

Figur 146. Kromosomtallet i forskellige væv hos mennesket. Hvorfor er det vigtigt at kromosomtallet halveres?

Mutationer

Nogle gange sker der varige ændringer i generne. Dem kalder man mutationer, se faktasiden **Mutationer**, side 162. Man skelner mellem mutationer som opstår i en kropscelle, såkaldte somatiske **mutationer**, og mutationer der opstår i kønsceller. Det er kun mutationer i kønscellernes genom som er arvelige. Det skyldes at de er de eneste der har mulighed for at blive sendt videre fra forældre til barn.

Mutationer skaber variation i genomet, og det er en forudsætning for at arter kan udvikle sig eller ændre sig. For det enkelte individ kan en mutation i kønscellerne i nogle tilfælde være helt eller næsten uden praktisk eller overlevelsesmæssig betydning. Så medvirker den blot til at øge den genetiske variation hos fremtidige generationer. I andre tilfælde betyder en mutation i kønscellerne at individets efterkommere risikerer at udvikle en genetisk sygdom.

Mutationer og sygdomme

Den tidligere omtalte Föllings sygdom skyldes en mutation i et gen man kalder FAH-genet. Det sidder på kromosom nr. 12. Dette gen styrer dannelsen af et protein, FAH-enzymet, der medvirker til at omdanne en aminosyre (fenylalanin) til en anden aminosyre (tyrosin). Mutationen betyder at FAH-enzymet er blevet ændret så det ikke længere er virksomt. Hvis en person har en mutation i begge sine FAH-gener, betyder det at fenylalanin ikke kan blive omdannet. Den bliver derfor ophobet i kroppen, og det fører til den mentale retardering som omtalt tidligere, se figur 147.

Den strenge diæt som kan modvirke sygdommen, består i at undgå fødevarer som indeholder aminosyren fenylalanin. Man ved at fødevarer der er tilsat det kunstige sødemiddel aspartam, frigiver fenylalanin når de bliver nedbrudt i mave-tarmsystemet. Sådanne produk-

ter, fx vitaminpiller, skal mærkes med betegnelsen „Indeholder en phenylalanin-kilde“, netop af hensyn til mennesker der lider af Föllings syge, se figur 148.

Når en sygdom er arvelig på grund af mutation i ét gen, så kalder man sygdommen for en **monogen sygdom**. Föllings sygdom er således et eksempel på en monogen sygdom.

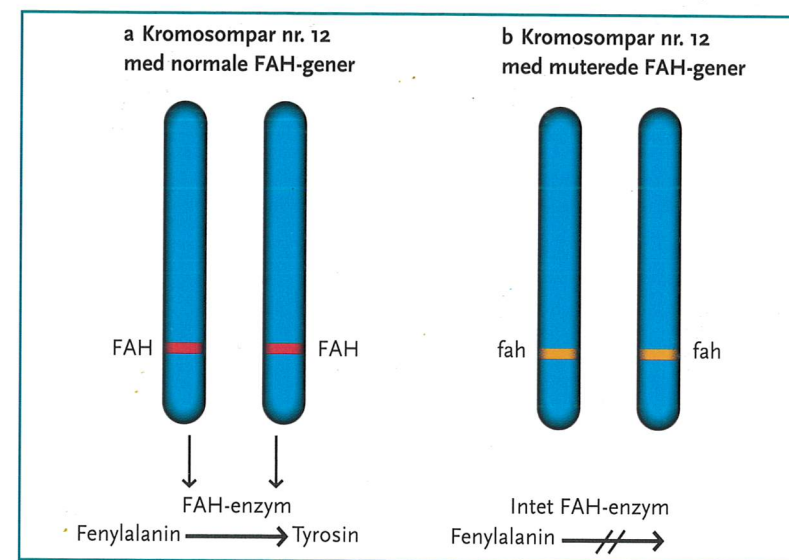
► Nedarvning af monogene sygdomme

Som man kan se af figur 147 er det nødvendigt at man har arvet et defekt FAH-gen fra både sin far og sin mor for at udvikle sygdommen. Har man arvet et normalt FAH-gen fra én af sine forældre, danner man det enzym som skal omdanne fenylalanin, og man vil være rask. Når arvegangen er sådan, siger man at sygdommen nedarves recessivt.

