stor overvægt af blodlegemer (antigener) i forhold til antistoffer i plasmaet, kan man godt bruge blodtype O som universaldonor; ligesom blodtype AB kan modtage alle slags blod i nødstilfælde (figur 12).

Blodtype O hedder sådan, fordi den er uden antigener ("uden" hedder på tysk "ohne").

Arvelighed

Antigenerne i A-B-O blodtyperne nedarves som kombinationer af tre alleler - A, B, O - som alle tre er codominante; men da allel O ikke fremkalder reaktive antigener, betragtes den ofte som recessiv over for A og B (tabel 8, se også side 38).

Blodtype A og B nedarves såvel homozygotisk som heterozygotisk, medens blodtype O kun nedarves homozygotisk. Codominansen i allelerne viser sig i kombinationsblodtypen AB.

Allel	Allelkombination (= genotype)	Virkning (=fænotype: blodtype)
A	AA, AO	Blodtype A
B	BB, BO	Blodtype B
	AB	Blodtype AB
O	OO	Blodtype O

Tabel 8 *Blodtype A-B-O: alleler, genotyper og fænotyper.*
(NB! der er i skemaet ikke taget hensyn til undertyperne af blodtype A)

Eksempel 1: Hvordan kan to forældre med blodtype B få et blodtype O barn?

Forældre: fænotype	B		B	
Forældre: genotype	BO		BO	
Kønsceller	B	O	B	O

Krydsningstabel

	B	O
B	BB	BO
O	BO	OO

Begge forældre skal være heterozygote (BO). Sandsynligheden for at få et blodtype O barn bliver 0,25.

Opgave 4: To forældre har et barn med blodtype B. Moderen har selv blodtype A. Hvilke muligheder er der for faderens blodtype?

□ □ □

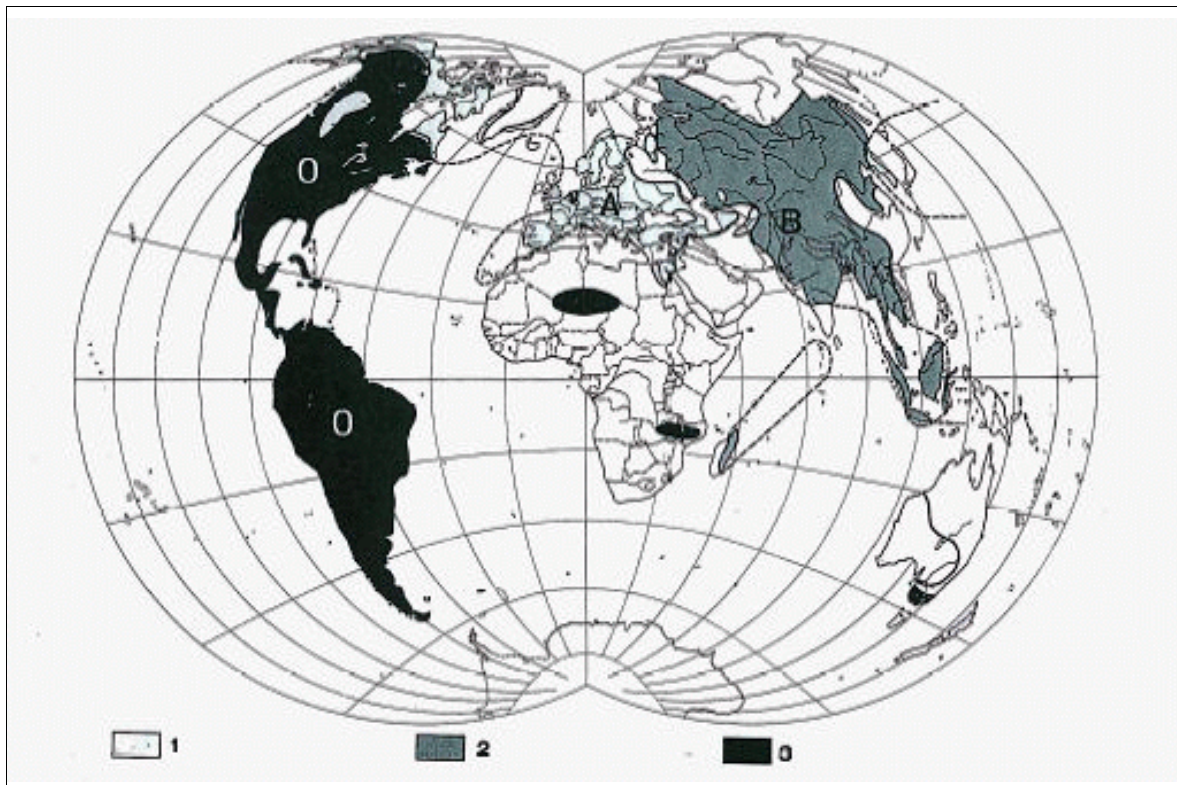
Hyppighed

Blodtype A og O er næsten lige hyppige i Danmark, medens både blodtype B og AB er relativt sjældne.

Blodtype A ¹	Blodtype O	Blodtype B	Blodtype AB ¹
44 %	42 %	10 %	4 %

Tabel 9 Fordelingen af A-B-O blodtyper i Danmark

Figur 13 viser hovedudbredelsen af allel A, B og O blandt de oprindelige befolkninger i verdensdelene. Blodtype A er hyppig i Europa og vestasien, blodtype B er hyppigst i



Figur 13 Kort over hovedudbredelsen af blodtypeallelerne A, B og O blandt de oprindelige befolkninger i verdensdelene.

1. De befolkningsområder, hvor allel A optræder med størst hyppighed, 25-55%
2. De områder, hvor allel B optræder med sin største hyppighed, 20-30%
3. De områder, hvor allel O optræder med sin største hyppighed, 80-100%

(Humlum: Kulturgeografisk Atlas, 7. udg. 1971)

¹ Blodtype A forekommer i to undertyper A₁ og A₂. Type A₁ er langt den hyppigste (34 %) medens type A₂ er noget mere sjælden (10 %). Det betyder at blodtype AB også forekommer i to undertyper A₁B og A₂B.

centralasien, men blodtypen er spredt mod vest gennem folkevandringer. Blodtype O er ret hyppig i Europa, men blandt Nord- og Sydamerikas oprindelige befolkning er blodtype O enerådende.

□ □ □

Blodtypesystem 2: Rhesus systemet




	Rhesus-positiv	Rhesus- negativ
		
Antistof	Ingen antistof	Normalt ingen antistof; men personen vil kunne fremstille det efter at have været udsat for antigen
Antigen	 Rhesus-antigen	Ingen antigen

Table 17 *Oversigt over Rhesus blodtypesystemet.*

Rhesus-positive personer har et rhesus-antigen på de røde blodlegemers overflade, medens rhesus-negative personer mangler dette antigen.

Normalt er der ikke antistoffer mod rhesus-antigener i rhesus-positive personer, men udsættes en sådan person for rhesus-antigener, kan der dannes antistof.

Det betyder, at rhesus-negative personer kun kan få rhesus negativt blod.

Rhesus-negative kvinder, der er gravide med et rhesus-positivt foster, vil ligeledes ved barnets fødsel komme i kontakt med rhesus-antigener og starte en produktion af antistoffer mod det fremmede blod. Dette antistof kan skade et senere foster.

For at forebygge skader på senere fostre, vaccinerer man rutinemæssigt rhesus-negative mødre med rhesus-antistof efter hver fødsel.

Arvelighed og hyppighed

Antigenerne i Rhesus systemet nedarves i den simple version som en kombination af to alleler - R og r, hvoraf R dominerer over r. Derved bliver der to fænotyper: Rhesus-positiv og Rhesus-negativ².

Allel	Allelkombination (genotype)	Virkning (fænotype = rhesusblodtype)	Fænotype- hyppighed
R	RR, Rr	Rhesus-positiv (R ₊)	85%
r	rr	Rhesus-negativ (R ₋)	15%

Tabel 18 Rhesus blodtyper: alleler, genotyper og fænotyper. Kun den simple model: Rhesus-D hovedtypen er medtaget (se fodnote).

I Danmark og nordeuropa er fordelingen af Rhesus blodtyper som vist i tabellen. Rhesus fordelingen er på samme måde som A-B-O fordelingen meget forskellig i forskellige dele af verden - fx er hyppigheden af R₊ i Afrika 93-98%.

□ □ □

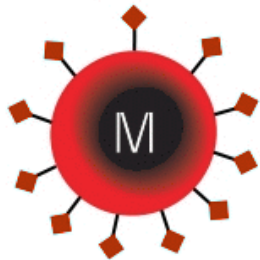
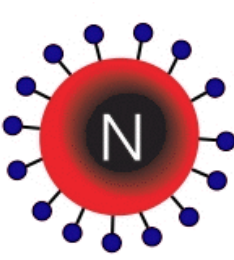
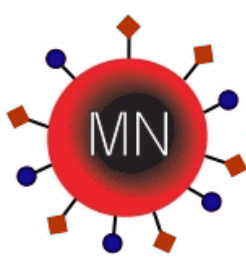



Opgave 5: Faderskabssag. Tre mænd er udlagt som mulige fædre til et barn. Er det muligt at udpege en af mændene som fader? Er der nogle af mændene, der ikke kan være fader?

Moder	Barn	Fader?
B -	O +	O +
		A +
		AB +

Opgave 6: Hvilke blodtyper kan børnene få, når forældrene har blodtype A+ og O-?

² Efter opdagelsen af Rhesus systemet er der fundet mange varianter, således at en simpel to-allel model ikke er tilstrækkelig til at forklare hele arvegangen. Den model, der for tiden er accepteret, indeholder to gener: Rhesus-D og Rhesus-CE. Begge ligger på kromosom nr 1. D genet ligger et lille stykke fra CE genet.. Genotyper, hvor D genet ved overkrydsning er koblet ud, er Rhesus-negative fænotyper; r i den simple model repræsenterer således fraværet af en D allel, medens R tilsvarende betyder at en D allel er tilstede.

Blodtypesystem 3: M-N systemet

	Blodtype M	Blodtype N	Blodtype MN
			
Antistof	Intet	Intet	Intet
Antigen	 M-antigen	 N- antigen	 Begge

Tabel 19 *Oversigt over M-N systemet*

Blodtype M personer har et M-antigen på overfladen af de røde blodlegemer. Blodtype N personer har tilsvarende et N-antigen og blodtype MN personer har begge antigener. Der produceres ikke antistof mod M- og N-antigener; derfor er der sjældent problemer i forbindelse med blodtransfusioner; men den korrekte M-N type spiller en rolle i forbindelse med vævstransplantationer.

Arvelighed og hyppighed

Antigenerne i M-N blodtyperne nedarves som kombinationer af to alleler - M og N. Genet sidder på kromosom nr 4 og allelerne er codominante; det betyder, at der bliver tre fænotyper: blodtype M, blodtype N og blodtype MN.

