

Patterns of Single-Gene Inheritance

Mendels 1. lov: Hvis en mand er heterozygot, Aa, vil halvdelen af sædcellerne indeholde A, halvdelen a. Hvis en kvinde er heterozygot, vil halvdelen af ægcellerne ligeledes være A, halvdelen a. Ved befrugtningen bliver mulighederne AA, Aa, aa i forholdet 1:2:1. Dette illustrerer Mendels 1. lov, der siger at alle allele gener skilles ved gametdannelsen.

Mendels 2. lov: Betragter vi to kromosompar, hvoraf det ene par bærer Aa, og det andet Bb, vil følgende gameter kunne dannes: AB, Ab, aB og ab. Dette illustrerer Mendels 2. lov, som siger, at ikke-allele gener kombineres frit ved gametdannelsen. Koblede gener følger ikke denne lov.

Der er 3 kategorier for genetisk lidelse: enkelt gen, kromosomal og kompleks.

Det grundlæggende mønster for biologisk arv er formuleret i Mendelsk 1 lov, også kaldet **segregationsprincippet**. Den omhandler monogene egenskaber bestemt af gener på et enkelt locus. Som følge af den genetiske variations omfang vil der på et givet locus i en befolkning ofte forekomme flere sekvensforskellige udgaver af det pågældende gen. Sådanne ikke-identiske gener der tilhører samme locus, betegnes allele gener. Da autosomerne og hos hunkønnet forekommer de parvis som homologe kromosomer og derfor parvist indeholder de samme loci (for X og Y gælder dette kun de små såkaldte pseudo-autosomale regioner), kan en person også på et givet locus have enten to udgaver af samme allel eller to forskellige allele. Er der tale om samme allel, betegnes personen som homozygot på det locus og for den allel. Er de to allele forskellige betegnes vedkommende som heterozygot. Hvis der er tale om heterozygoti hvor de to allele begge er sygdomsgener, taler man i klinisk genetik om compound heterozygote. Hos hankønnet er kønskromosomerne X og Y ikke homologe. Man kan derfor hos hankønnet betegnes som hemizygot på et givet kønskromosomalt locus, og tilstanden benævnes hemizygoti.

I Mendels genetik skelnes mellem **dominante** og **recessive gener**. Det er på fænotypisk niveau man afgør om et gen er dominant eller recessivt. En allel defineres som dominant over for en anden, hvis den er bestemmende for fænotypen i heterozygot tilstand med den anden allel. Deraf følger at en recessiv allel kun kan være bestemmende for fænotypen når den er til stede homozygot eller hemizygot tilstand. For at kompensere for det Y kromosom, er det ene X kromosom i hun-køn inaktiveret. Den definerede recessive allel kan optræde som dominant i kombinationer med andre svagere alleler. Tilsvarende kan den først definerede dominante allel optræde recessivt i andre allelkombinationer og/eller hvis det gælder andre fænotyper. Hvis to alleler er bestemmende for hvert sit skelnelige træk i fænotypen, betegnes de for **codominante**.

Genet for hæmoglobinsygdommen seglcelleanæmi kan bruges til at illustrere hvordan egenskaberne dominans/recessivitet hhv. kodominans afhænger af hvilket fænotypisk niveau man betragter. Genet der ofte betegnes BS, er en allel til BA der koder for det normale voksenalbumin HbA's B-kæde, også kaldet for B-globin. Formlen for hæmoglobin er $\alpha_2\beta_2$. BS har en mutation der medfører at B-kæden syntetiseres med valin (mRNA-kodon GUG) i stedet for som normalt glutaminsyre (kodon GAG) på plads nr. 6 i den modne B-kæde. Er man homozygot for BS (genotype BSBS), får man den alvorlige sygdom seglcelleanæmi.

Heterozygoterne (genotype BABS) er raske og BS er således recessivt som sygdomsgen. Men BS er dominant mht. seglcelleform og kodominant på protein og DNA niveau, dvs. der er både normal og seglcelle hæmoglobin.

Hvis den tilgrundlæggende mutation i genet for et enzym er ødelæggende for syntesen af det pågældende protein (f.eks. tidlig nonsens (præmatur stop codoner) eller missense (frameshift-mutation)) eller dets funktion taler man om en nul-allel. Det er typisk et recessivt sygdomsgen. I tilfælde hvor en nul-allel optræder dominant som sygdomsgen, er niveauet af normalt fungerende genprodukt er utilstrækkeligt til at medføre fænotypen rask og forholdet betegnes haploinsufficiens.