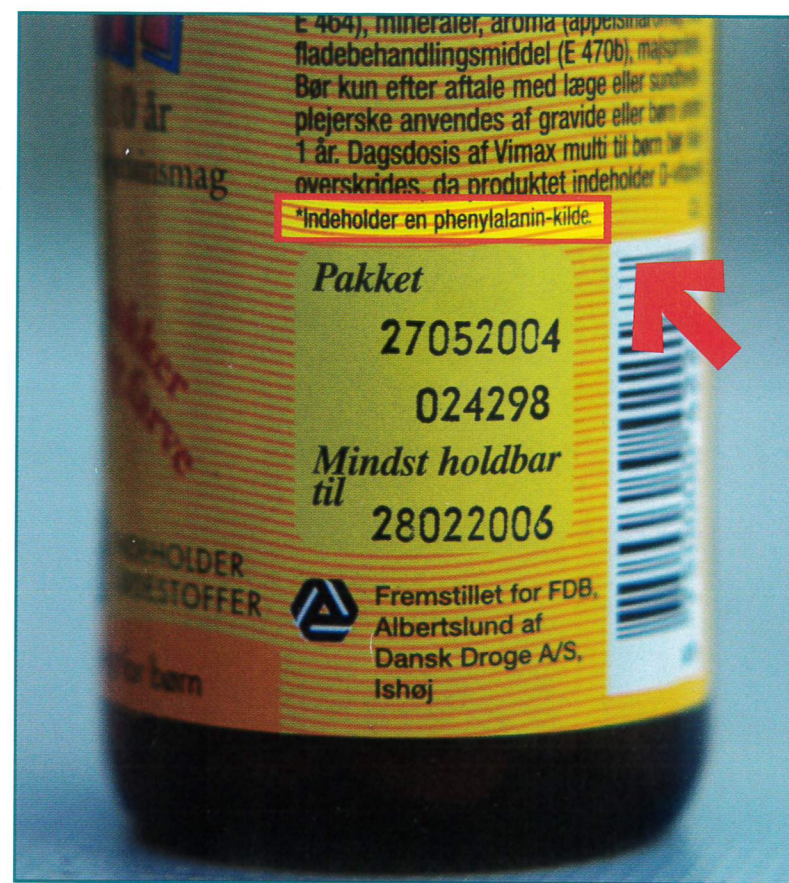
Andre monogene sygdomme arver man når blot det ene af de allele gener er defekt. Det gælder fx Huntingtons sygdom som medfører en gradvis nedbrydning af celler i nervesystemet. Man siger at sygdommen nedarves dominant. Genet for Huntingtons sygdom sidder på kromosom nr. 4.

På faktasiden **Genetiske grundbegreber** er begreberne recessiv og dominant forklaret sammen med en række andre begreber som er praktiske at anvende når man skal beskrive nedarvning af genetiske egenskaber eller sygdomme.

Faktasiden **Nedarvningsmønstre for autosomale egenskaber** viser hvordan man via stamtavler kan følge arvegangen af en genetisk egenskab eller sygdom, hvor genet for den er placeret på et autosom. Man kalder dem for **autosomale egenskaber** eller **autosomale sygdomme**.



Figur 147. Homologe kromosomer hos person med a. normale FAH gener og b. muterede FAH-gener.



Figur 148. Indholdsdeklaration på vitaminpilleglas.

