

1. En pose indeholder 2 hvide og 2 sorte kugler. En anden pose indeholder 2 hvide og 4 sorte.
 - A. Hvis én kugle udtages af hver pose, hvad er da sandsynligheden for at de 2 kugler vil være af samme farve?
 - B. Hvis én af poserne udtages tilfældigt, og én kugle tages op af den, hvad er da sandsynligheden for at det bliver en hvid kugle?
2. Hvis vi antager at hyppigheden af drengefødsel = hyppigheden af pigefødsel = $\frac{1}{2}$, hvad bliver da i en familie med 6 børn
 - A. Sandsynligheden for at alle 6 børn bliver af samme køn?
 - B. Sandsynligheden for at de 4 ældste bliver drenge og de to yngste piger?
3. Mængden af thymin i humant DNA udgør 31,5% af baserne.

A. Med hvor mange % er henholdsvis adenin, cytosin og guanin repræsenteret?

Et stykke af den transskriberede DNA-sekvens i midten af et strukturgen ser ud på følgende måde:

3' GGATCGCGGATCAG 5'

Denne sekvens kan kun læses på én måde hvis den skal kode for en del af et længere polypeptid.

B. Hvilke 4 aminosyrer inkorporeres da svarende til denne sekvens?

4. I en del af et DNA-molekyle ser den DNA-streng som transskriberes ud som følger:

5' TTTAATCAATTGGGGG 3'

A. Hvorledes er den tilsvarende del af det pågældende mRNA?
Angiv såvel basesekvens som orientering.

B. Hvilken sekvens på 5 aminosyrer kodes der med sikkerhed for af denne del af mRNA?

5. Et mRNA-molekyle indeholder følgende basesammensætning: 21% A; 33% U; 28% G og 18% C.

A. Idet der ses bort fra forekomsten af introns, hvad er da den procentvise basesammensætning i:

- a. den transskriberede DNA-streng?
- b. den ikke-transskriberede DNA-streng?

B. Et tRNA-molekyle som binder aminosyren arginin har anti-codon 5'UCG 3'.
Et tRNA-molekyle som binder valin har anti-codon 5' GAC 3'.

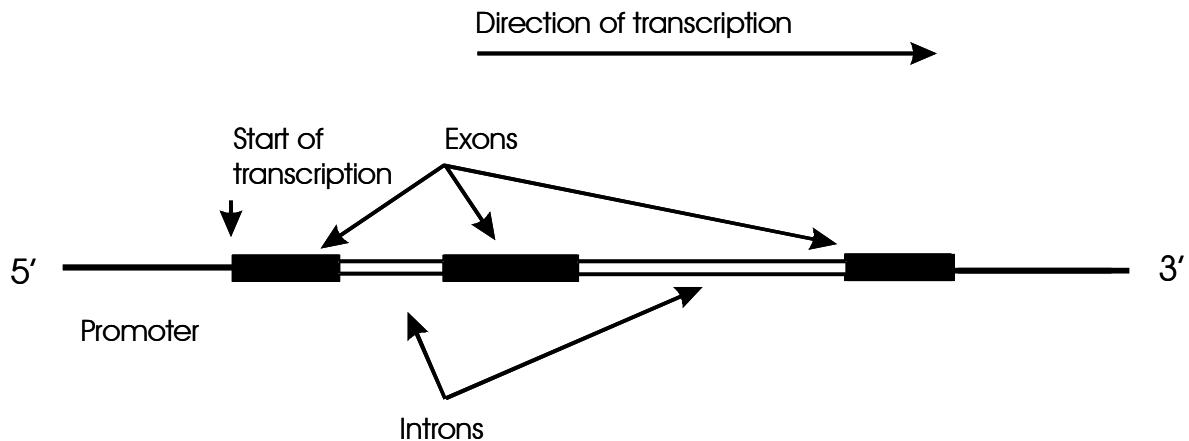
Angiv med retningsangivelse basesekvensen som koder for dipeptidet arginin-valin i:

a: mRNA

b: det dobbeltstrengede DNA-molekyle.

- C. Kromosom 11 indeholder det såkaldte β -globin gencluster som strækker sig over 50.000 basepar. Dette cluster indeholder udelukkende de 5 gener som koder for polypeptid produkter β , $A\beta$, $G\beta$, δ og ϵ og som er kæder i hæmoglobin-molekylerne. Hver af disse kæder er 146 aminosyrer lange.

Hvor stor en del (i procent) af det 50.000 basepar store β -globin gencluster koder for de aminosyrer der indgår i de 5 polypeptider?



- D. Figuren viser en simplificeret struktur af β -globin genet.
- Flere steder i den viste transkriptionsenhed vil en enkelt ændring i DNA-sekvensen (substitution/deletion/addition) kunne resultere i ophør af syntese af fuld længde polypeptidprodukt. Nævn to sådanne steder og beskriv hvorfor mutationen vil få den nævnte effekt.
 - Angiv i den viste transkriptionsenhed to typer ændringer i DNA-sekvensen som normalt ikke påvirker syntesen af det normale polypeptid.
6. Hr. og fru Petersen, der venter deres første barn, henvender sig til genetisk rådgivning da der i deres familie forekommer en meget sjælden, alvorlig, arvelig sygdom. Sygdommen vides at forekomme i 3 former.

Disse nedarves henholdsvis:

- autosomt dominant.
- autosomt recessivt.
- X-bundet recessivt.

Alle med fuld penetrans.

Fru Petersen har fire søskende:

- en søster der selv har børn, heraf to syge drenge og en rask pige.
- en bror der er syg.
- en søster der har en rask datter og en rask søn.
- en søster der har en rask og en syg søn.

Sygdommen findes ikke i hr. Petersens familie.

- Tegn stamtavlen.
- Hvilken arvegang er den mest rimelig til forklaring af stamtavlen? Begrund svaret.

- C. Fru Petersen spørger om risikoen for at hun er bærer af sygdomsgenet? Beregn denne risiko ud fra de givne oplysninger.
- D. Senere oplyses det at fru Petersen har født en rask dreng i et tidligere ægteskab. Beregn nu sandsynligheden for at fru Petersen er bærer under hensyntagen til denne oplysning.
7. Der foretages en krydsning mellem to individer af typen:

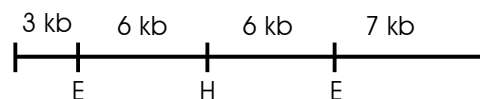
$$Aa \ Bb \ Cc \times \ Aa \ Bb \ Cc$$

hvor A, B, C er dominante og a, b, c er de tilsvarende recessive alleler i tre ukoblede loci der sidder på hvert sit kromosom.

- A. Hvor mange forskellige gameter kan disse individer danne?
- B. Hvor mange forskellige genotyper vil der kunne optræde blandt afkommet?
- C. Hvad er sandsynligheden for at et afkomsindivid får genotypen $Aa \ Bb \ Cc$?
- D. Hvad er sandsynligheden for at et afkomsindivid får fænotypen \overline{AbC} ?
- E. Hvilken brøkdelen af de afkomsindivider der har fænotypen \overline{AbC} vil have genotypen $AA \ bb \ CC$?
8. Ved en Restriktions-Fragment-Længde-Polymorfi (RFLP) forstås en normal variation (ofte basesubstitution) i DNA-sekvensen der forekommer i befolkningen med en vis hyppighed.

Hvilke(t) af følgende udsagn er rigtigt(e)? Begrund dine svar.

- A. RFLP'er forekommer både inden for og uden for gener (intra- og ekstragenisk), men det er kun de intra-geniske RFLP'er der er relevante i genetisk rådgivning.
- B. Ved en RFLP-analyse er det vigtigt at undersøge det relevante væv. Fx foretages RFLP-undersøgelse i en biopsi fra tværstribet muskulatur ved udredning af familier med Duchennes muskeldystrofi.
- C. Ved analyse af RFLP'er lokaliseret på X-kromosomet vil man hos kvinder kun opnå viden om det ene kromosom, idet det andet er inaktiveret (lyonisering).
9. I et 22 kb DNA-fragment forekommer følgende restriktion sites:



Idet E = EcoRI site og H = HindIII site, hvilke fragmentstørrelser vil da kunne separeres i en gel efter elektroforese hvis dette DNA er kløvet med (a) EcoRI alene, (b) HindIII alene eller (c) begge disse enzymer?

10. En forsker kløver en DNA-prøve med enten EcoRI alene, BamHI alene eller med begge restriktionsenzymer. Efter elektroforese af de tre DNA-prøver finder hun følgende fragmentstørrelser:
- EcoRI: 3 fragmenter med længderne 3, 5 og 14 kb.
- BamHI: 2 fragmenter med længderne 7 og 15 kb.
- EcoRI+BamHI: 4 fragmenter med længderne 1, 2, 5 og 14 kb.

