

Mutace

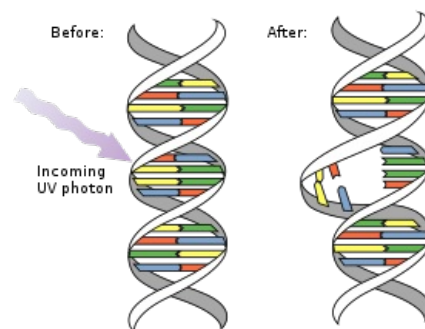
Mutace je **změna genetické informace**. Způsobují ji různé vlivy – nejčastěji se za mutageny považují:

- **fyzikální faktory** (UV a ionizující záření);
- **chemické faktory** (např. planární aromatické sloučeniny, silná oxidans, radikálové iniciátory);
- **biologické faktory** (virové infekce atp.).

Jedná se o náhodný proces, ale zároveň bylo prokázáno, že v některých oblastech genomu k mutacím dochází častěji a jsou označovány jako **hot-spots**.

Mutace, pokud se projeví (viz níže), může způsobit vážné onemocnění, ať už různé vrozené vady nebo neoplazie. Je ovšem zároveň považována za jeden z mechanismů evoluce.

Vzniku mutací zabráňují reparační procesy DNA, případně tzv. **zpětné mutace**. Ke zvýšené incidenci mutací dochází při defektu v genech kódujících reparační enzymy (mutátorové geny), což je podkladem různých chorob (např. Fanconiho pancytopenie, xeroderma pigmentosum, Cockaynův syndrom).



Poškození molekuly DNA UV zářením

Rozdělení mutací

Podle buněčné linie, která je mutací postižena:

- **somatické mutace** — mutace, které nejsou zděděny od rodičů a nemohou být předány potomkům (nepostihují pohlavní buňky);

Mutace v genu p53 v buňce střevního adenomu, způsobující jeho přechod do kolorektálního karcinomu.

- **mutace zárodečných buněk** (zarodečné, germline mutace) — mutace, které mohou být zděděny od rodičů a mohou být předány potomkům (postihují pohlavní buňky)

Mutace v genu APC pohlavní buňky, způsobující familiární adenomatózní polypózu.

Podle oblasti genomu a projevu:

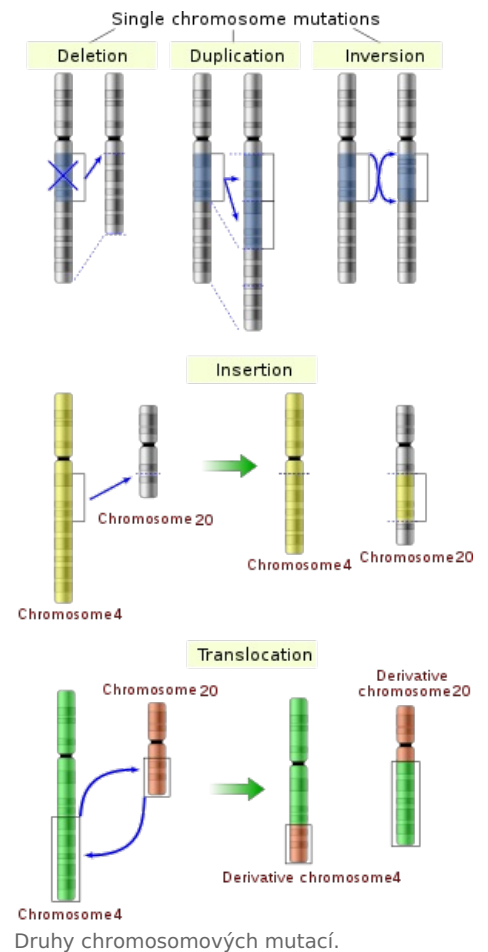
- **kódující oblasti** — většinou způsobí patologii, podle toho, k jaké změně došlo (viz níže);
- **nekódující oblasti** — většinou se neprojeví a jedná se o tzv. **tiché** mutace, pokud ke změně nedošlo v následujících nekódujících oblastech:
 - promotory, enhancery a silencers — ovlivňují expresi genu; nesprávná exprese protoonkogenů a onkosupresorových genů je pak příčinou nádorového bujení;
 - introny — může docházet k tzv. exonizaci intronu a pak se jedná o **sestřihové** mutace; speciálně se vyčleňují.
- **kryptické** mutace — v oblastech velmi podobných místům sestřihu.

Podle změny genetické informace:

- **bodové mutace** — změna v jednom nukleotidu: může se jednat o:
 1. *deleci*,
 2. *inzerce*,
 3. *substituci*:
 - a) **tranzice** — změna purinu na purin nebo pyrimidinu na pyrimidin ($C \rightarrow T$, $T \rightarrow C$, $A \rightarrow G$, $G \rightarrow A$);
 - b) **transverze** — změna purinu na pyrimidin nebo naopak ($A \rightarrow T$, $T \rightarrow A$, $C \rightarrow G$, $G \rightarrow C$);
- projevy se odvíjejí od toho, jestli kodon se zaměněnou bází kóduje aminokyselinu stejnou, jinou, nebo žádnou:
 1. **same sense (silent)** — jedná se o tzv. tichou mutaci (je zařazena stejná aminokyselina);
 2. **missense** — zařadí se jiná aminokyselina a může tak být změněna až znemožněna funkce genového produktu;
 3. **nonsense** — substituce zapříčiní vznik nového stop kodonu a tím kratšího genového produktu, jenž bude pravděpodobně nefunkční.

