

4. Mutácie

Témou dnešnej prednášky sú Génové mutácie, ich charakteristika a typy. Prednáška je súčasťou modulu 1: Genetika živočíchov, ktorá je súčasťou projektu ISAGREED. Táto prezentácia bola podporená grantom Erasmus+ KA2 - Partnerstvá pre spoluprácu: "Inovácia štruktúry a obsahu študijných programov v oblasti manažmentu živočíšnych genetických a potravinových zdrojov s využitím digitalizácie“.

Termín mutácia, prvýkrát použil Hugo de Vries v jeho práci "Mutačná teória". Vries charakterizoval mutácie ako dedičné zmeny genotypu, ktoré nie sú podmienené rekombináciou. Mutácie predstavujú náhle zmeny na úrovni genetického materiálu, akým je DNA v prípade eukaryotických a prokaryotických organizmov alebo RNA, v prípade RNA vírusov. Sú vždy spojené so zmenou genotypu, ale nemusia sa prejaviť fenotypovo. Mutácie si organizmus nevyberá, vznikajú náhodne. Nie sú teda výsledkom prispôbovania sa organizmu danému prostrediu. Mutácie možno klasifikovať podľa viacerých hľadísk. Jedným z klasifikačných kritérií mutácií je úroveň DNA štruktúry, ktorú mutácie postihujú. Podľa tohto hľadiska rozlišujeme:

- génové mutácie - spôsobujúce zmeny v štruktúre génu;
- chromozómové mutácie - spôsobujúce zmeny v štruktúre chromozómov;
- genómové mutácie - spôsobujúce zmeny v počte chromozómov.

V tejto prednáške sa zameriame na génové mutácie. Génová mutácia je zmena v DNA sekvencií génu. Táto mutácia spôsobila zmenu v poradí alebo počte nukleotidov. Génové mutácie klasifikujeme na základe niekoľkých kritérií v závislosti od úrovne, na ktorej dané zmeny sledujeme. Toto delenie je vo svojej podstate hierarchické a zahŕňa celý priebeh expresie génu až po konečný produkt - proteín. Na základe uvedeného rozlišujeme mutácie s vplyvom na: - sekvenciu DNA, sekvenciu aminokyselín, čítací rámec, a funkciu proteínu.

Zmeny na úrovni nukleotidovej sekvencie sú primárnymi zmenami v štruktúre génu, ktoré sa priamo prenášajú do štruktúry proteínu. Mutácia DNA sa prenáša procesom transkripcie a následnej translácie do primárneho konštruktú proteínu. Z hľadiska mutácií s efektom na sekvencie DNA rozoznávame nasledovné typy:

substitúcia, Inverzia, inzercia a delécia.

Substitúcia predstavuje zámenu jednej alebo niekoľkých báz. V rámci substitúcie rozlišujeme tranzíciu, ktorá spočíva v zámene purínovej bázy za purínovú alebo pyrimidínovej bázy za pyrimidínovú bázu, a transverziu, ktorá spočíva v zámene purínovej bázy za pyrimidínovú bázu a naopak. Pre upresnenie, pod pojmom purínová báza rozumieme adenín alebo guanín a pojem pyrimidínová báza popisuje prítomnosť cytozínu alebo tymínu. Mutácia s povahou inverzie, predstavuje zmenu poradia báz. Inzercia znamená včlenenie jednej alebo niekoľkých nadbytočných báz, a delécia predstavuje typ mutácie, kedy dochádza k strate jednej alebo niekoľkých báz.

Nasledujúca schéma popisuje typy génových mutácií s efektom na sekvenciu DNA. Substitúcie typu tranzícia alebo transverzia, v prípade ktorých je jeden nukleotid nahradený iným nukleotidom, môžu viesť k zmene sekvencie aminokyselín počas translácie, a následnej zmene alebo vypnutiu funkcie proteínu. V prípade inverzie dochádza k zmene poradia celého úseku DNA jej prevrátením. Malá inverzia zahŕňa iba niekoľko báz v géne, zatiaľ čo dlhšia inverzia zahŕňa veľké oblasti chromozómu, obsahujúcich niekoľko génov. Inzercia znamená pridanie jedného alebo viacerých nukleotidov do sekvencie DNA. Inzercie sú zvyčajne

spôsobené transponovateľnými prvkami alebo chybami pri replikácii DNA. Inzercia do kódujúcej oblasti génu spôsobí posun v čítaní sekvencie génu, čo môže významne zmeniť génový produkt. V prípade delécie dochádza k odstráneniu jedného alebo viacerých nukleotidov zo sekvencie DNA. Podobne ako Inzercia, aj delécia môže zmeniť čítací rámec génu.