Tegn restriktionskortet for DNA-prøven (dvs. indikér på et DNA-segment hvor restriktion sites forekommer)

11. En kultur af humane fibroblaster der alle delte sig samtidigt, blev dyrket så længe i et næringssubstrat der indeholdt radioaktivt thymidin at alt DNA'et var radioaktivt. Cellerne blev derefter overført til et dyrkningsmedium i hvilket det radioaktive thymidin nu var erstattet af ikke-radioaktivt thymidin. Idet nedenstående skematisk tegning viser et radioaktivt mærket metafasekromosom, angiv da ved lignende skitser (brug farvelægning) hvilke typer af mærkede/ikke-mærkede metafasekromosomer der forekommer under henholdsvis første, anden og tredje celledeling og skift til ikke-radioaktivt medium.



(Det forudsættes at medieskiftet er sket før DNA-syntesen til første deling er påbegyndt, samt at der ikke forekommer somatisk overkrydsning).

12. Replikation af et gen studeres i celler som i laboratoriet kan dyrkes i tilstedeværelse af radioaktivt (T^*). Under DNA-replikation indbygges det radioaktivmærkede thymidin i stedet for naturligt forekommende thymidin. Hvis begge strenge indeholder T^* , er DNA'et tungere end det normale DNA. DNA hvis ene streng indeholder T^* , er af intermediær tyngde. 14 timer efter tilsætning af T^* isoleres der DNA-fragmenter som indeholder det pågældende gen. 8% af de pågældende DNA-fragmenter er lette, og 2% er tunge. De resterende fragmenter er af intermediær tyngde.

Inden for 14 timer kan et DNA-fragment maksimalt have gennemgået 2 replikationer.

- A. Hvor mange % af de analyserede fragmenter har gennemgået mindst en replikation?
 B. Hvor mange % af de analyserede fragmenter har gennemgået to replikationer?

Ved en cytogenetisk undersøgelse er det muligt at påvise om et kromatid i metafasen er radioaktivt mærket.

- C. Hvor mange % af metafasekromosomerne (i de celler som er i deling efter de 14 timer) er radioaktive i det ene, men ikke i det andet kromatid?

13. En organisme indeholder 3 kromosompar per celle. Det totale DNA-indhold i G_1 -fasen i en celle fra et individ af denne type kaldes $2x$.

Hvad er DNA-indholdet da i:

- A. en celle i G₂-fasen?
- B. en celle umiddelbart efter meiosens telofase I?
- C. en celle umiddelbart efter meiosens telofase II?
- D. en cellekerne under kondenseringen af DNA i en mitose?
- E. en søsterkromatid-streng (under forudsætning af at alle kromosomer er lige store)?

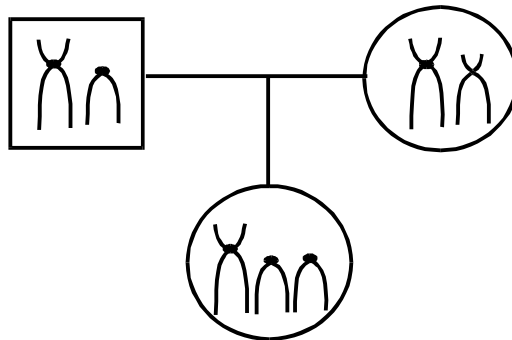
14. Diskuter effekten på proteinniveau af følgende mutationer:

- A. Missense mutation.
- B. Nonsense mutation.
- C. 2 bp deletion i exon.
- D. 2 bp deletion i intron.
- E. Splice-site mutationer.
- F. "Silent mutation".

15. Beskriv principperne for følgende teknikker:

- A. Southern blot.
- B. FISH.
- C. PCR (Polymerase Chain Reaction).
- D. DNA-sekventering vha. dideoxynukleotider.

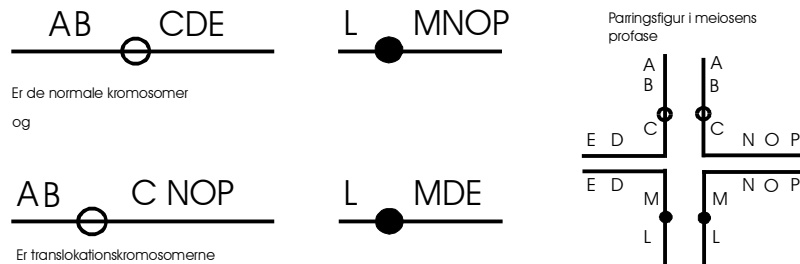
16. Et barn med trisomi 13 havde meget karakteristiske markører på kromosom nr. 13. Samme markører fandtes hos forældrene. Hos hvem af forældrene har non-disjunktion fundet sted og i hvilken meiotisk deling?



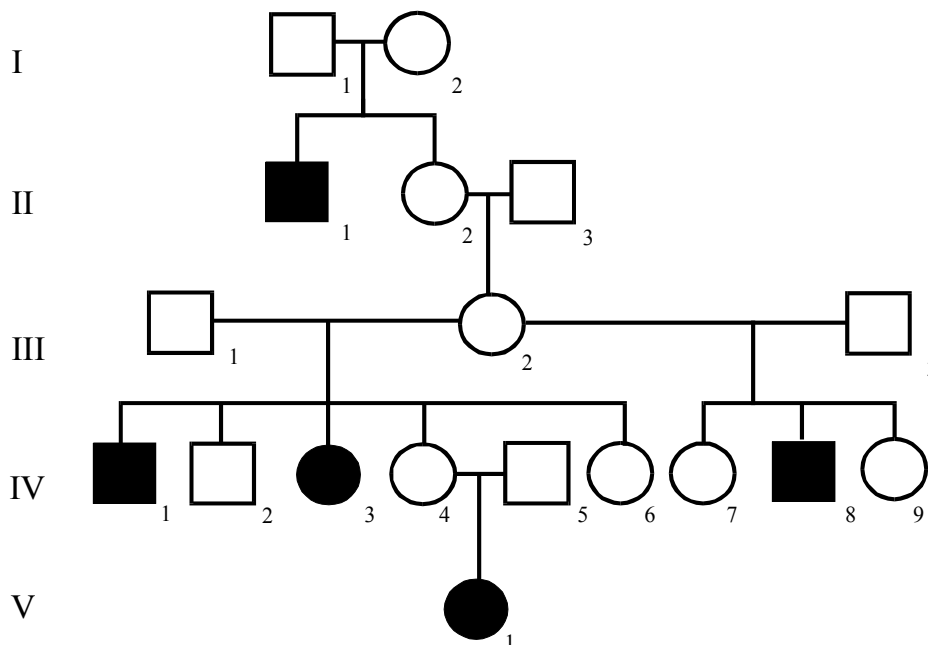
17. På hvilke måder kan følgende numeriske kromosomabnormiteter opstå?

- a. 47,XY
- b. 49,XXXXX
- c. 45,X
- d. 47,XX,+21
- e. 46,XY/47,XY,+21

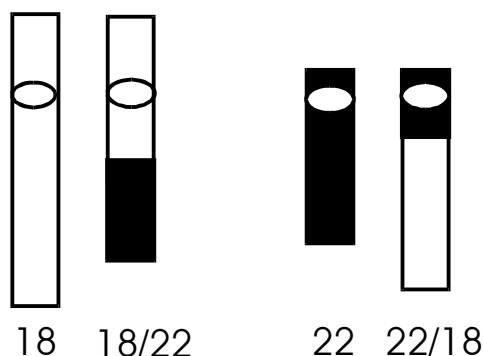
18. Ved en familieundersøgelse fandt man en fader som var bærer af en reciprok translokation mellem to autosomer. Skematisk kan det fremstilles således:



- A. Angiv de forskellige spermier han kan danne såfremt der ikke sker overkrydsning, og såfremt man antager at der ved delingen fås 2 centromerer til hver gamet.
- B. Hvad bliver under disse forudsætninger hyppigheden af balancerede gameter når det yderligere forudsættes at de mulige segregationstyper optræder med samme hyppighed?
19. I nedenstående stamtavle repræsenterer ■ og ● henholdsvis mænd og kvinder med mental retardering og forskellige fysiske defekter.



