

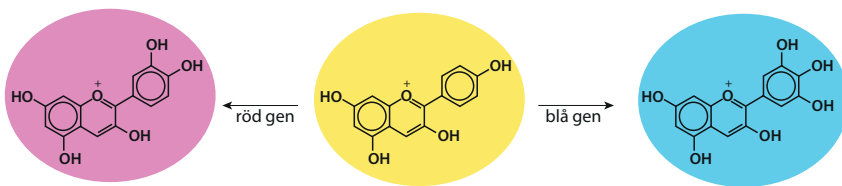
Mutationer

Mutationer är förändringar i den genetiska sekvensen. De är en huvudorsak till mångfalden bland organismer och de är väsentliga för evolutionen. De här förändringarna sker på många olika nivåer och de kan få mycket olika konsekvenser.

Konsekvenserna av en mutation har, så vitt vi vet, inte någon inverkan på sannolikheten för att mutationen kommer att inträffa eller inte. Med andra ord så sker mutationer slumpmässigt oavsett om deras effekter är användbara för organismen eller inte. Följaktligen sker inte fördelaktiga DNA-förändringar oftare för att en organism skulle kunna ha nytta av dem.

Mutationshastigheterna är vanligtvis mycket låga. En enda mutation kan ha en stor effekt, men i många fall är de evolutionära förändringarna baserade på flera mutationer som var och en har en liten effekt. Mutationseffekter kan vara fördelaktiga, skadliga eller neutrala, beroende på deras sammanhang eller placering.

Inom växtförädlingen och aveln har vi människor i tusentals år samlat på mutationer. Vi har valt ut de exemplar som har passat våra syften bäst och låtit dem få avkomor. I **figur 139** ser du hur förändringar på gennivå leder till små kemiska förändringar som i sin tur ger blommorna olika färger.



Figur 139. Mutationer ger blommorna olika färger.

Typer av mutationer

Det finns många olika sätt som DNA kan ändras på, vilket resulterar i olika typer av mutationer. Här är en kort sammanfattning av några sätt:

Substitution

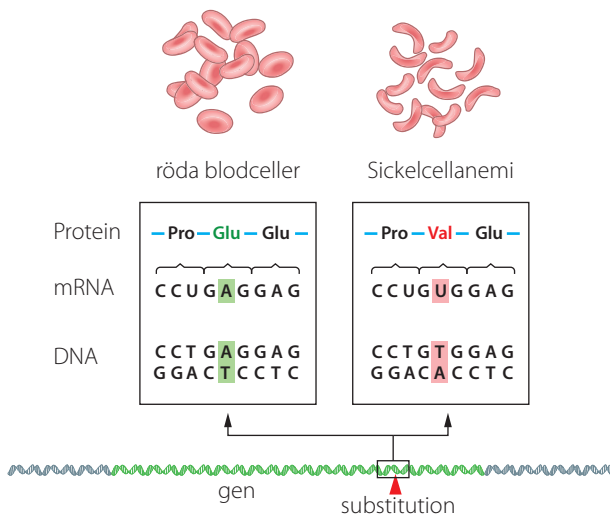
Vid en substitution byts en bas ut mot en annan (i figur 140 byts ett adenin ut mot en guanin).



Figur 140. Substitutionsmutation.

En sådan här mutation kan vara en tyst mutation, som i figur 140 där båda kodonen GGA och GGG kodar för samma aminosyra, glycin. I en substitutionsmutation kan ett aminosyrakodande kodon bli utbytt mot ett stopp-kodon och orsaka ett ofullständigt protein. Konsekvensen kan också bli att ett kodon byts mot ett som kodar för en annan aminosyra. Utbytet av aminosyran kan i vissa fall innebära att proteinets funktion inte påverkas, medan det i andra fall kan få stora konsekvenser.

Sicklecellanemi är en ärftlig blodsjukdom som orsakas av en substitution som förändrat en enda aminosyra i det producerade proteinet. Sjukdomen beror på en mutation i betaglobingenen som kodar för betaglobin. Betaglobin är en beståndsdel i det syrebindande proteinet hemoglobin (figur 141).



Figur 141. Sicklecellanemi beror på en mutation i betaglobingenen.

Förändringen gör att de röda blodkropparna klumpar ihop sig och får en annorlunda form ("sickle" från engelskans skära, månskära) samt en kortare livslängd. Blodet blir mer trögflytande och blodkropparna fastnar lättare på blodkärlens väggar. Detta gör att blodcirkulationen försämras och det finns risk för tilltäppning av blodkärlen och syrebrist. Blodkropparnas förkortade livslängd ger blodbrist.

Deletion och insertion

Deletioner är mutationer där en sektion av DNA-sekvensen förloras eller raderas (figur 142).

```
C T C G A G
C T A G
```

Figur 142. Deletionsmutation.

Insertioner är mutationer där extra baspar förs in på en ny plats i DNA-sekvensen (figur 143).

```
C T G G A G
C T G G T G G A G
```

Figur 143. Insertionsmutation.

