

Otázka: Mutace

Předmět: Genetika

Přidal(a): vnl.xf

Genetika - Mutace

- [Mutace](#)
- [Mechanismy genových mutací](#)
- [Choroby autozomálně recesivně dědičné](#)
- [Choroby autozomálně dominantně dědičné](#)
- [Choroby gonozomálně dědičné](#)
- [Deficit glukosa-6-fosfát dehydrogenasy](#)
- [Mutace chromozomové](#)
- [Mutace chromozomové](#)
- [Numerické odchylky autosomů](#)
- [Numerické odchylky gonosomů](#)

Mutace

- Mutace jsou změny v genotypu organismu oproti normálu
- Většina mutací je naprosto náhodných, cílená mutagenese se používá téměř výhradně pro vědecké účely

- Mutace vzniklé třeba díky chybě při replikaci DNA se nazývají mutace spontánní (dochází k nim bez zásahu z vnějšího prostředí)
- Četnost těchto mutací je tedy velice nízká, navíc buňky jsou do jisté míry schopné tyto chyby díky reparačním enzymům likvidovat
- Většina mutací je tedy tzv. indukovaných, tj. vyvolaných vnějšími mutagenními faktory
- Z pohledu evoluce jsou mutace velmi užitečné. Dříve byly dokonce považovány za hybnou sílu evoluce, dnes jim již tak obrovský význam přiznáván není
- Mutace mohou být z evolučního hlediska nevýhodné (takové se neudrží), neutrální nebo výhodné
- Největší šanci udržet se a následně zasáhnout do evoluce mají mutace výhodné, ani ty se však nemusí udržet a mohou být z genofondu vyeliminovány
- Mutace genové – Probíhají na úrovni vlákna DNA.
- Z hlediska vlivu na proteosyntézu rozlišujeme:
- Mutace neměnící smysl (same-sense, silent mutation), které těží z degenerace genetického kódu, kdy je i přes mutaci zařazena stejná aminokyselina. Jsou způsobeny substitucemi na třetí pozici kodonu.
- Mutace měnící smysl (missense mutation), které mění smysl polypeptidového vlákna. Jsou způsobeny zejména takovými substitucemi, které způsobí zařazení odlišné aminokyseliny při proteosyntéze.

Mechanismy genových mutací

- Adice (inzerce) – zařazení jednoho nebo více nadbytečných nukleotidových párů. Pokud je zařazen takový počet nukleotidů, který není celočíselným násobkem 3 ($3n$), potom dojde k posunu čtecího rámce (tzv. frameshift mutation) a následně k syntetizování zcela odlišného polypeptidu nebo dokonce k předčasnému ukončení proteosyntézy vznikem terminačního kodonu. Zařazení $3n$ nukleotidů prodlužuje polypeptidový řetězec o n aminokyselin podle inzertované sekvence.
- Delece – jde o ztrátu jednoho nebo více nukleotidů původní sekvence. Účinek je podobný jako u adicí, pouze místo prodloužení polypeptidového řetězce dochází ke zkracování.
- Substituce – náhrada báze původní sekvence bází jinou. Pokud jde o záměnu purinové báze za purinovou bázi, nebo o záměnu pyrimidinové báze za pyrimidinovou bázi – pak je tato substituce označena jako transice. Záměna purinové báze za bázi pyrimidinovou nebo naopak se označuje jako transverse. Následky substituce mohou být různé, podle toho, na které pozici kodonu k substituci došlo.
- Samotná podstata genetických chorob může být různá

- V některých případech metabolických chorob je na vině nedostatek enzymu, který katalyzuje určitou metabolickou dráhu (případ klasických metabolických chorob jako jsou fenylketonurie nebo galaktosemie)
- V jiných případech může být na vině porucha syntézy strukturní částice buňky (např. membránových kanálů u cystické fibrózy nebo membránových receptorů u familiární hypercholesterolemie) nebo je poškozena syntéza strukturního proteinu, což se dotýká celých tkáňových systémů (osteogenesis imperfecta, svalové dystrofie).
- Často lze následek deficitu produktu mutovaného genu odvodit logicky (mutace v genech pro syntézu globinových řetězců způsobují příslušné hemoglobinopatie; nedostatek některých srážecích faktorů způsobuje hemofilii atd.).