Genetiske grundbegreber

Dominante og recessive egenskaber

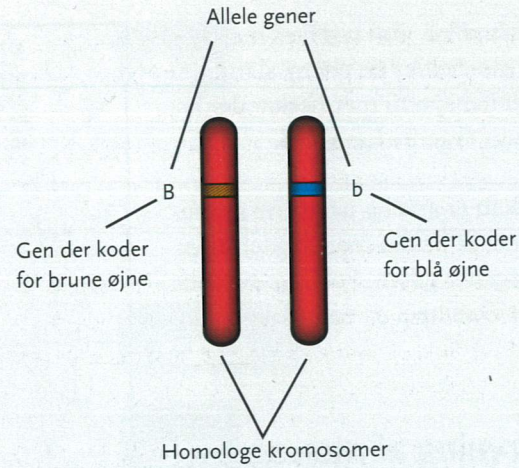
Hvis man betragter et par allele gener, er de ikke nødvendigvis ens selv om de koder for den samme type egenskab. Det er fx velkendt at hvis man betragter egenskaben øjenfarve hos mennesket, så findes der både et gen for brun øjenfarve og et for blå øjenfarve. Disse to gener er allele gener, og sidder på kromosom nr. 15, se figur 144. Genet for brun øjenfarve koder for evnen til at danne et brunt farvestof i øjets regnbuehinde (iris). Det blå gen er opstået ved en mutation, og det medfører en manglende evne til at danne det brune farvestof, se figur 149.

En person som har fået et gen for blå øjne fra den ene forælder og et gen for brune øjne fra den anden forælder, vil have brune øjne, da genet for brun øjenfarve sikrer at der bliver dannet det brune farvestof i regnbuehinden. Man siger da at brun øjenfarve er en **dominant** egenskab, mens blå øjenfarve er en **recessiv** egenskab. Recessiv betyder vigende.

Nedarvning af øjenfarve er dog mere kompliceret end som så. Som man også kan se af figur 144, findes der et gen for grøn øjenfarve. Det sidder på kromosom nr. 19, og det dominerer over et andet gen der også giver blå øjne. Som bekendt findes der en stor variation i øjenfarve blandt mennesker lige fra næsten sorte, til nøddebrune, grønne, og forskellige nuancer af blå. Det skyldes at mange gener påvirker farven. De gener der har betydning for hud- og hårfarve påvirker fx til en vis grad generne for øjenfarve. Så når vi for nemheds skyld siger at brun dominerer over blå, er det kun en del af forklaringen på de øjenfarver der kan fremkomme.



Figur 149. Blå og brune øjne.



Figur 150. Et par homologe kromosomer med de allele gener B og b indtegnet. B står for brun øjenfarve der er en dominant egenskab. b står for blå øjenfarve der er en recessiv egenskab.

Som vi har set, kan mutationer også føre til at der opstår sygdomsgener, som enten kan nedarves som recessive eller dominante egenskaber. Ofte betegner man gener med et bogstav. Fx kan man kalde genet for brun øjenfarve for B, og genet for blå øjenfarve for b. Ved at betegne generne med henholdsvis et stort eller et lille bogstav, angiver man samtidig hvilket gen der koder for den dominante egenskab, og hvilket gen der koder for den recessive egenskab, se figur 150.

Genotype og fænotype

Den sammensætning af gener et individ har med hensyn til en egenskab, kalder man for individets **genotype**. Fx har personen med de homologe kromosomer i figur 150 genotypen Bb med hensyn til egenskaben øjenfarve.

Personen har brune øjne. Det er personens **fænotype**. Fænotypen er således det faktiske udtryk af generne for en egenskab.

Figur 151 viser sammenhængen mellem genotype og fænotype for egenskaben øjenfarve.

Homozygot og heterozygot

Et individ der har en genotype hvor de allele gener er ens, kalder man en **homozygot** med hensyn til egenskaben, fx BB eller bb. Et individ der har en genotype hvor de allele gener er forskellige, fx Bb, kalder man en **heterozygot**.

