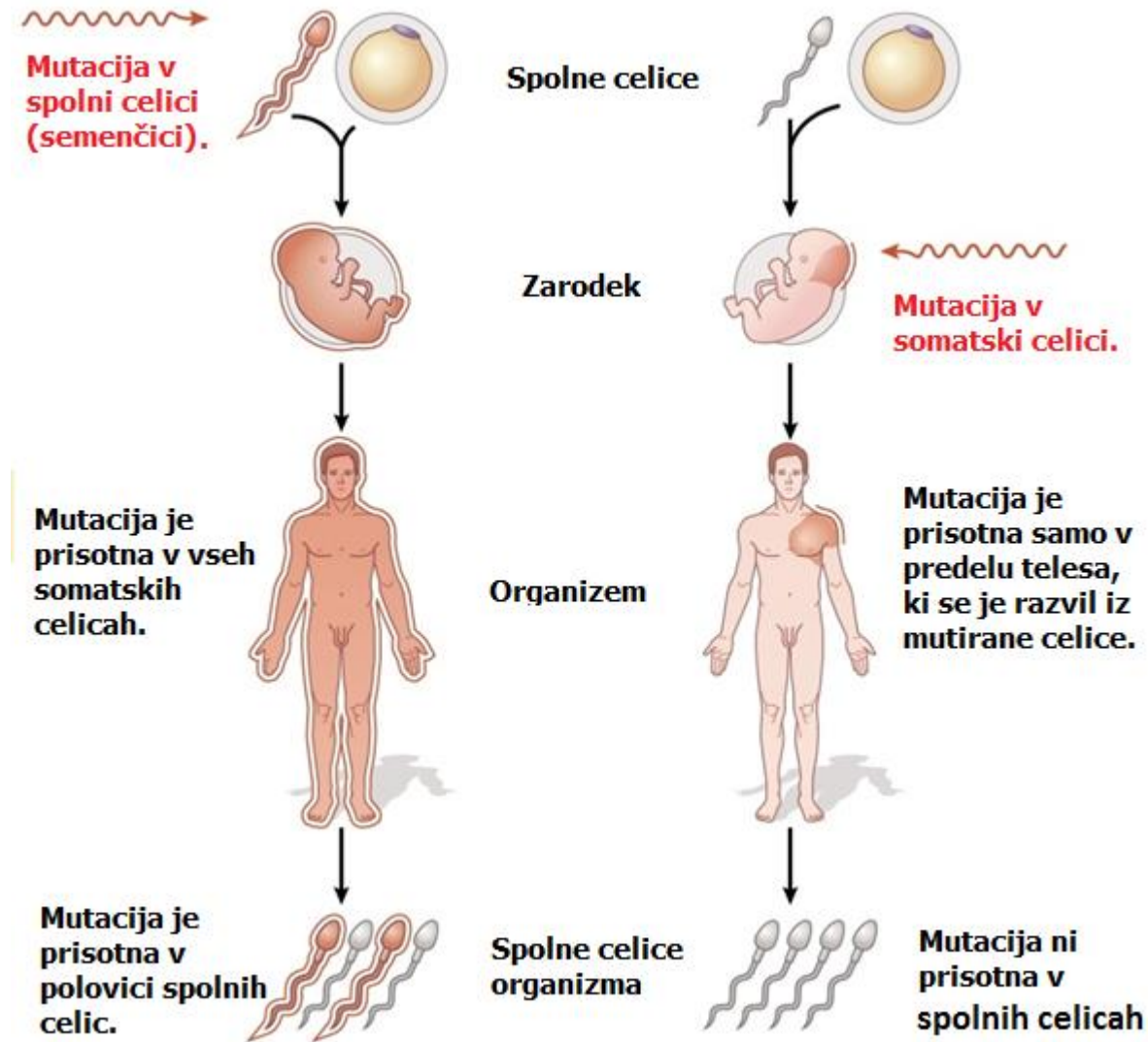


MUTACIJE SPREMINJAJO POMEN GENOV

Mutacija je sprememba zaporedja ali števila nukleotidov v DNA

- Sprememba DNA povzroča spremembo v delovanju določene bejakovine.
- V DNA so sicer prisotni geni, ki so odgovorni za popravljanje mutacij, a če se pojavi mutacija tudi v teh genih, popravljalni mehanizmi ne delujejo več.
- **Mutacije** delimo na:
 - **Somatske mutacije:** nastajajo v somatskih celicah in niso dedne;
 - **Zarodne mutacije:** nastajajo v spolnih celicah in so dedne.