Derimod hvis der er tale om mutation i genet for et strukturprotein som indgår i komplekser med andre proteinmolekyler, og mutationen ændrer proteinet, så vil mutationen være dominant som følge af hvad der betegnes som en dominant-negativ effekt.

Det er også vigtigt at skelne mellem mutationer der giver funktionstab (loss of function) og sådanne der medfører en øget og/eller anderledes funktion af genproduktet (gain of function).

Nedsat penetrans kan skyldes at det pågældende sygdomsgen funktionelt er recessivt selvom stamtræet er karakteristisk for autosomal dominant arv. Dette gælder f.eks. for en lang række arvelige betingede cancerformer.

Ved enhver sygdomstilstand er det et fast punkt i udredningen at udspørge patienten og/eller dennes pårørende om den aktuelle tilstand, **anamnesen**. For at kunne belyse en evt. genetisk baggrund må denne udredning udvides til at omfatte oplysninger om helbredsforhold hos patientens biologiske slægtninge, dvs. der må optages en familieanamnese. Det er desuden en afgørende element i afklaringen af hvilken arvegang den pågældende sygdom har, således som det kan fremgå af en stamtræsanalyse og dermed af diagnosen, hvis ikke den er afklaret inden, evt. suppleret med biokemiske analyser herunder mutationsdiagnostik. Ikke alle genetiske sygdomme er medfødt. Nogle udvikler sig senere i livet.

Locus heterogeneity handler om at der er flere forskellige loci der er årsag til den samme sygdom. Hvorimod allelic heterogeneity handler om at den samme locus kan indeholde flere forskellige muterede alleler, der er sygdomfremkaldende.

Karakteristisk for autosomal recessiv arvelighed er:

- 1) Fænotypisk rammer den mere end et medlem af familien f.eks. søskende til den ramte
- 2) Begge køn kan lige rammes, 25 % af børnene viser trækket
- 3) Forældre er bærere af mutante alleler uden at have symptomer
- 4) Forældre kan være beslægtede. Det er mest sandsynligt hvis lidelsen normalt er sjældent i befolkning
- 5) Risikoen ligger 1/4 hvis søskende til patienten.

Ved autosomal recessiv lidelse har man arvet den muterede allel fra hver forældre, da en rask allel kan kompensere for den syge og forhindre sygdommen til at udvikle sig. Så begge forældre skal være bærer for denne syge allel for at barnet kan udvikle sygdommen. Men chancen for at forældre giver den syge allel

videre er 50 %. Så barnet har chance for at blive syge er $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$. Den mest almindelig autosomal recessiv lidelse er **cystisk fibrose**, forårsaget af mutation i genet CFTR. Den kan også arves, selvom det kun er en forældre der er bærer. Forklaringen findes i fænomenet uniparental disomi, at det sygebarns kromosomer i det pågældende par stammer fra samme forældre.

Tay-Sachs lidelse er også almindelig recessiv lidelse. Den er en neurodegenerende lidelse, der udvikler sig når barnet er $\frac{1}{2}$ år. De bliver blinde, mentalt og fysisk retarderede. Der sker en mutation i genet hexoaminidase A (HEXA), der findes på kromosom 15.

Følling sygdom, segcelleanæmi og thalassæmi er også autosomal recessive lidelser.

Fitness er omvendt proportional med lidelse. Hvis den er lav, betyder det, at der er opstået en ny mutation. Hvis den er høj, har man bare arvet lidelsen, uden at der er mutation. Man kan ikke arve mutationer.

Ved autosomal dominant lidelsen kan lidelse komme til udtryk på forskellige Marfan syndrom, hvor en abnormalitet i det fibrøse bindevæv medfører abnormalitet i øjets linse, knogle, hjerteklapper og de store kar.

- 1) Penetrance er sandsynlighed for om genet vil overhovedet komme til udtryk. Hvis der er intet udtrykt, kaldes det for nedsat penetrance. Dvs. penetrance er all-or-no koncept.
- 2) Expressivitet er forskellige former for fænotyper, der kommer til udtryk. Hvis der er forskellige fænotyper, kaldes det for varierende expressivitet.
- 3) Pleiotropy, hvor et enkelt gen producerer diverse fænotypiske effekter, alt afhængige af hvilket organ er involveret. Selve genet har kun en funktion: syntese af polypeptidkæder eller RNA molekyler, hvorefter der er forskellige konsekvenser for kroppen.

