

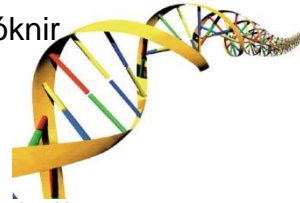
<http://erfdir.is/2/index.html> - góður linkur á síðu með sama efni

Kafli 1-1

Erfðafræði fjallar um erfðir. Flutningur eiginleika frá foreldri til afkvæmis kallast **erfðir**.

DNA er grunnefni erfða (erfðaefnið). Allar upplýsingar sem þarf til að mynda lífveru og stjórna líkamsstarfsemi hennar finnast þar. (DNA ísl:DKS – Deoxýríbósakjarnsýra)

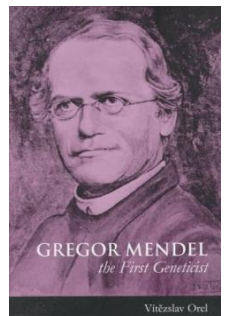
James D. Watson og Francis Crick hlutu nóbelsverðlaun árið 1962 fyrir rannsóknir sínar á byggingu DNA.



Gregor Mendel gerði tilraunir með ræktun garðertuplantna.

Mendel lét t.d. lágvaxnar og hávaxnar plöntur æxlast saman. Af tveimur lágvöxnum uxu eingöngu lágvaxnar plöntur. Nýju plönturnar líktust foreldraplöntunni og voru kallaðar **hreinræktaðar**. Sumar hávaxnar plöntur gáfu af sér bæði hávaxnar og lágvaxnar plöntur. Þær hávöxnu voru mun fleiri. Mendel sá að í tilfalli hávöxnu plantnanna væru tvær gerðir, **hreinræktaðar** og **kynhreinar** eða **kynblendnar**.

Mendel prófaði kynblöndun með hreinræktaðri hávaxinni plöntu og lágvaxinni plöntu. Allar plöntur í næstu kynslóð voru hávaxnar (F_1). Þær voru svo láttnar æxlast með sjálffrævun (frjókorn og egg renna saman í sama blómi) og ólíkt því sem var búist við komu bæði fram hávaxnar og lágvaxnar plöntur í næstu kynslóð (F_2). Hávöxnu plönturnar í F_1 voru ekki kynhreinar heldur geymdu þær erfðabætti fyrir bæði hávaxnar og lágvaxnar plöntur. Í kynblendnum einstaklingum eru s.s. báðir þættir fyrir hendi en aðeins annar kemur fram. Þessir erfðaeiginleikar kallast **gen** og hefur hver einstaklingur sem verður til við kynæxlun tvö gen í frumum sínum fyrir hvern eiginleika.



Sterkari eiginleikinn kallast **ríkjandi** (sá sem kemur fram).

Veikari eiginleikinn kallast **víkjandi** (sá sem virðist hverfa).

Stafir eru notaðir til að tákna eiginleika, t.d. H fyrir hæð.

Ríkjandi gen eru táknuð með **stórum staf** (H)

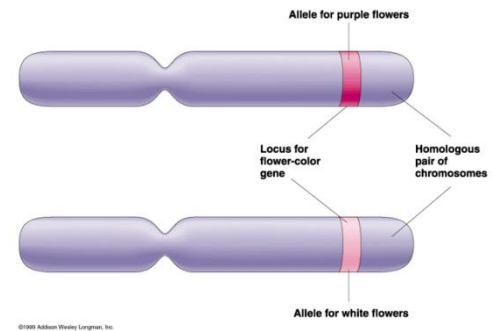
Víkjandi gen eru táknuð með **litlum staf** (h)

P -kynslóðin foreldrakynslóð
F1 -kynslóðin fyrstu afkomendur
F2 -kynslóðin næstu afkomendur

Lögmál erfðafræðinnar

Mendel gerði tilraunir með fleira en hæð plantna (t.d. lit og lögun fræja). Í öllum tilfellum þar sem hann lét tvær kynhreinar plöntur hvora með sinn eiginleika æxlast saman blönduðust eiginleikarnir ekki í afkvæmunum.