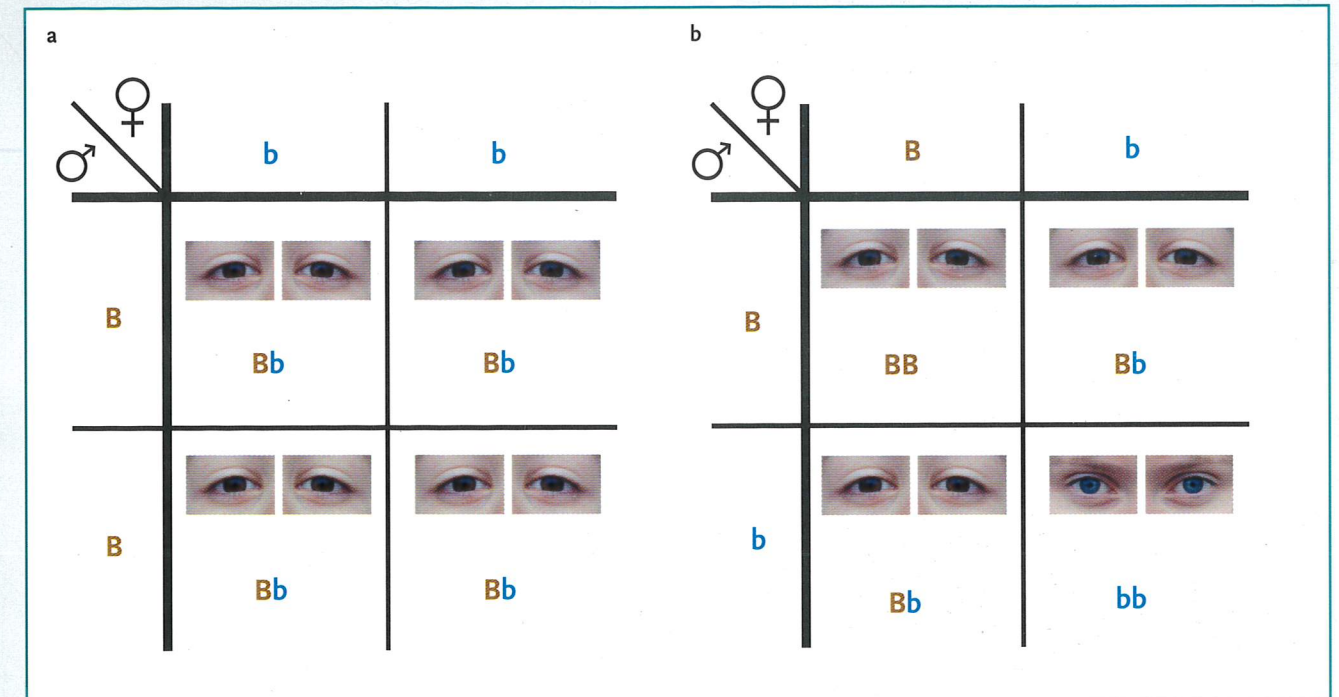
Genotypen	Fænotypen
BB eller Bb	Brune øjne
bb	Blå øjne

Figur 151. Egenskaben øjenfarve der bestemmes af generne brun (B) og blå (b).

Krydsningsskema

Man kan beregne sandsynligheden for at få et barn med en bestemt genetisk egenskab, hvis man kender forældrenes genetiske egenskab. En nem måde at overskue beregningen på er ved at opstille et såkaldt **krydsningsskema**. I skemaet opskrives de kombinationer af forældrenes kønsceller som er mulige, se figur 152.

Som man kan se af figuren, er sandsynligheden for at få et barn med brune øjne (Bb) 100 %, hvis forældrene har de genotyper som er vist i figur 152a. Derimod er sandsynligheden for at få et barn med brune øjne kun 75 % (BB eller Bb), hvis begge forældrene er heterozygoter med hensyn til egenskaben, figur 152b. Til gengæld har disse forældre også en sandsynlighed på 25 % for at få et barn med blå øjne (bb).



Figur 152. Nedarvning af egenskaben øjenfarve. a. Krydsningsskema mellem BB og bb. b. Krydsningsskema mellem Bb og Bb.

Nedarvningsmønstre for autosomale egenskaber

For at klarlægge arvegangen af en genetisk sygdom laver man familieundersøgelser hvor så mange individer som muligt undersøges for tilstedeværelse eller fravær af den pågældende sygdom. Hvis det er muligt, undersøger man ved gentests hvilke allele gener individerne har, se side 113. På det grundlag opstiller man en stamtavle der viser arvegangen.

På stamtavler er kvinder vist som cirkler, og mænd er vist som firkanter. En vandret linje forbinder dem som danner par, og lodrette linjer forbinder parret til de børn de får. Individer som har sygdommen er farvet gule. Raske individer er farvet grønne.

