



**MEDICINSK GENETIK – DEL 2:
INTRODUKTION TILL GENETISKA SJUKDOMAR
OCH MUTATIONER**
NIKLAS DAHRÉN



Innehållet i den här presentationen:

- Genetiska sjukdomar och mutationer
- Positiva, negativa och neutrala mutationer.
- Sambandet mellan gener, proteiner och genetiska sjukdomar
- Monogena, polygena och mitokondriella genetiska sjukdomar
- Nedärvning av genetiska sjukdomar kan ske på olika sätt
- Olika typer av genetiska sjukdomar
- Dominanta alleler bestämmer över recessiva
- Recessiva sjukdomsalleler (sjukdomsanlag)
- Dominanta sjukdomsalleler (anlag)
- Hur uppkommer mutationer?
- Vi kan få mutationer från våra föräldrar eller drabbas av s.k. nymutationer
- Ärvda mutationer
- Nymutationer
- Tre huvudgrupper av mutationer
- Enskilda gener kan drabbas av olika typer av punktmutationer och blockmutationer
- Punktmutation i form av en substitutions-mutation i en gen
- Tysta och icke-tysta substitutionsmutationer
- Olika varianter av blockmutationer och kromosommutationer

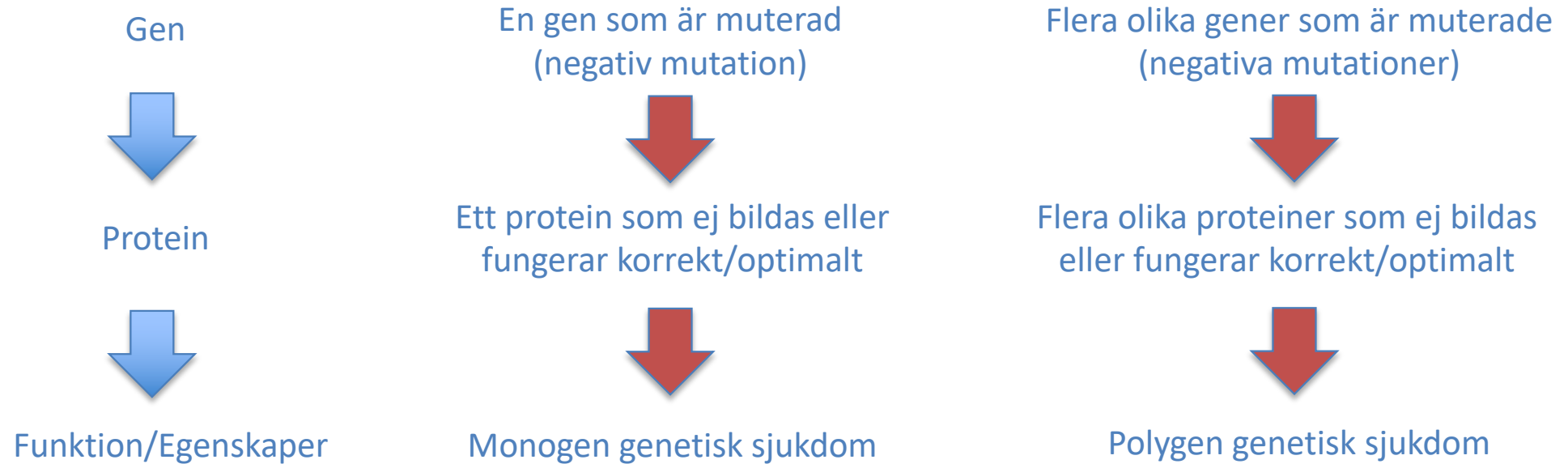
Genetiska sjukdomar och mutationer

- ✓ **Genetiska sjukdomar:** En genetisk sjukdom är en sjukdom som orsakas av en förändring (en s.k. mutation) i en eller flera av våra gener. Om en mutation inträffar i en eller flera gener (och dess olika alleler) så är risken stor att generna inte längre ger upphov till fungerande proteiner. Om proteinerna är viktiga för specifika funktioner i cellen så kan frånvaron av dessa leda till en sjukdom. Det finns både ärftliga och icke ärftliga genetiska sjukdomar.
- ✓ **Mutationer:** Mutationer är förändringar som har uppstått i våra gener eller i andra delar av vår arvs massa. Ofta är det enskilda gener som har blivit muterade men det kan även vara större delar av DNA-molekylerna som har förändrats. Förändringarna består av att nukleotidsekvensen har förändrats på något sätt.
