

7.

MUTATIONER OG ARVELIGE SYGDOMME

Hvis der sker en ændring af dna-molekylet eller af kromosomernes antal eller opbygning, vil et eller flere gener blive påvirket og de pågældende arveegenskaber forandret. Disse ændringer kaldes mutationer.

Man skelner mellem to hovedtyper af mutationer: *genmutationer*, hvor kun et enkelt gen forandres og *kromosommutationer*, hvor ændringerne sker i kromosomernes antal eller opbygning. Dette involverer selvfølgelig mange gener og medfører derfor ofte meget store ændringer i fænotypen.

De fleste mutationer har ingen betydning eller er skadelige for de individer, der bærer dem, men enkelte kan dog være gavnlige, jævnfør evolutionsafsnittet i kapitel 1.

Mutationer er et forholdsvist sjældent fænomen, men mutationshyppigheden varierer fra gen til gen. De fleste genmutationer er recessive.

Der findes flere tusinde kendte sygdomme, som skyldes mutationer. Nogle af dem er et resultat af mutationer i enkelte gener, andre af fejl på kromosomniveau, hvor kromosomstykker fx kan mangle eller være fejlpacerede. I dag kender man ca. 2000 sygdomme, som skyldes et bestemt defekt gen. I ca. halvdelen af disse tilfælde har man lokaliseret genet og bestemt de proteiner, som genet koder for. Derved er vejen banet for en fremtidig behandling af den genetiske sygdom.

Næsten 5% af alle børn fødes med en genetisk betinget sygdom, og der forskes derfor meget i diagnosticering og behandling af disse sygdomme. Egentlig helbredelse for sygdommene har hidtil sjældent kunne lade sig gøre, men nye teknikker, herunder genterapi, vil sandsynligvis gøre helbredelse mulig for nogle af de genetiske sygdomme i fremtiden.

Sygdommene kan skyldes nyopståede mutationer eller arv af sygdomsgener fra den ene eller fra begge forældre. I nogle tilfælde kan forældrene, uden selv at bære sygdomsgener, alligevel overføre genetiske sygdomme til deres børn. Det kan ske, hvis der opstår fejl ved kønscelledannelsen, dvs. under meiosen.

Nogle af sygdommene er rent genetisk betingede, mens andre tillige er miljøbetingede. I mange tilfælde spiller både gener og miljøpåvirkninger ind på sygdommens opståen og udvikling – og sammenhængen mellem arven og miljøpåvirkningerne er ofte meget kompliceret.

Typer af mutationer

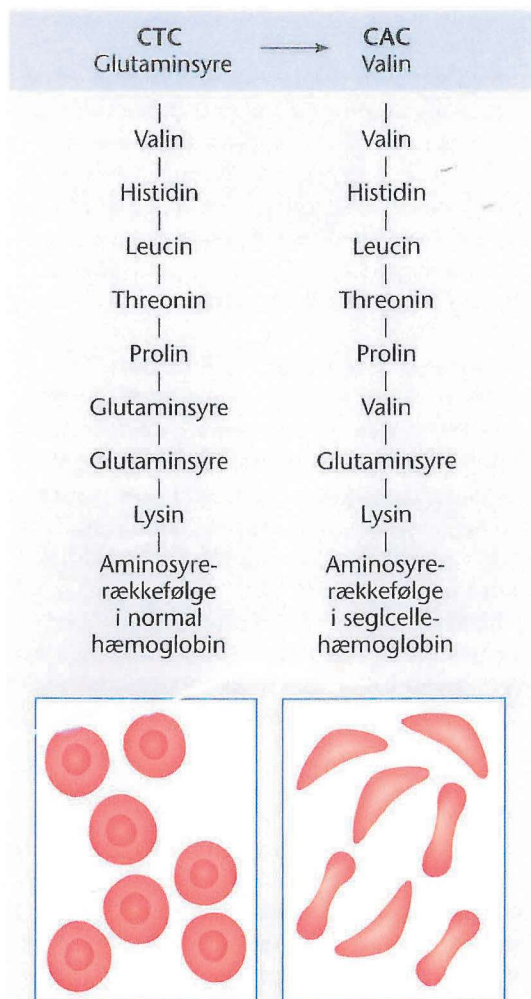
Her vil vi især beskæftige os med mutationer i kønscellerne – de såkaldte *kønscelle-mutationer*. Disse mutationer berører ikke på nogen måde de personer, der bærer dem, men de kan videreføres til og dermed eventuelt skade de fremtidige generationer.