Einstaklingar sem hafa eins gen fyrir tiltekið einkenni, t.d. SS eða ss, kallast **kynhreinir** eða **arfhreinir**. Einstaklingar sem hafa ólík gen fyrir tiltekið einkenni, t.d. Ss, kallast **kynblendingar** og eru **arfblandnir**. Í tilraun Mendels var hann með tvær arfhreinar plöntur með sitthvorn eiginleikann en **afkvæmin** urðu arfblandin.



Genapar eða **genasamsæta** eru gen sem ákvarða sama eiginleika og sitja í sama sæti á sitthvorum litningnum. Eitt par af erfðapáttum er þá staðsett á sitthvorum litningnum í sama sæti. Þ.e.a.s. gen fyrir tiltekinn eiginleika frá öðru foreldrinu er í tilteknu sæti á öðrum litningnum og hitt genið fyrir sama eiginleikann frá hinu foreldrinu er í sama sæti á hinum litningnum.

Hvort foreldrið arfleiðir því annan þáttinn í hverju pari til afkvæma. Afkvæmið hefur því eitt genapar fyrir hvert einkenni sem samanstendur af einu geni frá hvoru foreldri.

Það útskýrir hvers vegna grænt fræ getur komið út frá tveimur plöntum sem bera gul fræ. Erfðapátturinn fyrir grænu fræin eru í báðum foreldrum. Arfgerð foreldranna er Gg og því er græni liturinn dulinn í foreldraplöntunni en getur komi fram hjá afkvæminu.

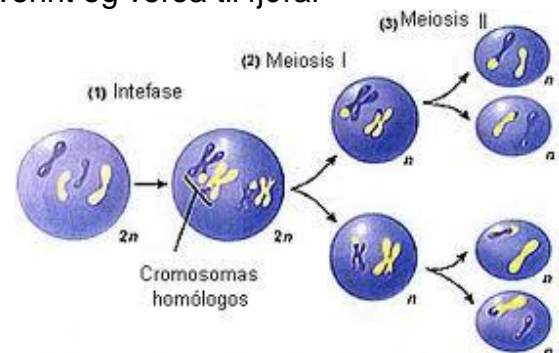
Litningar eru þráðlaga frumulíffæri í frumukjarna. Litningar geyma genin sem ákvarða alla eiginleika lífverunnar. Litningar eru í pörum eða samstæðum einn frá hvoru foreldri. Fjöldi þeirra er mismunandi eftir lífverum.

Rýriskipting eða **meiösa** kemur í veg fyrir að litningar í afkvæmi verði tvöfaldir á við litninga foreldranna. Hún á sér stað þegar kynfrumur myndast (sáð- og eggfrumur). Kynfrumurnar innihalda því helmingi færri litninga en aðrar líkamsfrumur foreldranna. Við samruna kynfruma fá afkvæmi eðlilegan fjölda litninga. Nýja fruman sem myndast kallast okfruma.

Hjá manningnum eru 46 litningar í líkamsfrumunum en 23 í kynfrumunum. Þegar tvær kynfrumur renna saman inniheldur nýja fruman 46 litninga (23+23).

Hjá bananaflugunni eru 4 litningar í líkamsfrumu en 2 í kynfrumum. Þegar tvær kynfrumur renna saman myndast ný fruma sem inniheldur 4 litninga.

Rýriskipting er flóknari en venjuleg frumuskipting og fer fram í tveimur áföngum. Foreldrafruma sem hefur 4 litninga í tveimur pörum byrjar á því að tvöfalda litningana og litningarnir verða 8. Fruman skiptir sér svo í tvennt og samstæðu litningarnir skiljast að og dreifast jafnt í dótturfrumurnar, hvor dótturfruma hefur þá 4 litninga (jafn marga og í upphafi). Dótturfrumurnar skiptast svo aftur í tvennt og verða til fjórar dótturfrumur sem innihalda hver 2 litninga (helmingi færri en móðurfruman). Samstæðir litninga hafa auk þess skilist að og því er þetta **lögmálið um aðskilnað samstæðra litninga**. (þegar okfruma myndast verður



einn litningur frá móður samstæður öðrum litningi frá föður).