- ✓ **Mutationer + miljöfaktorer:** Många gånger är mutationerna helt avgörande för uppkomsten av en viss genetisk sjukdom, men i vissa fall krävs ett samspel med miljöfaktorer för att sjukdomen ska bryta ut.

Positiva, negativa och neutrala mutationer

- ✓ **Positiva mutationer:** Mutationer som är positiva kan t.ex. leda till förbättrade egenskaper/funktioner hos individen vilket i slutändan kan bidra till utvecklingen av hela arten (evolutionen är beroende av positiva mutationer!).
- ✓ **Negativa mutationer:** Mutationer som är negativa leder till olika genetiska sjukdomar och/eller att individen dör.
- ✓ **Neutrala mutationer:** Mutationer kan även vara helt neutrala vilket innebär att de inte alls påverkar individen (varken positivt eller negativt).

Sambandet mellan mutationer och genetiska sjukdomar



Monogena, polygena och mitokondriella genetiska sjukdomar

- ✓ **Monogena sjukdomar:** Sjukdomar som beror på en mutation i enbart en gen (båda genvarianterna/allelerna av samma gen kan dock vara muterade). Ex: *Huntingtons sjukdom*, *sickelcellsanemi* och *cystisk fibros*.
- ✓ **Polygena sjukdomar:** Sjukdomar som beror på mutationer i flera olika gener. Ex: hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes.
- ✓ **Mitokondriella sjukdomar:** Beror på mutationer i mitokondriernas arvs massa. Ex: *Alpers sjukdom* och *MELAS* (Mitokondriell Encefalomyopati, Laktacidosis och Stroke-liknande episoder).

Nedärvning av genetiska sjukdomar kan ske på olika sätt:

- Autosomal dominant nedärvning.
- Autosomal recessiv nedärvning.
- Könsbunden dominant nedärvning.
- Könsbunden recessiv nedärvning.
- Mitokondriell nedärvning.