IV-6 bliver gravid og får foretaget en fostervandsundersøgelse. Denne viser at fosteret har en abnormitet vedrørende kromosomerne nr. 18 og 22. IV-6 viser sig at have samme abnorme kromosomer. Kromosomerne ser således ud:

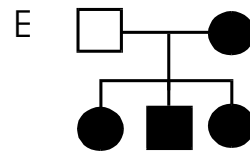
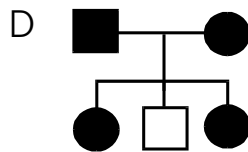
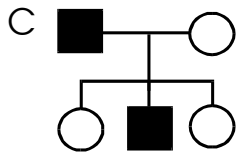
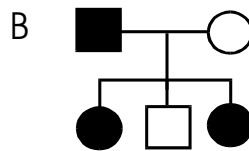
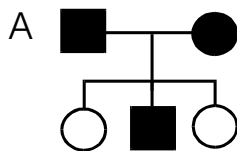


- A. Tegn den parringsfigur som kromosomerne danner under meiosen hos IV-6.

- B. Forklar stamtavlen og motivér svaret.
 C. Angiv for hver af individerne II-1, II-2, III-1 og III-2 med skitsetegning de mulige kombinationer af kromosomparrene nr. 18 og 22.
 D. Nøje klinisk undersøgelse af IV-1, IV-3 og IV-8 viste at IV-3 og IV-8 havde helt identiske sygdomsbilleder, mens IV-1's billede afveg klart på flere punkter. Hvorledes ville du forklare dette forhold?
20. Stamtavlerne A, B, C, D og E illustrerer forekomsterne af fem forskellige egenskaber i fem familier. Der antages fuld penetrans, og der ses bort fra nymutation. For hver stamtavle kræves et svar (ja eller nej) på hvert af spørgsmålene:

Kan egenskaben være:

- autosomal dominant?
- autosomal recessiv?
- X-bundet dominant?
- X-bundet recessiv?
- betinget af et kønsinflueret gen der er dominant hos mænd, men recessivt hos kvinder?
- mitokondriel arvegang?



21. En bestemt sjælden monogent arvelig sygdom uden locus eller allelheterogenitet medfører dværgvækst. For nogle år siden fødtes en normal pige af forældre der begge havde sygdommen, og i ægteskabet var der tidligere født en dreng og en pige med denne sygdom.
 Angiv med ja eller nej hvilke af følgende udsagn der er korrekte og hvilke der er ukorrekte:
- Sygdommen kan i denne familie skyldes et recessivt gen.
 - Sygdommen kan i denne familie skyldes et X-bundet gen.
 - Risikoen for sygdommen hos det næste barn af forældrene er 50%.
 - Risikoen for at et barn af den raske datter får sygdommen er 50%.

Krabbes sygdom er en sjælden lidelse i nervesystemet der medfører døden i den tidlige barnealder. Indtil 1970 var der kun beskrevet ca. 40 tilfælde i litteraturen, ca. lige mange drenge og piger. I nogle af tilfældene havde søskende sygdommen, og i nogle familier med såvel syge som raske søskende var forældrene beslægtede. En 1-årig dreng døde af sygdommen. Tre ældre søskende var alle raske, og drengens forældre var ubeslægtede. Angiv med ja eller nej hvilke af følgende udsagn der er korrekte og hvilke der er ukorrekte:

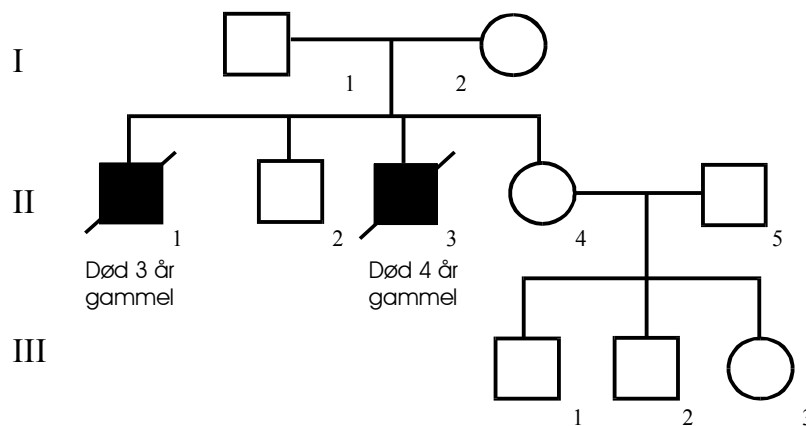
- I denne familie er sygdommen ikke arvelig da forældrene er ubeslægtede.

- F. Denne familie viser at sygdommen nedarves X-bunden recessivt, fordi såvel moderen som hendes 3 døtre er normale.
- G. Ved efterfølgende svangerskaber vil man tilbyde denne familie prænatal diagnostik og abortering af hanlige fostre.
- H. Risikoen for at et næste barn i denne familie får sygdommen er 25%.

De næste to udsagn bedømmes ligeledes med ja eller nej.

- I. Fætter-kusine ægteskaber har i almindelighed en større risiko for at få genetisk abnorme børn end ægteskaber mellem ubeslægtede.
- J. I en tilfældig stikprøve af familier der er udvalgt fordi der er et eller flere børn med en bestemt sygdom der nedarves autosomt recessivt, men hvor begge forældre er raske, er den forventede samlede hyppighed af børn med sygdommen større end 25%.

22.



I ovenstående stamtavle repræsenterer de fyldte symboler individer med den meget sjældne "kronisk granulomatøs sygdom" som enten kan nedarves autosomt recessivt eller X-bundet recessivt.

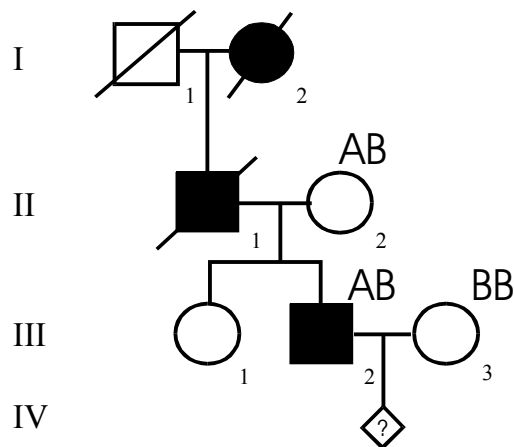
- A. Hvad er risikoen for at III-3 er bærer af sygdomsgenet hvis det drejer sig om den autosomt recessive type?
- B. Hvad er risikoen for at III-3 er bærer af sygdomsgenet hvis det drejer sig om den X-bundne recessive type?



Den arvelige defekt kan i dag påvises i vævskulturer da celler der er homozygote eller hemizygoter for respektive sygdomsgener, ikke kan danne superoxid som kan påvises ved farvning af enkeltceller. III-3 var gravid, og ved en undersøgelse af celler fra hendes foster fandt man at 56% af cellerne manglede evnen til at danne superoxid, mens resten af cellerne var fuldstændigt normale i denne henseende.

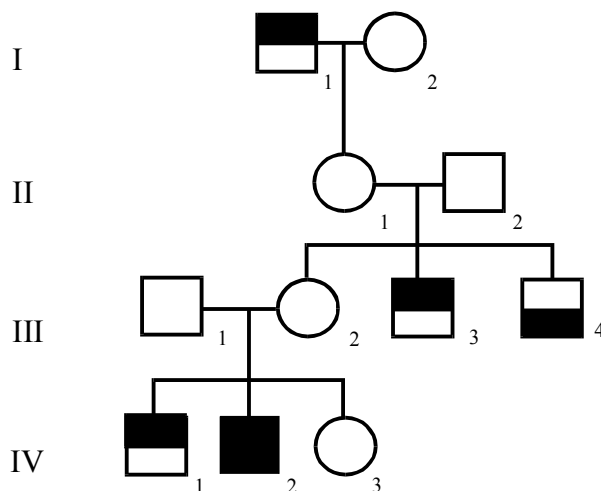
- C. Hvilken af de to arvelige former af "kronisk granulomatøs sygdom" drejer det sig om i denne familie?
- D. Hvilken karyotype og hvilken genotype har fosteret?
- E. Bør man tilbyde III-1's ægtefælle prænatal diagnostik af ovennævnte type hvis hun bliver gravid?

Motivér kort svarene på spørgsmål C, D og E.

23. I nedenstående familie segregerer et sygdoms-gen. En RFLP-analyse blev foretaget med en intragenisk RFLP som har fragmentlængderne A og B.



- A. Var genotypen hos IV-1 kendt, ville prænatal diagnose være mulig.
 B. Hvis genotypen hos II-1 var BB og hos IV-1 er BB, har fosteret med sikkerhed fået sygdoms-genet.
24. I nedenstående stamtavle illustrerer  personer der lider af ichthyosis og  personer der lider af oculær albinisme. De to sygdomme er sjældne og monogent arvelige, og sygdomsloci er koblet med en indbyrdes afstand der i beregninger kan sættes til 15 cM. Der ses bort fra mutationer.



