

# Hvor mange mutasjoner er for mye<sup>1</sup>?

**Oppsummering:** Det er mange typer av mutasjoner og hver av dem fungerer som kilder for arvelige genetiske endringer. Hver enkelt type av mutasjoner resulterer i netto-tap av informasjon. Mitokondrielle endringer er den minst betydelige kilden til menneskelige mutasjoner. De produserer mindre enn en mutasjonsendring pr. person. Likevel fikk en rate på 1 mutasjon i mitokondriene pr. person en evolusjonistisk biolog til å kommentere: "Vi burde øke vår oppmerksomhet på det større spørsmålet hvorvidt organismer i evolusjonssammenheng kan tåle et genetisk system med så høy mutasjonsrate." (Howell et al, 1996). Sett i perspektiv med alle de andre mutasjonstypene: Om det er slik at forutsetningene for evolusjon skal holde stikk: så er det ikke aktuelt at naturlig seleksjon kan danne ny informasjon, men hvordan den i det hele tatt kan demme opp for den netto-informasjons reduksjonen som foregår!

Mutasjons typer:	# mutasjoner pr. person	Nukleotid-endringer pr. person
1. Mutasjoner i mitokondriene (a)	<1	<1
2. Nukleotide substitutter (b)	100-300	100-300
3. satelitt-mutasjoner (c)	100-300	100-300
4. slettinger (deletions) (d)	2-6 (+)	300-3000
5. dupliseringer/innsettinger (e)	2-6 (+)	300-3000
6. inversjoner/forflytninger (f)	atskillige	tusener (?)
7. omdanninger (g)	tusener (?)	tusener (?)
<b>Totalt pr. person pr. generasjon(h):</b>	<b>&gt; 1. 000 (?)</b>	<b>tusener!</b>

Tabell 1. Oversikt ulike mutasjonstyper og frekvens-intervall

## Innledning

I mange tiår har genetikere vært bekymret for virkningen av mutasjoner på den menneskelige befolkningen. (Muller 1950, Crow, 1997). Da disse bekymringene oppsto, var de basert på en estimert rate av ødeleggende mutasjoner på 0,12 til 0,3 mutasjoner pr. person pr. generasjon. (Morton, Crow og Muller, 1956). Siden da har det vedvart alvorlige bekymringer omkring akkumulerte mutasjoner i mennesket, som fører til en stor 'genetisk last' og en generelt degenererende befolkning.

<sup>1</sup> Fritt etter: 'Genetic Entropy & the Mystery of the Genome; Dr. J.C.Sanford; FMS Publications; Ch. 3

Det har også vært en lenge bevart oppfatning at om raten av skadelige mutasjoner nærmet seg én pr. person pr. generasjon, så ville langvarig genetisk degenerasjon være et sikkert fenomen.

## Repetisjon

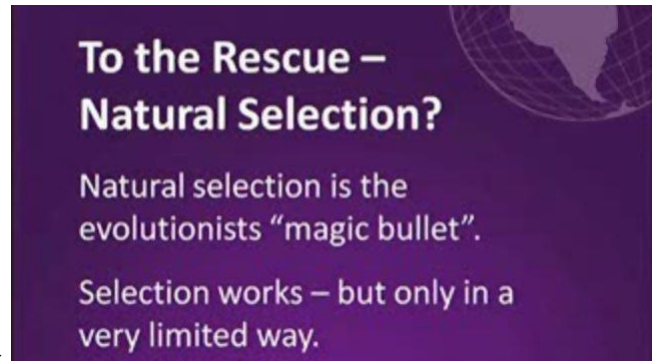
Om vi repeterer forutsetningene for at en populasjon skal bestå som en sunn populasjon, er det å forhindre mutante individer fra å reprodusere, men også å ha nok individer til å frambringe en neste generasjon. Global fruktbarhet er som nevnt, mindre enn 3 barn pr. 2 voksne. I teorien er det kun ca. ett av tre barn som kan selekteres bort. Av denne grunn har genetikere vært meget opptatt av å finne hva den menneskelige mutasjonsraten virkelig er.