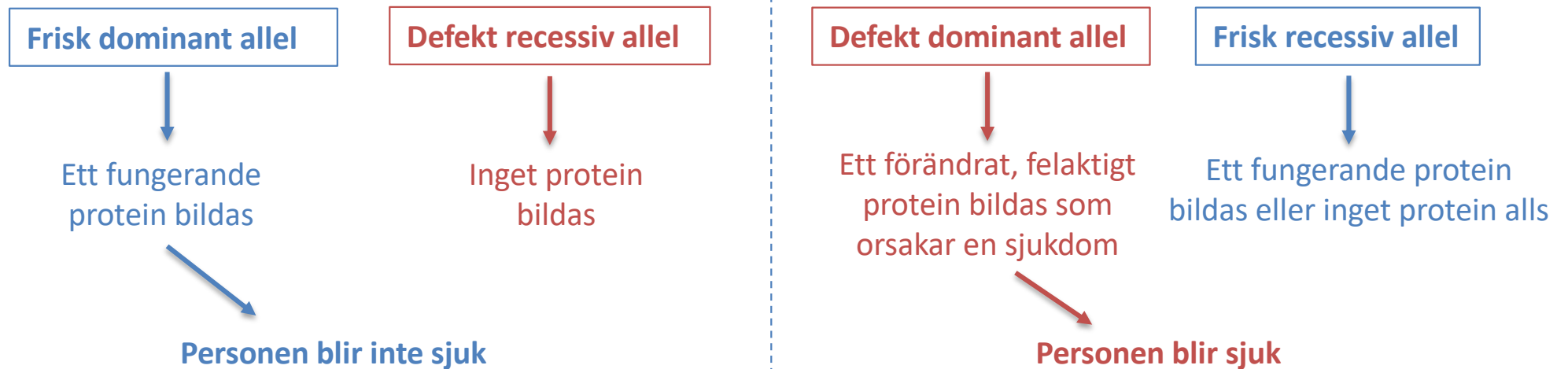
Autosomal resp. könsbunden nedärvning

- ✓ **Autosomal nedärvning:** De flesta funktioner/egenskaper är kopplade till gener som sitter på någon av de autosomala kromosomerna (kromosomer som ej är könskromosomer, dessa kallas även för autosomer). Om vi ärver dessa gener så kallas det för autosomal nedärvning.
- ✓ **Könsbunden nedärvning:** Vissa funktioner/egenskaper är kopplade till gener (anlag) som sitter på någon av könskromosomerna. Om vi ärver dessa gener så kallas det för könsbunden nedärvning eftersom det har koppling till könskromosomerna och därmed vårt kön. Sjukdomarna kallas för könsbundna, X-länkade om generna sitter på X-kromosomen resp. könsbundna, Y-länkade om de sitter på Y-kromosomen.
- ✓ **Könsbunden, X-länkad nedärvning:** Könsbunden nedärvning handlar nästan alltid om gener som sitter på X-kromosomen eftersom Y-kromosomen är mindre och innehåller mycket färre gener. Könsbunden, X-länkad nedärvning kan även kallas för X-bunden eller X-kromosomal nedärvning.

Olika typer av genetiska sjukdomar

- ✓ **Autosomal recessiva sjukdomar:** Sjukdomarna beror på recessiva alleler/genvarianter (anlag), som sitter på någon av de autosomala kromosomerna.
- ✓ **Autosomal dominant sjukdomar:** Sjukdomarna beror på dominant alleler/genvarianter (anlag), som sitter på någon av de autosomala kromosomerna.
- ✓ **Könsbundna recessiva sjukdomar:** Sjukdomarna beror på recessiva alleler/genvarianter (anlag), som sitter på någon av könskromosomerna (X- eller Y-kromosomerna, vanligast är dock att de sitter på X-kromosomen).
- ✓ **Könsbundna dominant sjukdomar:** Sjukdomarna beror på dominant alleler/genvarianter (anlag) som sitter på någon av könskromosomerna (X- eller Y-kromosomerna, vanligast är dock att de sitter på X-kromosomen).

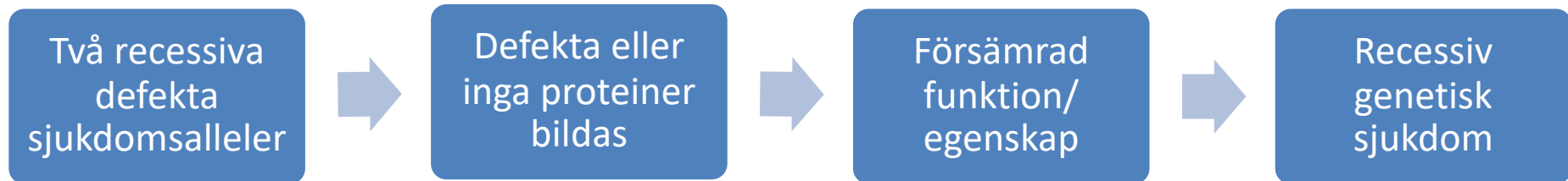
Dominanta alleler bestämmer över recessiva



- ✓ **Dominanta alleler bestämmer över recessiva:** I de flesta fall är dominant alleler fungerande genvarianter som ger upphov till fungerande proteiner, medan recessiva alleler är defekta och inte ger upphov till några proteiner (alt. mindre fungerande/effektiva proteiner). Om man har en frisk dominant och en defekt recessiv allel så bildas det ändå oftast tillräckligt med fungerande proteiner och därför får inte den recessiva allelen någon större påverkan på organismen. I vissa fall kan dock mängden protein som bildas bli lägre och få negativa konsekvenser. Har man däremot två recessiva alleler för en viss egenskap/funktion, då kommer dessa få betydelse på organismen och t.ex. förändra en viss egenskap/funktion eller kanske orsaka en genetisk sjukdom.