- A. Diskutér hvilken monogen arvegang der mest rimeligt forklarer stamtavlen.
 B. Angiv på en skitsetegning af de relevante kromosomer de mulige genotyper, også med hensyn til koblingsfase (haplotyper), for samtlige personer i generation III og IV.
 C. Hvilke af personerne i generation III og IV er med sikkerhed rekombinanter, og hvilke er med sikkerhed non-rekombinanter?
 D. Angiv sandsynligheden for hver af de mulige genotyper IV-3 kan have.

Den pågældende form for ichthyosis har vist sig altid at være ledsaget af mangel på enzymet steroid-sulfatase. IV-3 er gravid, og ved fostervandsundersøgelse er fundet et drengefoster der mangler steroid-sulfatase.

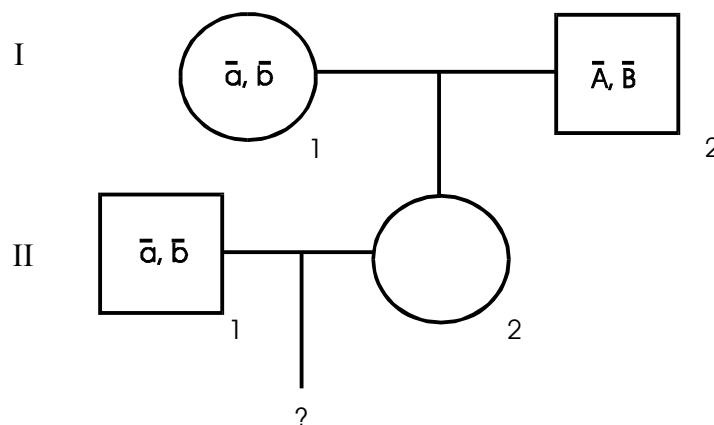
E. Hvad er sandsynligheden for at IV-3 er bærer af genet for oculær albinisme?

25. Fænotypen \bar{a} nedarves X-bundet recessivt. Det dominante allel benævntes A og det recessive a.
Hyppigheden af \bar{a} er 16% hos kvinder.

A. Hvad er hyppigheden af \bar{a} hos mænd når der forudsættes panmixi og samme frekvens hos mænd og kvinder?

Fænotypen \bar{b} nedarves også X-bundet recessivt. Det dominante allel benævnes B og det recessive b.

Vi betragter nu afkom fra ægteskabet II-1 x II-2 i familier af nedenstående type:



B. Hvor stor en del af døtrene vil forventes at have følgende fænotyper hvis afstanden mellem A-locus og B-locus antages at være 15 cM:

I: \bar{A}, \bar{B}

II: \bar{A}, \bar{b}

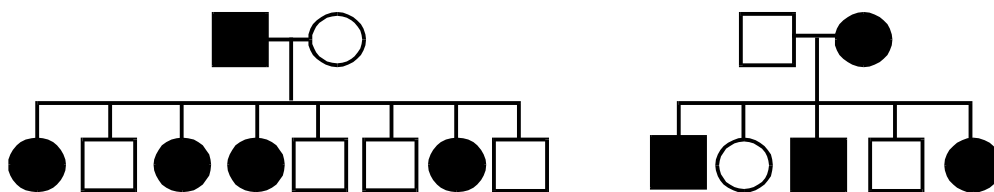
III: \bar{a}, \bar{B}

IV: \bar{a}, \bar{b}

26. I begyndelsen af 1960'erne blev der opdaget et nyt blodtypesystem bestemt af et antigen a. En undersøgelse af 600 donorer gav følgende fordeling idet a+ betegner tilstedeværelsen af antigenet, og a- betegner mangel på antigenet.

	$\overline{a+}$	$\overline{a-}$	I alt
Mænd	178	122	300
Kvinder	252	48	300
I alt	430	170	600

Arvegangen kunne yderligere vurderes på basis af stamtavler af hvilke de to viste er karakteristiske eksempler.



■ ● Personer med antigen a (fænotype $\overline{a+}$)

□ ○ Personer uden antigen a (fænotype $\overline{a-}$)

A. Opstil på basis af populationsundersøgelsen og stamtavlerne en motiveret hypotese om arvegangen for fænotypen $\overline{a+}$.

Spørgsmål B. besvares på basis af den i A. opstillede hypotese om arvegangen og under antagelse af Hardy-Weinberg ligevægt.

B. Beregn genfrekvenserne (= hyppigheden af det gen der betinger dannelsen af antigen a) hos mænd og kvinder.

27. Evnen til at erkende den bitre smag af phenyl-thio-urinstof er betinget af det dominante allel T ("taster").

A. Blandt 100 studerende var der 62 personer med genotypen TT, 32 med genotypen Tt og 6 med genotypen tt. Beregn hyppigheden af allelerne T og t og angiv eventuelle forudsætninger for din beregning.

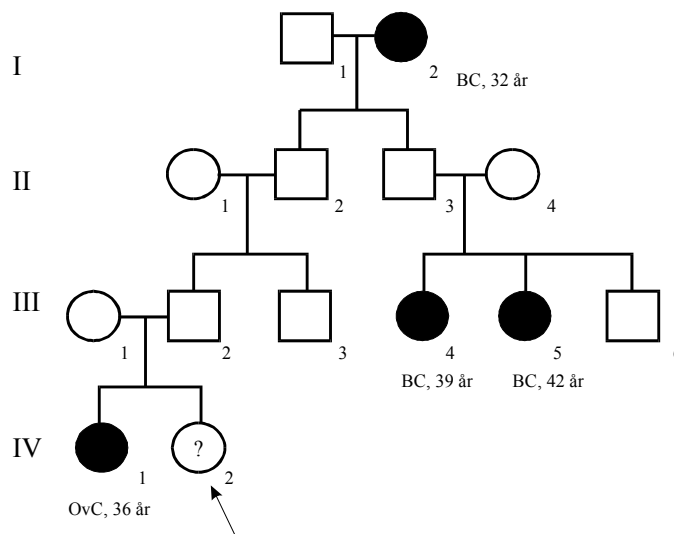
B. Er denne population af studerende i Hardy-Weinberg ligevægt?

28. Brystcancer er en meget hyppig sygdom med 3500 nye tilfælde i Danmark hvert år. Hos 5-10% af tilfældene er årsagen til sygdommen fejl i generne: BRCA1 og BRCA2 der ligger på henholdsvis 17q21 og 13q12.3.

En kvinde med mutation i BRCA1 har ca. 40% risiko for at udvikle ovariecancer.
 Mutationer i BRCA2 forårsager brystcancer også hos mænd.
 For begge gener gælder at er man bærer af en mutation, vil man have en livstidsrisiko på over 80% for at udvikle brystcancer. Sygdomsdebut er ofte tidlige (<45 år).

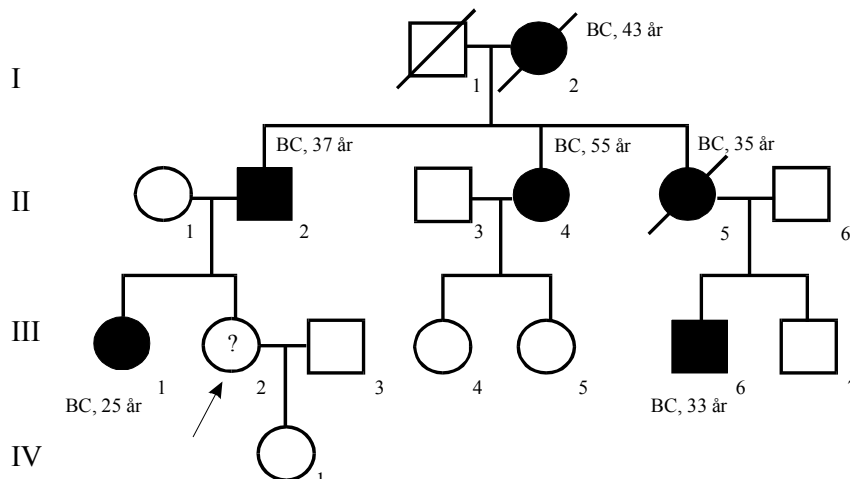
- A. En 35-årig kvinde (IV-2) søger genetisk rådgivning da flere medlemmer af hendes familie har brystcancer.
 Vurdér på baggrund af stamtavlen nedenfor om disse tilfælde kan være arveligt betingede, eller om de er opstået sporadisk.

Tallene angiver personens alder på diagnostetidpunktet.
 BC = brystcancer
 OvC = ovariecancer.



- B. En 28-årig kvinde (III-2) henvender sig til sin læge af frygt for at hun er bærer af en mutation i BRCA1 eller BRCA2-genet og dermed kan have givet det defekte gen videre til sin nu 8-årige datter (IV-1). Hun henvises til genetisk rådgivning hvor hendes familie udredes (se stamtavlen nedenfor).