Allel	Allelkombination (genotype)	Virkning (fænotype)	Fænotype-hyppighed
M	MM	Blodtype M	29%
N	NN	Blodtype N	21%
	MN	Blodtype MN	50%


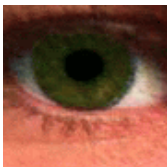

Tabel 20 *M-N blodtyper: Alleler, genotyper, fænotyper og hyppighed. (NB! hyppighedsangivelse af ældre dato; men næppe anderledes i dag)*

Øjenfarve

Øjenfarven hos mennesket kan delvis forklares med en to-gen model. De to gener i modellen er placeret på kromosom nr 15 og 19, og med modellen kan man forklare grøn/blå/brun øjenfarvedarvning; men ikke grå og grågrønne øjenfarver. Disse øjenfarver skyldes formentlig tilstedeværelsen af et tredje gen, som man indtil videre ikke har klarlagt. Denne model er et eksempel på at gener kan påvirke hinandens udtryk (*epistasi*).

Gen I (kromosom nr 19) **allel G: grøn øjenfarve = dominerende;**
 dominerer over allel b (fra gen II)
allel g: blå øjenfarve (vigende)

Gen II (kromosom nr 15) **allel B: brun øjenfarve = dominerende;**
 dominerer over allel G og g (fra gen I)
allel b: blå øjenfarve (vigende)

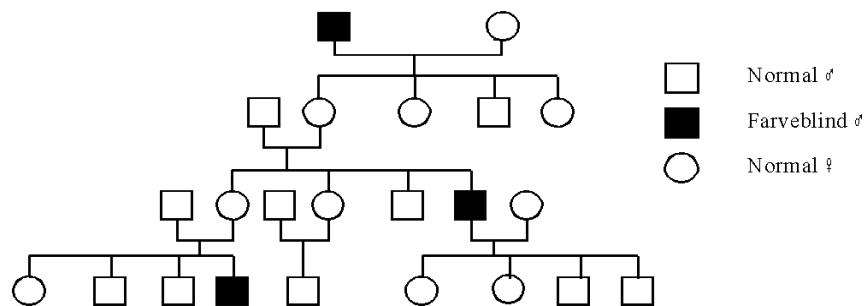
	gen II (kromosom nr 15)	gen I (kromosom nr 19)
 blå øjne	bb	gg
 grønne øjne	bb	GG
	bb	Gg
 brune øjne	BB	GG
	BB	gg
	BB	Gg
	Bb	GG
	Bb	gg
	Bb	Gg

Tabel 21 *Oversigt over genotyper og fænotyper i to-gen øjenfarvemodellen.*

Opgave 7: Hvilke øjenfarver kan børnene få, når forældrene henholdsvis har grønne øjne (genotype Gg bb) og brune øjne (genotype Gg Bb)?

Opgave 8: To forældre har fire børn; to med brune øjne, et med blå øjne og et med grønne øjne. Hvilke genotyper og øjenfarver er det mest sandsynligt, at forældrene har?

Opgave 9: Skriv genotyper på personerne i figuren og redegør for arvegangen!



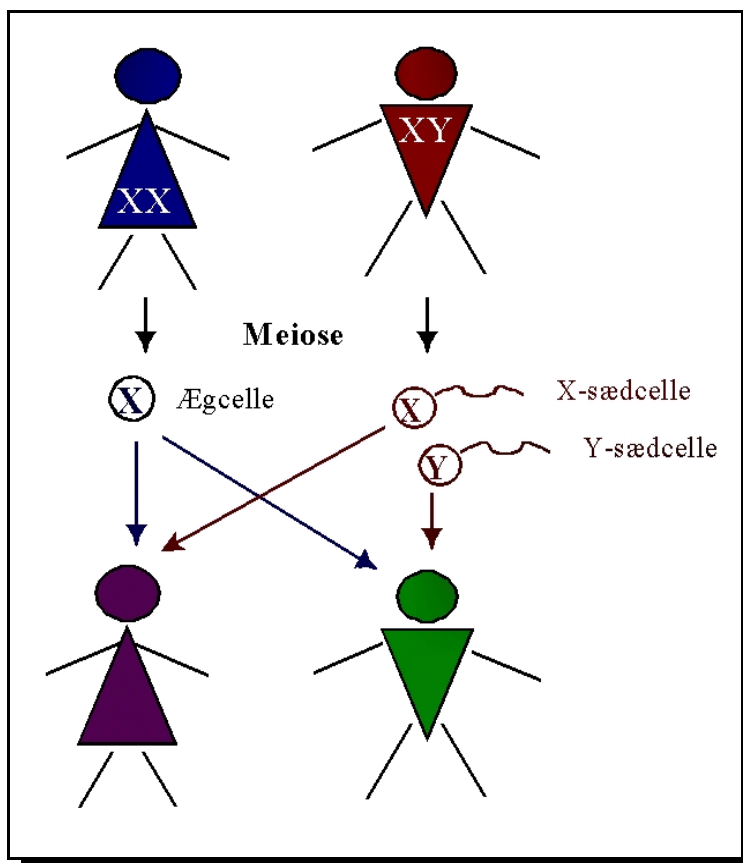
Farveblindhed. Recessiv X-bunden arv. Hyppighed hos mænd ca 7%.

□ □ □

Kønsbunden arv

Når gener er placeret på kønskromosomerne (i praksis altid X kromosomet, da der på Y kromosomet ikke er ret mange gener udover de kønsbestemmende, se tabel 36), betyder det at fænotypen ikke er ligeligt fordelt mellem kønnene.

Eksempler på kønsbunden arv er rød-grøn farveblindhed, blødersygdommen (hæmofili), Duchennes muskelsvind, m.fl.



Figur 28 Nedarvning af kønskromosomer

Mandens X kromosom videregives altid til en datter, og Y kromosomet videregives altid til en søn (figur 28).

En recessiv allel på faderens X kromosom nedarves til hans datter. Hvis hun modtager et normalt X kromosom fra sin moder bliver fænotypen normal.

Man kalder datteren med én recessiv allel på X kromosomerne for "bærer". Datteren kan give allelen videre til sine sønner, som så fx vil blive farveblinde .

Kun hvis både moderen og faderen har den recessiv allel på X kromosomet kan det lade sig gøre at få en datter med fx farveblindhed.

Nedarvningen følger stadig Mendels 1. lov ; men med den tilføjelse, at udspaltningens forholdet afhænger af om det er faderen eller moderen, der er ophav til egenskaben.

Kønsbunden arv

En mand med en kønsbunden egenskab - en allel på X kromosomet - kan ikke videreføre denne til sin søn.

Alle døtre bliver "bærer" hvis allelen er recessiv, og alle døtre vil udtrykke fænotypen hvis allelen er dominant.

IV

DNA, gen og kromosom

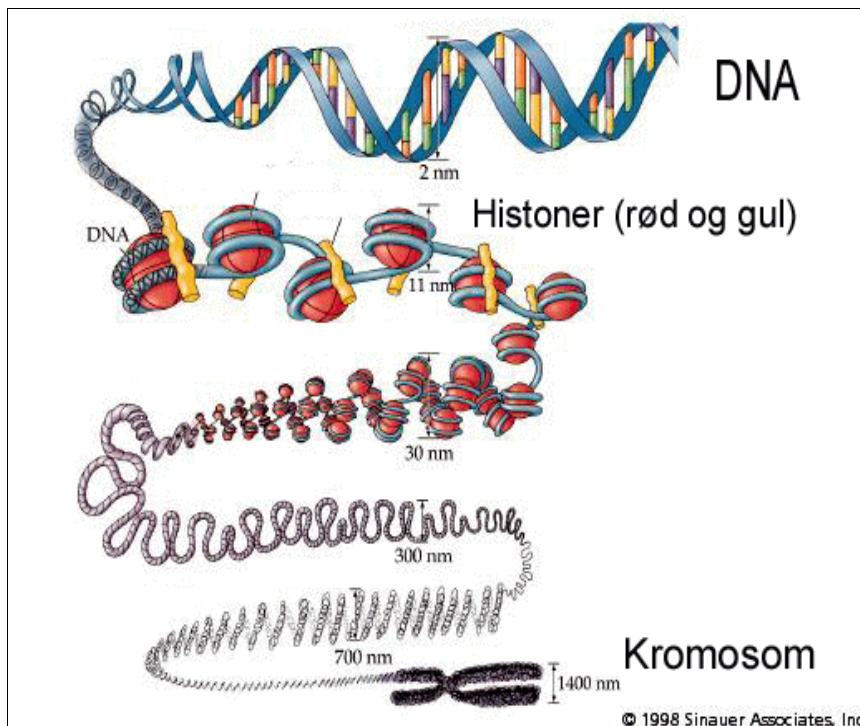
Sammenhæng mellem kromosomer, DNA og gener

Ordforklaring

<i>Nukleotid</i>	<i>Grundenhed i DNA og RN - sammensat af en kernebase, et suktermolekyle (desoxyribose (DNA)/ribose (RNA)) og et fosfatmolekyle.</i>
<i>Kernebase</i>	<i>Kernebasen er A, T, C eller G i DNA; A, U, C eller G i RNA</i>
<i>Baseparring</i>	<i>Baserne A og T og baserne C og G danner par i DNA I RNA udskiftes T med U</i>
<i>Kromosom</i>	<i>DNA i komprimeret form; kromosomer kan ses i celler i deling Autosomer er almindelige kromosomer; kønskromosomer er de kønsbestemmende kromosomer</i>
<i>Karyotype</i>	<i>Kromosomoversigt ordnet efter kromosomstørrelse</i>
<i>DNA</i>	<i>Dobbeltspiral-molekyle opbygget af nukleotider; suktermolekylet er desoxyribose</i>
<i>Gen</i>	<i>Et stykke DNA med kode for et protein</i>
<i>Exon</i>	<i>Kodende del af genet</i>
<i>Intron</i>	<i>Ikke-kodende del af genet</i>
<i>m-RNA</i>	<i>Arbejdskopi af genet (introner splejset ud)</i>
<i>t-RNA</i>	<i>RNA molekyle, der indeholder modkode til koden i m-RNA og en aminosyre svarende til koden (64 t-RNA og koder til 20 aminosyrer)</i>
<i>Ribosom</i>	<i>Organel sammensat af RNA og protein. Ribosomet er den fysiske platform for afkodning af m-RNA og sammensætningen af aminosyrer ved hjælp af t-RNA</i>
<i>Protein/ Polypeptid</i>	<i>Aminosyrekæde (=polypeptid), der er resultat af afkodningen af m-RNA. Polypeptidet foldes og formes ofte til en specifik tredimensional struktur. Denne struktur er slutresultatet: proteinet</i>
<i>Histon</i>	<i>Stabiliseringsprotein som DNA rulles op omkring undervejs i komprimeringen til et kromosom</i>

Kromosomer

Wilhelm Hofmeister iagttog dannelsen af stavformede legemer under celledelinger i 1848. Senere (1888) foreslog Heinrich Waldeyer, at disse celledelingslegemer blev kaldt kromosomer (= farvede legemer).



Figur 29 Kromosomstruktur. DNA molekylet komprimeres ved hjælp af kerneproteiner (histoner)

Kromosomer træder frem under celledeling, således at de kan ses i lysmikroskop og man kan følge stadiene i en celledeling (se mitose side 32).