Choroby autozomálně recesivně dědičné

- Fenylketonurie (PKU, Hyperfenylalaninémie, Föllingova nemoc, fenylketonurická oligofrenie)
 - Vrozená porucha metabolismu aminokyseliny fenylalaninu (nelze nasyntetizovat příslušný enzym – fenylalaninhydroxylasu), který nemůže být přeměněn na tyrosin, a tudíž jeho hladina v krvi stoupá a odbourává se na jiné produkty (kyselina fenylmléčná, fenylpyrohroznová a fenylloctová)
 - To vede k poškození CNS a následné mentální zaostalosti
 - U postižených jedinců musí být dodržována přísná dieta, potom je onemocnění relativně bezproblémové.
 - Neléčené onemocnění může CNS způsobit těžké defekty. Existují i varianty způsobené deficitem jiných enzymů, nebo lehčí varianty s částečně zachovanou enzymovou aktivitou. Matky i s lehčí formou onemocnění musí během těhotenství dietu přísně dodržovat, jinak hrozí poškození vývoje plodu. Výskyt onemocnění v populaci je asi 1 : 10000.
 - Dědičnost – autosomálně recesivní
- Galaktosemie
 - Chybí enzym pro trávení galaktosy (často Galaktosa-1-fosfáturidyltransferasa), která se hromadí v organismu a alternativní cestou se metabolizuje na galaktitol
 - Ten působí toxicky na játra, mozek (vznik mentální retardace), ledviny a oční čočky a může vést k jejich poškození až slepotě Neléčené onemocnění vede až ke smrti jedince. Galaktosa je mléčný cukr a proto musí být nemoc u novorozenců rychle diagnostikována a jako terapie nasazena bezmléčná dieta
 - Výskyt asi 1 : 60000. □ Dědičnost – autosomálně recesivní

- Cystická fibrosa
 - Viníkem choroby je mutace CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genu, díky které je kódován vadný protein, a ten způsobí nefunkčnost membránových iontových kanálů v postižených buňkách
 - Jde o jedno z nejčastějších autozomálně recesivních onemocnění člověka (asi 1 : 2500). Postihuje žlázy s vnitřní sekrecí (pankreas, játra).
 - V plicích se navíc tvoří vazký hlen, vedoucí k respiračním potížím
 - Sekundární infekce dýchacích cest může vést až k vážnému poškození plic, i smrti
 - Ucpávání žlučových cest vede k poruchám trávení
 - U postižených žen je plodnost snížena, muži bývají neplodní
 - Dědičnost – autosomálně recesivní

Choroby autozomálně dominantně dědičné

- Familiární hypercholesterolemie
 - Způsobena mutací genu, kódujícího membránový receptor pro LDL (low density lipoproteins)
 - LDL jsou skupina lipoproteinů, která transportuje většinu cholesterolu. Při absenci membránových receptorů pro LDL dochází ke kumulaci LDL a cholesterolu v krevním řečišti a poškození cév. Postižení jedinci mají mnohem vyšší riziko vzniku infarktu myokardu, než zbytek populace
 - Většinu postižených jedinců tvoří heterozygoti, homozygoti pro mutovanou alelu jsou obzvláště těžce postiženi. Dědičnost – autosomálně dominantní (neúplná dominance)
- Huntingtnova chorea
 - Onemocnění je způsobeno zmnóžením CAG tripletů (vzniká dynamickou mutací)
 - Onemocnění se projevuje, pokud počet repetice přesáhne 40
 - Onemocnění má značně pozdní nástup až mezi 35. a 45. rokem věku
 - Po nástupu choroby dochází k degenerativním změnám na mozku, což se projevuje motorickými poruchami (neúčelné pohyby, chorea) a progresivní demencí. Dochází k celkovým změnám osobnosti a postižení umírají. Dědičnost – autosomálně dominantní, při mezigeneračním přenosu často dochází k dalšímu zmnóžení repetice
- Marfanův syndrom
 - Mezi příznaky patří arachnodaktylie (dlouhé a tenké prsty), nadměrný vzrůst, dlouhý a úzký obličej s prominujícím nosem, dlouhé a tenké končetiny
 - Vyskytují se srdeční vady

- Délka života bývá zkrácena, někdy se vyskytují náhlá úmrtí
- Dědičnost – autosomálně dominantní
- Leidská mutace: (Faktor V Leiden)
 - Dědičná trombofilie (zvýšená srážlivost krve)
 - Při delším znehybnění mají trombofilici vysoké riziko tromboembolické choroby (TEN)
 - V cévách se utváří tromby (krevní sraženiny), které se mohou utrhnout – vzniká embolus, který zapříčiní embolii a tím i smrt postiženého.
 - Nejvýznamnější mutací, způsobující dědičnou trombofilii, je tzv. „Leidská mutace“ (vzniká tzv. FVL – Faktor V Leiden, což je pozměněný faktor V hemokoagulační kaskády). Heterozygoti mají zvýšené riziko vzniku tromboembolie, homozygoti jsou zatíženi mnohem vyšším rizikem oproti běžné populaci.
 - Dědičnost – autosomálně dominantní
- Osteogenesis imperfecta
 - Jde o dědičnou poruchu tvorbu kolagenu Vyznačuje se vysokou náchylností kostí k frakturám a deformitami kostry (skolióza, trojúhelníkovitá tvář)
 - Přítomné mohou být i vady kardiopulmonálního systému
 - Existuje několik různě závažných typů této choroby.
 - Dědičnost – autosomálně dominantní