Recessiva sjukdomsalleler (sjukdomsanlag)

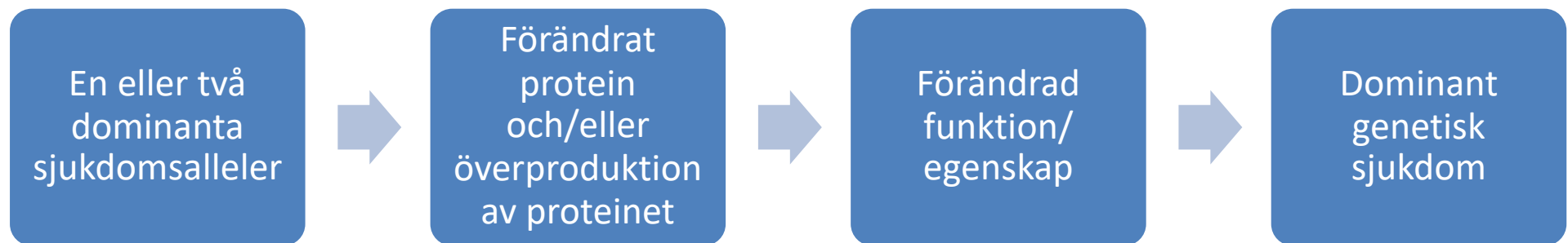
- ✓ **Recessiva sjukdomsalleler är ofta defekta:** Recessiva "sjukdomsalleler" är ofta genvarianter som är defekta och därför inte ger upphov till något fungerande protein, alternativt defekta proteiner med en försämrad eller felaktig funktion. De recessiva allelerna har vid något tillfälle muterats och därmed tappat sin funktion.



OBS: Båda allelerna av genen måste vara defekta för att en recessiv sjukdom ska utvecklas. Om den ena allelen fungerar så bildas det ofta tillräckligt mycket med fungerande protein.

Dominanta sjukdomsalleler (anlag)

- ✓ **Dominanta sjukdomsalleler är oftast inte defekta:** Recessiva sjukdomsalleler är ofta defekta alleler som inte ger upphov till något fungerande protein. Dominanta sjukdomsalleler är däremot oftast inte helt defekta utan ger upphov till ett protein med en viss funktion. Problemet kan istället vara att proteinets funktion är lite förändrat och därmed åstadkommer proteinet något oönskat i kroppen. Det kan även vara så att proteinet tillverkas i alldeles för hög mängd eller vid fel tillfälle, vilket i sin tur också ställer till med problem i kroppen.



OBS: Det räcker att en av allelerna av genen är muterad för att en dominant sjukdom ska utvecklas. Om den ena allelen fungerar och ger upphov till ett fungerande protein, så spelar det inte så stor roll eftersom den dominanta sjukdomsallelen skapar ett förändrat protein som ändå ställer till med stora problem och orsakar sjukdomen.

Hur uppkommer mutationer?

1. **Fel vid replikationen:** DNA-polymeraset infogar ibland fel nukleotider vid replikationen. Vid ungefär var 10:e celldelning sker någon typ av kopieringsfel. En hel del av dessa fel upptäcks dock av speciella reparationsenzymmer som korrigerar felet så att det inte leder till någon bestående mutation.
2. **Strålning:** Strålning ökar risken för att mutationer uppkommer i generna. UV-stålning är den vanligaste strålningen som vi utsätter oss för. Radioaktiv strålning är ett annat exempel på strålning som kan orsaka mutationer.
3. **Farliga kemikalier:** Det finns en del farliga kemikalier i vår omgivning som kan öka risken för mutationer. Dessa kan vi få i oss genom t.ex. cigarettrök, intag av ohälsosamma livsmedel, förorenat vatten etc.
4. **Virus:** Virus tar sig in i våra celler och infogar sin arvs massa i vårt DNA. Det är också en form av mutation (förändring av DNA:t). Om det sker i en gen som är inblandad i t.ex. kontrollen av cellcykeln så kan det leda till cancer. Flera cancerformer kan orsakas av virus, t.ex. livmoderhalscancer som orsakas av HPV (humant papillomvirus).