Somatske in zarodne mutacije



Mutacije lahko povzročijo nastanek tumorja

- Če se pojavi **mutacija** v **genih**, ki **kontrolirajo delitev celic**, se bodo začele celice nenadzorovano deliti, kar pomeni nastanek **tumorja**.
- Geni, ki **kontrolirajo delitev celic** so:
 - **proto-onkogeni** – aktivirajo **fiziološko delitev celic** (rast, celjenje ran, zamenjava odmrlih celic)
 - **onkosupresorji** – stimulirajo **apoptozo spremenjenih celic**.

Vrste mutacij

- Razlikujemo tri tipologije mutacij:
 - **točkaste mutacije** – sprememba samo enega nukleotida;
 - **strukturne kromosomske mutacije** – sprememba strukture kromosoma;
 - **številčne kromosomske mutacije** ali **genomske mutacije** – sprememba števila kromosomov.

Točkaste mutacije

- Poznamo dve vrsti točkastih mutacij:
 - **zamenjava** nukleotida
 - **vrinjenje** ali **izbris** nukleotida.

Točkaste mutacije - zamenjava nukleotida

- **Smiselna mutacija**

- zamenjava aminokisline (npr. **anemija srpastih eritrocitov**)
- zamenjava aminokisline brez posledic (ker ni v katalitsko aktivnem centru)