## Nye oppdagelser

En av de mest forbløffende nyere oppdagelsene, er at menneskelig mutasjonsrate (bare innen våre reproduserende celler), er minst 100 nukleotide-mutasjoner pr. person pr. generasjon. (Kondrashov, 2002). Andre

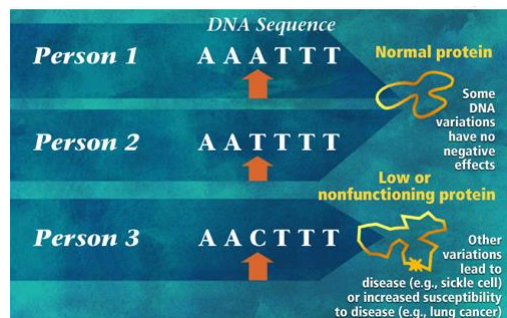
genetikere vil sette dette antallet på 175 (Nachman og Crowell, 2000). Disse høye antallene er nå vidt akseptert innen det genetiske miljøet. Selv det laveste estimatet på 100, er et forbløffende antall med vide implikasjoner. Da en tidligere studie viste at menneskelig mutasjonsrate kunne være 30, så konkluderte forfatteren at dette ville ha dyptgående implikasjoner for evolusjonsteorien. (Neel et al, 1986). Men det aktuelle antallet er nå kjent å være 100+. Gitt dette antallet er det ikke noen realistisk måte å stoppe genomisk degenerasjon. Siden andelen av genomet som gjenkjennes å fungere, er raskt økende, så vil antall mutasjoner som gjenkjennes som ødeleggende også være økende. Det er også viktig å være klar over at i den nedre grensen på 100 mutasjoner, så er det ikke regnet med de mange mutasjonstypene som dupliseringer, slettinger, innsetninger (insertions), plassbytte og mutasjoner i mitokondriene.

Vi skal først se på sistnevnte: mutasjoner i mitokondriene. Innen hver celle er det små sub-strukturer som kalles mitokondrier. De har sitt eget interne genom (ca. 16.500 nukleotider), som arves kun via moren. Fordi



Bilde 1 Begrenset evne hos naturlig seleksjon Fra: [http://www.metacafe.com/watch/4587204/natural\\_selection\\_falsified\\_dr\\_john\\_sanford/](http://www.metacafe.com/watch/4587204/natural_selection_falsified_dr_john_sanford/)

### MUTATION - Health or Disease?

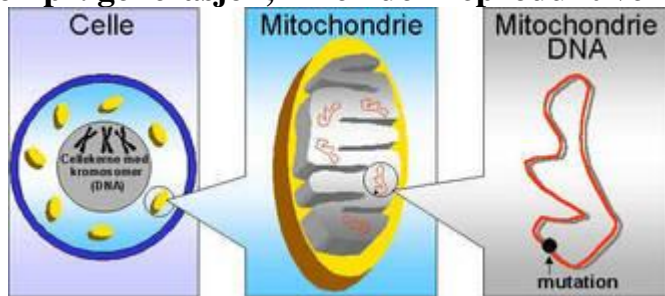


Bilde 2 Eks. på ødeleggende mutasjons virkning. Fra: <http://mumtazticloft.com/PigeonGenetics3.asp>

mitokondriene er er polyploide (polyploid: uttrykk for at en celle har mer enn to fulle sett med kromosomer), og fordi mutasjoner i mitokondriene er ekstremt høyt, så er det et stort antall mutasjoner som må elimineres for å hindre degenerasjon. Mitokondriell mutasjonsraten hos mennesker har vært anslått å være ca. 2,5 mutasjoner pr. nukleotide lokasjon, pr. million år.

(Parsons et al. 1997) Om en antar en reproduktiv generasjonstid på 25 år, og at genomstørrelsen i mitokondriene er 16.500 nukleotider, så nærmer det seg én mitokondriell mutasjon pr. person pr. generasjon, innen den reproduktive cellelinjen. Mitokondrielle mutasjoner kan i seg selv føre oss ut over den teoretiske linjen for selektiv eliminasjon. Selv om mutasjonsraten bare er 0,1 pr. person, så måtte 10% av populasjonen selekteres bort hver generasjon bare for å stoppe mutasjoner bare i mitokondriene.

Høye mutasjonsrater i mitokondriene er spesielt problematisk, p.g.a. mangel på rekombinasjoner (Mullers-sperreverk) og at bare halvparten av populasjonen kan utsettes for seleksjon (mitokondrielt-DNA arves kun fra kvinner).