Vi kan få mutationer från våra föräldrar eller drabbas av s.k. nymutationer

- ✓ **Ärvda mutationer:** En eller flera mutationer kan gå i arv om mutationen finns i förälderns alla kroppsceller. Mutationen kommer då också finnas i de stamceller hos föräldern som ger upphov till könscellerna. Efter befruktningen kommer den befruktade äggcellen då innehålla dessa mutationer. Detta innebär att vi ärver mutationerna från våra föräldrar.
- ✓ **Nymutationer:** Vi kan drabbas av s.k. nymutationer, vilket innebär att en eller flera av våra gener muteras vid t.ex. embryo- och fosterutvecklingen eller senare under livet (t.ex. genom att vi utsätts för radioaktiv strålning eller UV-ljus).

Ärvda mutationer

En man har ärvt en mutation och bär på den i alla sina celler.



Mutationen finns även i de spermier som bildas hos mannen.



Mannen skaffar barn med en kvinna och för då över mutationen till deras barn.

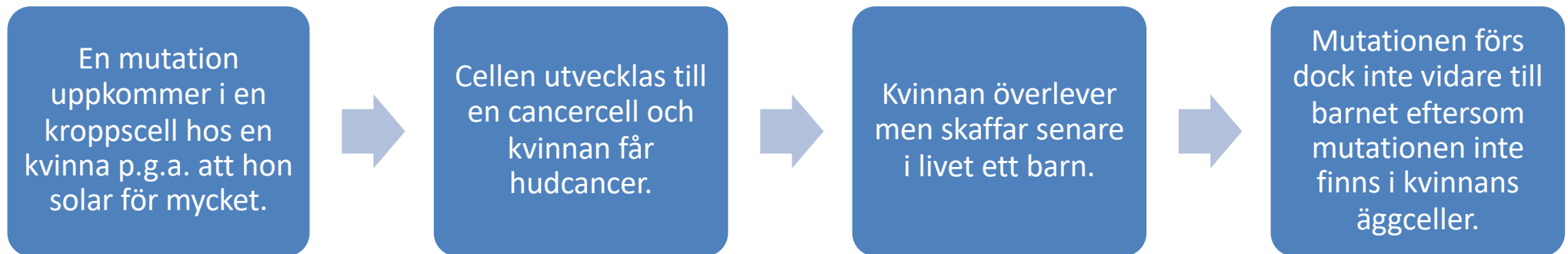


Barnet som föds bär på mutationen i alla dennes celler.



Mutationen förs sedan vidare till kommande generationer.

Nymutationer



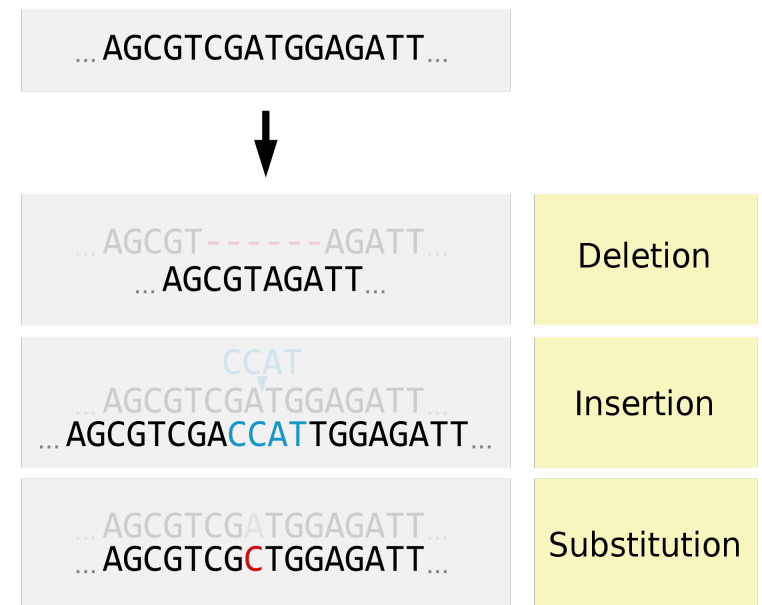
OBS: Nymutationer kan också föras vidare till nästa generation om mutationerna t.ex. finns i de stamceller som ger upphov till könscellerna. Inträffar nymutationerna tidigt under embryo- eller fosterutvecklingen så är chansen stor att alla eller de flesta celler i kroppen får dessa mutationer.