En anden type mutationer er de *somatiske mutationer*. Disse mutationer opstår i kropscellerne, fx i hudceller eller leverceller. Somatiske mutationer kan godt påvirke de personer, der bærer dem, men kan ikke videreføres til afkommet. Somatiske mutationer kan derimod i nogle tilfælde føre til udvikling af kræft.

Mutationer kan opstå *spontan*, dvs uden kendt årsag. De kan også være *inducerede*, dvs være fremkaldt af *mutagener*. Et *mutagen* er en faktor, der kan fremkalde mutationer. Det kan fx være forskellige kemikalier, pesticider, røntgenstråling, uv-stråling eller radioaktiv stråling. Mutagene stoffer er ofte også kendt som kræftfremkaldende stoffer.

Genmutationer

Rent kemisk foregår genmutationer ved en ændring af baserækkefølgen i dna. Der kan ske det, at en enkelt base indsættes, bortfalder eller erstattes med en anden. Disse mutationer kaldes tilsammen for *punktmutationer*. Hvis en base erstattes med en anden, kaldes det en *substitutions-mutation*. Herved ændres et kodon. Dette vil normalt betyde, at der indsættes en forkert aminosyre i det protein, det pågældende gen koder for, figur 7.1.



Figur 7.1. En ændring af T til A medfører, at aminosyren glutaminsyre erstattes af valin i hæmoglobinmolekylet. Derved ændres de røde blodlegemers form og funktion.

Hvis der indsættes eller bortfalder en base i dna-molekylet, kan det medføre ændringer i alle følgende kodons i genet. Disse mutationer kaldes *frameshift-mutationer*. Frameshift-mutationer kan føre til dannelse af et protein, hvor alle aminosyrer er forkerte.

I det følgende gennemgås nogle sygdomme, som skyldes genmutationer.

Mutationer der nedarves dominant

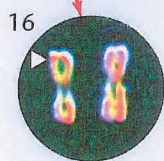
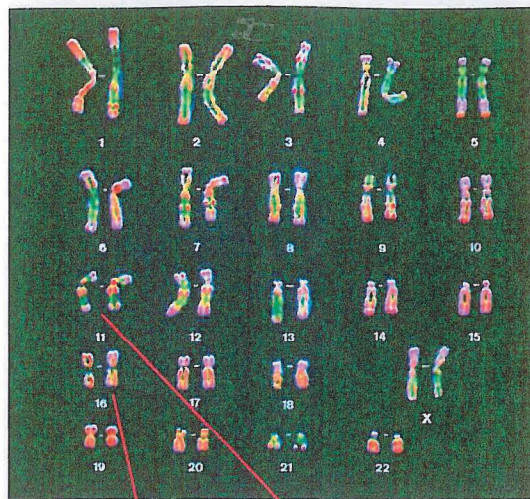
Nogle af de arvelige sygdomme skyldes dominante gener, og de viser sig således i fænotypen, når blot ét sygdoms-gen er til stede.

Huntingdons chorea er en alvorlig arvelig sygdom, som skyldes en dominerende mutation i et ustabil gen på kromosom nr. 4, se side 90. Sygdommen ytrer sig først ved ufrivillige ansigtstrækninger og rystelser, og senere resulterer den i mentale forstyrrelser og fuldstændig hjælpeløshed. Symptomerne skyldes beskadigelse af områder i storhjernens, som styrer vores viljekontrollerede bevægelser. Sygdommen viser sig først i 30-50 års alderen, hvor de fleste har fået børn. I dag lider ca. 500 danskere af *Huntingdons chorea*, som endnu ikke kan helbredes.