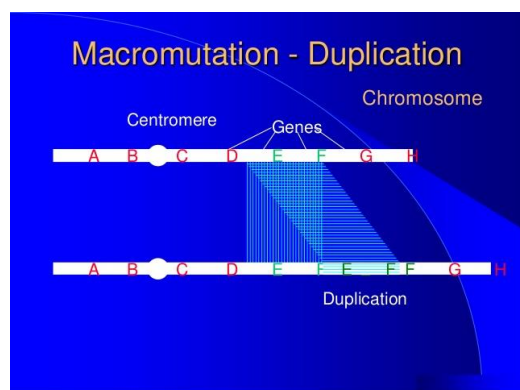


Bilde 3 Mutasjon i mitokondrielt DNA Fra:

[http://beskrivelser.videnshus.dk/index.php?id=811&beskrivelsesnummer=287&p\\_mode=beskrivelse&cHash=4135cf664d43d454569e69d1ec19ab95](http://beskrivelser.videnshus.dk/index.php?id=811&beskrivelsesnummer=287&p_mode=beskrivelse&cHash=4135cf664d43d454569e69d1ec19ab95)

De raskest muterende områdene av menneskelig genom er innen det såkalte 'mikro-satelitt' DNA-regionene. Disse spesielle områdene muterer ca 1 million ganger raskere enn det normale ellers. De er ikke inkludert i vanlige anslag for mutasjoner, men sekvensene har biologisk betydning og mutasjonene resulterer i mange alvorlige genetiske sykdommer. (Sutherland og Richards, 1995) Det er estimert at for hver regulær punkt-mutasjon, så er det minst en mutasjon i 'mikro-satelitt' regionen (Ellegren, 2000). Dette doubler mutasjonsantallet pr. person pr. generasjon fra minst 100 (-300) til minst 200(-600).

I tillegg til nevnte punkt-og 'mikro-satelitt' mutasjoner, så er det flere alvorlige kromosom-mutasjoner, ofte kalt 'makro-mutasjoner'. Det inkluderer sletting og innsetninger (insertions). I følge Kondrashov (2002) tilfører slike mutasjoner ytterligere 4 (makro-)mutasjoner pr 100 punkt-mutasjoner. Selv om det er få av dem, vil disse større mutasjonene udiskutabelt føre til mye større skade på genomet, og kreve høyere prioritet om seleksjon skal stoppe genomisk degenerasjon. Disse relativt få makro mutasjonene antas å volde tre til ti-



Bilde 4 . Eks. på duplisering i kromsøm Fra:

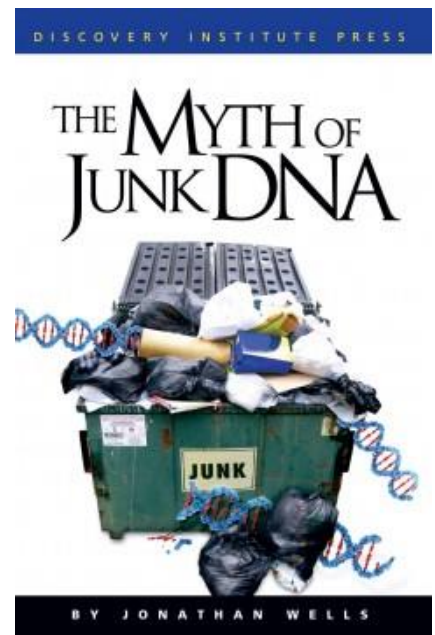
<http://www.slideshare.net/mustafayounis94/repair-33693396>

ganger så mye skade som alle punktmutasjoner samlet (Britten 2002, Anzai, 2003).

Om vi tar med dobling av mutasjonsraten via 'mikro-satelitt' mutasjoner og ytterligere tredobling via makro-mutasjoner, kommer vi opp i minst 600 mutasjoner pr. individ pr. generasjon, og da har vi ikke tatt med inversjoner og forflytninger (translocations). Evolusjonsteoretikere snakker nå om ekstremt høye interne gen-forvandlingsrater, som kan fordoble dette antallet igjen. Om vi sammenligner med begynnelsen av kapitlet, så hevdet den kjente genetiker Muller at en mutasjonsrate på 0,5 pr. individ pr. generasjon, ville føre til rask genetisk degenerasjon for menneskeheten. Vi viser en samlet framstilling i tabellen over, som viste at det kan overstige 1000 punktmutasjoner pr. individ pr. generasjon.