Tre huvudgrupper av mutationer

- ✓ **Punktmutationer:** Punktmutationer innebär att en enda nukleotid har förändrats i DNA:t. En nukleotid kan ha bytts ut mot en annan, en nukleotid kan ha försvunnit eller en nukleotid kan ha tillkommit.
- ✓ **Blockmutationer:** Denna typ av mutationer innebär att längre DNA-sekvenser (mer än en nukleotid) har förändrats.
- ✓ **Kromosommutationer:** Denna typ av mutationer innebär att större bitar av kromosomerna har förändrats eller att antalet kromosomer har förändrats.

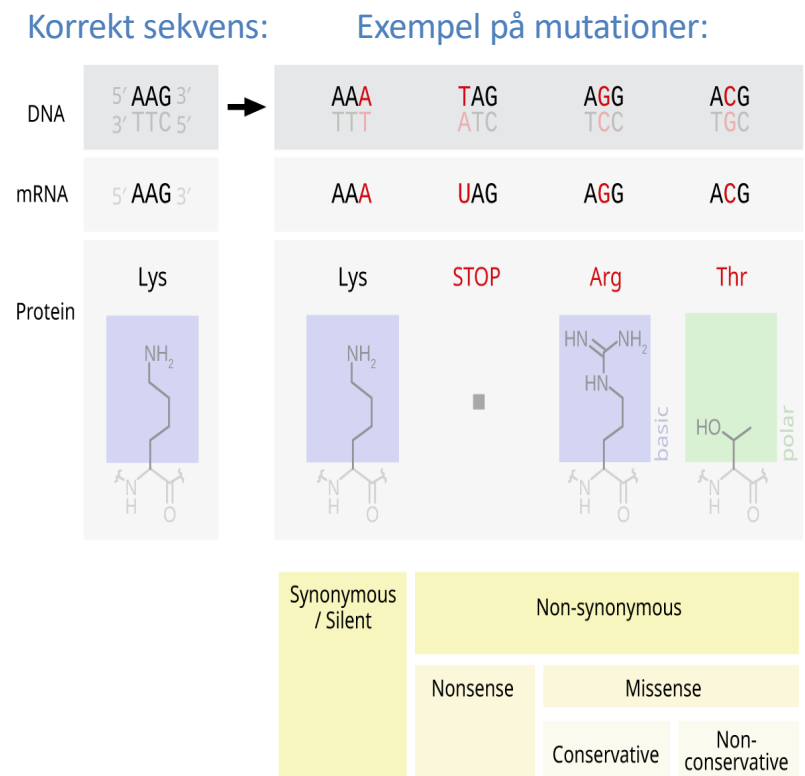
Enskilda gener kan drabbas av olika typer av punktmutationer och blockmutationer

- ✓ **Punktmutationer och blockmutationer:** Enskilda gener kan drabbas av både punktmutationer och blockmutationer. Är det enbart en nukleotid som är förändrad så räknas det som en punktmutation, annars är det en blockmutation.
- ✓ **Deletion ("förlustmutation"):** En deletion är en mutation som innebär att en eller flera nukleotider har försvunnit i genen.
- ✓ **Insertion ("insättningsmutation"):** En insertion är en mutation som innebär att en eller flera nukleotider har tillkommit i genen.
- ✓ **Substitution ("ersättningsmutation"):** En substitution är en mutation som innebär att en enskilda nukleotid i genen har bytts ut mot en annan (är nästan alltid i form av punktmutationer, i sällsynta fall kan flera nukleotider bytas ut).