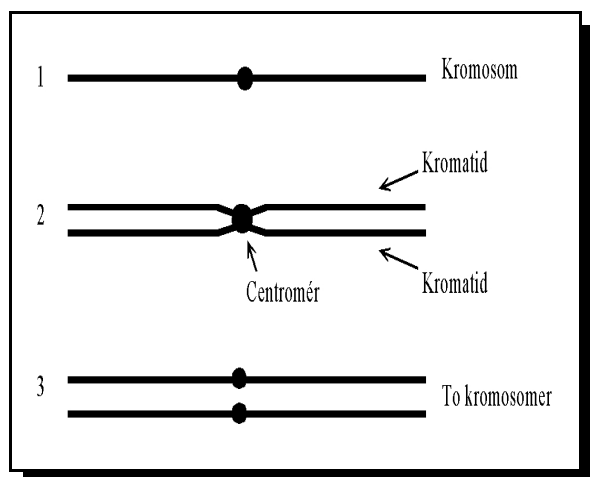
Kromosomerne er tæt oprullede DNA molekyler (figur 29).

Ét kromosom er ét DNA molekyle (dog udgør de to halvdele af kromosomet hver sin kopi af DNA molekylet, se figur 30).

Det tynde DNA molekyle (spiraldiameter 2 nm) vikles om kerneproteiner (histoner; $1\frac{3}{4}$ omgang om hver). Tråddiameteren øges til 11 nm. Tråden komprimeres i en ny tæt spiral med diameter 30 nm og denne tråd foldes og rulles i spiral til den endelige kromosom-arm diameter 700 nm (komplet kromosom 1400 nm).

Imellem celledelinger optræder DNA molekylet mere eller mindre udrullet - derfor kan man ikke se kromosomstruktur i celler, der ikke er i deling (figur 32 ,1).

Kromosomerne optræder altid parvis i cellerne, fordi cellerne er et produkt af sammensmeltningen mellem en ægcelle og en sædcelle. Den oprindelige, befrugtede ægcelle deler sig efterfølgende ved mitoser, således at samtlige døtreceller har samme genetiske sammensætning - samme antal kromosomer og samme antal gener, som den oprindelige celle.



Figur 30 Skematisk oversigt over kromosomcyklus i en celle:

1. Kromosom før deling.
2. Kromosom fordobles; hver halvdel kaldes et kromatid og sammenhængspunktet kaldes centromér.
3. Efter deling: to kromosomer; et til hver dattercelle.

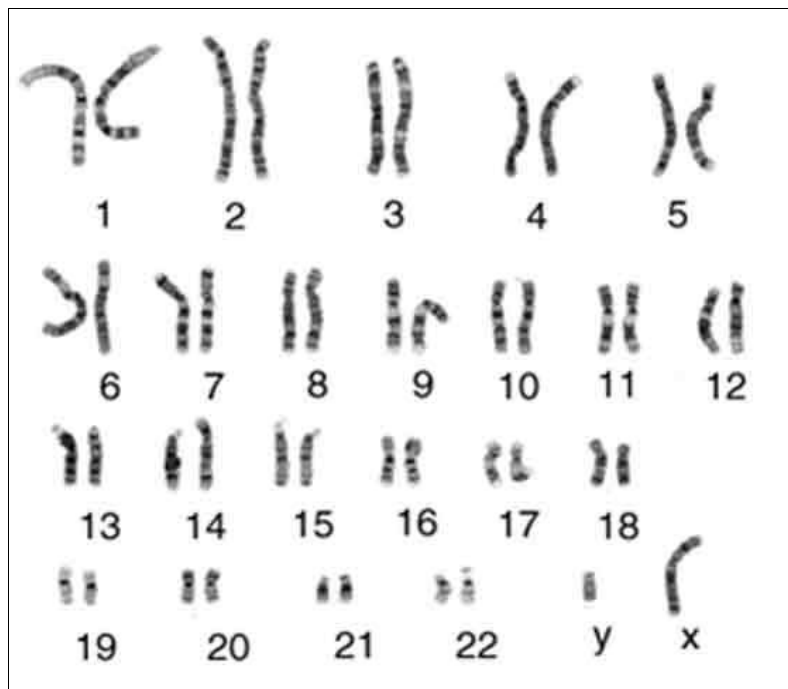
Det er kun stadium 2 der kan ses og det, der oprindeligt har fået navnet kromosom; men i praksis bruger man kromosom om alle tre stadier

Når kromosomerne ligger samlet i cellens midterplan (figur 32, 3) lige før den deler sig, kan man fotografere kromosomerne og arrangere dem i et kromosommønster efter størrelse - en *karyotype* (figur 31).

Hvis man fremstiller en karyotype for et foster (fostervandsprøve eller moderkageprøve), kan man - dels bestemme fosterets køn (XX eller XY kønskromosomer) - dels kontrollere, at der er et korrekt antal kromosomer. Der skal være 46 kromosomer: 22 par *autosomer* og et par *kønskromosomer*. Mangler der et kønskromosom (X0) er fosteret en Turnerpige; er der et kromosom for meget - fx tre eksemplarer af nr 21, udvikler fosteret Downs syndrom.

Kromosom	Sygdommens navn og symptomer	Hyppighed
Kønskromosomer		
X0	Turner syndrom ; ♀; < 145 cm; uudviklede sekundære køns karakterer; ellers normal fænotype	0,05 %
XXX	Trisomi X ; ♀; som regel normal fænotype	0,1 %
XXY	Klinefelter ; ♂; uudviklede kønsorganer; ellers normal fænotype	0,1 %
XYY	Dobbelt Y ; ♂; > 183 cm; tendens til hyperaktivitet, ellers normal fænotype	0,1 %
Autosomer		
3 stk nr 21	Trisomi 21 ; Downs syndrom; mental retardering og visse organdefekter (fx hjertefejl)	0,1 %
3 stk nr 18	Trisomi 18 ; Edwards syndrom; svære misdannelser - barnet lever sjældent mere end 1 år	ca 0,01%
3 stk nr 13	Trisomi 13 ; Patau's syndrom; meget svære misdannelser - barnet lever sjældent mere end nogle måneder	ca 0,01%

Tabel 15. Eksempler på kromosomfejl.



Figur 31 Menneskets 46 kromosomer arrangeret i par efter størrelse. Dette mønster kaldes en karyotype. Der er 22 par autosomer og et par kønskromosomer.

Se tabel 36 for en oversigt over gener i de forskellige kromosomer.

Kromosomfejl i autosomerne er meget mere alvorlig end i kønskromosomerne. Der kendes andre kromosomfejl end eksemplerne i tabel 15; men de medfører alle spontane aborter.

Kromosom nr 21 i figur 31 er mindre end nr 22. Det skyldes, at man først ret sent fandt ud af, at trisomi 21 egentlig er trisomi 22; men for ikke at skabe for meget uklarhed, blev man enige om at bytte om på kromosomnumrene, således at nr 22 blev kaldt nr 21 (se litt. nr 5, Gyldenholm).

Celledelinger: Mitose - Meiose

Celler deles på to forskellige måder, og der skiftes regelmæssigt mellem celledelingstyperne i en organisme, der formerer sig kønnet (figur 33).

Den ene type celledeling - mitose har til formål at sikre genetisk stabilitet, ved at sørge for at hele cellens genetiske information bliver videregivet uændret til næste cellegeneration. Mitosens hovedstadier ses i figur 32:

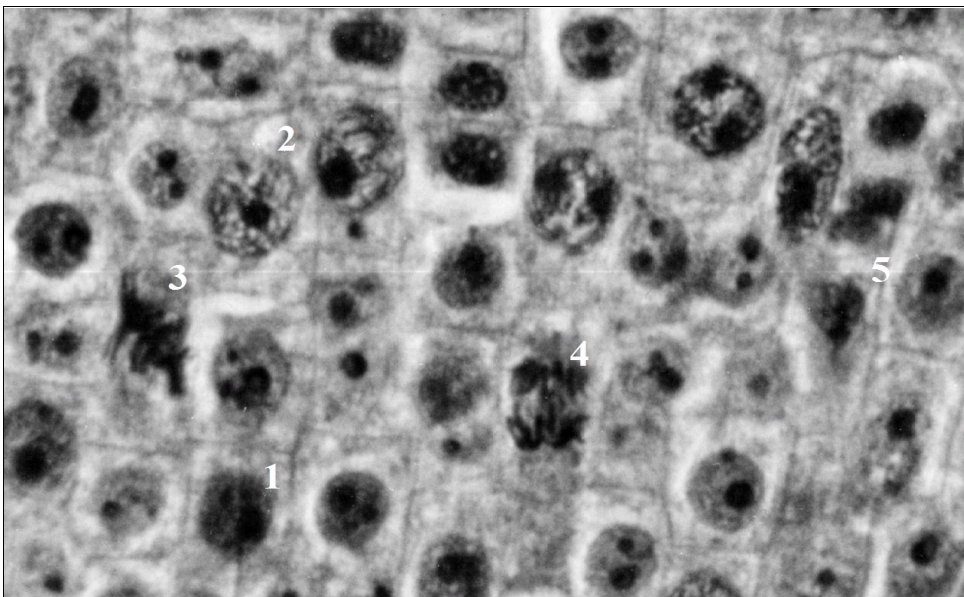
Før deling: Kernen er jævnt farvet - uden struktur (figur 32, 1).

Forberedelse til deling: Kromosomer komprimeres og bliver synlige (32, 2). Kromosomer maksimalt komprimeret og arrangeret enkeltvis i cellens midterplan (32, 3).

Deling: Kromosomhalvdelene trækkes til hver sin cellepol (32, 4).

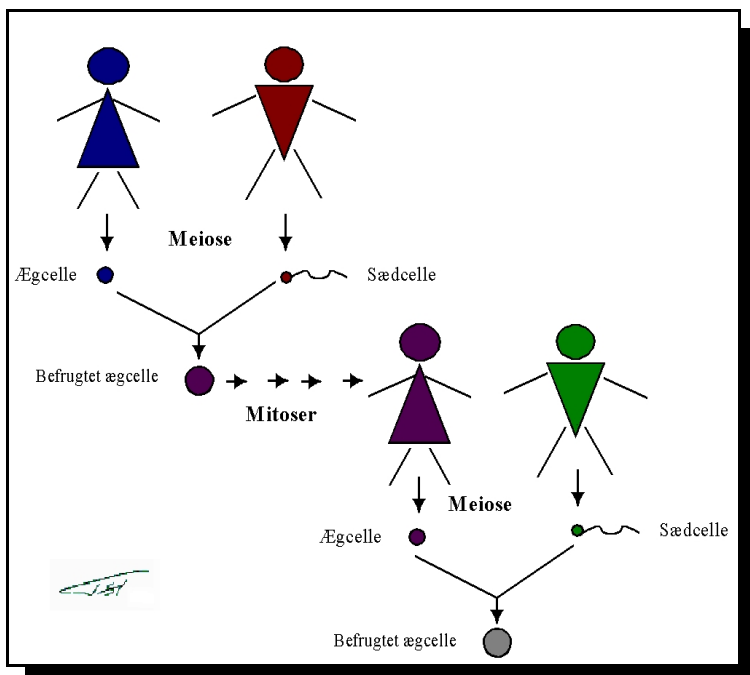
Efter deling: Kromosomhalvdelene er helt adskilt, cellen deles tværs over i midterplanet og kerner gendannes i hver dattercelle (32, 5).