Drejer det sig om et defekt BRCA1 eller BRCA2 gen, eller er der tale om en tilfældig ophobning af sporadiske tilfælde?

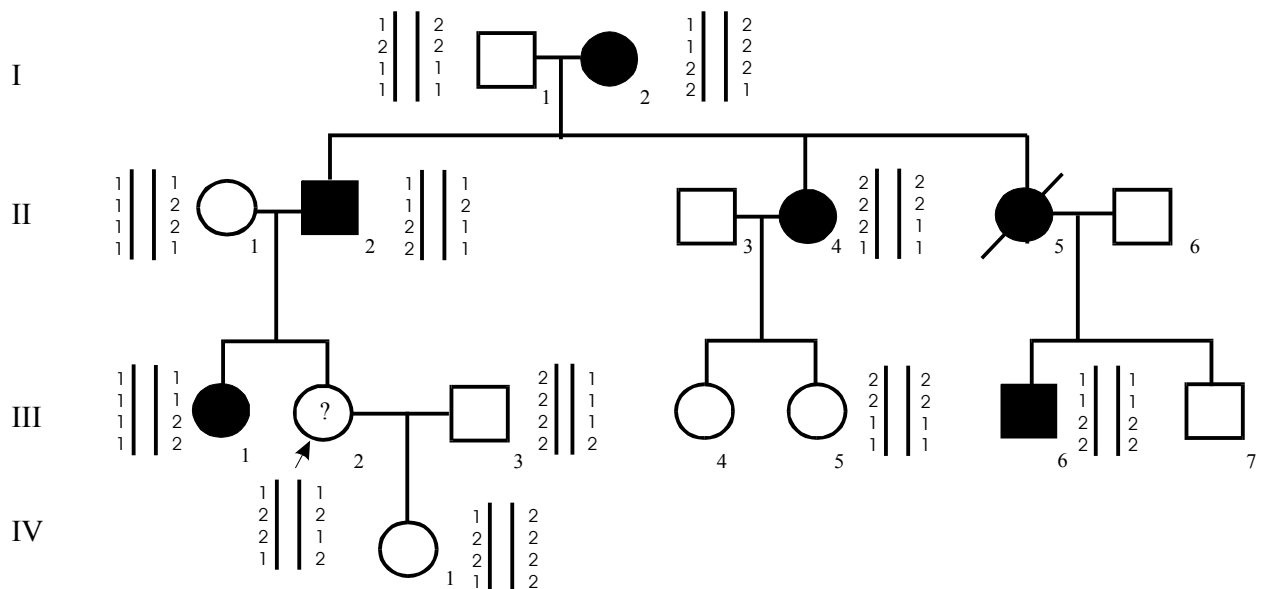
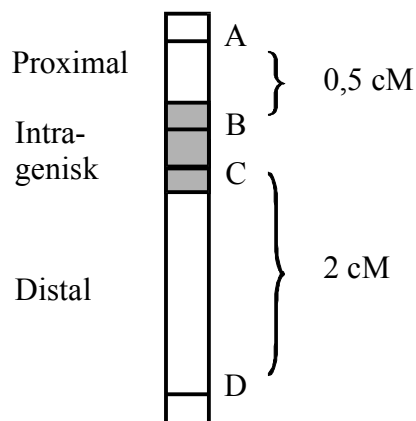


C. Den rådgivende læge beslutter at der skal foretages en genetisk analyse af familien.
 Det viser sig at der kan skaffes blod eller væv fra

- I-1 I-2
- II-1 II-2 II-4
- III-1 III-2 III-3 III-5 III-6
- IV-1

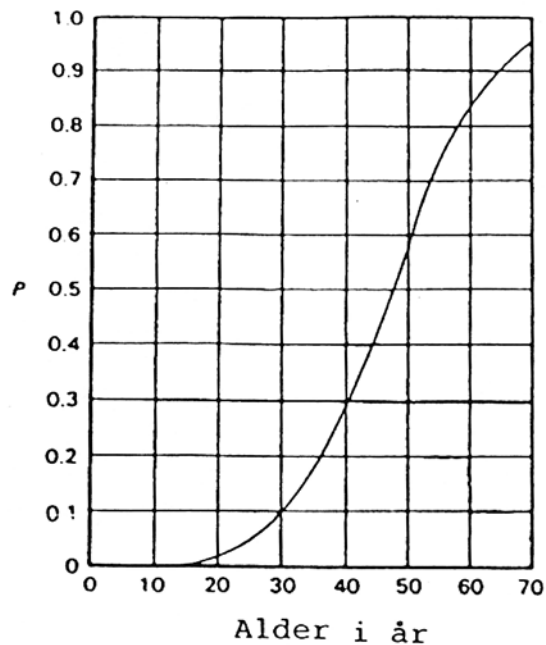
Der foretages initialt en koblingsanalyse af BRCA2 (se nedenfor).

Man har 4 genetiske markører med følgende placering i og omkring BRCA2 (skraveret):
 Markør C ligger i exon 14.



- C.a. Vurdér på baggrund af resultaterne fra koblingsanalysen hvilken haplotype der følger mutationen.
- C.b. Hvordan er prognosen for III-2, IV-1 og III-5?

29. En 37-årige rask kvinde er gravid i 2. måned og henvises af egen læge til genetisk rådgivning. Hendes 60-årige mor lider af en fremadskridende polycystisk nyresygdom hvor cysterne efterhånden ødelægger nyrefunktionen. Kvindens morfar døde af nyresvigt, og hendes morbror er i dialyse. Sygdommen nedarves autosomt dominant og har aldesafhængig penetrans.

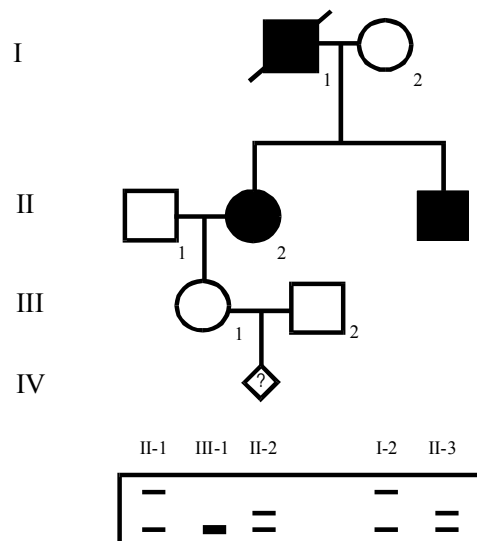


Kurven angiver sandsynligheden (p) for at en bærer af sygdomsallelen (sygdomsgenet) har tegn på sygdommen ved en bestemt alder.

- A. Hvad reduceres den 37-åriges bærerrisiko til når kurven tages i betragtning?

Nedenstående stamtavle viser den 37-åriges (III-1) nærmeste familie. Locus for familiens polycystiske nyresygdom er kendt, og efter familiens ønske gennemføres en DNA-undersøgelse (Southern blot analyse) med en markør der udviste RFLP (Restriktion Fragment Længde Polymorfi). Markørlocus ligger i en afstand af 10 cM fra sygdomslocus.

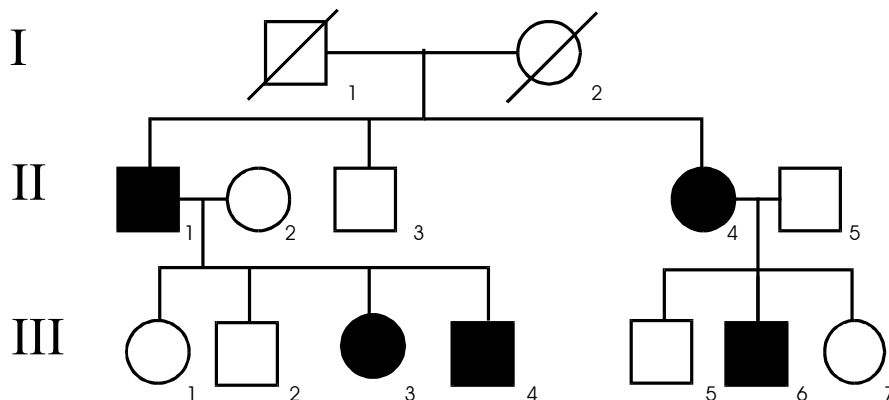
Resultatet kan aflæses af båndmønstret under de enkelte familiemedlemmer.



- B. Southern blot resultatet ændrer bærerrisikoen for III-1. Til hvad?

30. I familien Blix nedarves sygdommen hypertrofisk kardiomyopati. Sygdommen er karakteriseret ved fortykkelse af hjertemuskulaturen, hvilket kan forårsage varierende grad af hjertesvigt samt forstyrrelser i hjerterytmen. Sygdommen er en af de hyppigste årsager til pludselig død hos yngre personer. Mutationer i flere forskellige gener forårsager sygdommen (locus heterogenitet), og den samlede hyppighed af sygdomsgenerne i befolkningen er 1/1000. Penetransen er 80%.