Eftersom kodoner är tre baser långa ändrar insertioner och deletioner en gen så att koden inte avläses korrekt i ribosomen. Det här kallas för ramförskjutningar (frameshift). Tänk till exempel meningen "The fat cat sat." Varje ord representerar ett kodon. Om vi tar bort den första bokstaven och analyserar meningen på samma sätt så blir den meningslös (figur 144).

```
The fat cat sat
hef atc ats at
```

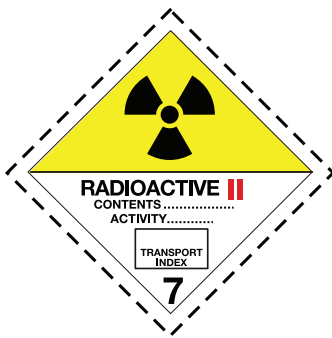
Figur 144. Ramförskjutning i en text.

Vid en ramförskjutning kommer kodonerna att avkodas felaktigt. Det här genererar vanligtvis förkortade proteiner som är lika oanvändbara som meningen "hef atc ats at" är meningslös.

Varför händer mutationer?

Mutationer händer av flera skäl. När en cell delar sig och gör en kopia av sitt DNA är kopian ibland inte helt perfekt. Den lilla skillnaden från den ursprungliga DNA-sekvensen är en mutation. Mutationer kan också uppstå mellan celledelningarna.

Det finns mutationer som vår ämnesomsättning ger upphov till genom radikaler eller giftiga mellanprodukter i metabolismen. DNA muteras också av olika typer av strålning. I människans naturliga miljö har det alltid funnits strålning. Den kommer från rymden, solen och från radioaktiva ämnen i marken. Joniserande strålning är så energirik att den kan rycka loss elektroner från de atomer som den träffar och förvandla dem till positivt laddade joner (jonisering). Exempel på joniserande strålning är röntgenstrålning och strålning från radioaktiva ämnen.



Figur 145. Varningsetikett för radioaktiva ämnen.

Mutationer kan förvandla cellen

Det är känt att vissa kemikalier och radioaktiv strålning ökar risken för sjukdomar som cancer. Cancer orsakas av mutationer i generna för de proteiner som styr celledelningen. När de här proteinerna muteras så leder det till en okontrollerad celltillväxt. Vissa mutationer är nedärvda, men det vanligaste är att omvandlingen till en cancercell sker genom en stegvis process där fler och fler mutationer uppkommer i cellerna. Ju längre vi lever desto större risk är det att få cancer.

Cancer är en av de vanligaste dödsorsakerna i världen. Ny forskning visar att över hälften av människans 20 000 gener är involverade i hur cancer utvecklas. Men det finns ingen enskild gen som kan ge svar

på hur det ska gå för en patient som har cancer. Vi har cirka 20 000 gener i kroppen och därmed minst 20 000 proteiner, och det är samma proteiner som är inblandade i cancer. Det är inte så att canceren gör att det dyker det upp ett nytt protein, men däremot kan proteinernas koncentrationer förändras. Därför är det svårt att hitta en medicin som påverkar sjuka celler (med högre koncentration av ett visst protein) och inte skadar de friska cellerna (med lägre koncentration av ett visst protein). Det här är en anledning till att det ofta uppstår biverkningar vid en cancerbehandling.

Genreglering

Hur ”vet” en gen, en DNA-sekvens gömd i en cellkärna, när den ska uttryckas? Hur ”vet” olika typer av celler vilka typer av proteiner de måste producera?

Genreglering handlar om hur en gen regleras. En gen kan sättas på, slås av, uppreglas och nedregleras. Regleringen kan ske på DNA-, RNA- och proteinnivå. Vissa gener är alltid ”på”. Proteinerna som kodas av de generna är bland de viktigaste i en cells **proteom** (alla proteiner som finns i cellen), det är de som styr replikation och transkription. De kontrollerar också proteinsyntesen och mycket av en organisms centrala metabolism. Andra proteiner behövs bara ibland. Deras gener är reglerade, men hur slås de här generna ”på” och ”av”? Det har visat sig att regleringen av sådana gener skiljer sig mellan prokaryoter och eukaryoter.

I prokaryoter regleras de här generna ofta av proteinet som de kodar för. Om det finns stora mängder av proteinet så stängs genen helt enkelt av (feedback inhibering).

Transkriptionen av många gener står under kontroll av transkriptionsfaktorer (reglerproteiner), som binder till vissa avsnitt av genen och stimulerar eller hämmar transkriptionen. Transkriptionsfaktorerna, som i sin tur påverkas av bland annat hormoner och gifter, styr alltså det så kallade genuttrycket, alltså vilka gener som ska vara aktiva i en viss cell. I eukaryoter finns över 1000 proteiner som fungerar som transkriptionsfaktorer. De flesta eukaryoter använder också miRNA (mikro-RNA) för att reglera genuttryck.