

Genové mutace

Mutace jsou obecně náhlé změny ve smyslu genetické informace a změny jejího přenosu v organismu. Obecně se rozlišují mutace na **genové**, **chromozomové** a **genomové**. Poslední dva typy mutací byly popsány v kapitole cytogenetiky.

Genová mutace je dědičná změna genetické informace, jejíž molekulární podstatou je nukleotidová substituce, delece nebo inserce v řetězci DNA. Všeobecně se mutace vyznačují základními pěti znaky:

1. mutace vzniká náhle, bez přechodů,
2. nové formy jsou zcela konstantní,
3. mutace jsou kvalitativní změny,
4. mutace probíhají v různých směrech (jsou škodlivé i užitečné),
5. tytéž typy mutací mohou vznikat opakovaně.

Alelu příslušného genu převládající v přírodní populaci označujeme jako **standardní alelu** (v angličtině se nazývá **wild**) a od ní se mutací odvozuje **mutantní alela**. Fenotypu standardní alely odpovídá **standardní fenotyp** a mutantní alele **fenotyp mutantní**. Jsou však mutantní alely, které se ve fenotypu neprojeví. Jsou výsledkem tzv. **tiché mutace**, tj. mutace spočívající ve změně kodonu, která se neprojevuje ve funkci polypeptidového řetězce. Mutace, kterou se inaktivuje funkce genového produktu, případně zastavuje nebo snižuje jeho syntéza, je **mutace škodlivá**. Většina mutací je tohoto typu. Alely, které vznikají těmito mutacemi, jsou recesivní.

Co se týká směru účinku mutací je nutno rozeznávat:

1. **původní mutaci**, kterou se standardní alela mění v kurantní,
2. **zpětnou mutaci**, kterou se mutantní alela mění částečně nebo úplně ve standardní.

Členění genových mutací

- **nukleotidové substituce**
- **posunové mutace**

Mutace mohou v přírodě vznikat samovolně, v takovém případě mluvíme o mutacích **spontánních**, jejichž procento výskytu je velmi nízké. Procento mutací můžeme zvýšit cílením působením mnoha faktorů (mutagenů) záměrně, takové mutace označujeme jako **indukované**. Jako **mutagen** se označuje fyzikální faktor (např. UV záření, teplo atd.) nebo chemická látka (chemomutagen) vyvolávající mutace. Mutabilita je označení schopnosti genu mutovat. Asi neexistují geny, které by tuto vlastnost neměly, neboť molekulární podstata mutability spočívá v těchto vlastnostech nukleových kyselin:

- tautomerie purinových a pyrimidinových bází,
- depurinace a depyrimidinace,
- deaminace cytozinu a adeninu.

Reverse je úplná či částečná změna mutantního fenotypu ve standardní způsobená zpětnou nebo supresorovou mutací.

- reverse operační
- reverse pravá

Reparace poškozené molekuly DNA jsou enzymaticky řízené procesy, kterými se do jisté míry poškození a chyby v genomové DNA odhalují, opravují a odstraňují. Tyto procesy neustále probíhají.

Tiché mutace

Tiché mutace tj. mutace spočívající ve změně kodonu (stejně jako při normální mutaci), ale v důsledku degenerovanosti genetického kódu nedochází ke změně aminokyseliny v polypeptidovém řetězci nebo dojde ke změně sekvence aminokyselin, která se neprojeví ve funkci polypeptidového řetězce. Jejich základem může být:



1. **nukleotidová synonymní substitute**, tj. změna kodonu pro určitou aminokyselinu v jiný kodon stejného smyslu.

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG GGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC CCG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Pro Leu Ala Met
	↓
zmutovaná DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG GGT AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC CCA UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Pro Leu Ala Met

2. **nukleotidová neutrální substitute**, tj. změna nukleotidu, při které dochází ke změně smyslu kodonu neprojevujícího se ve funkci kódovaného polypeptidového řetězce.

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG GGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC CCG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Pro Leu Ala Met
	↓
zmutovaná DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG AGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC UCG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Ser Leu Ala Met

Výsledný protein je strukturně odlišný, ale má stejnou funkci jako původní.