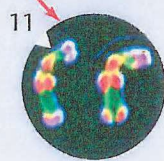
Ved hjælp af fostervandsprøver og ny genteknik kan man undersøge, om fostre har sygdoms-genet. Hvis det viser sig at være tilfældet, tilbydes forældrene abort.

Thallasemi er et andet eksempel på en sygdom, som nedarves dominant. Denne mutation nedsætter patientens evne til at danne det normale hæmoglobin, der virker som ilt-transportør i blodet. Man har her en ganske præcis viden om de genetiske årsager til sygdommen. Det har vist sig, at mange forskellige fejl i de hæmoglobinproducerende gener resulterer i forskellige typer thallasemi.

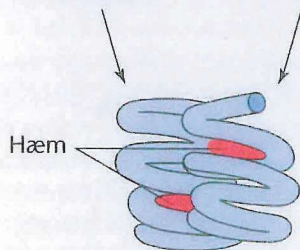
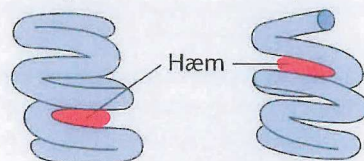
Hæmoglobin indeholder 4 proteinkæder, to alfa-kæder og to beta-kæder. Er der fejl i gener for alfa-kæderne lider man af alfa-thallasemi, i gener for beta-kæderne af beta-thallasemi (figur 7.2). Genfejlene kan bestå i, at enkelte baser er byttet om, eller mangler. Eller fx i, at der optræder en fejlplaceret stopkode midt i et gen. I stedet for baserne



Indeholder gener for α -globinkæder



Indeholder gener for β -globinkæder



Hæmoglobinmolekyle

Består af to α - og to β -globinkæder. I hver kæde findes et hæm-molekyle, som kan binde ilt.

Figur 7.2. Gener for sygdommen thalassemi sidder på kromosomerne nr. 11 og 16 og resulterer i defekte hæmoglobinmolekyler.

TTC, som koder for aminosyren lysin, sidder i nogle tilfælde stopkoden ATC midt i genet og standser transkriptionen.

Børn, som har disse genfejl, kommer til at lide af blodmangel (anæmi), og de kan få hjerteproblemer og knogle misdannelser. De behøver som regel hyppige blodtransfusioner, som kan give en kraftig overforsyning med jern, og det medfører ofte alvorlige komplikationer.

Sygdommen findes både i en svær og en lettere form, afhængigt af om sygdomsgenet optræder homozygot eller heterozygot. Sygdommen er særlig hyppig i området omkring Middelhavet og hos befolkningsgrupper, der stammer fra disse egne.

Sygdommen thalassemi er den første sygdom, som man har forsøgt at behandle med genterapi på organniveau. Man forsøgte i 1981 at indsætte normale hæmoglobingener i knoglemarven på to meget syge patienter i håb om, at de så ville begynde at danne normalt hæmoglobin. Behandlingen lykkedes ikke og begge patienter døde.

Mutationer der nedarves recessivt

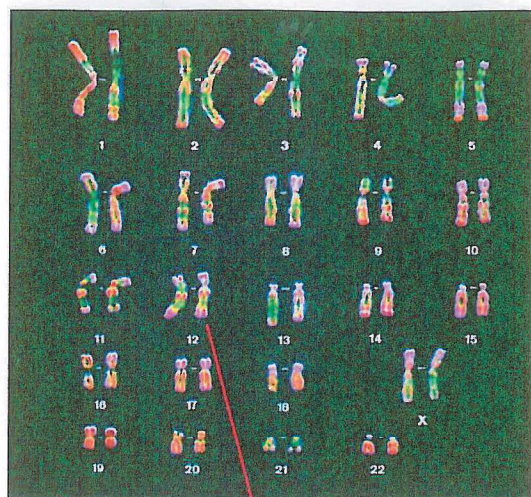
Langt de fleste arvelige sygdomme skyldes recessive gener, og de viser sig derfor først i fænotypen, hvis en person er homozygot i det pågældende gen. Man skal med andre ord arve mutationen eller sygdomsgenet både fra sin far og sin mor, for at sygdommen kommer til udtryk.