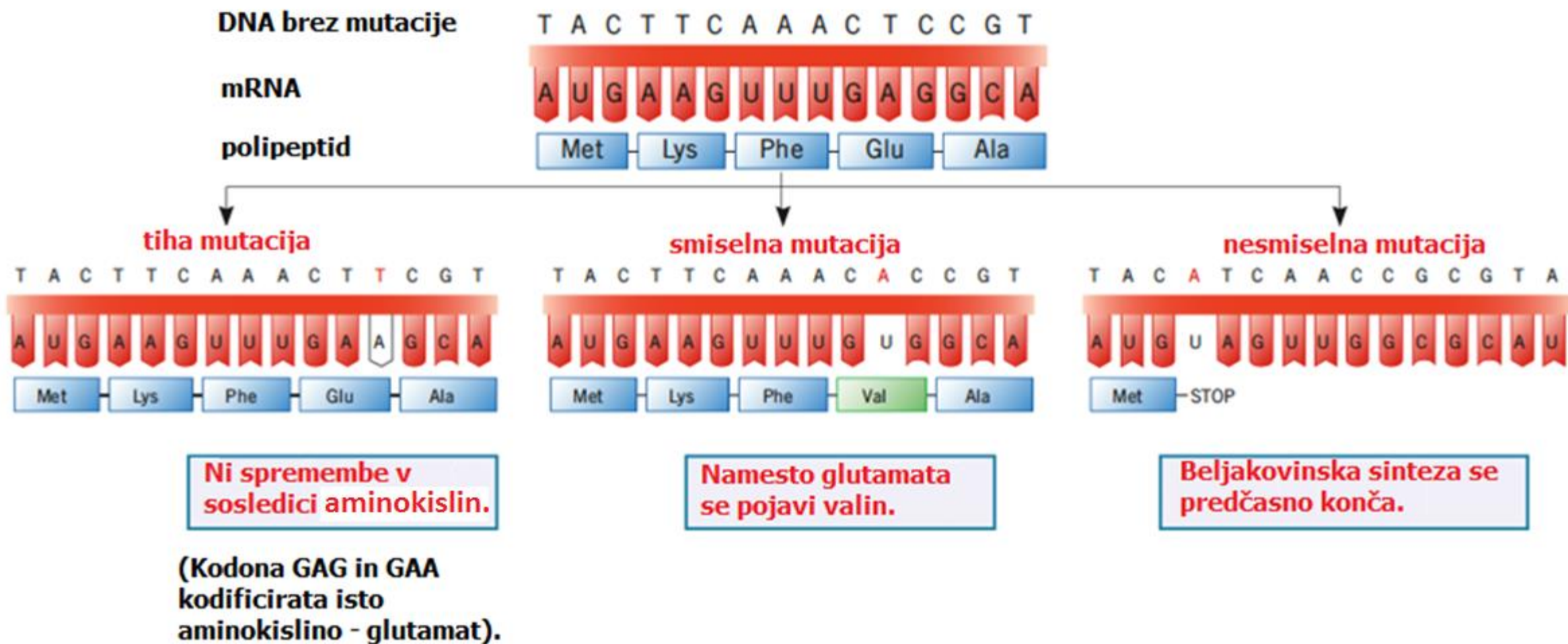
- **Nesmiselna mutacija**

- nastanek **STOP kodona**: beljakovinska sinteza se predčasno konča: nastane **nepopolna in nefunkcionalna beljakovina** (npr. **Duchenne mišična distrofija**);

- **Tiha mutacija:**

- **aminokislina ostane ista** (zaradi degeneracije genskega koda).

Točkaste mutacije - zamenjava nukleotida



Posledica zamenjave ene aminokisline v β -verigi hemoglobina

Del normalne β -verige hemoglobina

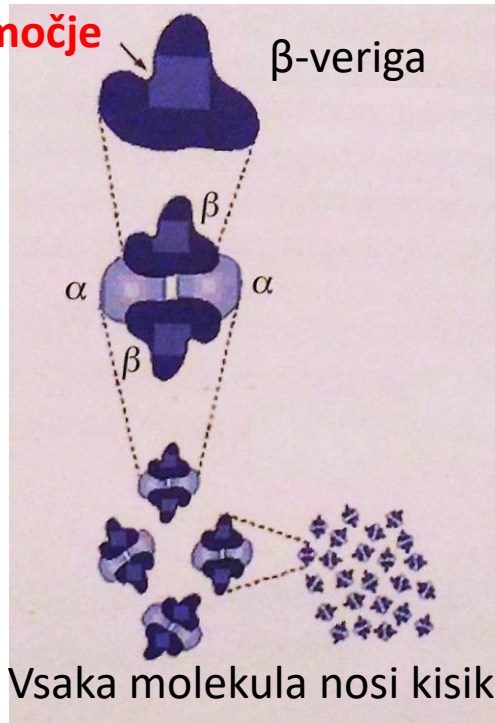


Primarna zgradba
(zaporedje aminokislin)

Del β -verige hemoglobina v srpastih eritrocitih



**Hidrofilno
območje**



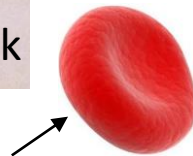
Sekundarna in terciarna zgradba
(zvita veriga aminokislin)

Kvartarna zgradba (štiri podenote)

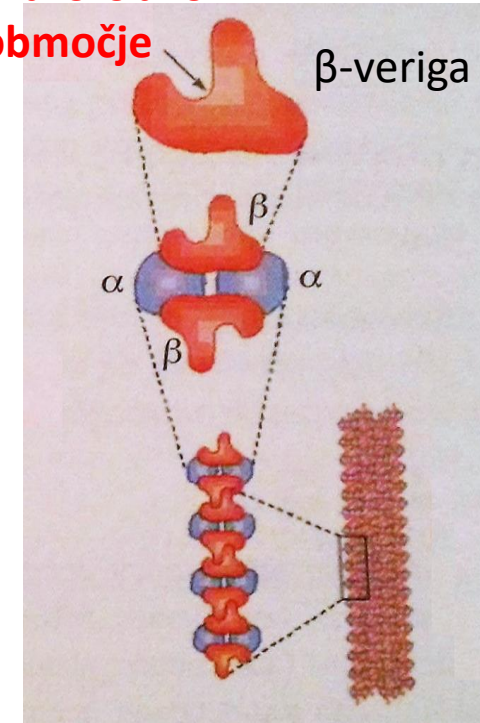
Delovanje

Oblika eritrocita

Normalna oblika



**Hidrofobno
območje**



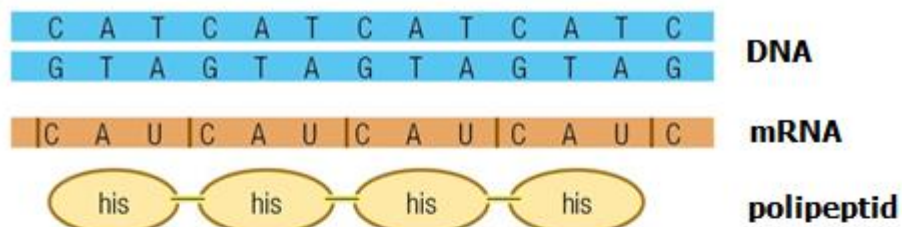
Molekule se vežejo
med seboj v vlakno;
kapaciteta za prenos
kisika je močno
zmanjšana.