Choroby gonozomálně dědičné

- V drtivé většině jde o choroby vázané na chromosomu X. Proto také někdy gonosomální dědičnost označujeme jako dědičnost X-vázanou
- Gonosomálně recesivní choroby postihují většinou muže. Ženy bývají častěji přenašečky a jen zřídka jsou samy postiženy (recesivní homozygotky). Vzhledem k tomu, že u ženy je v každé buňce jeden z X chromosomů inaktivován (a to zcela náhodně, bez ohledu na to, zda nese mutovanou alelu nebo ne), mohou i heterozygotky vykazovat určité příznaky onemocnění, s ohledem na to, kolik buněk obsahuje inaktivovaný X chromosom se zdravou alelou.
- Hemofilie
 - Hemofilie je vrozená nesrážlivost krve. Rozlišuje se hemofilie A, podmíněná dysfunkcí srážlivého faktoru VIII (jeden z faktorů hemokoagulační kaskády, která je zodpovědná za srážení krve) a hemofilie B, způsobená nedostatkem faktoru IX
 - Klinicky jsou oba typy stejné, projevují se krvácením do měkkých tkání, svalů i kloubů.

- Dědičnost – gonosomálně recesivní
- Syndrom fragilního X chromosomu
 - Jde o jednu z nejčastějších příčin vrozené mentální retardace (po Downově syndromu) Jak název napovídá, je příčina nemoci spojena s fragilním místem na X chromosomu (Xq27)
 - Kromě středně těžké mentální retardace patří k projevům onemocnění i hyperaktivita, charakteristický vzhled (protažený obličej, zvětšené ušní boltce, prominující brada, zvětšená varlata)
 - Onemocnění postihuje především chlapce, mírnou mentální retardaci mohou vykazovat i některé ženy – přenašečky. Dědičnost – gonosomálně recesivní

Deficit glukosa-6-fosfát dehydrogenasy

- Deficit glukosa-6-fosfát dehydrogenasy (Hemolytická anemie způsobená deficitem G6PD)
- Glukosa-6-fosfát dehydrogenasa katalyzuje úvodní reakci pentosafosfátové metabolické dráhy, kde přeměňuje glukosu-6-fosfát na 6-fosfoglukonolakton za současného vzniku NADPH. Vzniklý NADPH je nezbytný pro funkci jiného enzymu – glutathionperoxidasy, který v erytrocytech pomáhá odstraňovat škodlivé oxidové radikály.
- Gen pro glukosa-6-fosfát dehydrogenasu (G6PD) je lokalizován na dlouhém raménku chromosomu X (Xq28)
- Pokud jsou obě alely tohoto genu mutovány (onemocnění se tedy dědí autosomálně recesivně), netvoří se dostatek redukovaných NADPH. To se projeví zejména v erytrocytech, kde dochází k precipitaci hemoglobinu a vážnému poškození erytrocytární membrány, která nakonec praská
- Následkem je hemolytická anemie.
- Na pozadí tohoto závažnějšího projevu však můžeme pozorovat i poruchu účinnosti fagocytárního mechanismu, neboť NADPH je nezbytný i pro funkci enzymů, odpovídajících za proces “ respiračního vzplanutí,,
- Můžeme tak identifikovat i imunodeficitní složku tohoto onemocnění.

Mutace chromozomové

- Dochází při nich ke změně struktury nebo počtu chromosomů. Obecně se označují jako chromosomové aberace
- Strukturní změny chromosomů vznikají jako následek chromosomální nestability (zlomů),

způsobené nadměrnou expozicí jedince mutagenům, nebo zhoršenou funkcí reparačních mechanismů

- Následky těchto odchylek závisí na tom, zda je i po strukturní přestavbě zachováno normální množství genetické informace
- Pokud ne, potom dochází k fenotypovým projevům, které se odvíjejí od toho, která část genomu chybí nebo je strukturně poškozena, či naopak přebývá.

