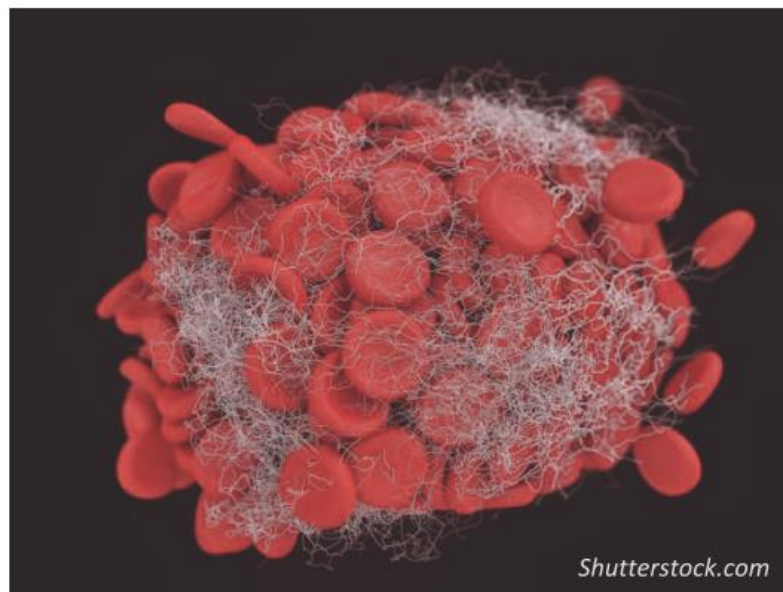


Opgave 2 Faktor V Leiden

Blod indeholder koagulationsfaktorer, som er proteiner. De medvirker til blodets størkning, der også kaldes koagulation. Hvis kroppen skades, fører koagulationsfaktorernes aktivitet til, at proteinet fibrin dannes. Fibrin går i forbindelse med blodplader og danner en prop, hvori også røde blodlegemer samles, så skaden kan heles op igen, se *figur 1*.



Figur 1. Prop, der består af blodplader og røde blodlegemer, omgivet af fibrin.

Koagulationsfaktorernes aktivitet reguleres naturligt i kroppen, hvilket er vigtigt, da de ellers vil producere for mange små propper.

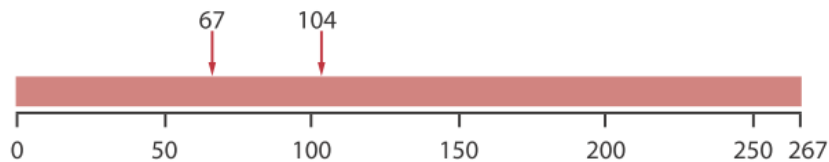
En af koagulationsfaktorerne kaldes koagulationsfaktor V. Koagulationsfaktor V hæmmes af et protein, der kaldes protein C. Protein C spalter koagulationsfaktor V ved blandt andet arginin i position 506. Herved kan koagulationsfaktor V ikke længere medvirke til dannelsen af fibrin.

Hos knap 8 % af den danske befolkning findes en genetisk variant, der kaldes Faktor V Leiden. Den skyldes en mutation i genet, der koder for koagulationsfaktor V, hvor aminosyren i position 506 ændres fra arginin til glutamin. Resten af proteinet er uændret.

1. Opskriv mulige RNA-tripletter for aminosyrerne arginin og glutamin, og angiv hvilken mutationstype, der er tale om.
2. Giv forslag til, hvorfor mutationen hos personer med Faktor V Leiden giver forhøjet risiko for at udvikle egentlige blodpropper.

Opgaves forsættes næste side.

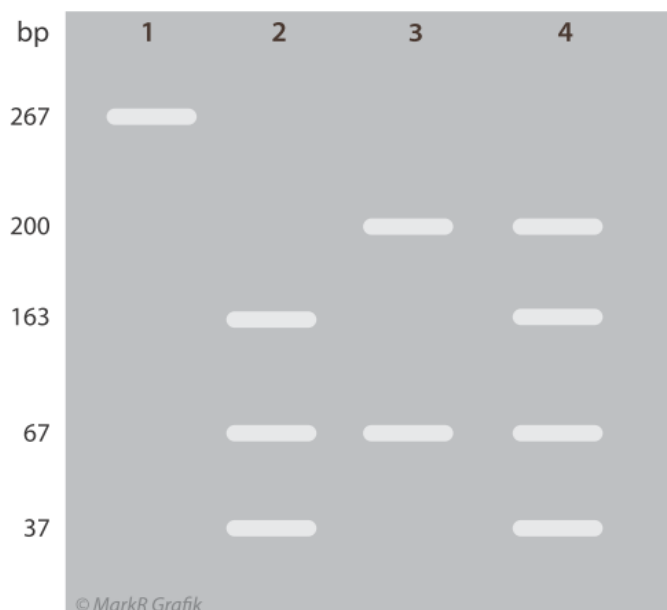
For at undersøge om en person har Faktor V Leiden, udføres en restriktionsanalyse. Til analysen opformeres DNA ved hjælp af PCR med primere, der er specifikke for genet for koagulationsfaktor V. Størrelsen af PCR-produktet er på 267 basepar. Efter PCR har man skåret DNA'et med restriktionsenzymet *MnII*, se *figur 2*.