Lögmálið um óháða samröðun

Lífverur hafa marga ólíka eiginleika og þegar þær æxlast saman erfast genapör á mismunandi litningum óháð hver öðrum. Það þýðir að þó lífvera erfi eiginleikan að vera hávaxinn þýðir það ekki að allar lífverur sem erfða það að vera hávaxnar erfi t.d. sama litarhaft. Ef genin væru hins vegar öll á sama litning myndu þau ekki skiljast að óháð hvert öðru og einstaklingar erfa sömu eiginleikana.

Arfgerð og svipgerð





Svipgerð: er greinilegt, oftast sjáanlegt einkenni lífveru. Hvernig arfgerðin kemur fram.

Arfgerð: genauppbygging lífverunnar. Hvaða gen hún er með til að stjórna einkennunum. Er hún arfhrein gagnvart eiginleikum (t.d. HH) eða arfblendin (Hh).

Reitatöflur

Reitatöflur eru notaðar til að sjá mögulegar útkomur úr kynblöndun (sjá mynd 1-11 bls. 16). Dæmi um tvo arfhreina naggrísi með sitthvorn litinn sem eiga saman afkvæmi. Kvendýrið hefur svartan feld og arfgerðina SS, karldýrið hefur hvítan feld og arfgerðina ss. Öll afkvæmi fá eitt gen frá móður fyrir litarhaft (S) og eitt gen frá föður (s). Því eru öll afkvæmin arfblendin og hafa arfgerðina Ss. Þar sem genið fyrir svarta feldin er ríkjandi (S) eru allir naggrísirnir svartir og engin sjáanlegur munur á þeim og arfhreinum svörtum naggrísum (SS). Svipgerðin er því sú sama þ.e. sama einkennið sem kemur fram en arfgerðin er ólík (SS og Ss)

Ef t.d. tveir arfblendnir svartir naggrísir (Ss + Ss) eignast afkvæmi saman eru $\frac{1}{4}$ líkur á því að arfhreinn svartur naggrís komi fram (fær þá ríkjandi gen frá báðum foreldrum). $\frac{1}{2}$ líkur á að hann sé svartur arfblendin (Ss) (fær þá eitt ríkjandi og eitt víkjandi gen frá sitthvoru foreldri. $\frac{1}{4}$ líkur á að hann verði arfhreinn hvítur (ss) (fær þá víkjandi gen frá báðum foreldrum. Sjá mynd 1-12 bls. 16