Bodové mutace měnící smysl

Nukleotidové substitute

Jedná se o výměnu nukleotidů v nukleových kyselinách jednořetězcových nebo nukleotidových párů v nukleových kyselinách dvouřetězcových. Substitucí se může, ale nemusí měnit kodon (tichá mutace) pro určitou aminokyselinu. Substitute měnící kodon pro určitou aminokyselinu v kodonu pro jinou aminokyselinu se označuje jako **mutace měnící smysl kodonu**. Probíhá dvěma způsoby:

TRANZICE – představuje výměnu purinového nukleotidu za purinový a pyrimidinového za pyrimidinový, tzn. A ↔ G nebo C ↔ T).

TRANSVERZE – je výměna purinového nukleotidu za pyrimidinový a naopak pyrimidinového za purinový, tzn. A, G ↔ C, T.

1. **kodon s pozměněným smyslem** – kodon změněný mutací tak, že kóduje jinou aminokyselinu než tu, kterou kódoval původně.

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG TGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC ACG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Thr Leu Ala Met
	↓
zmutovaná DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG CGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC GCG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Ala Leu Ala Met



2. **mutaci nesmyslnou (beze smyslu)** – kdy se substitucí změní kodon aminokyseliny v kodon nesmyslný (terminační).

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG ACG AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC UGC UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Cys Leu Ala Met
	↓
původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG ACT AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC UGA UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys amber Leu Ala Met

Vzniká terminační kodon (ambre) mající za následek ukončení syntézy polypeptidového řetězce.

Posunové mutace

Jedná se o mutace mající za následek posun čtecího rámce při proteosyntéze. Rozlišujeme základní 2 typy:

DELECE – je ztráta jednoho nebo více nukleotidů z nukleotidové sekvence.

INZERCE (ADICE) – je vložení jednoho nebo více nukleotidů do nukleotidové sekvence.

1 a) **delece** jednoho nukleotidu **T**

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG TGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC ACG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Thr Leu Ala Met
	↓
zmutovaná DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG GCA ATC GAT AC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC CGU UAG CUA UG 3'
protein	Gly Ile Cys Arg opal Leu -
	posun čtecího rámce doleva a vznik terminačního kodonu opal, zkrácení o jednu aminokyselinu, za mutací se mění aminokyseliny

→

1 b) **delece** tří nukleotidů **TGC**

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG TGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC ACG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Thr Leu Ala Met
	↓
zmutovaná DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Leu Ala Met
	posun čtecího rámce o jeden kodon doleva mající za následek zkrácení polypeptidického řetězce o 1 aminokyselinu, za mutací se nemění aminokyseliny

→



2 a) **inzerce** (adice) jednoho nukleotidu **A**

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG TGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC ACG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Thr <i>Leu Ala Met</i>



zmutovaná DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG TGC AAA TCG ATA C 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC ACG UUU AGC UAU G 3'
protein	Gly Ile Cys Thr Phe Ser Tyr



posun čtecího rámce směrem doprava mající za následek změnu polypeptidického řetězce za mutací, změna aminokyselin za mutací

2 b) **inzerce** (adice) tří nukleotidů **GTG**

původní DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG TGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC ACG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys Thr Leu Ala Met



zmutovaná DNA (negativní řetězec)	3' CCG TAT ACG GTG TGC AAT CGA TAC 5'
mRNA	5' GGC AUA UGC CAC ACG UUA GCU AUG 3'
protein	Gly Ile Cys His Thr Leu Ala Met



posun čtecího rámce směrem doprava mající za následek začlenění do polypeptidického řetězce 1 aminokyselinu, za mutací se nemění aminokyseliny

Mutace jež jsou způsobeny delecemi nebo inzercemi, které nejsou násobkem tří nukleotidů a mění proto čtecí rámec označujeme jako **posunové**. Inzerce nebo delece. Které jsou násobkem tří nukleotidů, čtecí rámec obnovují. Zmíněné způsoby mutací se mohou týkat i delších segmentů s možnými vážnějšími důsledky než jednobodové mutace.

Z hlediska změny genetické informace lze genové mutace rozdělit:



- neměnicí smysl
- měnicí smysl záměnou aminokyseliny
- nesmyslné mutace předčasným ukončením translace a prodloužením řetězce neukončením translace
- posunové mutace vedoucí k tvorbě nesmyslného peptidu se změněnou strukturou a vlastnostmi
- mutace v iniciačním kodonu vytvářející nulovou alelu (netvoří se žádný peptid)