

Mutace

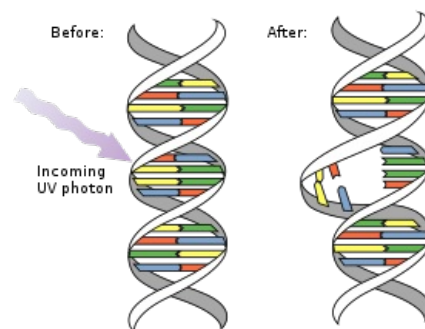
Mutace je **změna genetické informace**. Způsobují ji různé vlivy – nejčastěji se za mutageny považují:

- **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:

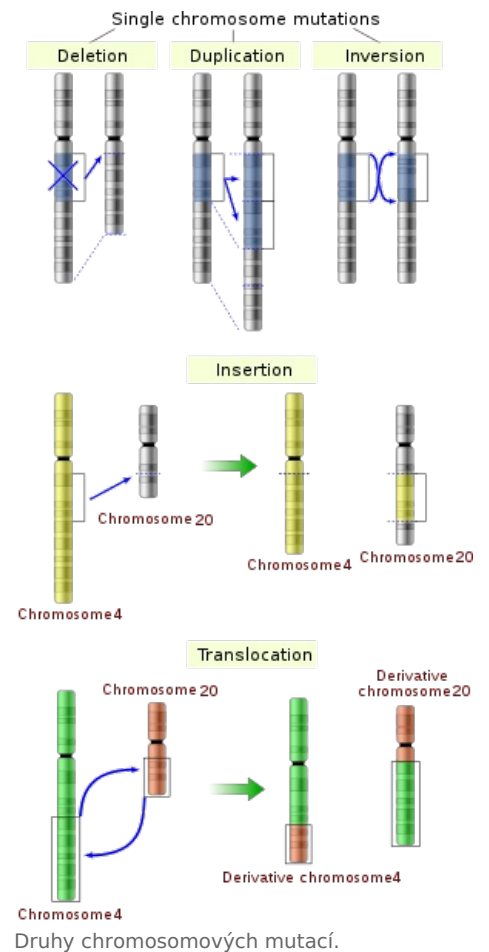
- **kódující oblasti** — většinou způsobí patologii, podle toho, k jaké změně došlo (viz níže);
- **nekódující oblasti** — většinou se neprojeví a jedná se o tzv. **tiché** mutace, pokud ke změně nedošlo v následujících nekódujících oblastech:
 - promotory, enhancery a silencers — ovlivňují expresi genu; 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 → T, T → C, A → G, G → A);
 - b) **transverze** — změna purinu na pyrimidin nebo naopak (A → T, T → A, C → G, G → C, G → C, C → G).
- 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.





Mutations


		2nd base			
		U	C	A	G
1st base	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
	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


 Basic
 Acidic
 Polar
 Nonpolar (hydrophobic)


 Polyglutamine (PolyQ) Diseases
 - Huntington's disease
 - Spinocerebellar ataxia (SCA) (most types)
 - Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease)
 - Dentatorubral-pallidoluysian atrophy


 Fragile X Syndrome


 Myotonic dystrophy - SCA 8


 β-Thalassemia


 Mc-Ardle's Disease

 β-Thalassemia

 Sickle-cell disease





 Friedrich's ataxia

 Prostate cancer

 Colorectal cancer

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.

Mutation type
 = Trinucleotide repeat
 = Deletion
 = Missense
 = Nonsense



O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.

Související články

- Nádory
- Apoptóza
- Dynamické mutace
- Evoluce
- Vrožené vady
- (Proto)onkogény
- Onkosupresorové gény
- Mutátorové gény
- 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

1. 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/nature24644>).