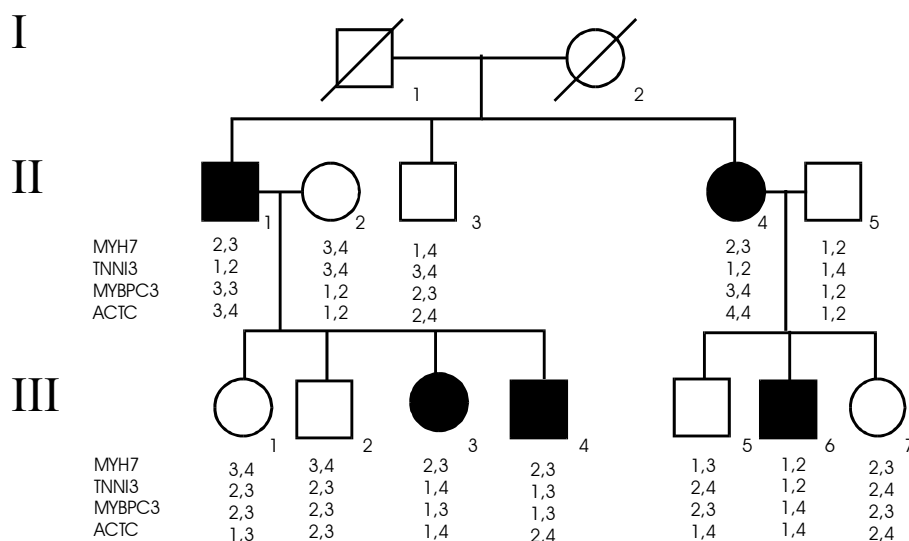
Nedenfor er skitseret familien Blix's stamtræ.



- A. Hvilken arvegang er mest sandsynlig? Begrund dit svar.
- B. Hvad er sandsynligheden for, at et individ i befolkningen har et sygdomsgen for hypertrofisk kardiomyopati?
- C. III-7 er bekymret for, om hun har arvet et sygdomsgen for hypertrofisk kardiomyopati idet hendes mor og bror har sygdommen. Hvad er sandsynligheden herfor?

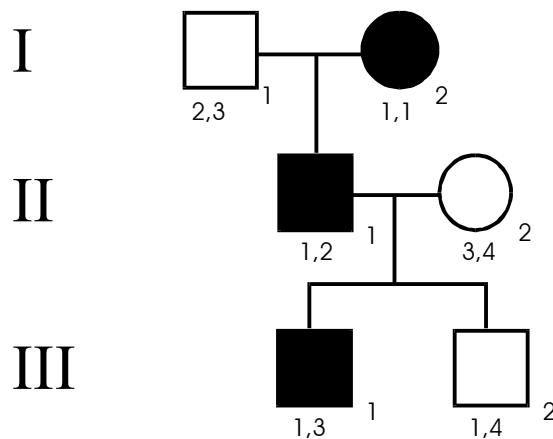
De 4 gener, MYH7, TNNI3, MYBPC3 og ACTC, kan, hvis de muterer, hver især medføre hypertrofisk kardiomyopati. I et forsøg på at identificere sygdomsgenet i familien Blix blev en intragenisk VNTR-markør fra hvert gen analyseret. De 4 gener ligger på hvert sit kromosom.

De resulterende genotyper er nedenfor noteret i familien Blix's stamtræ:



- D. Ud fra ovenstående VNTR-markør-analyse, hvilke(t) af de 4 gener (MYH7, TNNT3, MYBPC3 og ACTC) kan da være sygdomsgenet i familien? Begrund dit svar.

I en fjern gren af familien er der tre andre personer med hypertrofisk kardiomyopati. En intragenisk VNTR-markør, som viste kobling til sygdommen i familien Blix blev også undersøgt i den fjerne familiegren. Her var markøren imidlertid ikke informativ, så en anden markør beliggende 10 cM fra genet blev analyseret. Genotyperne fremgår af stamtavlen nedenfor:



- E. Under antagelse af at genet, som ligger 10 cM fra markøren er det ansvarlige sygdomsgen, angiv da:
- E.1. II-1's haplotyper med hensyn til gen- og markørlocus (gerne i form af skitsetegning).
- E.2. Sandsynligheden for, at III-2 er bærer af sygdomsgenet under hensyntagen til både markøranalysen og penetransen (begrundelse/beregning skal anføres).
31. Huntingtons Chorea (HC) er en alvorlig neurodegenerativ sygdom, der nedarves autosomt dominant og som har aldersafhængig penetrans. Sygdomsfænotypen (bl.a. tab af muskelkontrol, psykiatriske symptomer, demens) udvikles typisk i 30-50-års-alderen, men sygdomsdebut i 2-års-alderen og så sent som i 80-års-alderen er observeret.

Mutationen, som giver ophav til HC er en ekspansion af en naturligt forekommende CAG trinukleotidsekvens i den kodende del af genet. Det normale gen har mellem 11 og 35 repeterede kopier (såkaldte *repeats*) af CAG sekvensen, mens sygdomsgenet hos individer med HC har fra 36 til over 100 repeterede kopier af CAG sekvensen. CAG sekvensen er *in frame* og koder for glutamin.

- A. Beskriv kort principperne i en DNA-metode til detektering af denne type mutation.

Myoton dystrofi (MD) er et andet eksempel på en alvorlig autosomal dominant nedarvet sygdom, der skyldes en ekspansion af en trinukleotidsekvens. MD-fænotypen (bl.a. tab af muskelmasse, hjerterytmeforstyrrelser og grå stær) er observeret hos såvel voksne som børn. I modsætning til HC er ekspansionen i MD (der er en CTG ekspansion) ikke lokaliseret i den kodende del af sygdomsgenet, men i 3' UTR (utranslateret region).

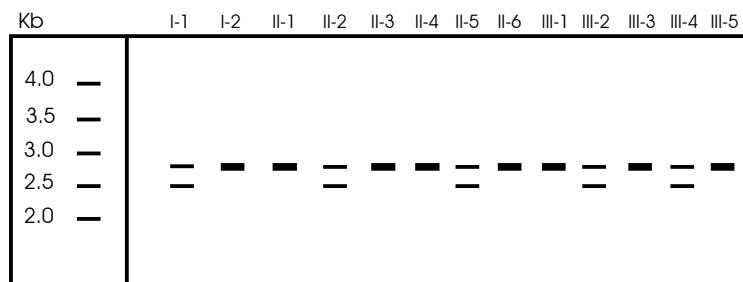
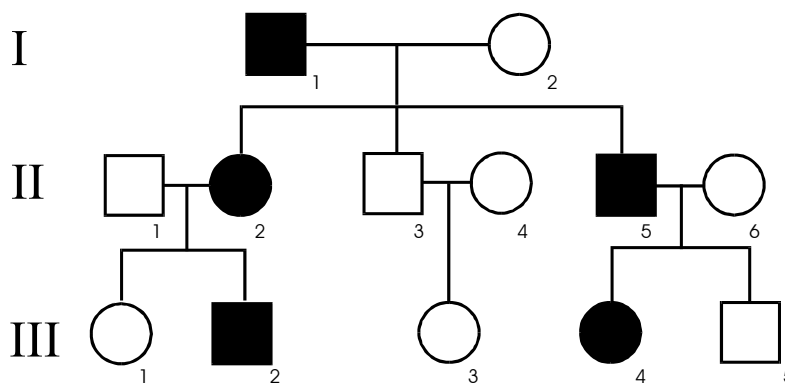
- B. Giv et begrundet forslag til hvordan hver af de to typer af trinukleotidekspansioner i hhv. HC og MD kan være sygdomsfremkaldende. Bemærk: Der ønskes ikke en forklaring på hvorledes trinukleotidekspansioner opstår.

Sygdomme som HC og MD benævnes også trinukleotidsygdomme; disse viser ofte *anticipation*.

- C. Definer begrebet *anticipation* og forklar kort den molekylærgenetiske baggrund.
32. En sjælden øjenlidelse nedarves autosomt dominant og skyldes defekter i genet X1. Dette gen har en størrelse på mere end 180 kb. Det indeholder 27 exons og giver anledning til dannelse af et funktionelt protein på 928 aminosyrer.

A. I familien Schröder, hvor den nævnte øjenlidelse optræder, lavede man en PCR-undersøgelse af DNA fra samtlige familiemedlemmer. Hele den kodende sekvens af X1 blev amplificeret på basis af cDNA. Stamtræet for familien samt en skitse af resultatet af den efterfølgende gelelektroforese er vist nedenfor.