Mutácie lokalizované v kódujúcich oblastiach génov, v skratke označované ako egzóny, spôsobujú zmenu sekvencie aminokyselín. Podľa ich účinku rozlišujeme nasledovné typy mutácií:

mutácie so zmenou zmyslu - sú mutácie, ktoré kódujú inú aminokyselinu v porovnaní s pôvodnou aminokyselinou pred mutáciou,

neutrálne mutácie - sú mutácie, ktorých výsledkom je zaradenie inej aminokyseliny, ale chemicky podobnej k pôvodnej aminokyseline,

tiché mutácie - sú mutácie, pri ktorých na základe degenerácie genetického kódu dochádza k zaradeniu rovnakej aminokyseliny, napriek zmene sekvencie kodónu

Nasledujúca schéma popisuje typy génových mutácií s efektom na sekvenciu aminokyselín. Mutácia so zmenou zmyslu, – je zmena v sekvencii DNA, ktorá má za následok začlenenie rozdielnej aminokyseliny do proteínu. Táto zmena sekvencie DNA vedie k zmene sekvencie kodónu a tým k zaradeniu inej aminokyseliny, počas syntézy proteínu na ribozóme. Zmeny v poradí aminokyselín môžu výrazne ovplyvniť funkciu proteínu. Neutrálna mutácia – je zmena v sekvencii DNA, ktorá nie je prospešná ani škodlivá pre životaschopnosť organizmu. Uvedený typ mutácie spôsobí, že jedna aminokyselina je nahradená, inou aminokyselinou, ale s podobnými vlastnosťami, takže zmena je menej výrazná. Tichá mutácia – je mutácia DNA, ktorá nemá pozorovateľný vplyv na fenotyp organizmu. Je to zmena v sekvencii DNA kódujúcej aminokyselinu v proteínovej sekvencii, ale nemení kódovanú aminokyselinu. V podstate sa jedná o špecifický typ neutrálnej mutácie, ktorá kóduje rovnakú aminokyselinu.

Čítací rámec, je spôsob, akým sú nukleotidové sekvencie interpretované do aminokyselinových sekvencií. Mutácie, ktoré ovplyvňujú čítanie kodónov na mRNA, sú rozsiahle zmeny takmer vždy vedúce k syntéze nefunkčného proteínu. Ide o nasledujúce typy mutácií: mutácie bez zmyslu, ktoré spôsobia zaradenie STOP kodónu, čím sa ukončí syntéza proteínu; posunové mutácie, predstavujúce špeciálny typ mutácií, ktorých podstatou je inzercia alebo delécia takého počtu nukleotidov, ktorý nie je násobkom troch, čo vedie k posunu v čítaní kodónov na ribozóme. To má za následok úplne odlišné poradie aminokyselín vznikajúce od miesta mutácie.

Nasledujúca schéma popisuje typy génových mutácií s efektom na čítací rámec:

- mutácia bez zmyslu je zmena v sekvencii DNA, ktorá má za následok zaradenie predčasného stop kodónu v prepisovanej mRNA, čím vzniká skrátený, neúplný, a zvyčajne nefunkčný proteínový produkt.
- posunové mutácie zahŕňajúce adíciu alebo deléciu nukleotidu, v ktorom počet odstránených básových párov nie je d'eliteľný tromi. Každá skupina troch báz zodpovedá jednej z 20 rôznych aminokyselín použitých na vytvorenie proteínu. Ak mutácia naruší tento čítací rámec, potom bude celá sekvencia DNA, nasledujúca po mutácii, prečítaná nesprávne.

Mnohé zo spomínaných mutácií sa dajú rozpoznať len vtedy, ak ovplyvňujú fenotyp daného jedinca. Mutácie ovplyvňujúce funkciu proteínu sa môžu správať rozdielne. Na základe vplyvu mutácie na funkciu proteínu, delíme mutácie na mutácia so získanou funkciou, mutácia so stratou funkcie a dominantne negatívna mutácia.

Mutácia so získanou funkciou, spôsobí zmenu génového produktu tak, že získa novú a abnormálnu funkciu. Tieto mutácie majú zvyčajne dominantné fenotypy. Často sa nazýva aj neomorfná mutácia.

Mutácia so stratou funkcie, spôsobí, že génový produkt má zníženú alebo žiadnu funkciu. Pri úplnej strate funkcie je táto mutácia označovaná ako amorfná mutácia. Fenotypy spojené s takýmito mutáciami sú najčastejšie recesívne. Výnimkou sú prípady, keď je organizmus haploidný, alebo keď znížená dávka normálneho génového produktu nestačí na normálny fenotyp.

Dominantne negatívna mutácia, spôsobí syntézu zmeneného génového produktu, ktorý pôsobí antagonisticky k pôvodnej forme proteínu bez mutácie. Tieto mutácie zvyčajne vedú k zmenenej molekulárnej funkcii (často neaktívnej) a sú charakterizované dominantným fenotypom.

Ďakujem za pozornosť!