Den anden type celledeling er beregnet til fremstilling af kønsceller. Delingen kaldes meiose eller kønscelledeling eller reduktionsdeling, og delingens funktion er at halvere kromosomtallet - sådan at forstå, at hver kønscelle indeholder ét og kun ét kromosom af hvert par. Menneskesædceller og -ægceller indeholder altså 23 kromosomer.



Figur 32 Mitosestadier i rodspids af rødløg. Med numre er markeret karakteriske stadier i celledelingen.

Meiosen adskiller sig fra mitosen ved at være todelt. I den første deling arrangeres kromosomparrene i cellens midterplan (svarende til stadium 3 ovenfor), og det er kromosomerne i parret, der trækkes til hver sin cellepol. Hermed er kromosomhalveringen sket. Anden deling er en normal mitosedeling af første delings døtreceller, således at resultatet bliver fire kønsceller. Kønscellerne kan ikke dele sig yderligere - bliver de ikke brugt til forplantning, går de til grunde. Der er i en organisme, der formerer sig kønnet, et



Figur 33. Regelmæssigt skift mellem mitose og meiose i en organisme, der formerer sig kønnet

regelmæssigt skift mellem mitoser og meiose (figur 33). Meiosen foregår kun i kønskirtlerne (ovarier og testikler) hos den kønsmodne organisme og fremstiller ægceller eller sædceller. En ægcelle og en sædcelle forenes til en befrugtet ægcelle (en zygote). Denne celle deles ved gentagne mitoser og herfra udvikles et nyt kønsmønt individ, som producerer kønsceller ved meiose.

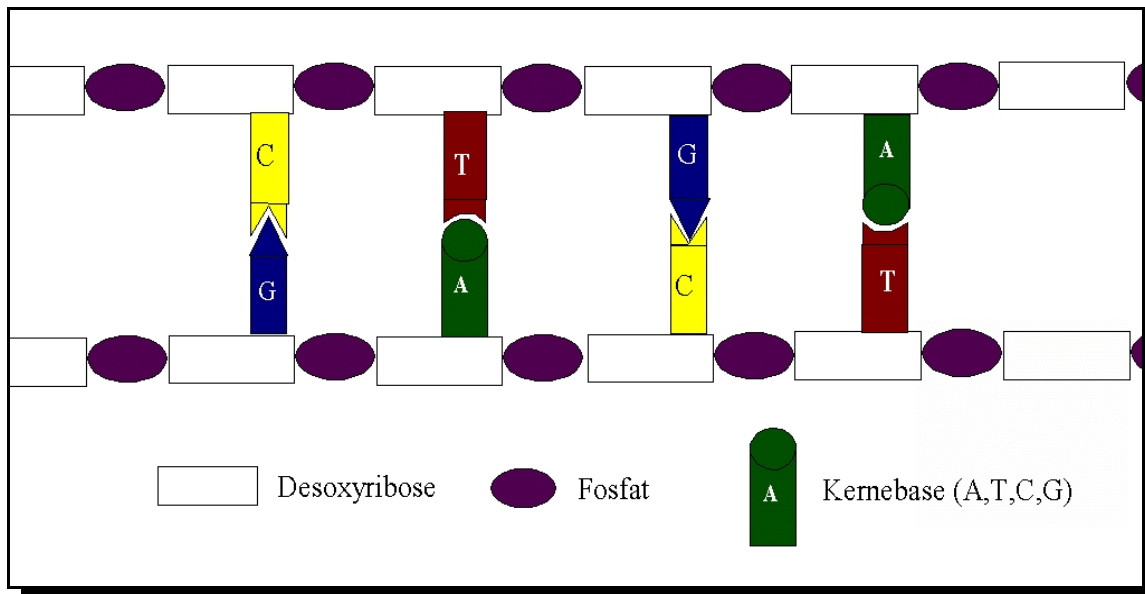
Da fordelingen af kromosompartnerne er tilfældig giver meiosen genetisk variabilitet (2^{23} forskellige kønsceller). Dertil kommer den variation, der skyldes at dele af kromosomet udveksles med et tilsvarende stykke af partnerkromosomet i den første del af meiosen.

Det er denne genetiske variabilitet, der er fordelene ved at formere sig kønnet i modsætning til organismer, der formerer sig ukønnet. Her er alle afkomsindivider genetisk ens og magen til forældreorganismen.

Hvis det omgivende miljø er konstant, kan det være en fordel at kunne formere sig ukønnet, men hvis miljøet er variabelt, vil der være størst fordel i at udnytte variationsmulighederne i den kønnede formering.

DNA og proteinsyntese

DNA er et dobbeltstrengt kædemolekyle sammensat af fire forskellige grundenheder (nukleotider) i kombination to og to på tværs. Figur 34 viser skematisk grundstrukturen i DNA. Bindingerne mellem nukleotiderne er brintbindinger. Molekylet er spiralsnoet som vist i figur 29.



Figur 34 Skematisk oversigt over grundstrukturen i DNA.
(DNA er en forkortelse for **DesoxyRibonucleic Acid**)

De langsgående kæder er skiftevis et kulhydrat (desoxyribose) og fosfat. På hvert kulhydrat sidder ind mod midten af molekylet en af fire kernebaser. Et kulhydrat, et fosfat og en kernebase udgør et nukleotid. Nukleotiderne benævnes oftest med en forkortelse - som i figuren; forkortelsen er første bogstav i nukleotidbasens kemiske betegnelse.

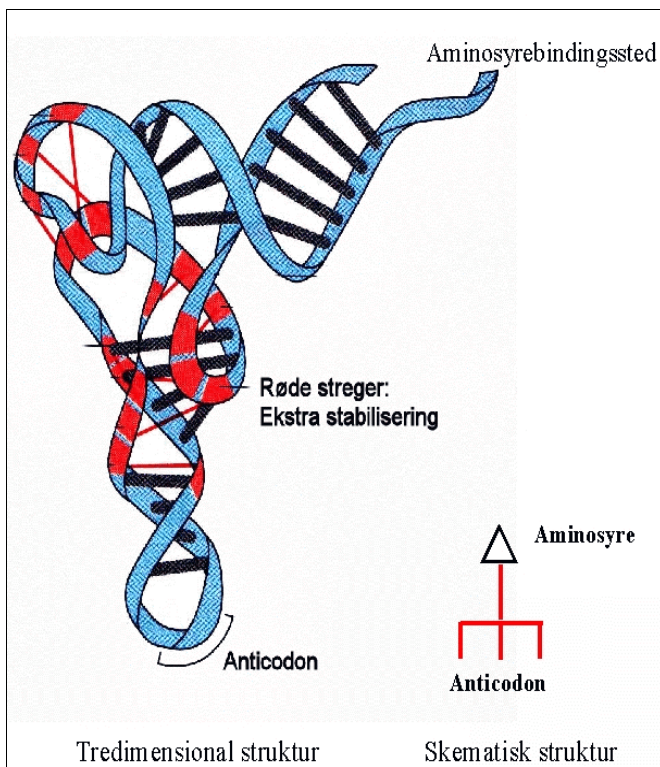
RNA adskiller sig fra DNA ved at være enkeltstrengt - omend dele af molekylet kan foldes tilbage over sig selv, således at der lokalt kan dannes en dobbeltstreng (figur 35). Deoxyribose er erstattet med ribose og kernebasen "T" er udskiftet med kernebasen "U" (Uracil).

Adenin-nukleotid (basen hedder adenin) - danner par med - Thymin-nukleotid (basen hedder thymin)
Guanin-nukleotid (basen hedder guanin) - danner par med - Cytosin-nukleotid (basen hedder cytosin)

DNA modellen forener to grundlæggende biologiske egenskaber i et og samme molekyle:

- **kodeegenskab** : rækkefølgen af nukleotider kan bruges til indkodning af “celleprogrammer”, dvs programmer til styring af cellens utallige funktioner; et sådant program er det, man kalder et gen - og
- **selvkopieringsegenskab**: de to strenge i molekylet er komplementære, dvs de definerer gensidigt hinanden. Overfor et “A” sidder altid “T”; overfor “G” sidder altid “C”

Før celledeling kopieres DNA molekylet: brintbindingerne mellem molekylehalvdelene (dvs mellem nukleotiderne) brydes mekanisk, og den manglende halvdel på begge sider genopbygges. Resultatet er to identiske strenge, således at de to døtreceller efter celledeling kan få hver sin kopi af modercellens DNA (denne DNA kopiering kaldes *replication*)³.



Rækkefølgen af nukleotider i DNA molekylet benyttes som kode når genet skal oversættes til et protein. Denne *transskription* foregår ved at et enzym kopierer den ene DNA streng ved at bruge den anden streng som skabelon (figur 37). Det er kun et mindre stykke af DNA strengen, der kopieres - nemlig den del, der udgør genet. Resultatet er en *RNA kopi* af genet (*m-RNA* = *messenger-RNA*)⁴; m-RNA rummer den samme kode som genet i DNA molekylet, og denne kode oversættes i ribosomet til en tilsvarende rækkefølge af aminosyrer. Aminosyrekæden kaldes et polypeptid eller et protein.

Cellerne anvender 20 aminosyrer i proteinsyntesen. Når rækkefølgen af nukleotider skal anvendes til en kode for aminosyrer, skal der derfor være mindst 20 kode-kombinationer i DNA og RNA. Aflæses de 4 nukleotider et af

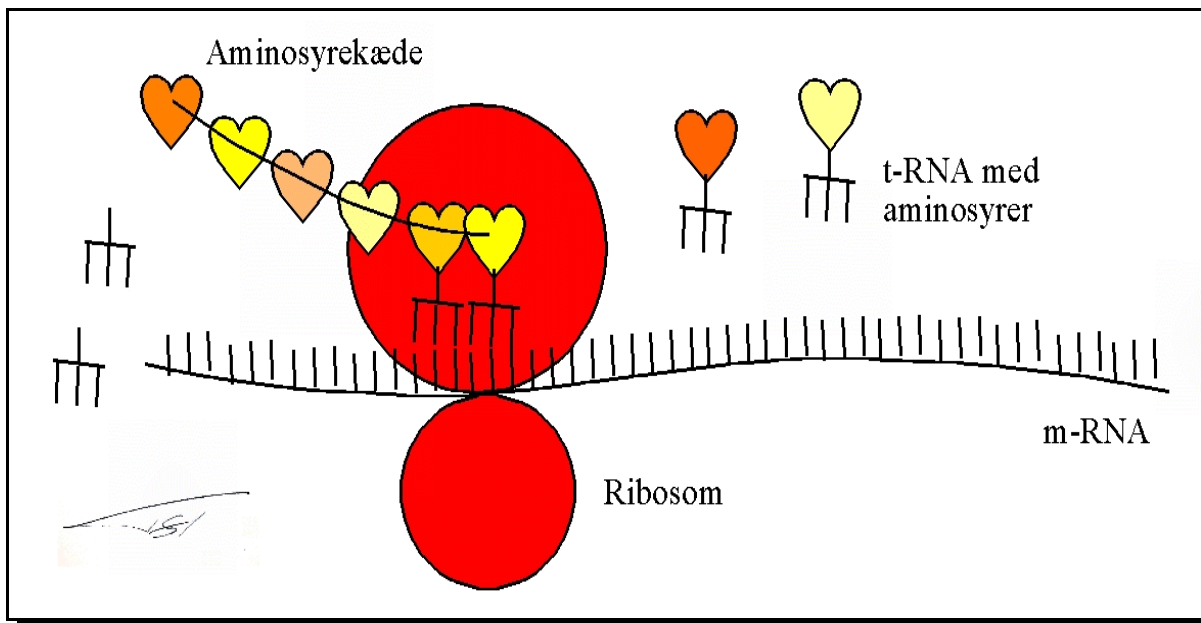
Figur 35 Model af t-RNA
(Tredimensional struktur efter <http://tigger.uic.edu/classes>)

³ Den ene streng i DNA molekylet vender i kemisk forstand “fremad” (5' -> 3'); den komplementære streng “bagud” (3' -> 5'); de er antiparallele. Det giver et problem ved kopiering af molekylet, fordi kopieringsenzymet kun kan sætte nukleotider kontinuert på i retningen 5' -> 3' - denne streng kaldes den ledende streng; den anden streng fremstilles i små portioner bagud og stykkerne splejses efterfølgende sammen.