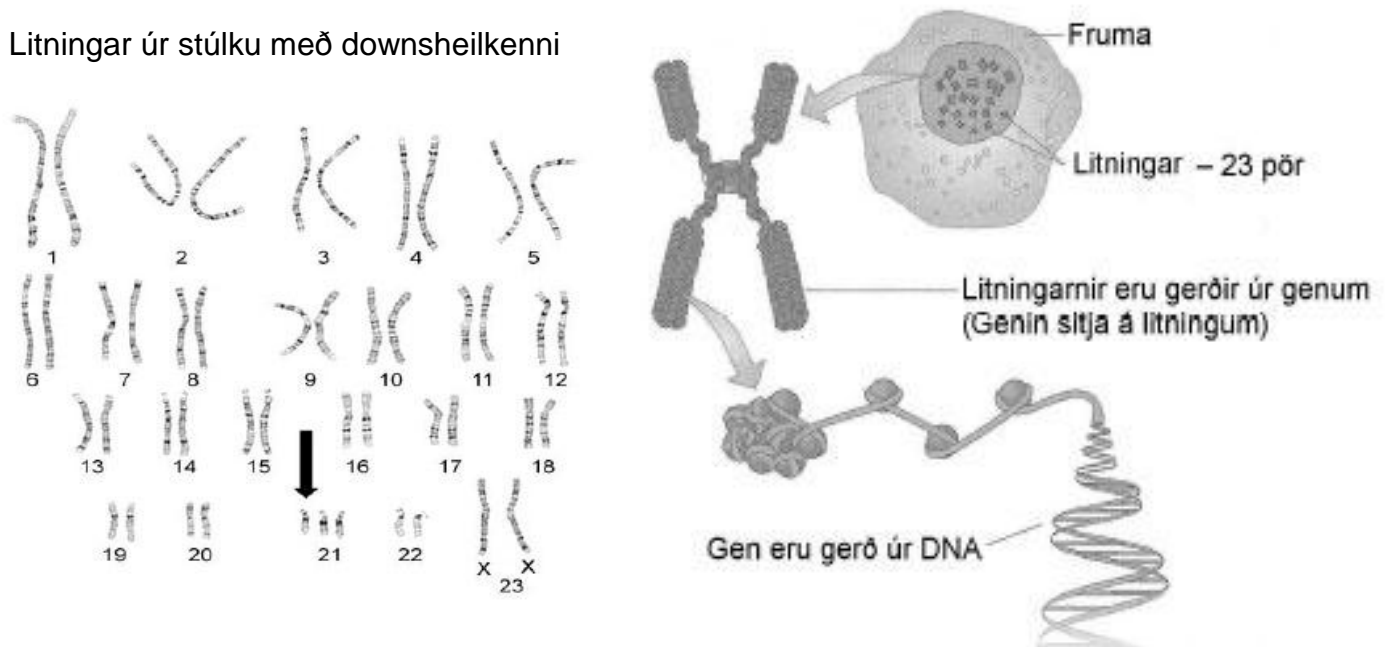
	
SS - arfhreinn	Ss - arfblendinn
	
Ss - arfblendinn	ss - arfhreinn

Arfgerð: SS	svipgerð: svört
Arfgerð: Ss	svipgerð: svört
Arfgerð: ss	svipgerð: svört
Arfgerð: ss	svipgerð: hvít

Fyrstu þrjú dýrin hafa sömu svipgerð en ólíka arfgerð. Síðasta dýrið hefur ólíka arfgerð og ólíka svipgerð en hin þrjú dýrin.

Arfgerð ræðst við frjóvgun, þegar sáðfruma rennur saman við eggfrumu. Þessari arfgerð heldur einstaklingurinn út alla sína ævi, því við getur ekki skipt út genum og fengið ný. Svipgerð er hinsvegar alltaf að breytast. Húðlitur okkar dökknar þegar við förum til sólarlanda. Hárið lýsist á sumrin hjá sumum. Við stækkum er við eldumst og hrörnum að lokum.

Litningar úr stúlku með downsheilkenni



Kafli 1-2

Hugtök sem þarf að þekkja: **ófullkomið ríki, litningakenningin, stökkbreytingar, kynákvörðun og erfðatækni**

Ófullkomið ríki: í sumum genapörum eru genin hvorki ríkjandi né víkjandi. Dæmi: hreinræktuð rauð undrablóm (RR) æxlast við hreinræktuð hvít undrablóm (HH) og fram kom bleikt undrablóm (RH) í næstu kynslóð (sjá mynd 1-13). Öll genin eru táknuð með hástöfum af því að hvorugt genið ríkir yfir hinu.



Gerist líka hjá dýrum og mönnum. Svartar og hvítar fjaðrir hjá andalúsíuhænum hvorugar ríkjandi. Arfblendin hæna fær svartar fjaðrir með hvítum doppum, fjaðrirnar hafa blágráan blæ.

Litningakenningin: (Walter Sutton) litningar í engisprettu rannsakaðir. Kom í ljós að hún hafði 12 litningapör eða 24 litninga. Kynfrumurnar innihéldu annan litninginn úr hverju pari þ.e. 12 litninga. Eftir samruna kynfruma myndaðist okfruma með upphaflegum fjölda litninga þ.e. 24 litningum (12 litningapörum).

Stökkbreytingar: stundum koma fram ný afbrigði sem ekki er hægt að útskýra með erfðalögmálum. Kallast stökkbreyting og verður vegna breytinga í einstökum genum eða heilum litningum. Stökkbreytingar í líkamsfrumu hefur bara áhrif á lífveruna sem ber hana. T.d. þegar krabbameinsfruma myndast.

Stökkbreytingar í kynfrumu getur borist til næstu kynslóðar og valdið breytingum á eiginleikum næstu kynslóðar – geta átt sér stað af tilviljun eða vegna umhverfispáttá eins og geislunar eða eiturefna.