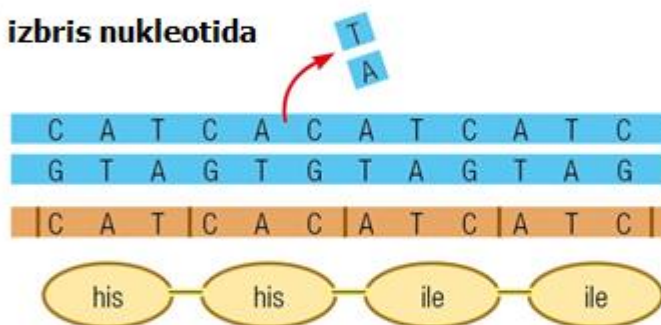
Srpasta oblika

Točkaste mutacije – vrinjenje ali izbris nukleotida

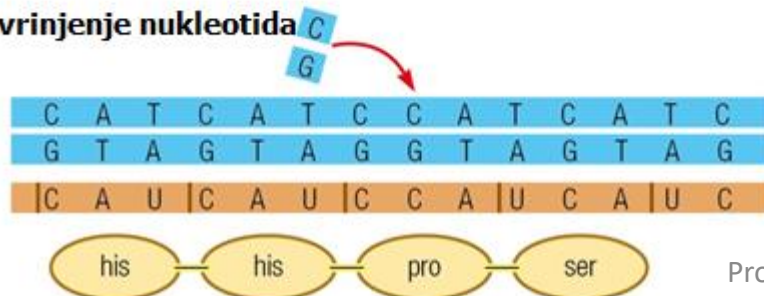
A normalna molekula DNA



B izbris nukleotida

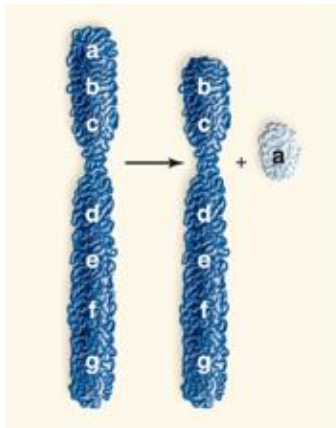


C vrinjenje nukleotida



- Vrinjenje ali izbris nukleotida povzroči spremembo čitalnega okvira.
- Rezultat je popolnoma različna in nefunkcionalna beljakovina.

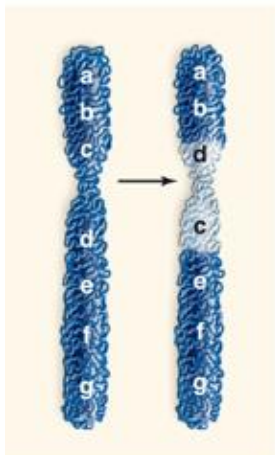
Strukturne kromosomske anomalije



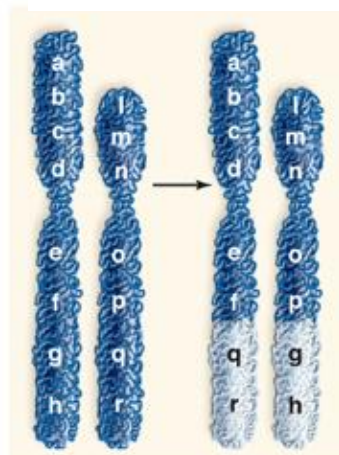
Delecija (izbris dela kromosoma)



Duplikacija (podvojitev dela kromosoma)