K bodovým mutacím je nejnáchylnější cytosin, který snadno podléhá zejména spontánní deaminaci na uracil. Polymerázy jej pak chybně čtou jako T, takže dochází k tranzici C-G páru za T-A pár, a zapojení opravných mechanismů může vést i k jiným typům změn. Poločas cytosinu může být za určitých podmínek kolem 19 dní. Ostatní báze jsou mnohem stabilnější, jejich poločas se pohybuje kolem jednoho roku.^[1]

- mutace rozsáhlejších oblastí:
 - **delece** — způsobí, že bude ve výsledném proteinu méně aminokyselin. Zároveň, pokud počet deletovaných nukleotidů **není násobek tří**, dochází k **frameshiftu** – s velkou pravděpodobností se v blízkém okolí vyskytne nově vzniklý stop kodon a protein bude nejspíše nefunkční;
 - **inzerce** — do výsledného proteinu se zařadí více aminokyselin, obdobně jako u delece může docházet k **frameshiftu**;
 - **jiné** strukturní chromosomové aberace.
- **chromozomové** - změna struktury chromozomů (chromozomové aberace),
- **genomové** - změna počtu chromozomů.



Examples of notable Mutations

Mutations

ΔF508 deletion in cystic fibrosis

3rd basin each row

1st base

2nd base

U

C

A

G

U

UUU (Phe/F) Phenylalanine

UCU (Ser/S) Serine

UAU (Tyr/Y) Tyrosine

UGU (Cys/C) Cysteine

UUC (Phe/F) Phenylalanine

UCC (Ser/S) Serine

UAC (Tyr/Y) Tyrosine

UGC (Cys/C) Cysteine

UUA (Leu/L) Leucine

UCA (Ser/S) Serine

UAA Ochre (Stop)

UGA Opal (Stop)

UUG (Leu/L) Leucine

UCG (Ser/S) Serine

UAG Amber (Stop)

UGG (Trp/W) Tryptophan

C

CUU (Leu/L) Leucine

CCU (Pro/P) Proline

CAU (His/H) Histidine

CGU (Arg/R) Arginine

CUC (Leu/L) Leucine

CCC (Pro/P) Proline

CAC (His/H) Histidine

CGC (Arg/R) Arginine

CUA (Leu/L) Leucine

CCA (Pro/P) Proline

CAA (Gln/Q) Glutamine

CGA (Arg/R) Arginine

CUG (Leu/L) Leucine

CCG (Pro/P) Proline

CAG (Gln/Q) Glutamine

CGG (Arg/R) Arginine

Myotonic dystrophy - SCA 8

A

AUU (Ile/I) Isoleucine

ACU (Thr/T) Threonine

AAU (Asn/N) Asparagine

AGU (Ser/S) Serine

AUC (Ile/I) Isoleucine

ACC (Thr/T) Threonine

AAC (Asn/N) Asparagine

AGC (Ser/S) Serine

AUA (Ile/I) Isoleucine

ACA (Thr/T) Threonine

AAA (Lys/K) Lysine

AGA (Arg/R) Arginine

AUG (Met/M) Methionine

ACG (Thr/T) Threonine

AAG (Lys/K) Lysine

AGG (Arg/R) Arginine

G

GUU (Val/V) Valine

GCU (Ala/A) Alanine

GAU (Asp/D) Aspartic acid

GGU (Gly/G) Glycine

GUC (Val/V) Valine

GCC (Ala/A) Alanine

GAC (Asp/D) Aspartic acid

GGC (Gly/G) Glycine

GUA (Val/V) Valine

GCA (Ala/A) Alanine

GAA (Glu/E) Glutamic acid

GGA (Gly/G) Glycine

GUG (Val/V) Valine

GCG (Ala/A) Alanine

GAG (Glu/E) Glutamic acid

GGG (Gly/G) Glycine

Sickle-cell disease

Friedreich's ataxia

Selection of notable mutations, ordered in a standard table of the genetic code of amino acids.

Clinically important missense mutations generally change the properties of the coded amino acid residue between being basic, acidic, polar or nonpolar, while nonsense mutations result in a stop codon.

Amino acids

Basic
Acidic
Polar
Nonpolar (hydrophobic)

Fragile X Syndrome

Polyglutamine (PolyQ) Diseases

- Huntington's disease
- Spinocerebellar ataxia (SCA) (most types)
- Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease)
- Dentatorubral-pallidolysian atrophy

Mutation type

Trinucleotide repeat

Deletion

Missense

Nonsense

Prostate cancer

Colorectal cancer

β-Thalassemia

McArdle's disease

Článek neobsahuje vše, co by měl.

Můžete se přidat k jeho autorům (<https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mutace&action=history>) a jej.

O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.

Odkazy

Související články

- Nádory
- Apoptóza
- Dynamické mutace
- Evoluce
- Vrozené vady
- (Proto)onkogeny
- Onkosupresorové geny
- Mutátorové geny
- Fanconiho pancytopenie
- Xeroderma pigmentosum
- Chromozomální abnormality
- Genetický kód

Použitá literatura

- SOUKUPOVÁ, Milena a František SOUKUP. *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky II*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 1997. 86 s. s. 63 – 66. ISBN 80-7184-581-7.

Reference

- GAUDELLI, Nicole M., Alexis C. KOMOR a Holly A. REES. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*. 2017, roč. 7681, vol. 551, s. 464-471, ISSN 0028-0836. DOI: 10.1038/nature24644 (<http://dx.doi.org/10.1038%2Fnature24644>).