Flestar stökkbreytingar eru skaðlegar – ólíklegt að lífveran lifi af og fjölgi sér.

Dæmi um stökkbreytingar: sigðkornabóðleysi – alvarlegur blóðsjúkdómur af völdum genastökkbreytinga. Rauðkorn eru eins og sigð eða hálfmáni í laginu. Veldur súrefnisskortri (ekki hægt að flytja nægilegt súrefni um líkamann). Geta myndað kekki og stíflað örgrannar æðar. (sjá mynd 2-4 bls. 32)

Einstaka stökkbreytingar valda gagnlegum eiginleikum í lífveru, t.d. viðnám gegn vissum sjúkdómum, betri afkoma o.s.frv.

Margar stökkbreytingar eru hlutlausar – valda ekki greinilegum breytingum í svipgerð.

Sumar stökkbreytingar eru bannvænar.

Kynákvörðun: litningar kvendýra eru allir eins að lögun en hjá karldýrum eru litningar eins pars ólíkir að lögun. Annar er staflaga – nefndur **X-litningur** hinn er eins og krókur nefndur **Y-litningur** (sjá mynd 1-16 bls. 21).

X- og Y-litningar ákvarða kyn einstaklinga. Konur hafa tvo X-litninga en karlar einn X- og einn Y-litning. Kallast **kynlitningar**.

Erfðatækni: erfðatáknmál er leiðbeiningar um hvernig allar frumur þroskast. Byður upp á nýja möguleika í líffræði, erfðaverkfræði og erfðatækni.

Erfðatækni byggir m.a. á því að taka bít úr DNA-sameind og setja nýjan bít í staðinn. Þannig er hægt að flytja einstök gen á milli fjarskyldra lífvera. Erfðabreytt lífvera inniheldur DNA-bít úr annarri lífveru. T.d. DNA-bítur úr manni í bakteríu. Bakterían fjölgar sér svo með nýju einkenni ættað frá manninum.

Baktería hefur hringlaga frumulíffæri sem heitir **Plasmíð** (sjá mynd 1-20 bls. 23). Sértök ensím geta klippt bít úr plasmíðinu. Ákveðin tegund ensíma klippa líka bít úr DNA í mannsfrumu. Flutningsensím sjá um að flytja (ferja) bítinn yfir í plasmíð bakteríunnar og heill hringur myndast á ný. Plasmíðið inniheldur nú nýja upplýsingar um hvernig eigi að mynda ákveðið prótín manna. Plasmíðinu er komið fyrir í bakteríunni og ef allt gengur vel myndar nýja bakterían og afkomendur hennar mannprótín úr upplýsingum sem DNA-bíturinn geymir.

2-1 Erfðir manna

Genin í einni mannsfrumu eru u.þ.b. 80.000 og raðast á 46 litninga í öllum frumum líkamans nema kynfrumum.

46 litningar – 23 litningapör/samstæður.

Hver samstæða hefur genapör sem hafa áhrif á tiltekna eiginleika t.d. augnlit, hárlit og lögun eyrnasnepla.

Samstætt gen kemur frá hvoru foreldri – eintak af hverju geni frá báðum foreldrum. Eiginleikarnir ákvarðast svo af því hvernig genin vinna saman.

Starf gena er að gefa frumum skipanir um hvaða prótín eigi að framleiða, hvernig og hvenær.

Alls konar prótín eru til í líkamanum og má t.d. nefna blóðrauða, insúlín og hormón.

Fjölgena erfðir – er þegar fleiri en tvö gen ákvarða eiginleika sem koma fram. Eiginleikar ákvarðast ekki alltaf með einföldum hætti eins gerist með lit naggrísanna eða hæð garðertuplantanna. Á sumum eiginleikum starfa mörg gen saman. Húðliturinn er gott dæmi um það. Fjögur genapör starfa þar saman og fer húðliturinn eftir mismunandi samsetningu þessara gena. Greind og hæð eru líka talinn stafa af fjölgena erfðum.

Margfaldar genasamsætur – þá koma fleiri ein tvær genasamsætur til greina þó svo einstaklingur sé aðeins með tvö gen. Blóðflokkarnir gott dæmi um það. Þar eru þrjú gen sem koma til greina en einstaklingurinn ber aðeins tvö gen.