Recessive gener for mange forskellige sygdomme er udbredte i befolkningen, men de fleste forekommer heterozygot, og har ingen eller ringe betydning for anlægsbærerne.

Føllings syge

Føllings syge skyldes en genmutation på kromosom nr. 12 (figur 7.3). Mutationen resulterer i mangel på et bestemt leverenzym, som normalt medvirker ved nedbrydning af den essentielle aminosyre phenylalanin. Når nedbrydningen ikke fungerer, ophobes phenylalanin i organismen, hvor den omdannes til skadelige stoffer. Disse kan resultere i en forgiftning, som kan give hjerneskade.

Under den normale nedbrydning omdannes phenylalanin til en anden aminosyre



12

Indeholder gen
for et vigtigt
enzym

Phenylalanin

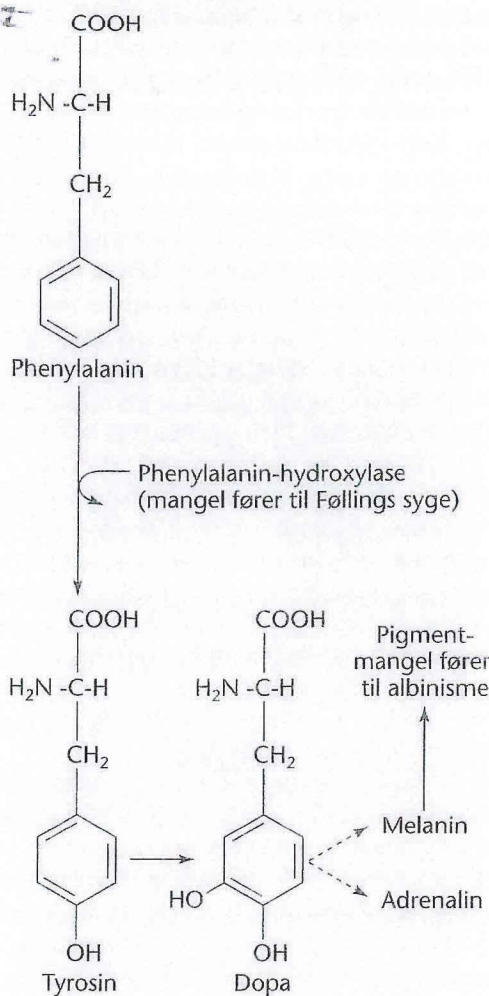
Almindelige
nedbrydnings-
produkter

Hvis genet er defekt, ophobes phenylalanin

Figur 7.3. Genet for føllings syge findes yderst på den lange arm af kromosom nr. 12.

tyrosin, som bl.a. kan omdannes videre til pigmentstoffer (melanin), figur 7.4. Når processen ikke foregår, dannes der kun lidt pigment, og børn, som er ramt af sygdommen, har derfor ofte lyst hår og blå øjne (hvilket selvfølgelig ikke i sig selv er et tegn på, at et barn har sygdommen!).

Patienter med Føllings syge må som børn og unge følge en særlig diæt med et meget lavt indhold af phenylalanin. Det er et stort problem, da phenylalanin er en essentiel aminosyre, der findes i de fleste fødevarer.



Figur 7.4. Føllings syge. Nedbrydning af aminosyren phenylalanin. Fejl i det enzym, som sørger for nedbrydningen fører til Føllings syge.

Når patienterne er blevet voksne, er hjernen færdigudviklet og ikke så følsom for phenylalanin, og så kan man godt spise en normal kost. Kvinder med sygdommen skal dog under graviditet spise en kost uden phenylalanin, da fosterhjernen er særlig følsom.

Der forskes i mulighederne for at diagnosticere sygdommen ved hjælp af fostervandsprøver og nye genteknikker, og alle nyfødte i Danmark undersøges for sygdommen ved en blodprøve, som tages på den 5. eller 6. levedag.