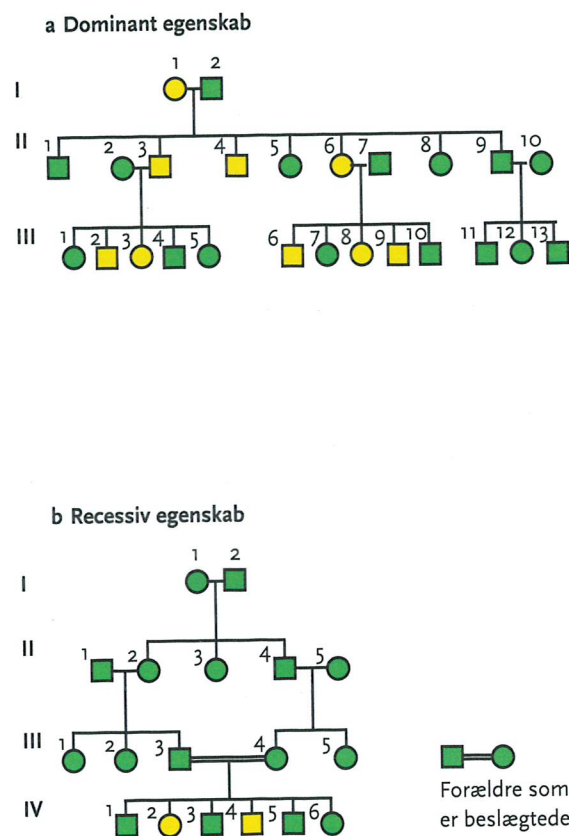
Figur 153a viser eksempel på arvegangen for en autosomal dominant sygdom, fx Huntingtons sygdom, og figur 153b viser eksempel på arvegangen for en autosomal recessiv sygdom, fx Föllings sygdom. ?

For den autosomalt dominant nedarvede sygdom gælder at

- ca. halvdelen af en syg persons børn har arvet sygdommen (fordi personen som regel er heterozygot)
- begge køn arver sygdommen lige hyppigt
- en syg person har en syg far og/eller mor

For den autosomalt recessivt nedarvede sygdom gælder at

- en syg persons forældre er fænotypisk normale, men heterozygote og dermed bærere af et sygdoms-gen
- ca. 1/4 af børnene i en søskendeflok har sygdommen
- begge køn arver sygdommen lige hyppigt
- en syg persons forældre er relativt ofte beslægtede, fx fætre og kusiner ?



Figur 153. Stamtavler for autosomale sygdomme.

Nedarvningsmønstre for kønsbundne egenskaber

Nedarvningsmønstret for recessive eller dominante kønsbundne egenskaber er anderledes end mønstret for tilsvarende autosomale egenskaber.

Figur 154a viser eksempel på arvegangen for en kønsbunden dominant sygdom, fx hudsygdommen Incontinentia pigmenti og figur 154b viser eksempel på arvegangen for en kønsbunden recessiv sygdom, fx blødersygdom (Hæmofili). Begge sygdomme skyldes sygdomsgener på X-kromosomet. ?

For at forudsige nedarvningen af den kønsbundne dominante sygdom må man skelne mellem om den syge forælder er en mand eller en kvinde.

For en syg kvinde gælder det samme som hvis sygdommen var autosomalt dominant bundet, nemlig at

- ca. halvdelen af hendes børn har arvet sygdommen (fordi hun som regel er heterozygot)
- begge køn arver sygdommen lige hyppigt (men den kan være dødelig for hendes syge drengebørn)

For en syg mand gælder at

- alle hans døtre arver sygdommen
- ingen af hans sønner arver sygdommen

Nedarvning af en kønsbunden recessiv sygdom, sker som regel ved at en kvinde, der er heterozygotisk med hensyn til egenskaben og dermed raske, får børn med en mand som kun i sjældne tilfælde er syg.