Fólk er í A, B, AB eða O-blóðflokki

A og B eru bæði ríkjandi gen en O er víkjandi gen

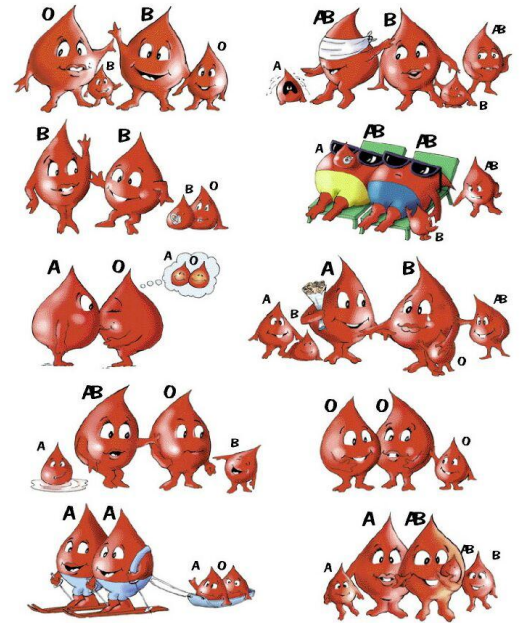
AB-blóðflokkur – A frá öðru foreldri og B frá hinu – bæði ríkjandi

A- blóðflokkur – AA eða AO – A ríkjandi – A frá öðru foreldri og A eða O frá hinu

B- blóðflokkur – BB eða BO - B ríkjandi – B frá öðru foreldri og B eða O frá hinu

O-blóðflokkur – OO – O frá báðum foreldrum.

Dæmi um hugsanlegar útkomur í reitartöflum:



	A	O
O	AO	OO
O	AO	OO

½ líkur á A-flokki
½ líkur á O-flokki

	A	B
A	AA	AB
O	AO	BO

½ líkur á A-flokki
¼ líkur á B-flokki
¼ líkur á AB-flokki

	B	O
A	AB	AO
O	BO	OO

¼ líkur á AB
¼ líkur á A
¼ líkur á B
¼ líkur á O

	A	B
B	AB	BB
B	AB	BB

½ líkur á AB
½ líkur á B

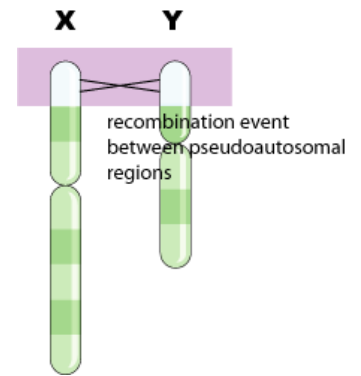
Arfgengir sjúkdómar

Villa getur leynst í byggingu gens og ef genið stjórnar byggingu á mikilvægu prótínu verður líka villa á prótíninu. Prótínið gegnir ekki hlutverki sínu eins og það á að gera. Ef genið erfist er það dæmi um arfgengan sjúkdóm. Það er hægt að meðhöndla marga erfðarsjúkdóma en ekki hægt að lækna þá. Til þess að lækna þá yrði að skipti út gallaða geninu eða leiðrétta villuna í öllum þeim frumum þar sem það starfar. (mismunandi gen starfa í mismunandi líkamsfrumum. Ekki sömu genin sem starfa t.d. í húðfrumu og blóðfrumu en frumurnar innihalda þó öll genin).

Það hefur tekist í tilraun með marblæði (gallaður blóðrauðahluti) þar sem gert var við gallað gen og því komið fyrir í blóðmyndandi frumum úr froski. Þá tókst að fá eðlilega blóðrauðasameind manns. Genalækningar eru samt sem áður á algjöru frumstigi.

Sigðkornablóðleysi er t.d. arfgengur sjúkdómur og þarf þá einstaklingur að erfa gallað gen frá báðum foreldrum og vera arfhreinir. Gallaða genið veldur galla í blóðrauðasameindinni þ.a. hún er eins og mánasigð í laginu (mynd 2-4 bls. 32).