Sygdommen kan også opstå, selvom begge forældre er raske. Stamtræet vil i sådanne tilfælde være en karakteristisk for en recessiv sygdom. Dette kan skyldes forskellige forhold der kan samles i de to hovedkategorier nymutation og som nævnt penetrans.

Karakteristisk for autosomal dominant lidelse er:

- 1) Fænotype vil komme til udtryk i hver generation, hvert barn med ene af forældre med lidelse
- 2) Hvert barn har 50 % chance for at arve lidelsen
- 3) Fænotypisk normale forældre giver ikke fænotype videre til deres børn
- 4) Begge køn kan rammes og være bærer.
- 5) Hvis der er lav fitness, vil udvikling af nye mutationer være store.

Neurofibromatosis er en autosomal dominant lidelse der rammer nervesystemet. Typiske symptomer er cafe-au-lait pletter på kroppen. En anden sygdom er split-hand deformity. Denne malformation opstår i 6 eller 7 uge i fosterudvikling, hvor hænder og fødder udvikles.

Klinisk skelner man mellem homozygot og heterozygot dominant lidelser, da homozygot lidelse er meget mere alvorlige end heterozygot. F.eks. achondroplasia er en skelet lidelse med dværg vækst og stort hoved, de har normal intelligens og deres ægteskaber er ikke ualmindelige.

Huntingtons Chorea og myotonica dystrofia er også autosomale dominante lidelser.

Lyon hypothesis går ud på at en af X hos hun-køn inaktiveres lige efter den tidlige embryoniske udvikling efter befrugtningen. Den X er således heterokromatin, inaktiv og er i interfase i cellerne som Barr body. Det kan være X fra far eller mor, og når den engang er inaktiveret, forbliver den der. Der er 3 konsekvenser for denne aktivering:

- Dosage compensation er at X bliver ikke transskriberet.
- Escape from X inaktivering hvor i nogle somatiske celler vil i den korte arm og noget af den lange arm på den inaktiverede X flygte fra inaktiveringen, og fortsætte med at transskriberes, dvs. begge X er aktive.
- Manifesting heterozygote er hvor den mutante allel sidder på den aktive X og den normale på den inaktive. Lidelser kan være blindhed, hæmofili A og B, Duchenne muskulær dystrofi og andre X-linked øjenlidelser.

Man kan sige at kvinder er mosaik for deres ene X-kromosom.

Karakteristisk for X-linked recessiv arvelighed er:

- 1) Forekomst er meget højere hos mænd end kvinder
- 2) Heterozygote kvinder er tit upåvirket, men kan vise forskellige tegn afhængigt af mønster af manifesterende heterozygoter: X inaktivering,
- 3) En far med defekt gen vil give genet videre til døtre, der bliver bærer. Deres søn har 50% chance for at få genet
- 4) Genet gives aldrig videre direkte fra far til sønnerne, med mindre det er Y-kromosom eller autosom
- 5) Hvis det er isoleret område, kan der forekomme nye mutationer, dvs. lav fitness.

Hæmofili, Duchenne muskel dystrofi og farveblindhed er X-linked recessive lidelser.

Karakteristisk for X-linked Dominant arvelighed er:

- 1) Påvirkede mænd med normale kvinder har ingen påvirkede sønner og ingen normale døtre
- 2) Begge køn har 50 % chance for at arve genet fra moderen der er bærer
- 3) For sjældne fænotyper er kvinder dobbelt så meget påvirkede end mænd, men de har det i mildere grad.
- 4) Hvis en datter er normal eller en søn er syg, arvegangen er autosomal, ikke X-bundet.
- 5) Sjældne X-bundet er dobbelt så hyppige hos kvinder som hos mænd. Dog er sygdommen mildere hos kvinder, da de altid er heterozygoter, hvor mænd er hemizygoter.

D-vitamin resistent rickets og Rett's sygdom er X-linked dominante lidelser.

Der foregår mange vigtige stofskifteprocesser i **mitokondrierne**. Mange af dem har med energistofskiftet at gøre med den oxidative fosforylering. Hovedsubstratet for den oxidative fosforylering er NADH, reduceret nikotinamid-adenin-dinukleotid, der dannes i de to store mitokondrielle oxidationsprocesser, trikarboxylsyrecyklus og fedtsyrernes beta-oxidationscyklus. Patogene mtDNA-deletioner er enten

enkeltstående, sporadiske, ikke hereditære deletioner, autosomt dominant eller recessivt betingede, multiple deletioner. De autosomt betingede deletioner er sekundære til mutation i nukleære gener der koder for f.eks. den mitokondrielle DNA-polymerase.