For en heterozygot kvinde der får børn med en mand der er raske gælder at

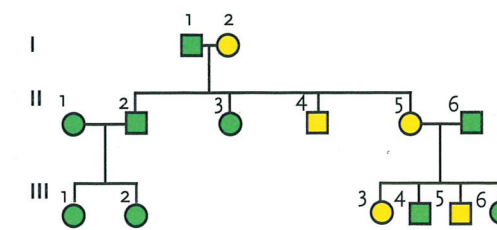
- ca. halvdelen af deres sønner arver sygdommen
- ca. halvdelen af deres døtre arver et sygdoms-gen, men er raske (heterozygoter)

For en heterozygot kvinde, der får børn med en syg mand gælder at

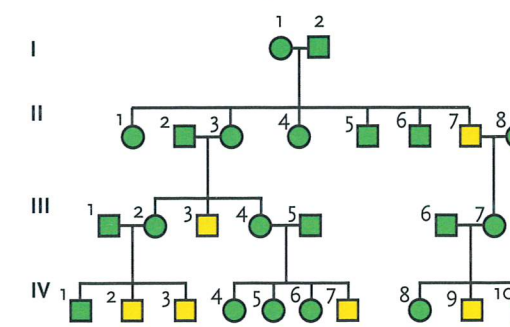
- ca. halvdelen af deres døtre er syge
- den anden halvdel af døtrene arver et sygdoms-gen fra faren, men er raske (heterozygoter)
- ca. halvdelen af deres sønner er syge
- den anden halvdel af deres sønner er raske

?

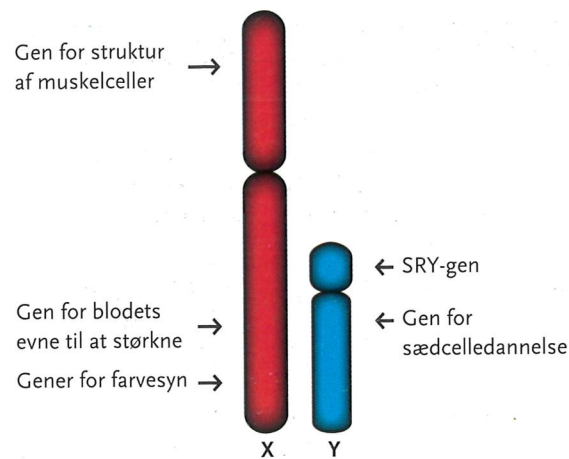
a Kønsbunden dominant egenskab



b Kønsbunden recessiv egenskab



Figur 154. Stamtavler for kønsbundne sygdomme.



110 Figur 155. X- og Y-kromosom med placering af nogle få gener.

Kønsbundne egenskaber

Som nævnt er hovedparten af X- og Y-kromosomets gener forskellige. De egenskaber som disse ikke-allele gener koder for, kalder man for **kønsbundne egenskaber**.

Som man kan se af figur 145, side 103, er Y-kromosomet et meget lille kromosom, og det indeholder relativt få gener. Af disse har ét gen, SRY-genet, en ganske afgørende betydning for personen. Det er nemlig tilstedeværelsen af det gen der afgør at personen er hankøn. Genet sørger i den tidlige fosterudvikling for at udviklingen sker i hanlig retning.

Bortset fra SRY-genet og nogle få andre gener har de fleste af de kønsbundne egenskaber ikke nogen indflydelse på kønsudvikling eller kønsmodning. Der er dog på Y-kromosomet gener der har indflydelse på mandens fertilitet.

På X-kromosomet er der fx gener der har betydning for evnen til at se farver, blodets evne til at størkne og strukturen af muskelceller. Disse egenskaber har betydning for begge køn, se figur 155.

På Y-kromosomet har man fundet ca. 150 gener, mens man på X-kromosomet indtil videre har fundet 900 gener.

Kønsbundne sygdomme

Genetiske sygdomme der er knyttet til gener på kønskromosomerne, kalder man for **kønsbundne sygdomme**. Da Y-kromosomet som nævnt kun indeholder få gener, er de fleste kønsbundne sygdomme knyttet til X-kromosomet.

De fleste kendte X-bundne sygdomme hos mennesket nedarves recessivt. Kvinder skal således have arvet et sygdomsgen fra begge forældre for at blive syge. Da mænd kun har et X-kromosom, er det uden betydning for dem om sygdomsgenet har en recessiv eller en dominant arvegang. Hvis de har arvet et X-kromosom med et sygdomsgen, vil de i alle tilfælde blive syge. Det samme gælder for Y-bundne sygdomsgener. Mænd har derfor en større risiko end kvinder for at arve kønsbundne sygdomme.