⁴ Hele genet kopieres; men ikke-kodende dele (*introner*) klippes ud, og de resterende kodende dele (*exoner*) splejses sammen til et *m-RNA* (messenger-RNA).

gangen, får man 4 koder; 2 nukleotider giver 4×4 koder, medens tre nukleotider giver $4 \times 4 \times 4$ koder. Ved at anvende sæt af tre nukleotider - et codon eller triplet - bliver der koder tilovers, således at hyppigt brugte aminosyrer kan tildeles 2-6 koder; der er endvidere også kombinaioner, der ikke koder for aminosyrer, men er kontrolelementer.

Aminosyrerne bindes til transport-RNA molekyler (*t-RNA*) i cytoplasmaet (figur 35). Hver *t-RNA* er forsynet med tre frie nukleotider i den ene ende (anticodon) og en specifik aminosyre i den anden ende. Hver aminosyre er således identificeret ved mindst en anticodon, og sidste trin i processen bliver at kombinere codon'er fra *m-RNA* med anticodon'er fra *t-RNA* og koble de tilsvarende aminosyrer sammen (figur 36).

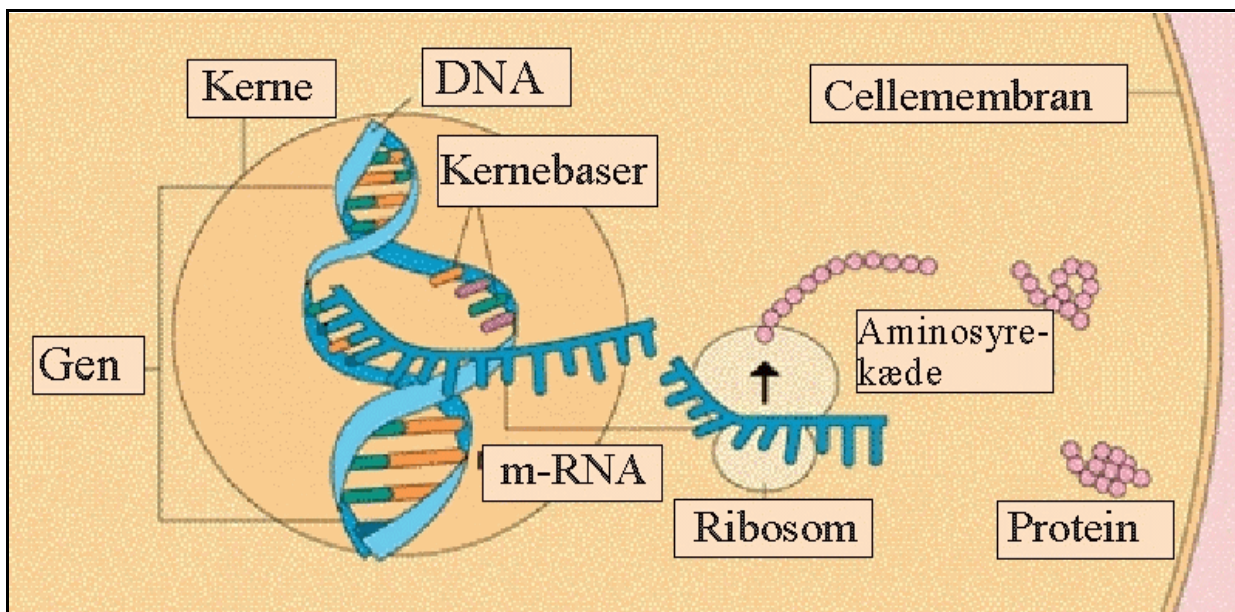


Figur 36 Ribosom med *m-RNA* og *t-RNA* og en voksende aminosyrekæde. *t-RNA* til venstre har aflevet deres aminosyrer, og *t-RNA* til højre afventer deres tur.

Ribosomet er det fysiske sted hvor proteinsyntesen finder sted i cellen. En *m-RNA* forbindes med et eller flere ribosomer, som ofte sidder på plasmanettet i cellen. En *t-RNA* med en aminosyre fastholdes på den første triplet, og et andet *t-RNA* fastholdes på det næstfølgende. Ribosomet kobler de to aminosyrer sammen og aminosyrekæden er startet. *m-RNA* trækkes tre nukleotider frem i ribosomet og en ny *t-RNA* kan falde på plads. Aminosyrekæden forlænges med en aminosyre af gangen (figur 36) indtil slutningen af *m-RNA* nås. Resultatet er, at der er fremstillet et protein (figur 37). Dette protein kan fungere på tre forskellige måder:

- som et strukturprotein, dvs proteinet i sig selv bruges til et formål i eller uden for cellen (fx membranproteiner, keratin i hår, hud og negle, muskelprotein, hæmoglobin, antistoffer) - fænotypen er selve proteinet,
- som et enzym, dvs proteinet fungerer som biologisk katalysator i cellen - fænotypen er resultatet af den kemiske proces (se konkret eksempel side 38), eller
- som et reguleringsprotein, dvs proteinet kontrollerer andre gener ved at slå transskriptionen til eller fra.

Menneskets kromosomer indeholder skønsmæssigt 35 000 gener. Det humane Genprojekt har foreløbig kortlagt ca 20 000 af disse. En oversigt ses i tabel 36.

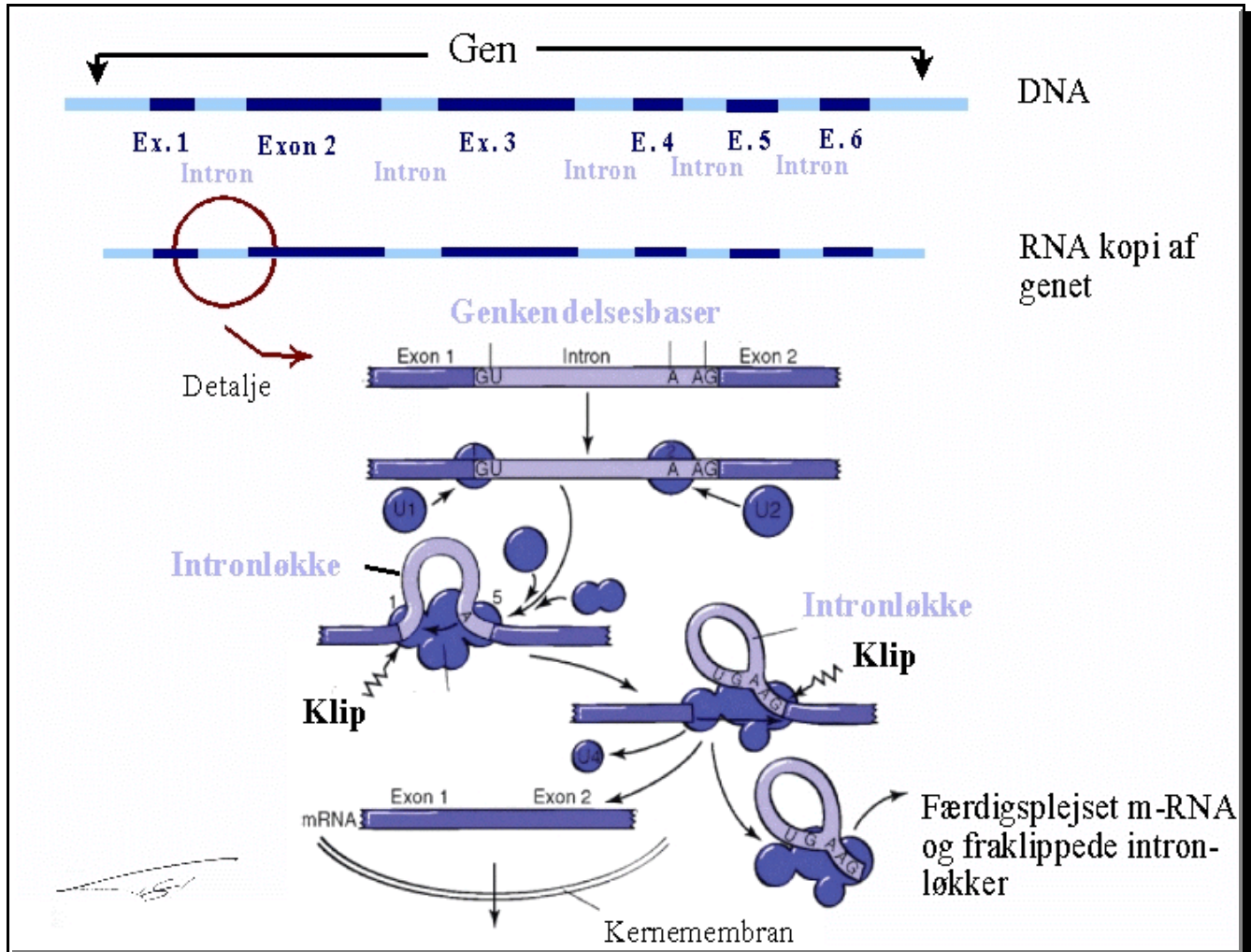


Figur 37 Skematisk oversigt over proteinsyntesen i en celle. Genkopien - m-RNA - fremstilles i kernen, m-RNA aflæses af ribosomet og aminosyrerne sættes sammen til et protein.

Kromosom nr	Antal gener	Kromosom nr	Antal gener
1	1873 (118)	13	290 (32)
2	1113 (143)	14	1013 (300)
3	964 (74)	15	540 (48)
4	614 (40)	16	258 (51)
5	782 (45)	17	1034 (54)
6	1217 (205)	18	302 (32)
7	995 (92)	19	1129 (67)
8	591 (80)	20	599 (84)
9	803 (59)	21	386 (90)
10	872 (68)	22	501 (90)
11	1162 (272)	x	1021 (70)
12	894 (51)	y	122 (110)

Tabel 36 Oversigt over til dato (aug 2007) påviste gener på menneskets 23 kromosomer. Antal i parentes er inaktive kopier af aktive gener (såkaldte pseudogener). Total 19 445 (2275); dertil kommer et større antal formodede gener, hvis placering ikke er kendt, således at der i alt formentlig er 35 000 gener. (www.GDB.org)

Den kodende del af menneskets DNA udgør dog kun en meget lille del af cellens samlede DNA. Resten af DNA'et har ikke (- endnu) kendt genetisk funktion; men man formoder, at det er involveret i kontrollen af gener, proteinsyntese, etc.