Det har skjedd store ting innen oppfatningen angående **junk-DNA**. Mer enn 50% av menneskelig genom er nå kjent for å bli kopiert til RNA (Johnson et al, 2005). Minst halvparten av dette DNA-et viser seg å kopieres i begge retninger (Yelin et al, 2003). Så alt dette DNA-et er ikke bare funksjonelt, men også dobbelt-funksjonelt. Hver protein-kodende sekvens, som bare utgjør en liten del av genomet, er inn-kranset av andre funksjonelle sekvenser, som regulerer hvordan slike proteiner ytrer seg. Det dreier seg om aktivatorer, utvidelser, leder- og følge-sekvenser, som affekterer regional folding og DNA-arkitektur. Det er knapt noen seriøse biologer som nå ser på introner (introns) som nøytralt 'skrot-DNA'. Et typisk gen som koder for hvordan protein ytrer seg, er ca. 50.000 nukleotider langt, og det anslagsvis 30.000 protein-kodende gener. Til sammen kan det stå for ca. 1,5 milliard nukleotider. Det utgjør halve genomet. En ny klasse av gener som koder for funksjonelt RNA er også oppdaget. Alt i alt utgjør de en stor del av genomet (Mattick 2001, Dennis 2002, Storz 2002); Koop og Hood, 1994; Shabalina et al, 2001)

Pseudogener, som lenge ble ansett som døde, dupliserte gener, er vist å være funksjonelle (Hirotsume et al, 2003; Lee, 2003) Pseudogener synes å være designet for å danne reglurende RNA-molekyler (Chen et al, 2004), så de er ikke 'døde fossiler'. Selv ille-omtalte 'selviske-gener', synes å ha multiple og ekstremt viktige funksjoner innen cellen, f.eks. kontroll av kromosom-parsammensetninger. (Hakimi et al, 2002) og DNA-reparasjon (Morrish et al, 2002). Repeterende DNA, inkl. satelitt-DNA, har vist seg å være essensielle for genomets funksjon, i forbindelse med viktige strukturer som centrosomer og telomerer. (Shapiro og Sternberg, 2005). Endelig er det strukturelle mønstre,

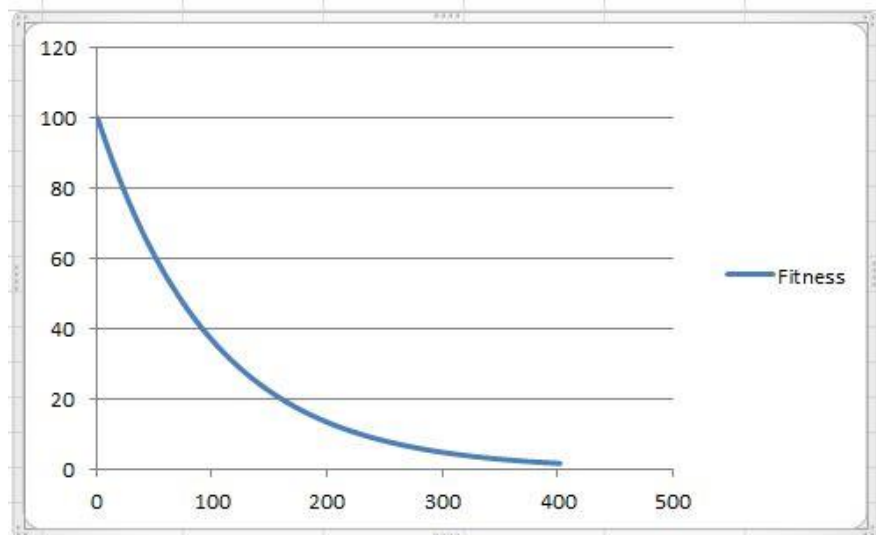


Bilde 5 Boka: 'Myten om Junk DNA' Fra: <http://www.amazon.com/Myth-Junk-Jonathan-Wells-Ph-D/dp/1936599007>



slik som isochores (GC-rike områder; Vinogradov, 2003), genom-spredte 'ordmønstre' (Karlin, 1998) og binding-sites (Tachida, 1990; Segal et al, 2006). Disse mønstrene virker helt avgjørende for cellens funksjoner og antyder funksjonalitet gjennom hele genomet. F.eks. nukleotid-binding og genregulering synes å spesifiseres av mønstre som repeteres med 10-og-10 nukleotider (Sandman et al, 2000). Opp til en femdel av genomet kan være funksjonelt bare for å spesifisere bindings-steder (sites -Tachida, 1990). Det blir stadig klarere at mesteparten av genomet i utgangspunktet er funksjonelt. Dermed må de aller fleste, eller alle, mutasjoner i genomet være skadelige.