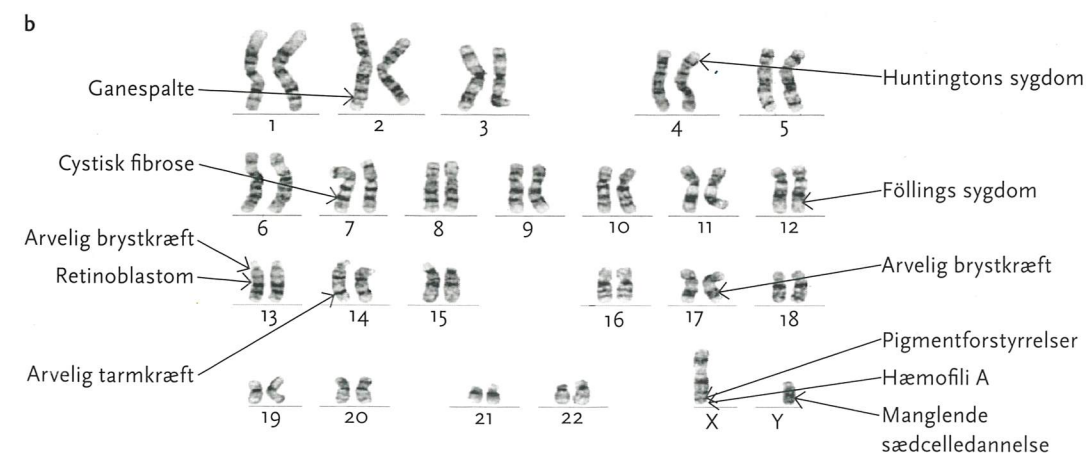
Faktasiden **Nedarvningsmønstre for kønsbundne egenskaber** viser nedarvningsmønstre for kønsbundne egenskaber og sygdomme.

Sygdomsgener

Som vi har set i det foregående, kan et sygdomsgen nedarves dominant eller recessivt, og det kan evt. være kønsbundet. Figur 156a viser en oversigt over monogene sygdomme med en velkendt arvegang, og figur 156b viser deres placering på kromosomerne.

Flere af disse sygdomsgener er allele gener til nogle af de almindelige egenskaber som er anført på kromosomerne på figur 155, idet de er fremkommet ved mutationer i disse gener.

Sygdom	Arvegang	Symptomer
Ganespalte	Autosomt dominant gen på kromosom nr. 2	Spise- og taleproblemer
Huntingtons sygdom	Autosomt dominant gen på kromosom nr. 4	Gradvis nedbrydning af celler i nervesystemet der medfører tiltagende demens i voksenalderen
Cystisk fibrose	Autosomt recessivt gen på kromosom nr. 7	Sej slim i lunger og bugspytkirtel. Det medfører åndedrætsproblemer, salt sved og fedt i afføring
Föllings sygdom (PKU)	Autosomt recessivt gen på kromosom nr. 12	Ophobning af fenylalanin. Fører i ubehandlet form til mental retardering
Retinoblastom	Autosomt dominant gen på kromosom nr. 13	Kræft i øjet, tendens til knoglekræft
Arvelig bryst- og æggestokskræft	Autosomt dominant gen på kromosom nr. 13 og 17	Knuder i brystet, væggtab, mavesmerter, knoglebrud
Arvelig tyk- og endetarmskræft	Autosomt dominant gen på kromosom nr. 14	Afføringsproblemer, væggtab, almen svækkelse
Hæmofili (blødersygdom)	X-bundet recessivt gen	Blødninger på grund af blodets nedsatte evne til koagulation (størkning)
Incontinentia pigmenti	X-bundet dominant gen	Pigmentforstyrrelser i huden, misdannelse af øjne, hjerte m.m., dødelig for drenge i fostertilværelsen
Azoospermi	Y-bundet gen	Manglende sædcelledannelse, sterilitet



Figur 156. a. Tabel over monogene sygdomme. b. Kromosomkort med angivelse af sygdomsgenernes placering.