Figur 38 Splejsning af RNA exoner til et fungerende m-RNA. Den foreløbige RNA laves som kopi af hele genet med exoner og introner. Nederst i figuren er vist hvordan selve splejsningen foregår. Splejsningsenheden kaldes et splejseosom (Spliceosom).
(efter Pritchard & Kopf: *Medical Genetics at a Glance*; Blackwell Publ. Oxford 2003)

En stor del ikke-kodende DNA ligger som indskud imellem kodende dele af genets DNA (i eksemplet side 38 er genet på 30 000 basepar, mens det færdigsplejsede m-RNA kun er 1062 baser - dvs 3,5 %). De kodende dele kaldes *exoner* og de indskudte, ikke-kodende dele kaldes *introner*. Intronerne skal klippes ud, før exonerne kan splejses til et fungerende m-RNA (figur 38). Splejsningen foregår ved hjælp af et kerneorganel - et splejseosom. Splejseosomet består af flere enheder. Processen starter med at to af disse bindes til bestemte nukleotider i begge ender af intronet (GU til venstre og A AG til højre). De to ender trækkes mod hinanden, og intronet danner en løkke. Venstre side af løkken klippes fri og hæftes på den højre ved nukleotid A. Løkken klippes dernæst af ved højre intron-ende og exonerne splejses sammen.

Den afklippede intronløkke destrueres, eller dele af den bruges til kontrolformål i cellen.

Kun bakterier - dvs prokaryoter - har udrudte gener; alle andre celletyper - dvs eukaryoter - har generne delt op i exoner og introner. Bakterier adskiller sig desuden ved at have et cirkulært kromosom/DNA og ved at have små hjælpekromosomer - plasmider, som også er cirkulært DNA. Disse plasmider spiller en stor rolle i flytning af gener mellem organismer (se side 40).

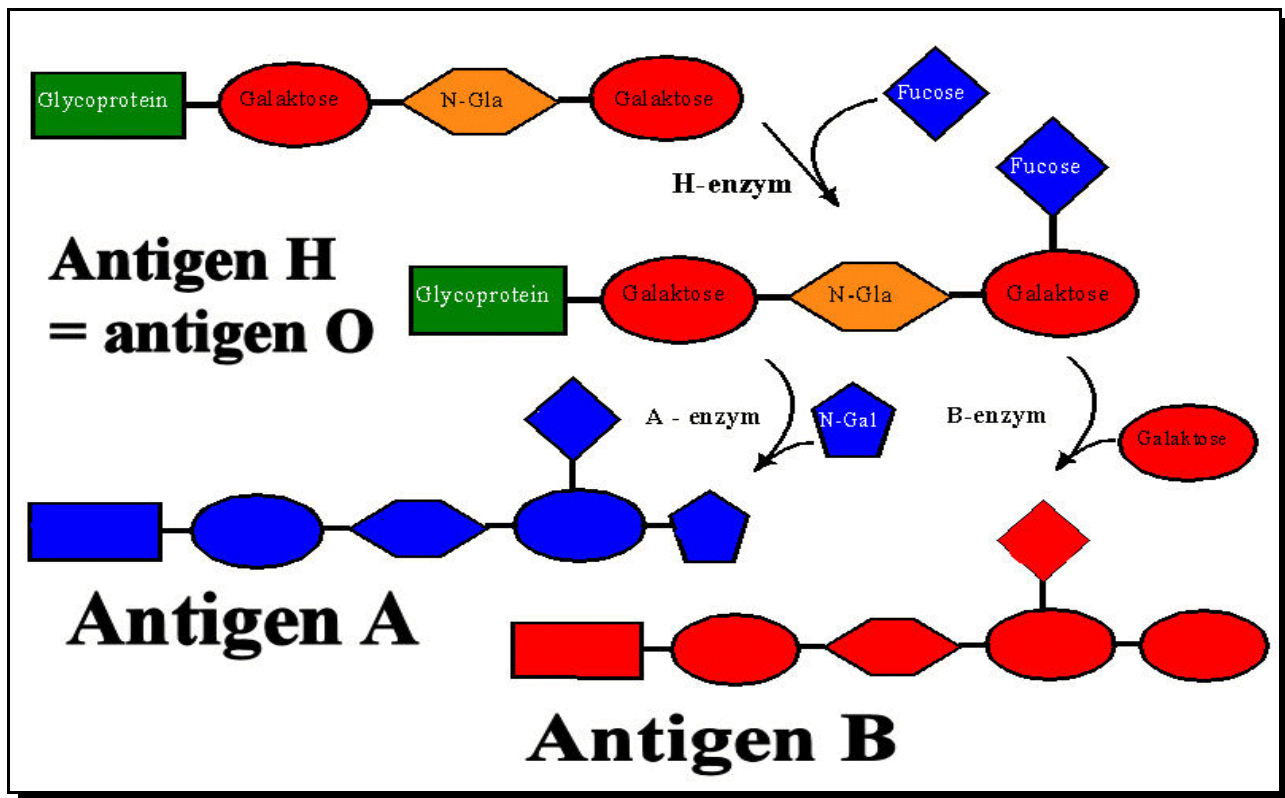
Hvordan laves blodtyperne

Gener er kun i få tilfælde ene om at bestemme fænotypen (fx strukturproteiner - jvf side 35); oftest er produktet fra det ene gen udgangspunkt for et eller flere andre gener. Blodtyperne er eksempler på begge dele. Rhesus- og MN-blodtypegenerne koder direkte for et gennemgående membranprotein på ca 400 aminosyrer, medens blodtypesystem ABO er et eksempel på flere geners medvirken: selve blodtypegenet (et enzymgen), et underliggende enzymgen og et eller flere basisgener (strukturgener). Blodtypen viser sig som antigener på de røde blodlegemers overflade (og ligeledes på flere andre celler).

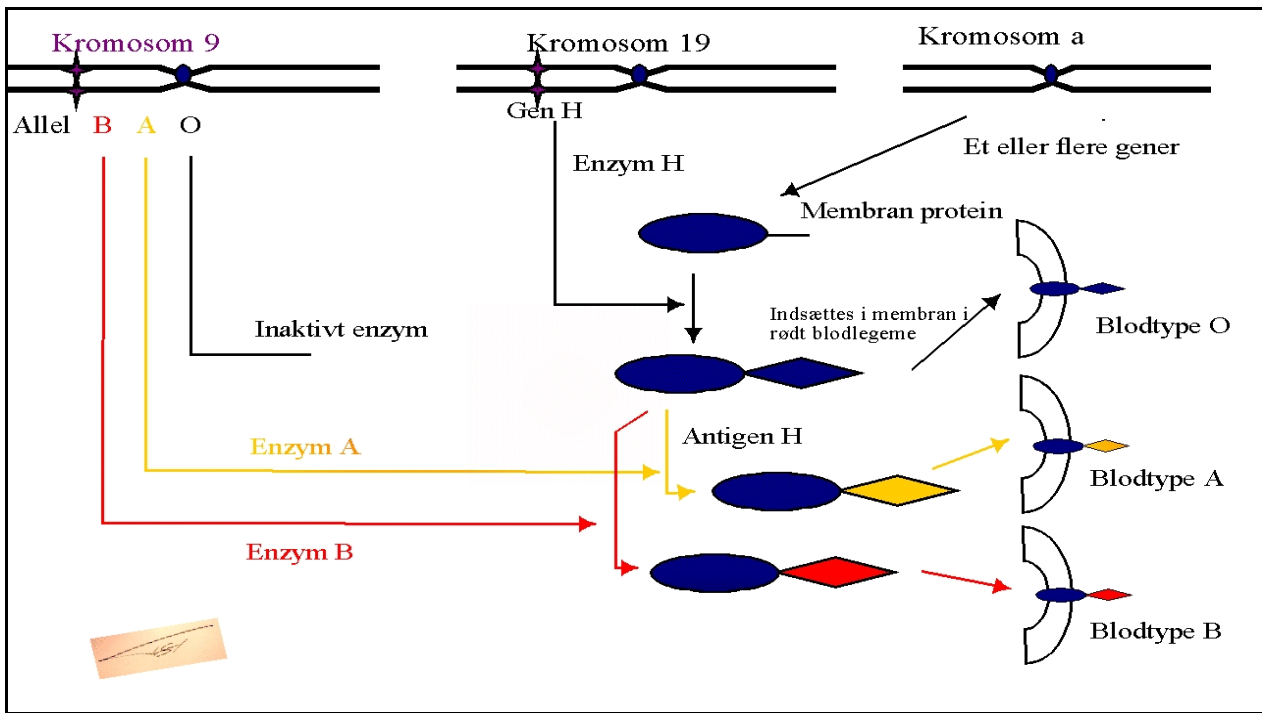
- 1 Selve blodtypegenet koder for et enzym på 353 aminosyrer⁵, der omdanner et membranmolekyle - antigen H- til de færdige antigener. Blodtypegenet findes i tre udgaver (alleler): A, B og O, som giver hver sin ændring af udgangsmolekylet (figur 39):
 - Blodtype A: Hvis blodtypegenet indeholder allel A omdannes H-antigen til antigen A ved at der yderligere tilføjes et suktermolekyle - N-acetyl galaktosamin - til sukkerkæden.
 - Blodtype B: Hvis blodtypegenet indeholder allel B omdannes H-antigen til antigen B ved at der i stedet tilføjes et galaktosemolekyle til sukkerkæden.
 - Blodtype O: Allel O koder for et inaktivt enzym, der ikke kan genkende H-antigen strukturen. Derfor tilføjes der ikke yderlige suktermolekyler til sukkerkæden.
- 2 H-antigenet dannes ud fra et glykoprotein med tre bestemte suktermolekyler sidst i sukkerkæden (galaktose - N-acetyl glucosamin - galaktose). Denne struktur genkendes af et H-enzym, som sætter endnu et suktermolekyle (fucose) på. Det komplette molekyle er antigen H (figur 39). H-enzymet styres af et gen på kromosom nr 19 (figur 39).
- 3 Glykoproteinet dannes udfra et eller flere gener på et ukendt kromosom.

Den samlede proces er vist skematisk i figur 40.

⁵ Genet for blodtypesystemet sidder på kromosom nr 9; genet er et 30 kb langt stykke DNA som indeholder 7 exons; genet reduceres til 1062 baser i splejset mRNA.