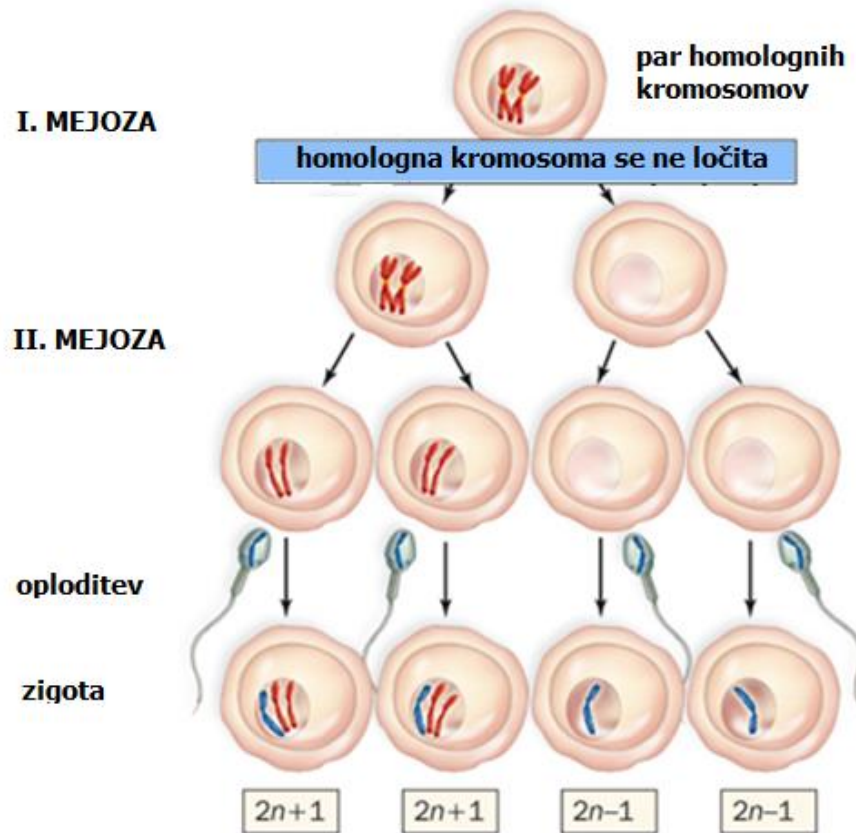
Inverzija (sprememba vrstnega reda delov kromosoma)



Trazlokacija (izmenjava delov kromosoma med dvema kromosomoma)

Slika prikazuje štiri možne mehanizme **strukturnih kromosomskih mutacij**.

Številčne kromosomske mutacije



- Nepravilno število kromosomov je lahko posledica napake v *mejozi*.
- Ko ima organizem samo en kromosom določenega tipa, govorimo o **monosomiji** ($2n-1$).
- Kadar ima organizem tri kromosome določenega tipa, govorimo o **trisomiji** ($2n+1$).
- Najbolj verjeten razlog za te anomalije je **pomanjkanje ločitve** homolognih kromosomov med I.mejozo.
- Lahko pride tudi do pomanjkanja ločitve sester kromatid med II.mejozo.

Primeri številčnih kromosomskih mutacij pri človeku

- Za **Downov sindrom** je značilna **trisomija 21** (=dodaten kromosom 21). Z **naraščanjem starosti matere (nad 35 let)** se močno povečuje verjetnost, da bo imel otrok Downov sindrom.
 - Značilnosti: okrogel obraz, s kožno gubo v notranjem kotičku očesa, sploščen nos, nepravilni zobje, nizka postava, okvare srca, duševna zaostalost.
- **Turnerjev (X0)** in **Klinefelterjev (XXY, XXXY, XXYY) sindrom** sta posledica nepravilnega števila spolnih kromosomov.
 - **Turnerjev sindrom**: ženska z nizko postavo, sterilna, brez menstruacije.
 - **Klinefelterjev sindrom**: sterilen moški z nenavadno majhnimi modi; pogosto ima povečane dojke, lahko je duševno prizadet.

Vzroki mutacij

Spontane mutacije

(brez zunanjega vzroka)

- Napake DNA polimeraze pri podvojevanju DNA.
- Prosti radikali (produkti normalnih metabolnih procesov).
- Spremembe v strukturi nukleotidov → nepravilno parjenje med podvojevanjem DNA.
- Sprememba pH v celici → keto-enolna in amino-iminska tavtomerija dušikovih baz.
- Vključevanje transpozonov (kratkih odsekov DNA) v različne točke genoma.

