

Chromosomal Basis of Heredity

Det menneskelige genom indeholder store mængder af **deoxyribonucleotider** 3.200.000.000 (**DNA**) der indeholder alt den genetisk information der er nødvendig for udvikling, vækst og reproduktion. Det indeholder ca. 30.000 **gener** = single kopi DNA, og ikke repetative DNA. Generne er opbygget af en enkel lineær DNA-dobbelthelix, der er pakket til **kromosomer** i kernen i hver celle. I hver celle genom er pakket som **kromatin** (DNA og kromosomal proteiner = histonerne (5 typer = H1, H2A, H2B, H3, H4, pakket som perler i snor). Der er 22 par **somatiske celler** og 1 par **kønskromosomer**. Dvs. der er 46 kromosomer. Der er **XX** i hunkøn og **XY** i hankøn.

2 kopier af H2A, H2B, H3 og H4 danner tilsammen en **histonoktamer**, som et segment af DNA-dobbelthelixa på 146 bp vikles omkring ligesom et tråd om en spole. Det svarer til at dobbelthelixa er viklet lige under 2 gange rundt om oktameren og fortsætter i et kort linker-segment på ca. 50 bp til næste histonoktamer. Det enkelte kompleks bestående af histonoktamer og DNA kaldes et nukleosom. H1 synes at binde til DNA fra kanten af hvert nukleosom og trækker dem sammen til 30-nm-diameter, kaldet **solenoid**. Påsætningen af **acetyl-grupper** på lysin-enheder tæt på den N-terminale ende af histonerne har mindre affinitet over for DNA og medfører en åben struktur, der er bedre egnet til transskription mens de-acetylering hæmmer denne ekspression.

Tidligt i embryogenesen hos kvinder sker der i somatiske celler normalt en permanent og tilfældig inaktivering af det ene X-kromosom som følge af en **hypermetylering**.

Den genetiske information ligger lagret på en digital måde i DNA'et, som er opbygget af kulhydratet **deoxyribose, fosfat og 4 baser (nitrogenholdig)**. De 4 baser kaldes **adenin, guanin, cytosin og thymin**, og det er rækkefølgen af disse som definerer den genetiske information. Organismer er forskellige fra hinanden som følge af rækkefølgen.

Hver DNA-streng består af en kæde af alternerende deoxyribose og fosfat med en base bundet til hver deoxyriboseenhed. De to kæder holdes sammen af **hydrogen-bindinger** mellem baserne, hvor A i den ene kæde parres med T i den anden, og G tilsvarende med C. Der bemærkes at der er 3 hydrogen-bindinger mellem G og C og kun 2 mellem A og T. Dette betyder at jo højere indholdet af GC-par er i et DNA-segment, desto mere energi skal der til for at bryde hydrogen-bindinger og adskille de 2 DNA-strengene i det pågældende område.

Nukleotiderne under syntesen af DNA-strengen bindes sammen af **esterbindingen** mellem den frie OH-gruppe i det sidst indbyggede nukleotid og fosfatgruppen i det nye. Den fri OH-gruppe sidder på det C-atom i deoxyribosen der betegnes med **3'** og defineres **5'**-enden af den fri fosfatgruppe på deoxyribosens 5'-C-atom.

Cytosin og thymin tilhører **pyrimidgruppen** af baser, der er opbygget af en 6-kantet pyrimidinring, mens guanin og adenin tilhører **puringruppen**, som har en 5-kantet ring koblet til den 6-kantet.

I **RNA** erstatter **Uracil U** med pyrimidin **T**.

Cellecyklussen er delt i 4 faser og **mitosen** er den mindste og mest dramatiske fase af alle 4. Der er **G₁** (her sker en livlig syntese af RNA og protein samt de øvrige bestanddele hvorved cellen vokser), **S** (her foregår **DNA syntese** og danner **søsterkromotider** der er holdt sammen vha. **centromere** (et kromosom består af 2 kromatider sammenholdt af centromer), hvor der også sidder **kinochores** på centromere som bidrager med at hæfte til **mikrotubulier**, der stråler ud fra **centriolerne**. Enderne kaldes for **telomeres**, 5'-TTAGGG-3' hhv. 5'-CCCTAA-3'), **G₂** (her sker vækst, så cellen vokser, samtidigt en kontrol om at alt DNA er repliceret korrekt inden den er klar til M-fasen) og **M** (de to søsterkromosomer begynder at kondensere, bliver synlige og til sidst deler sig). G₁, S og G₂ tilsammen kaldes for **interfasen**. Interfasen tager ca. 16-22 timer hvor mitosen tager ca. 1-2 timer. Nogle celler som nerveceller og blodceller træder ud i **G₀**-fasen og aldrig vender tilbage til G₁-fasen, hvorimod leverceller hvis de beskadiges kan komme tilbage til G₁-fasen for at fortsætte cellecyklussen.