Figur 40 Skematisk oversigt over blodtypeantigernes biokemi. Se figur 40 for overblik over hele processen



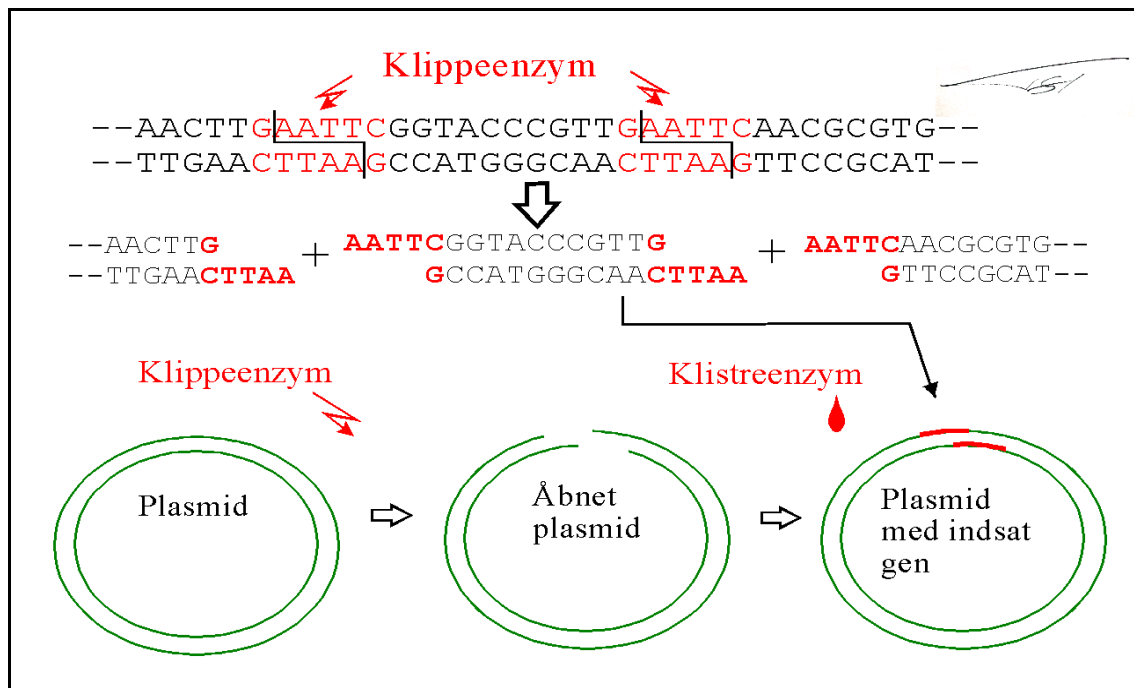
Figur 39 Skematisk oversigt over den samlede proces i cellens fremstilling af blodtype antigener. Se figur 39 for detaljer.

Genteknologi

DNA koden er universel - derfor kan det lade sig gøre, at flytte DNA fra en organisme til en anden, og at få det flyttede DNA udtrykt i den nye organisme..

Princippet i en gensplejsning ses i figur 41. Til flytningen anvendes tre værktøjer: et udklipningsenzym, en håndteringsenhed og et indsætningsenzym.

Det gen, man vil flytte, skal klippes ud af det DNA molekyle, hvori det sidder. Til dette



Figur 41 Et gen udklippes med et klippeenzym (restriktionsenzym). Samme nukleotidsekvens forekommer på begge sider af genet og enzymet klipper begge steder. Et plasmid klippes med samme enzym og det udklippede gen sættes ind i plasmidet ved hjælp af en ligase (klistreenzym).

formål anvendes specielle enzymer - *restriktionsenzymer* (= *klippeenzymer*) , som kan genkende bestemte sekvenser af nukleotider og klippe DNA strengen over, der hvor disse sekvenser forekommer. I figur 41 er vist en af de mange forskellige sekvenser, der genkendes.

Det udklippede gen kan opbevares, mangfoldiggøres og håndteres ved at genet indsættes i et åbnet *plasmid*, som er klippet med samme enzym. Genet indsættes med et andet specialenzym - *ligase* (= *klistreenzym*), som genetablerer sukker-fosfat bindingerne i DNA molekylet.

Det færdige plasmid kan overføres til bakterier, som dels kan mangfoldigøre plasmidet, dels kan udtrykke det nye gen.

Flytning af gener fra og til eukaryote organismer støder på det problem, at der er indskudte, ikke-kodende dele af genet (introner), som flyttes med, hvis genet bare klippes ud som vist ovenfor. En elegant metode til at omgå dette problem er udviklet i 1980'erne ved at udnytte et tidligere fund af virusenzymer, der kan fremstille DNA ud fra RNA; enzymet hedder *revers transcriptase* = *omvendeenzym*.

Princippet ses i figur 42. Udgangspunktet er en celle, som fremstiller det protein, man er interesseret i. En m-RNA udtrækkes fra den aktive celle.



Figur 42 Omvendeenzymets (revers transscriptase) funktion. Via en RNA/DNA kombination laves m-RNA om til en DNA kopi af genet (c-DNA)

Omvendeenzymet fremstiller i første omgang en RNA/DNA kombination, dernæst fjernes RNA strengen og erstattes med en tilsvarende DNA streng. Resultatet er en DNA kopi af det gen, man er ude efter, hvori alle introner er klippet ud. DNA kopien kaldes c-DNA.

c-DNA'et og et plasmid klippes på samme måde som i figur 41, og plasmidet med det indsatte gen kan overføres

til en bakterie. Svampe kan i nogle tilfælde acceptere et plasmid og indsætte genet i cellens kromosomer. Teknikkerne er i dag indarbejdede industristandarder, således at fx gærceller fremstiller insulin, bakterier fremstiller væksthormon og skimmelsvampe fremstiller vaskepolverenzymer.

Planter vil normalt ikke acceptere plasmider, men en elegant teknik udnytter at rodhalsgalle bakterien kan indføre sit infektionsplasmid i rodceller og flytte gener fra plasmidet ind i plantecellens kromosomer.

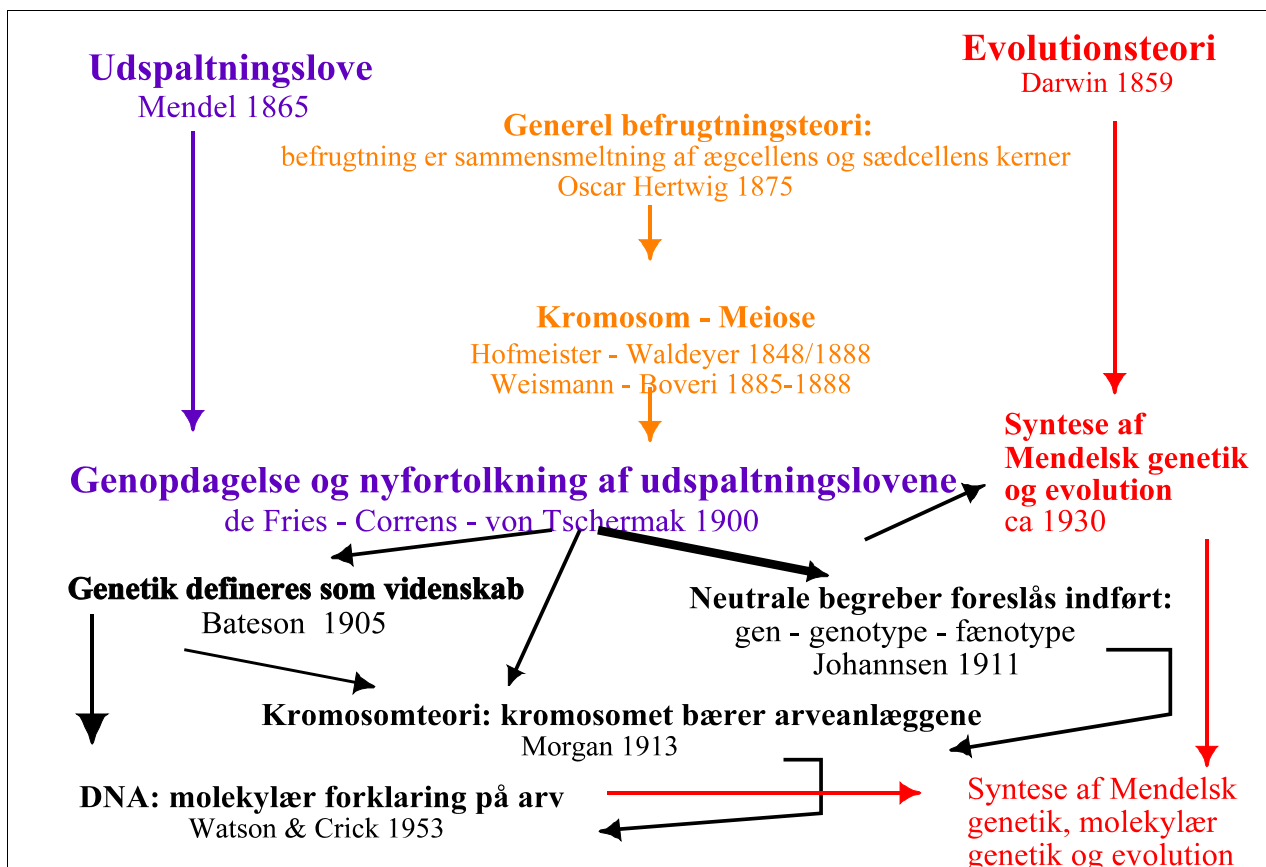
Man fjerner sygdomsgenerne i plasmidet, men beholder generne, der sørger for infektion og indsætning i kromosomerne, og indsætter i stedet et c-DNA fremstillet ud fra et m-RNA. Med yderligere raffineret teknik kan sætte modsat

V

Historisk oversigt

En kort biografi over genetikens første virkelige grundlægger, Gregor Johann Mendel og hovedpunkter i genetikens udvikling fra Mendel frem til opdagelsen af DNA. Fremkomst af moderne genetiske begreber.

Hovedtræk i genetikens histoie



Figur 43

Hovedlinier og knudepunkter i genetikens historie

Figuren viser hovedlinier og knudepunkter i genetikens udvikling, og oversigten nedfor viser kronologisk nogle af genetikens milepæle og personerne bag dem. Gregor Johann Mendel har fået en biografiskitse for sig selv.

Fra før Mendel til DNA - en oversigt

1749	Joseph Gottlieb Kölreuter eksperimenterer med krydsning mellem to typer tobak og iagttager at man kan vende tilbage til den ene forældre ved gentagne tilbagekrydsninger af hybrid. Iagttagelsen bryder med dogmet om arternes konstans
1806	A. F. Weigman viser, at ærtehybrider ikke er en blanding af forældrenes egenskaber, men derimod kun ligner den ene af forældrene