Kyntengdar erfðir – Y-litningar hafa fá eða engin gen sem stjórna einhverju öðru en karlkynseinkennum. X-litningar hafa hins vegar fleiri gen sem stjórna öðrum eiginleikum en þeim tengjast myndun kyns. Á X-litningi eru því fullt af genum sem karlar erfa hvort sem það er víkjandi eða ríkjandi gen af því að það er ekki samsvarandi gen á móti á Y-litningi.



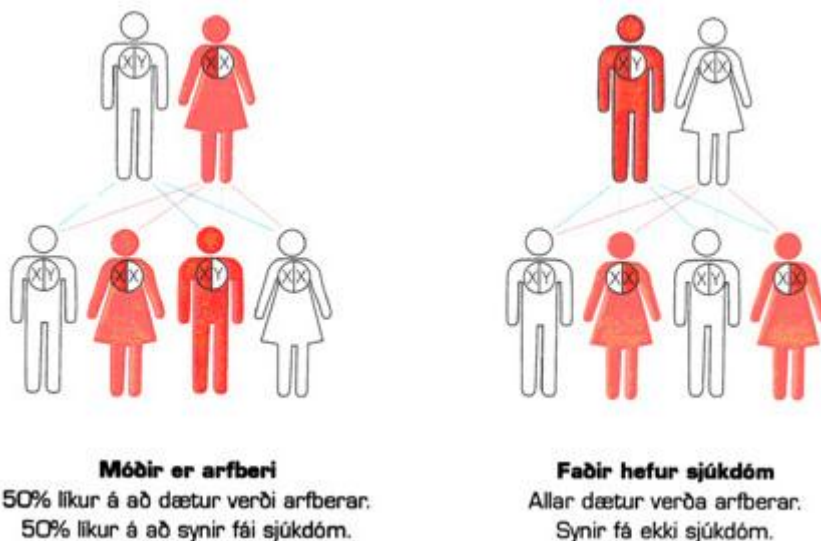
Kyntengd gen: eiginleikarnir eru kyntengdir þar sem þeir erfast með kynlitningi.

Konur hafa tvo X-litninga. Ef þær fá víkjandi gen á öðrum litning og ríkjandi á hinum koma áhrif víkjandi litningsins ekki fram. Karl fær aftur á móti það gen sem kemur fram á X-litningi hvort sem það er ríkjandi eða víkjandi þar sem ekki er samstætt gen á móti á Y-litningi. Þar af leiðandi hafa karlmenn oftari tilhneigingu til að erfa ákveðna sjúkdóma tengdum genum á kynlitningi heldur en konur.

Dæmi: litblinda er kyntengdur víkjandi eiginleiki og fleiri karlmenn eru með litblindu en konur. Eiginleikinn er víkjandi og því þarf konan að erfa tvö litblindugen til að eiginleikinn komi fram en karlmaður aðeins eitt.

Dreyrasýki – vantar storknunarefni í blóðið (það storknar hægt eða storknar ekki). Oft kallaðir blæðarar. Algengt hjá kóngafólki í Evrópu á 19.öld (sjá mynd 2-9 bls. 35).

Konur eru arfberar og karlar blæðarar. Genið er staðsett á X-litningi. Karlmenn geta því eingöngu erfð þetta frá móður þar sem þeir fá Y-litning frá föður. Ef karlmaður er blæðari erfa dætur genið frá föður en ekki synir þar sem þær fá X-litninginn frá föður en synirnir Y-litning. Þær fá hins vegar ekki sjúkdóminn, af því að hann er víkjandi, en eru arfberar og synir þeirra þræta því erfð sjúkdóminn. Bæði dætur og synir geta erfð genið frá móður. Það er mjög sjaldgæft að kona fái þennan sjúkdóm en þá þarf hún að erfa genið bæði frá móður og föður.