På baggrund af det observerede båndmønster, angiv 2 mulige mutationstyper som kunne være årsag til sygdomsudviklingen. Begrund dit svar.

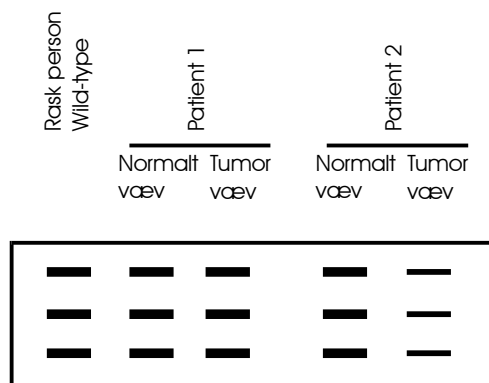


- B. I en anden familie (familien Sirak) med forekomst af øjenlidelsen fandt man hos nogle individer en mutation (G til A) 198 bp 5' (*upstream*) for startkodon. Ved brug af en RNA-analyse fandt man lavere X1 mRNA-ekspression i mutationsbærerne end i raske kontrolindivider. Giv en forklaring på at mutationsbærerne har lavere ekspression af X1 end de raske kontrolindivider.
- C. I familien Busk hvor øjenlidelsen også optræder, fandt man hos syge individer en punktmutation i exon 19 i genet X1.

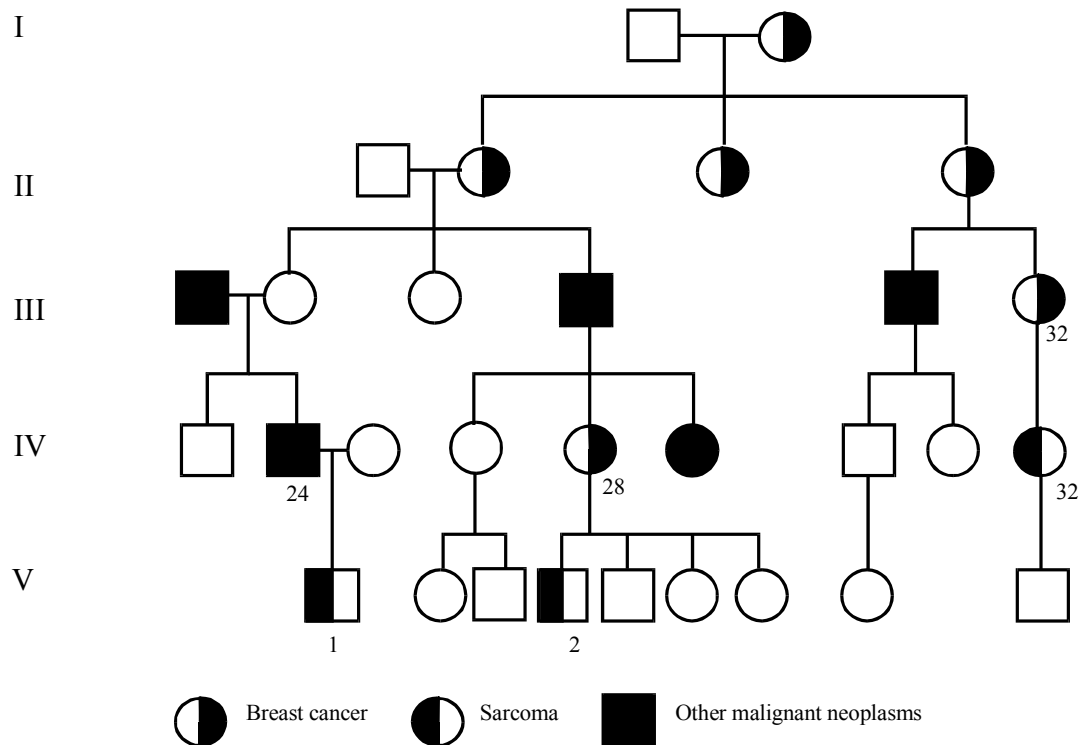
Et udsnit af den normale og den muterede nukleotidsekvens af den transkriberede streng af X1-genets exon 19 er vist nedenfor.

Normal X1-sekvens: 5'-TTCCATTTGTAATAC-3'
 Muteret X1-sekvens: 5'-TTCCATTTATAATAC-3'

- C.1. Den normale X1-sekvens koder for fem aminosyrer. Hvad er aminosyresekvensen?
 C.2. Hvilken type mutation er der tale om, og hvilken betydning har den for X1-proteinet?
- 33.A. Brystkræft som er forårsaget af mutationer i genet *BRCAl*, nedarves autosomt dominant med en penetrans på 70%. Livstidsrisikoen for brystkræft hos kvinder pga. mutationer i *BRCAl* er 0,4%. Alice har fået konstateret brystkræft forårsaget af en mutation i *BRCAl*.
 Hvad er risikoen for at hendes datter Birthe vil udvikle *BRCAl*-forårsaget brystkræft?
- B. Brystkræft synes også at være associeret med en bestemt variant (risikoallel) af det autosomale gen *RAI*. For at brystkræften skal udvikle sig skal en kvinde have arvet en risikoallel fra begge forældre, altså hun skal være homozygot. Det har vist sig at kun 25% af kvinder som er homozygote får sygdommen. Livstidsrisikoen for *RAI*-associeret brystkræft hos kvinder er 1%. Ud fra disse oplysninger kan hyppigheden af risikoallelen beregnes til 20%. Camilla har fået konstateret *RAI*-associeret brystkræft.
 Hvad er risikoen for at hendes datter Dorthe vil udvikle *RAI*-associeret brystkræft?
- C. Livstidsrisikoen af brystkræft generelt blandt kvinder er 10%. Diskuter på denne baggrund mulighederne for at opdage de to former for brystkræft som en familiær ophobning.
34. Den genetiske årsag til mange former for leukæmi er specifikke kromosomale translokationer. Ved kronisk myelogen leukæmi ses en reciprok translokation mellem kromosomerne 9q34 og 2q11, og ved akut myeloid leukæmi er translokationen sket mellem 8q22 og 21q22.
 Foreslå en laboratorietest der gør det muligt at skelne mellem de to former for leukæmi.
35. DNA fra både normalt og tumor væv er indsamlet fra to kræftpatienter som begge har arvet en mutation i tumorsuppressorgenet p53. Ved kløvning af p53 med restriktionsenzymet BAM HI får man efter elektroforese af de kløvede fragmenter 3 bånd på sin gel. På gelbilledet nedenfor er DNA fra en rask person ligeledes kløvet med BAM HI og fungerer som en rask referenceprøve.
 Sammenlign båndmønstret fra normalt og tumor væv i hver af de to patienter og beskriv hvilke sekundære ændringer i p53-genet der kan have dannet grundlag for kræftudviklingen i hver af de to patienter.



36. I nedenstående familie forekommer flere forskellige kræftformer. Tallene i stamtavlen angiver patientens alder på diagnostetidspunktet.
Giv en mulig forklaring på hvorfor det er forskellige former for kræft og forklar mekanismen bag.



- A. Nævn 4 egenskaber som kan karakterisere en kræftcelle.
 B. Beskriv den væsentligste forskel på et protoonkogen og et tumorsuppressorgens funktion i en normalt fungerende celle.
 C.1. Hvilken klasse af gener involveret i cellecyklus giver ”tab af funktion” i en tumorcelle?
 C.2. Hvilken klasse af gener involveret i cellecyklus giver ”gain of function” i en tumorcelle?
 D. Hvilke genetiske mekanismer kan ligge til grund for transformeringen af et protoonkogen til et onkogen?
 E.1. Tegn cellecyklus med de forskellige faser cellen gennemgår inden næste mitose.
 E.2. Markér de væsentligste cellecyklus-kontrolpunkter på tegningen og forklar kort hvad der kontrolleres.
 E.3. Hvilke muligheder har cellen hvis der er sket skader på DNA’et?
37. Til et bestemt locus hører allelerne A og a.
- A. Bedøm ud fra genotypehyppighederne hvilke af følgende befolkninger som er i Hardy-Weinberg ligevægt.