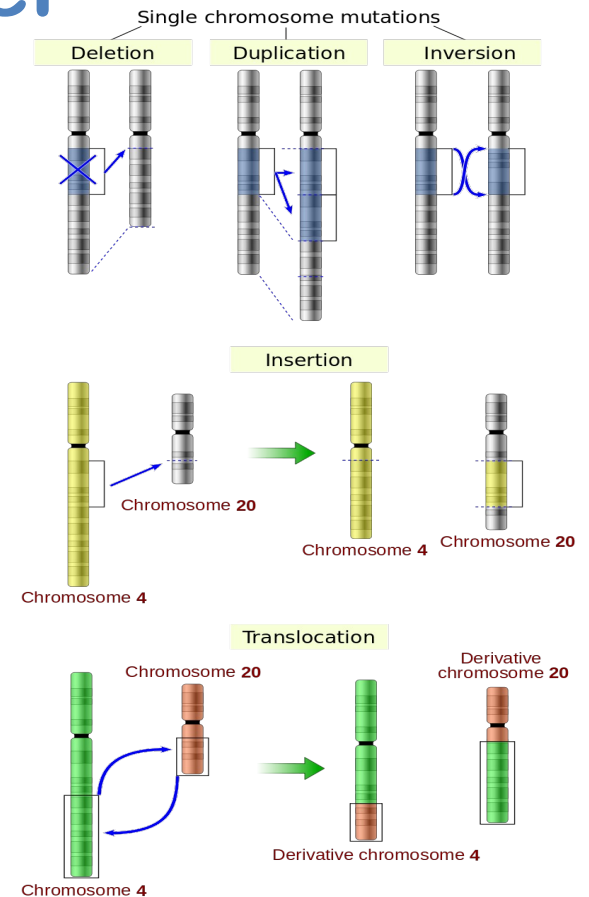
Tysta och icke-tysta substitutionsmutationer

- ✓ **Tyst mutation (synonym mutation):** En tyst mutation är en typ av mutation där en förändring i DNA-sekvensen inte resulterar i en ändring av aminosyrasekvensen hos det protein som produceras. Detta inträffar vanligtvis när en substitution sker i kodonets (en triplett med kvävebaser) tredje position, vilket kan leda till att samma aminosyra fortfarande kodas trots mutationen. Anledningen till detta är att det finns flera olika kodon som kodar för samma aminosyra, så en ändrad kod kan fortfarande koda för samma aminosyra och då bibehåller proteinet sin funktion.
- ✓ **Icke-tysta konservativa missense-mutationer:** En typ av mutation som innebär att det infogas en aminosyra som liknar den ursprungliga aminosyran. Detta kan resultera i en mindre drastisk förändring i proteinets funktion.
- ✓ **Icke-tysta, icke konservativa missense-mutationer:** En typ av mutation som innebär att det infogas en felaktig aminosyra vilket kan resultera i en drastisk förändring i proteinets funktion.



Olika varianter av blockmutationer och kromosommutationer

- ✓ **Deletion:** En mutation som innebär att ett DNA-fragment i kromosomen har försvunnit.
- ✓ **Duplikation:** En mutation som innebär att ett DNA-fragment av en kromosom har kopierats upp så att den upprepas i kromosomen.
- ✓ **Inversion:** En mutation som innebär att ett DNA-fragment på en kromosom har hamnat åt fel håll så att DNA-sekvensen blir bakvänd.
- ✓ **Insertion:** En mutation som innebär att en kromosom har fått ett extra DNA-fragment från en annan kromosom.
- ✓ **Translokation:** En mutation som innebär att två kromosomer har bytt DNA-fragment med varandra.





Se gärna fler filmer på:
medicinlektioner.se
youtube.com/medicinlektioner