Óaðskilnaður samstæðra litninga

Við rýriskiptingu skiljast litningapör venjulega að. Einstaka sinnum gerist það ekki með réttum hætti og líkamsfrumur erfa þá annaðhvort fleiri eða færri litninga. Þekktasta dæmið um þennan litningagalla er downsheilkenni en þar er að finna þrjá litninga á litningapari 21. Mismunandi líkamlegir gallar koma þá fram og þroskaheft að einhverju leiti. Fleiri gallar eru til svo sem auka Y-litningur hjá karlmönnum, einn

eða þrír X-litningar hjá konum, aukalitningur nr. 13 eða 18, þrístæða þar sem fram koma 69 litningar o.s.frv. Í sumum tilfellum eru litlar eða engar lífslíkur hjá fóstri sem hefur gallan og í sumum tilfellum fæðist fóstur með einhverja eða mikla galla eða vansköpun.

Hægt er að greina litningagalla með legvatnsástungu. Legvatnssýni er tekið og í því eru frumur úr fóstρινu. Þær eru ræktaðar og litningarnir í þeim rannsakaðir.

Erfðir og umhverfi

Sumir eiginleikar eru algjörlega háðir erfðum, t.d. hárlitur. Margir eiginleikar eru hins vegar þannig að umhverfið getur haft áhrif á þá. Dæmi um það er vöðvastyrkur. Fólk erfir misjafna tilhneigingu á að fá vöðva en líkamsþjálfun skiptir líka máli. Mataræði hefur mikil áhrif ef fólk á að ná fullum og eðlilegum þroska. Hæð erfist en lélegt mataræði getur dregið úr vexti.

Rannsóknir á eineggja tvíburum hafa sýnt mikið fram á áhrif umhverfis oo erfða. Eineggja tvíburar eru erfðafræðilega eins og sýna oft ótrúlega svipaða hegðun sem skýrist af erfðum (sést best hjá tvíburum sem hafa verið aðskildir í æsku). Það sem greinir þá að stafar af umhverfisáhrifum eða stökkbreytingum á genum.

Ein eggja tvíburar koma úr sömu okfrumunni (eitt egg og ein sáðfrum) sem hefur skilist að þegar hún hefur skipt sér. Þeir eru því erfðafræðilega eins.

Tvíeggja tvíburar koma úr sitthvorri okfrumunni (tvö egg og tvær sáðfrumur) og eru því jafnskyldir tvíburasystkini sínu eins og öðrum systkinum.

2-2 Nýjungar í erfðafræði

Afurðir splæst DNA

Mannvaxtarhormón - erfðabreyttar bakteríur (gerlar) mynda vaxtarhormón. Börn sem mynda ekki nægjanlega mikið af þessum hormónum eru sprautuð með vaxtarhormónum til að ná eðlilegum vexti.

Insúlín – stjórnar sykurmagni í blóði. Skortur á því veldur sykursýki. Erfðabreyttar bakteríur framleiða mannainsúlín.

Interferón – verst gegn veirum sem koma inn í líkamann. Myndast þegar veira fer inn í frumu líkamans. Erfðabreyttar bakteríur framleiða interferón með splæstu DNA.

Einræktun (klónun)

Erfðarefni úr frumu er komið fyrir í eggfrumu og hún þroskast. Engin blöndun á erfðarefni á sér stað og því verður nýji einstaklingurinn nákvæmlega eins og sá fyrri. Ferlið er þó mun flóknara. Það hefur tekist að einrækta nokkur dýr s.s. kind, mýs,

nautgripi, svín og geitur en aðeins örfá prósent fósturvísa lifa og algengt að fædd afkvæmi þroskist ekki eðlilega.

Erfðabreytt matvæli

Ýmsar breytingar gerðar á matvælum þá aðallega nytjaplöntum sem gera þær t.d. ónæmari fyrir ýmsum sjúkdómum sem leiðir til minni notkunar á eiturefnum eða einhver breyting verður á gæðum afurðanna.

Greining erfðamengis mannsins

Markmiðið er að fá ýmsar grundvallarupplýsingar um stjórnun á frumstarfsemi sérstaklega varðandi vöxt og þroskun þeirra. Auðvelda leitina að gölluðum genum sem tengjast erfiðum sjúkdómum. Flýta ef til vill fyrir að lækning finnist. Lyfjafyrirtæki taka þátt í þessu og leggja kapp á að vera fyrst til að þróa ný lyf gegn ýmsum ólæknandi sjúkdómum og nú þegar er búið að kortleggja gen fyrir marga sjúkdóma (sjá mynd 2-16 bls. 41).