Mitosen består af 6 stadier. **Profase** starter mitose og er markeret ved at der sker kondensation af kromosomer og der sker duplikation af centrosomer med centriolerne, der bevæger hver sin retning af cellen hvorfra sker en formation af mitotisk spindler, der interaktioner med hinanden og danner interpoler mikrotubulier. **Metaprefase** opstår når kernemembranen brydes ned, og mitotisk spindler sætter sig på kinochores, der under sent profase og før metaprefase havde sat sig på hver side af kromosomernes centromere. **Metafase** når kromosomer arrangerer sig i midten i ækvator og er mest kondenserede og danner metafase plate. I **anafase A** og **B** går kromosomerne fra hinanden ved centromere og danner datterkromosomer der bevæger sig modsat retning. I **telofase** begynder kromosomerne at decondensere sig, kernemembranen begynder at forme sig med kromosomerne inden i og går i interfasen (transskriptiv aktiv). Cellecyklussen slutter med **cytokinese**, hvor cytoplasmaet fordeler sig i de to datterceller, som begynder allerede i anafasen.

Man analyserer altid kromosomerne i metafase-stadiet, da de er synlige under mikroskopet. Der er den helt ned til 1/10.000 af sin fulde størrelse. **Centromere deler kromosomen i to kromatider**. Det korte arm kaldes for **p-arm** og det lange arm for **q-arm**. Hver kromosom indeholder mønster af mørk og lys bånd (**G-bånd**, **G = Giemsa farvning**). **Karyotype** referer til det standard kromosomsæt af individet.

Meiose er den type celledeling hvor **diploid** celler giver ophav til **haploid** celler. Den indeholder en runde af DNA syntese efterfulgt af 2 delinger. Det drejer sig primær om **spermatozytter** og **oocytter**. Meiose I er vigtigt da her sker **chiasma**, **rekombinationen**, hvor de udveksler DNA segmenter. Hvis der sker fejl i rekombinationen i meiose I, kan det føre til forkert delingen, og lede til **kromosom abnormalitet**. Profasen er delt i 5 faser: **leptotene**, hvor to kromatider er kondenseret. **Zygotene**, hvor de 2 kromatider danner par, **synapsis**. Man har en ide om at kromosomerne er holdt sammen ved hjælp af en **synaptonemal kompleks**, som er essentiel for rekombinationen. **Pachytene** hvor der dannes bivalent og overkrydsningen kan ske. **Diplotene** hvor synaptonemal kompleks forsvinder og homologe kromosomer fra bivalent begynder at separere fra hinanden, mens centromere forbliver intakt. **Diakinensis** er hvor kromosomerne opnår maksimal kondenseringen. I **metafase I** forsvinder kernemembranen, der dannes mitotisk spindler, de parrede kromosomerne arrangerer sig i midten i ækvator med centromere mod modsat retningen. I

anafasen I sker der **disjunktion** hvor homologe kromosomer fra bivalent bevæger hver sin modsat retning (Hvis der sker fejl, kaldes det for **non-disjunction**). I **telofase I** går de haploid par af kromosomer hver deres ender. I **cytokinese** deler cellen sig i 2 par haploid datterceller. Der er 23 kromosomer med 46 kromatider. I **spermatogenese** deler cytoplasmaet sig ligeligt i cellerne, hvorimod i **oogenese** deler det uligt.

Cellecyklussen springer straks videre til **meiose II** uden S-fasen, hvor det ender med 4 uidentiske haploid datterceller med 23 kromosomer, hver med 1 kromatid. Uidentitet skyldes dels at de paternelle og maternelle homologer fra hvert kromosompar segregerer uafhængigt af hinanden til kønscellerne, dels at der sker overskydninger, dvs. reciprokke udvekslinger af kromatidsegmenter mellem homologerne.

De primordiale kønsceller kan genkendes i 4 uge i blommesækken, hvor efter de vandrer ned til gonaderne i 6 uge. Hos hunkøn starter meiose allerede i fosterstadiet og kan tage hele livet og færdiggøres først ved befrugtningen, hvorimod hos hankøn starter det først ved puberteten og tager 64 dage. Det befrugtede æg og sperm udvikler til **pronukleier**, hver omgivet af membranen. Når der sker fusion, gendannes diploid celler, **zygote**.

Både nær ved og fjernt fra et givet gen er der **ikke-transskriberede sekvenser** af væsentlig betydning for genets transskription. Det drejer sig om sekvenser der tjener som bindingsområder for specielle **transskriptionsfaktorer** – både fremmende og hæmmende, ellers transskription ikke er mulig. Umiddelbart opstrøms for genet er **promotorregionen**, bindingsområdet for transskriptionsenzymet **RNA-polymerase II**, med TATA og CAAT-bokse eller – for de såkaldte house-keeping genes, med særligt GC-rige sekvenser som f.eks. 5'-GGGCGG-3'. Andre transskriptionsregulerende sekvenser på DNA, **enhancer-** og **silencer-sekvenser** (bindingsområder for hhv. transskriptionsfremmende og transskriptionshæmmende proteiner), kan være beliggende mange tusind bp fra det gen hvis transskription de influerer.

Mitokondie-DNA nedarves udelukkende via ægcellen (matrokin arvegang) og Y-kromosom-specifikke gener dog alene videreføres af sædcellen (patrokin arvegang)

Der er ca. en dusin forskellige mtDNA og 100 til 1000 mtDNA i hver celle. MtDNA er på 16.569 bp, og indeholder 37 gener. Heraf koder 2 for ribosomalt RNA, 22 koder for tRNA og 13 er proteinkodende. De 13 polypeptider er alle engageret i den oxidative fosforylering og dermed i mitokondriernes livsvigtige syntese af ATP. Mitokondriegenomet er specielt ved at ingen af dets gener indeholder introner.