På individnivå er ikke 100 mutasjoner så mye i forhold til hele genomet. Den reelle innflytelsen av slike mutasjonsrater får imidlertid virkning på populasjonsnivå. Med en verdensbefolkning på ca. 7 milliarder, blir det lagt til grovt sett 700 milliarder mutasjoner pr. generasjon. Sett i forholdet til menneskelig genom, med ca. 3,1 milliarder nukleotider, blir det godt ca. 225 mutasjoner for hver posisjon i genomet. Alle mulige mutasjoner som kan inntreffe, har inntruffet mange ganger i hver generasjon. På grunn av stor befolkningsstørrelse, blir menneskeheten nå oversvømmet med mutasjoner, som aldri før i historien. Konsekvensen av de fleste av disse mutasjonene merkes ikke umiddelbart, men vil manifestere seg i senere generasjoner.



Bilde 6 Avtakende fitness med 1% pr. generasjon Fra: Genetic Entropy & the Mystery of the Genome; Dr. J.C.Sanford; FMS Publications; Ch. 4, Fig.4 s.65

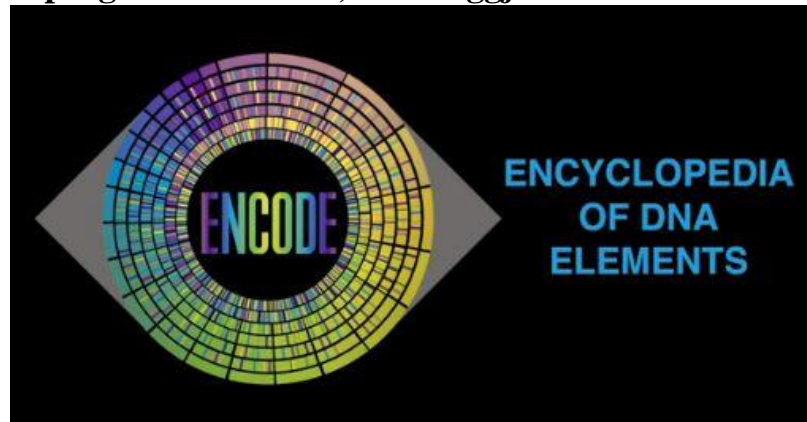
Selv for de mutasjonsendringene som har skjedd, finnes det ikke

realistiske seleksjons-muligheter. Disse mutasjonene vil drifte dypere ned i populasjonen og til slutt forårsake permanent genetisk skade. Denne degenerative prosessen vil øke med økt befolkningstall i overskuelig framtid. Om en slik utvikling fortsetter, vil den føre til artens utslettelse, i og med at genom-degenerasjon leder til avtagende fruktbarhet, som en ser klare tendenser til i våre dager. Dessuten reduserer den videre seleksjon, som alltid krever en overskuddspopulasjon for å ha noen å selektere vekk -uten at populasjonsstørrelsen avtar. Prosessen er en irreversibel nedadgående spiral, hvis endelige stadium kalles mutasjons –'nedsmeltning' ('mutational meltdown' -Bernardes, 1996). Denne har som sitt forspill innavl og at genetisk drift fullstendig har tatt over, og gjelder for alle truede arter pr. i dag.

Potensielt er dette en teoretisk trussel for menneskeheten, som må inntreffe om evolusjonistiske forutsetninger holder stikk.

Publiseringen av ENCODE-programmet i 2007, offentliggjort via 29

vitenskapelige artikler, sendte sjokkbølger gjennom det genetiske forskningsmiljøet (Kapranov et al, 2007). Det viser at menneskelig genom er mye mer komplekst enn tidligere antatt. Essensielt er genomet kodet, hvorav



mesteparten i begge retninger.

De konkluderer at de fleste nukleotider ikke bare er

funksjonelle, men poly-funksjonelle i og med at de har multiple roller. Det innebærer at genomets funksjonalitet overstiger 100% (mesteparten av begge halvdel er funksjonelle). Sett på den bakgrunn bør ingen mutasjoner i utgangspunktet betraktes som 'perfekt nøytrale', samtidig som alle bør betraktes som potensielt skadelige. De mer enn 100 mutasjoner pr. person, som vi begrenser oss til å regne med, vil gi ugjenkallelige konsekvenser.

Bilde 7 Encode-prosjektet avdekket mye av myten om junk-DNA Fra: <https://www.singularityweblog.com/encode-the-story-of-you/>

Aktuell sang: [Dommedagsprofeter](#)

Oversatt og omgjort til .htm-format ved Asbjørn E. Lund