Mutace chromozomové

- Chromosomové aberace a jimi způsobené syndromy
- Můžeme je rozdělit na strukturní (jako jsou různé delece či inverze chromosomů), nebo numerické
- K numerickým aberacím řadíme buď euploidie, kdy je znásobena celá chromosomová výbava (triploidie, tetraploidie) nebo aneuploidie, kdy se početní odchylka týká pouze některého chromosomu (trisomie, monosomie).
- Strukturní aberace jsou následkem chromosomových zlomů, na které následuje určitá přestavba. Mohou vznikat spontánně nebo jako následek působení různých vnějších faktorů. Dělíme je na balancované (kdy je zachováno původní množství genetického materiálu) a nebalancované (kdy část genetického materiálu chybí či přebývá).
- Numerické aberace vznikají díky chybě při rozchodu chromosomů do dceřiných buněk během buněčného dělení (tzv. nondisjunkce). Tetraploidie jsou s životem neslučitelné a embryo se přestane vyvíjet poměrně záhy; i triploidie v drtivé většině případů končí časným spontánním potratem. Taktéž trisomií a monosomií přežívá jen malé procento (jde o aberace určitých chromosomů)

Numerické odchylky autosomů

- Downův syndrom:
 - způsoben trisomií 21. chromosomu (vyskytují se i mozaiky a Robertsonské translokace)
 - Výskyt asi 1 / 700
 - Riziko výskytu Downova syndromu se prudce zvyšuje u matek nad 35 let věku
 - Manifestace: zpomalený vývoj, hypotonie, různý stupeň mentální retardace, velký jazyk, široké ruce, krátké prsty, malý nos a ústa. Délka života může

dosáhnout až normálních hodnot, největšími riziky jsou případné vrozené vady srdce a zvýšené nebezpečí vzniku leukémie

- Edwardsův syndrom
 - Trisomie 18. chromosomu
 - Výskyt se pohybuje okolo hodnoty 1 / 8000 Manifestace: malformace některých vnitřních orgánů (malformované srdce), malá ústa a nos, duševní zaostalost, prominující záhlaví, malformace ušních boltců.
 - Typické je postavení prstů na ruce, kdy 2. a 5. prst jsou překříženy přes 3. a 4. 90% postižených umírá do 6 měsíců po narození.
- Patauův syndrom
 - Trisomie 13. chromosomu
 - Výskyt 1 / 20000 – 1 / 25000
 - Manifestace: časté rozštěpy rtu a patra, častá polydaktylie, anomálie obratlů, malformace ušních boltců, těžké vrozené vady vnitřních orgánů (srdce, ledviny pohlavní orgány), hluchota, psychomotorická retardace. Prognóza je velmi špatná, asi polovina postižených umírá do konce prvního měsíce po narození

Numerické odchylky gonosomů

- Turnerův syndrom
 - Karyotyp 45,X – monosomie chromosomu X (časté jsou i jiné genotypy – v úvahu přichází např. mozaika, strukturní aberace druhého X chromosomu atd.)
 - Výskyt asi 1 / 10000 narozených dívek (velké množství případů tohoto syndromu končí spontánním potratem)
 - Manifestace: opožděný sexuální vývoj, malá postava, většinou sterilita, absence sekundárních pohlavních znaků. Syndrom není spojen s poruchou intelektu.
- Klinefelterův syndrom
 - Podmíněno karyotypem 47,XXY (může být i třeba 48,XXXY, 48,XXYY nebo 49,XXXXY). Výskyt asi 1 / 1000 narozených chlapců. Manifestace: Neplodnost, průměrný až vysoký vzrůst, u všech forem hypogonitismus (zmenšené pohlavní orgány), gynekomastie.

- Syndrom 3X (Triple X)
 - Karyotyp 47,XXX (opět s možností výskytu dalšího nadpočetného X chromosomu). Dříve známý jako Superfemale (doslova „superžena“)
 - Výskyt asi 1 / 1000 narozených dívek. Manifestace: mírná mentální retardace (avšak vzácně), omezená plodnost (způsobená nadpočetným X chromosomem). Většina případů není diagnostikována pro minimální fenotypový projev.
- Syndrom XYY
 - Karyotyp 47,XYY (dříve známý jako Supermale – doslova „supermuž“)
 - Výskyt asi 1 / 1000 narozených chlapců Manifestace: může být vyšší postava, snížená plodnost (způsobená nadbytečným Y chromosomem), vzácně mírná mentální retardace. Dřívější předpoklady o zvýšených sklonech k agresi nebyly potvrzeny. Většina případů není diagnostikována pro minimální fenotypový projev.

Zdroje najdete uvedeny zde:

- Informace poskytla Magda K.
- <http://biologie-chemie.cz/zdroje-vnl-xf/>

1. [Pohlavní chromozomy – maturitní otázka z biologie](#)
2. [Genetické mutace člověka a choroby](#)
3. [Genetika a lidské zdraví – maturitní otázka](#)