	AA	Aa	aa
Befolkning			
I	0,70	0,21	0,09
II	0,33	0,34	0,33
III	0,32	0,64	0,04
IV	0,64	0,32	0,04

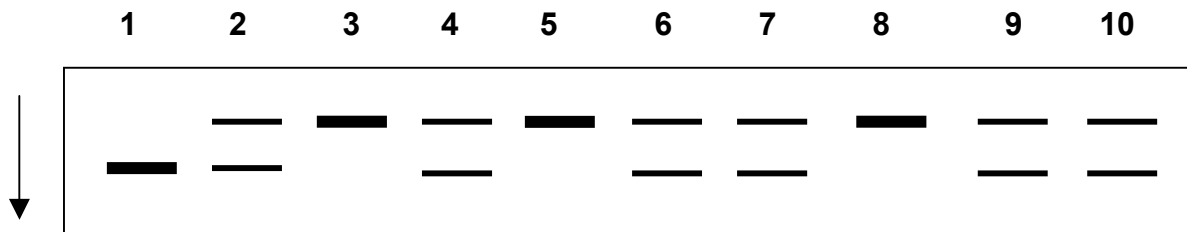
- B. Hvis der er tilfældigt partnervalg, hvad bliver da de forventede genotypehyppigheder i næste generation i de fire befolkninger?
- C. Lad *a* være en autosomal recessiv sygdomsallel som medfører at personer der er homozygote for *a*, får sygdommen. Personer som er heterozygote eller homozygote for den normale alle *A*, er raske.
1. Hvis 1% af en befolkning lider af sygdommen, hvor mange procent af befolkningen vil så være bærer af sygdomsallelen, dvs. heterozygote personer? Angiv evt. forudsætning for beregning.
 2. Hvis sygdommen medfører barnløshed, hvor stor en procentdel af befolkningen vil du forvente er syge i næste generation? Der forudsættes frit partnervalg.

Fra eksamenssæt januar 2004:

38. Langkædet hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) mangel er en stofskiftesygdom, der skyldes en defekt i omsætningen af de fede syrer. Sygdommen nedarves recessivt. Genet ligger på kromosom 2 og har 20 exons. Det har vist sig, at 90% af alle patienter med sygdommen er homozygote for en hyppig G>C mutation i exon 15 svarende til position 1528 i cDNA sekvensen (1528G>C). Mutationen fører til, at kodon for glutaminsyre 510 i LCHAD proteinet ændres til kodon for glutamin. Bærerfrekvensen for mutationer i LCHAD genet i Danmark antages at være 1/90.
- A. Familien A's yngste datter, Maria, har fået diagnosticeret LCHAD mangel. Hendes to ældre brødre er begge raske. Marias mor har en rask tvillingsøster, der overvejer at få et barn med sin fætter, der også er rask. Fætterens forældre er begge raske, men han har en storebror med LCHAD mangel. Hvad er risikoen for at få et sygt barn:
- A.1. Hvis tvillingsøstre er enæggede? Begrund dit svar.
 - A.2. Hvis de er tveæggede? Begrund dit svar
 - A.3. Hvis tvillingsøsteren er enægget og i stedet vælger at få et barn med en ikke-beslægtet rask mand? Begrund dit svar.
 - A.4. Hvis tvillingsøsteren er tveægget og i stedet vælger at få et barn med en ikke-beslægtet rask mand? Begrund dit svar.
- B. DNA oprenset fra en blodprøve fra Maria blev undersøgt ved hjælp af DNA sekventering. I exon 15 af genet blev den hyppige 1528G>C mutation ikke fundet. I stedet blev det fundet at Maria er homozygot for to andre mutationer (1539G>C og 1543G>T). Nedenfor er et lille udsnit af sekvensen for exon 15 opskrevet. Det første nukleotid i den opskrevne sekvens svarer til cDNA position 1527 og sekvensen slutter på position 1545. De to muterede nukleotider er markerede i Marias sekvens.
- B.1. Opskriv de tilsvarende aminosyresekvenser.
 - B.2. Hvilken af de to mutationer tror du er sygdoms-fremkaldende? Begrund dit svar.
 - B.3. Kan de to mutationer påvirke mængden af LCHAD mRNA? Begrund dit svar.
- Normal sekvens: 5'-GGAGATTATCACGACCGAG-3'
Marias sekvens: 5'-GGAGATTATCACCACCTAG-3'
- C. Måling af LCHAD enzymaktiviteten i celler fra Maria viste, at der var meget lavere aktivitet end den der måles i celler fra patienter, der er homozygote for den hyppige 1528G>C mutation.
Giv en mulig forklaring på dette?
- D. Marias mors tvillingsøster blev gravid med en rask ubeslægtet mand og venter barn. Familien blev undersøgt ved hjælp af et PCR baseret assay, hvor man udnyttede at 1543G>T mutationen fører til dannelse af et kløvningssted for restriktionsenzymet

AvrII. Nedenstående figur viser resultatet af en gelelektroforese af de kløvede PCR produkter fra nogle af familiemedlemmerne. Elektroforeseretningen er angivet med pilen. De kløvede PCR produkter er sat på i følgende rækkefølge: **1.** Maria, **2.** Marias mor, **3.** Marias far, **4.** Morens tvillingsøster, **5.** Den raske, ubeslægtede mand, **6.** Det ventede barn, **7.** Tvillingsøstrenes far; **8.** Tvillingsøstrenes mor; **9.** Marias ældste bror, **10.** Marias yngste bror.

Tegn et stamtræ over familien med de 10 analyserede personer. Angiv rask, bærer og syg med relevante symboler. Det antages i dette spørgsmål at de to søstre er enæggede.



- E. Båndmønstret for Maria's far undrede genetikerne. Forklar hvorfor?
 F. DNA fra Marias far, Maria og Marias mor blev undersøgt for 4 fuldstændigt koblede DNA markører (A-D), der er beliggende på kromosom 2. Markør A og B ligger meget tæt ved LCHAD genen, medens markør C og D ligger henholdsvis i LCHAD genets intron 14 og i intron 15. Der blev også undersøgt for 10 DNA markører (E-N) beliggende på de øvrige kromosomer. Man fandt følgende genotyper:

	Far:	Maria:	Mor:
Markør A:	A2/A2	A1/A1	A1/A1
Markør B:	B1/B1	B2/B2	B2/B2
Markør C:	C2/C2	C1/C1	C1/C1
Markør D:	D2/D2	D1/D1	D1/D1
Markør E:	E1/E1	E1/E2	E2/E2
Markør F:	F2/F2	F2/F1	F1/F1
Markør G:	G1/G1	G1/G2	G2/G2
Markør H:	H1/H2	H1/H2	H1/H1
Markør I:	I1/I1	I1/I2	I2/I2
Markør J:	J1/J2	J2/J2	J2/J2
Markør K:	K1/K1	K1/K2	K2/K2
Markør L:	L2/L2	L1/L2	L1/L1
Markør M:	M1/M1	M1/M2	M2/M2
Markør N:	N2/N2	N1/N2	N1/N1

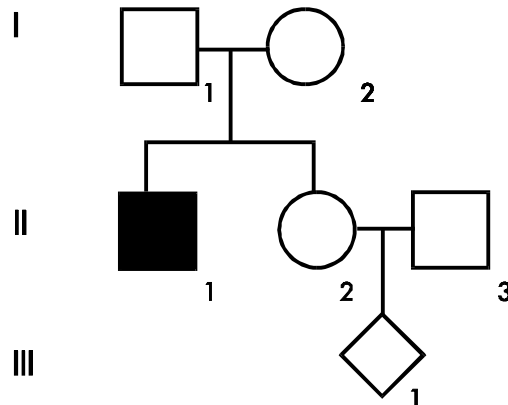
- F.1. Hvis kun markørerne E-N tages i betragtning – Er dette i overensstemmelse med at Marias far faktisk er hendes biologiske far?
 F.2. Hvis man antager at han er Marias biologiske far - Hvordan kan man så forklare Marias genotype (Der ses bort fra, at der er sket fejl i analysen)?
 G. Kan man på basis af båndmønstret i gelen afgøre om det ventede barn (prøve 6 på gelen) vil få LCHAD mangel? Begrund dit svar

39. Besvar nedenstående spørgsmål.

- A. I hvilken type celledeling skilles de homologe maternelle og paternelle kromosomer?
 B. I hvilken meiotisk anafase deles centromeret?

- C. Hvor mange adskilte centromerer findes i en human celle i meiosens profase II?
 D. Hvilke typer kromosomaberrationer kræver to eller flere kromosombrud i samme kromosom?
 E. Vil der være typiske træk i et stamtræ hvis der i en familie optræder familiær forekomst af en balanceret translokation?

40.



I ovenstående stamtræ lider II-1 af en sygdom der nedarves X-bunden recessivt med fuld penetrans. Sygdomshyppigheden blandt mænd i populationen er 1 pr. 10.000.

- A. Beregn hyppigheden af sygdomsgenet i populationen.
 B. Beregn hyppigheden af heterozygote blandt kvinder.
 C. Hvis der ikke er tale om en nymutation hos II-1, hvad er da sandsynligheden for at II-2's ventede barn bliver sygt?
 D. Første barn i ægteskabet II-2 x II-3 var en rask dreng. II-2 er nu gravid igen. Hvad er risikoen for at det ventede barn får sygdommen?