1848	Wilhelm Hofmeister iagttager, at der under celledelinger dannes nogle ejendommelige stavformede legemer. Heinrich Wilhelm Gottfried Waldeyer foreslår i 1888 navnet kromosomer for disse legemer
1849	F.C. Gärtner beskriver tusindvis af eksperimenter med plantekrydsninger (10 000 kunstige befrugtning i mere end 700 plantearter)
1865	Johann Gregor Mendels banebrydende arbejde med krydsninger i ærteplanter (se biografi side 46)
1875, 1879	Cellekernens rolle i befrugtning og celledeling fastslåes af Oscar Hertwig og Hermann Fol <i>"..ethvert Individ, der er opstået gennem kønnet Forplantning, er grundlagt ved sammensmeltning af to Køns-celler: Æg-celle og Sæd-celle, hvor den egentlige Befrugtning består i en sammensmeltning af Køns-cellernes Cellerkerner.."</i> Oscar Hertwig
1879	Kromosomers optræden i mitose og meiose blev fastslået af Walther Flemming, Edouard Strasburger og Edouard van Beneden. De to halvdele af kromosomerne bevæger sig til hver sin cellepol ved mitose; meiose resulterer i halvering af kromosomtallet
1883	Wilhelm Roux foreslår at kromosomerne må være bærer af det genetiske materiale: deres lineære struktur og deres deling i to ens halvdele medfører at hver dattercelle får den samme mængde kromosommateriale
1888	August Weisman videreudvikler ideen til, at hvert kromosom er intakt i efterfølgende generationer og simpelt videreføres i kønscellerne; de forskellige kromosomer i et individ vil have forskelligt ophav og de vil derfor være forskellige indbyrdes. Hvert af dem er i stand til at bestemme karaktererne for en hel organisme, men i udviklingen af en bestemt del, er kun et kromosom virksom på et givent tidspunkt og sted.
1889	Hugo de Vries omfortolker teorien til at de blivende arveenheder hver kun har med en enkelt karakter at gøre og at disse enheder kan kombineres på utallige måder i afkommet; heri er der en klar tilnærmelse til Mendels ide.
1900	Carl Correns, Hugo de Vries og Eric von Tschernak genopdager uafhængigt af hinanden Mendels arbejde.
1902	Walter Stanborough Sutton fremsætter teorien om at sammenføringen af fader- og moderkromosomer i par og derefter deres adskillelse under reduktionsdelingen kan være den fysiske basis for Mendels love. Denne teori blev endeligt accepteret i 1915.
1902	Bateson indfører begreberne genetik, zygote, homozygot, heterozygot og allel.
1909/1911	Wilhelm Johannsen indfører begreberne gen, genotype og fænotype.
1913	Thomas Hunt Morgan: kromosomet bærer arveanlæggene. Alfred Sturtevant: det første genetiske kort over et banafluekromosom
1953	James Watson og Francis Crick opstiller DNA modellen.
1961	Marshall Nirenberg, Heinrich J. Matthaei, Gobind Khurana beskriver den genetiske kode, Severo Ochoa og Robert W. Hulley: t-RNA

Gregor Johann Mendel 1822 - 1884; en biografiskitse

- 1822 Johann Mendel fødes den 20. august 1822 i Heinzendorf (nu Hyncice) i det daværende Schlesien (nu den nordøstligste del af Tjekkiet mod den polske grænse). Forældrene Anton og Rosine har et lille landbrug. Han har en to år ældre søster -Veronica, og han får i 1829 en yngre søster - Theresia.
- 1833-34 Johann viser sig i underskolen som en usædvanlig boglig begavelse og optages i mellemskolen i Leipnik i 1833, 11 år gammel. Han optages i gymnasiet i Opava (dengang Troppau) året efter; men da familiens økonomi ikke rækker så vidt, optages han kun som elev på halv plads.
- 1838-39 Faderen bliver alvorligt syg i 1838 og må opgive selv at drive landbruget. Driften af landbruget overtages af Johanns svoger og søster Veronica. Johann må nu selv financiere undervisningen på gymnasiet og sit eget underhold. Han tjener lidt ved at give privatundervisning. Han bliver selv syg foråret efter og må forlade skolen for at komme sig hjemme hos forældrene. Han vender tilbage til skolen i september og bliver på trods af fraværet rykket op i ældste klasse året efter.
- 1840 Johann bliver efter endt skolegang optaget på universitetet i Olomouc. Han læser filosofi og forsøger at finansiere undervisning og ophold med at give privatundervisning. Det lykkes ikke, og han må opgive studiet.
- 1841 Hans yngre søster overdrager ham en del af sin medgift, og da det samtidig lykkes ham at tjene lidt ved privatundervisning, genoptager han studiet. Det går godt et par år; men så er der igen alvorlige økonomiske problemer.
- 1843 Han opfordres af professor på universitetet Friedrich Franz til at søge optagelse på Augustinerklosteret i Brno (Brünn). Franz har selv været optaget på klosteret en tid og han vil skrive en anbefaling for Johanns kandidatur. Johann optages som novice i oktober 1843. Han antager navnet Gregor.
- 1845 Gregor Mendel begynder sine teologiske studier på Brno's teologiske kollegium. Abbed Franz Cyrill Napp opfordrer ham til samtidig at følge forelæsninger om frugtavl, vindyrkning og planteavl på Brno's Filosofiske Institut under Franz Diebl. Napp er selv meget interesseret i planteavl og frugtavl og har skrevet en håndbog om emnet.
- 1847 Gregor Mendel præstevies august 1847. Han fortsætter studierne ved det teologiske kollegium og følger samtidig Diebl's forelæsninger ved det filosofiske institut.
- 1848 Mendel får efter 4 års studier et afgangsbrev fra det teologiske kollegium og bliver i 1848 knyttet til kollegiekirken i Altbrünn som sognepræst.



Maleri af abbed Gregor Mendel; 1870

- 1849 Det første år som præst er ikke vellykket, og abbed Napp får arrangeret, at Mendel tilbydes en undervisningsstilling i naturvidenskab ved gymnasiet i Znojmo (Znaim) på trods af at han ikke har nogen undervisningserfaring.
- 1850 Det første år går godt og Mendel melder sig til en undervisningsprøve, som hvis den består vil kunne sikre ham fast ansættelse på skolen.
Mendel består ikke eksamen; men han vil kunne gøre et nyt forsøg tidligst året efter.
Han bliver efter opfordring fra eksaminatorerne sendt til universitetet i Wien for at studere naturvidenskab.
- 1849 udkommer en afhandling af F.C. Gärtner: "Versuche und Beobachtungen über die Bastarderzeugung im Pflanzenreiche". Afhandlingen beskriver tusindvis af eksperimenter med plantekrydsninger (hybridiseringer) og vækker Mendels interesse for krydsningeksperimenter.*
- 1851 Mendel følger i de næste to år forelæsninger og kurser i fysik, kemi, matematik, plantefysiologi, entomologi, eksperimentel metode, tilrettelæggelse af eksperimenter, m.m. under bl. a. Franz Unger, Andreas von Ettinghausen og Christian Doppler.
- 1853 Mendel vender tilbage til klosteret i Brno og udsender en lille afhandling om insektskader på landbrugsafgrøder.
- 1854 Mendel tilbydes en undervisningsstilling i Brno Oberrealschule. Han underviser i naturhistorie og fysik og fortsætter hermed i de næste 16 år.
Han udsender endnu en lille afhandling om afgrødeskader forårsaget af biller.
- 1855-56 Mendel melder sig endnu en gang til undervisningsprøven, som han ikke gennemførte 5 år før. På grund af sygdom gennemfører han heller ikke denne gang prøven.
- 1856 Mendel begynder at eksperimentere med krydsninger i ærteplanter.
Han har et drivhus og en lille klosterhave til rådighed for dyrkning af ærterne.
I løbet af de næste 7 år udfører han systematiske krydsninger med kunstig befrugtning og høster tusindvis af frø og planter for at undersøge mekanismen bag krydsninger og for at finde frem til et mønster - en mulighed for at forudsige resultaterne.
Samtidig begynder han en række meteorologiske studier, som munder ud i flere afhandlinger, den første 1863.
- 1865 Mendels afhandling om arvelovene udkommer i 1865: "Versuche über Pflanzen-Hybriden".
- 1868 Gregor Mendel vælges enstemmigt til abbed i klosteret i Brno.
De administrative pligter og kontroverser med myndighederne fra 1875 om skattebetaling for klosterets besiddelser tager en betragtelig del af hans tid, så det produktive videnskabelige arbejdet træder mere og mere i baggrunden. Det sidste arbejde er fra 1871.
- 1884 Johann Gregor Mendel dør den 6. januar 1884.

Litteratur

- 1 *MendelWeb*: www.MendelWeb.org
- 2 Jaroslav Krizensky (red.): *Fundamenta Genetica* Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague; 1965.
- 3 Gregor Mendel: *Versuche über Pflanzen-Hybriden*. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, bd. IV; 1866.
- 4 A. H. Sturtevant: *A History of Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001 (genudgivelse af original fra 1965); elektronisk udg.: Electronic Scholar Publishing Project: www.esp.org
- 5 A. O. Gyldenholm: *Med livet i hænderne*. Nucleus; 1985.
- 6 Anders Frøland: *Medicinsk Genetik*. Munksgaard; 1979.
- 7 Hans Gürtler: *Blod- og serumtyper hos mennesket*. Berlingske Leksikon Bibliotek 41; 1970.
- 8 Kresten Cæsar Torp: *Biokemibogen. Liv - funktion - molekyle*. Nucleus 2007.
- 9 Lone Als Egebo: *Genetikbogen. Genetik, genteknologi og evolution*. Nucleus 2003.

□ □ □

Register

A-B-O system		ligase	5
antigener	17	omvendeenzym	5, 40
arvelighed	19	restriktionsenzym	5, 40
forligelighed	18	revers transcriptase	5, 40
hyppighed	20	Heterozygot	5
Alleler	4	Homozygot	5
codominant	4, 19	Karyotype	30, 31
dominerende	4	Klippeenzym	5
fænotype	5		40
genotype	5	Kromosomcyklus	30
heterozygot	5	Kromosomer	4, 29
homozygot	5, 19	autosomer	5
recessiv	4	DNA	29
vigende	4	histon	29
Antigen	17, 18, 21	karyotype	30, 31
Antistoffer	17, 18, 21	kromosomcyklus	30
Autosomer	5, 30, 31	kromosomfejl	30, 31
Blodtyper		kønskromosomer	5
A-B-O	17	struktur	29
M-N	23	Kønsbunden arv	26
opdagelse	17	Kønskromosomer	5, 30, 31
rhesus	21	kromosomfejl	30
Brintbindinger	33	Ligase	5
Celledeling			40
meiose	4, 31	M-N systemet	
mitose	4, 31	antigener	23
skift mellem delinger	32	arvelighed	23
Codominans	19, 23	hyppighed	23
DNA	29	Mendels eksperimenter	7, 10
c-DNA	41	udspaltningsforhold	10
exoner	37	Mendels love	5
introner	37	1. lov	7, 10
kromosom	29	2. lov	7, 12
model	33	krydsninger	9
PCR	5	Mitosestadier	32
proteinsyntese	34, 36	Mutationer	6
replikation	5, 34	Omvendeenzym	5
transskription	5, 34		40
Epistasi	24	Opgaver	13
Fænotype	5	analysekrydsning	13
Gen	4	blodtyper	19, 22
DNA	5	kønsbunden arv	25
exon	5, 34	recessiv, dominans	13
intron	5, 34	øjenfarve	24
model	34	Ordforklaring	
uafhængige gener	5	Eksempler på arvelighed	16
Genotype	5	kromosom, DNA	28
Gensplejsning		Mendels love	8
klippeenzym	5, 40	Plasmid	5
klistreenzym	5, 40		40

Protein	
enzym	5, 35
proteinsyntese	33, 36
reguleringsprotein	5, 35
strukturprotein,	5, 35
Proteinsyntese	33
t-RNA	35
codon	35
m-RNA	34
ribosom	35
t-RNA	34
Recessiv	4
Replication	34
Revers transcriptase	
c-DNA	5, 40
Rhesus-system	
antigener	21
arvelighed	22
hyppighed	22
Ribosom	5, 34
RNA	33
m-RNA	34
t-RNA	34
Selektion	6
Splejeosom	37
t-RNA	34
Transskription	34
Variation	6
Vigende allel	4
Øjenfarve	24