© MarkR Grafik

Figur 2. PCR-produkt på 267 basepar, der viser placeringen af de to restriktionssites for *MnII*.

Dernæst har man adskilt DNA-stykkerne ved hjælp af gelelektroforese, som vist i *figur 3*. Mutationen for Faktor V Leiden fjerner et af de to restriktionssites, der findes for restriktionsenzymet *MnII*, i PCR produktet.

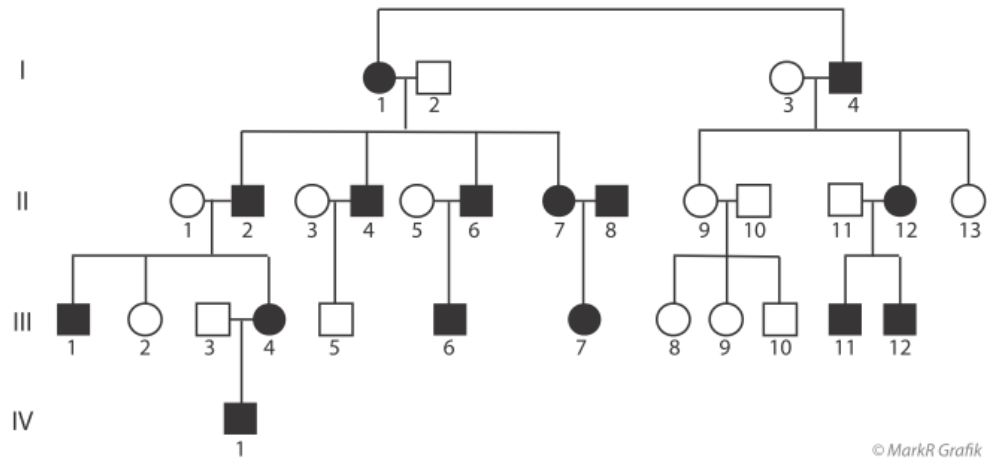


© MarkR Grafik

Figur 3. Gel der viser resultatet af en restriktionsanalyse af genet, der koder for koagulationsfaktor V. Bane 1: PCR-produkt, der ikke er skåret af et restriktionsenzym. Bane 2-4: PCR-produkter fra 3 personer skåret med restriktionsenzymet *MnII*.

3. Analysér gelen, vist i *figur 3*.

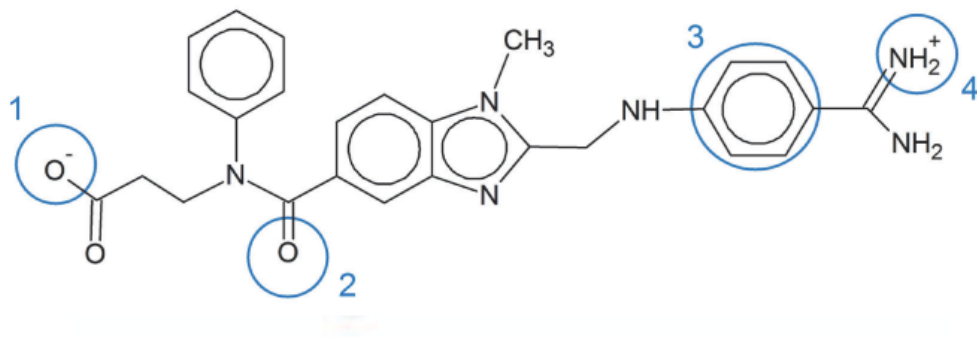
I *figur 4* ses stamtræet for en familie, der er blevet undersøgt for Faktor V Leiden.



Figur 4. Stamtræ for en familie hvor Faktor V Leiden forekommer. Individuer med Faktor V Leiden er angivet med sort.

- Argumentér ud fra stamtræet vist i *figur 4* for, at Faktor V Leiden er autosomt dominant nedarvet. Angiv endvidere eksempler på personer i stamtræet, som har samme genotype som personen i henholdsvis bane 2, 3 og 4 i *figur 3*.

En blodprop kan behandles med lægemidlet Dabigatran, der er vist i *figur 5*. Dabigatran hæmmer enzymet *thrombin*, der er én af de vigtigste koagulationsfaktorer i blodet.



Figur 5. Den kemiske struktur af lægemidlet Dabigatran. Udvalgte grupper er nummereret og markeret med blå cirkler.

- Giv forslag til konkrete aminosyrer, der kan sidde i det aktive center af *thrombin* og bindes til lægemidlet Dabigatran ved de grupper, der er markeret med blå cirkler på *figur 5*.