Inducirane mutacije

(mutagena sredstva)

- Kemijske snovi, npr. benzopireni v cigarettnem dimu.
- Žarki γ , X, UV.

Primer spontane točkaste mutacije: tavtomerija dušikovih baz

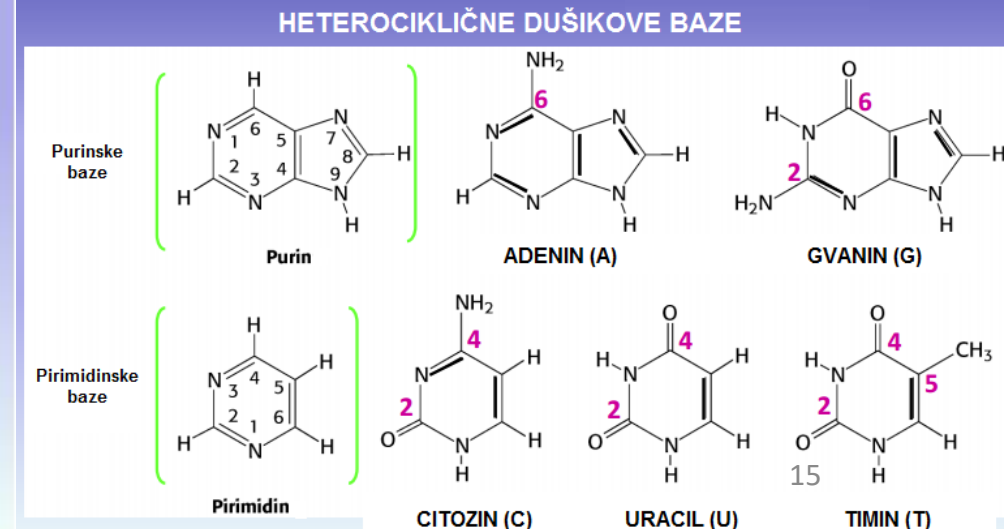
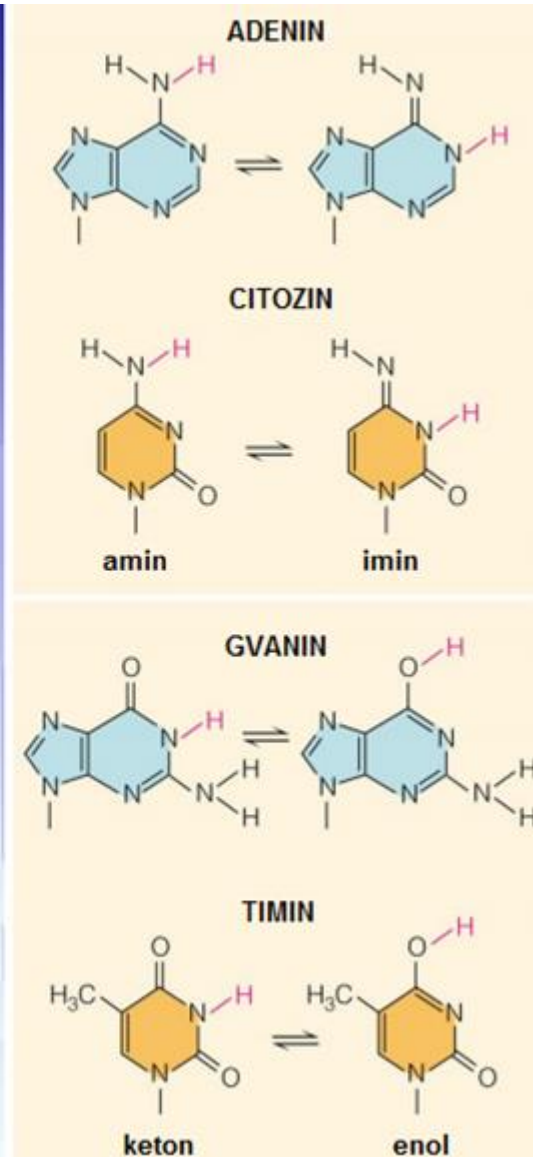
KETO-ENOLNA in AMINO-IMINSKA TAVTOMERIJA DUŠIKOVIH BAZ

ADENIN in CITOZIN lahko obstajata v dveh različnih oblikah:
aminski in **iminski**.

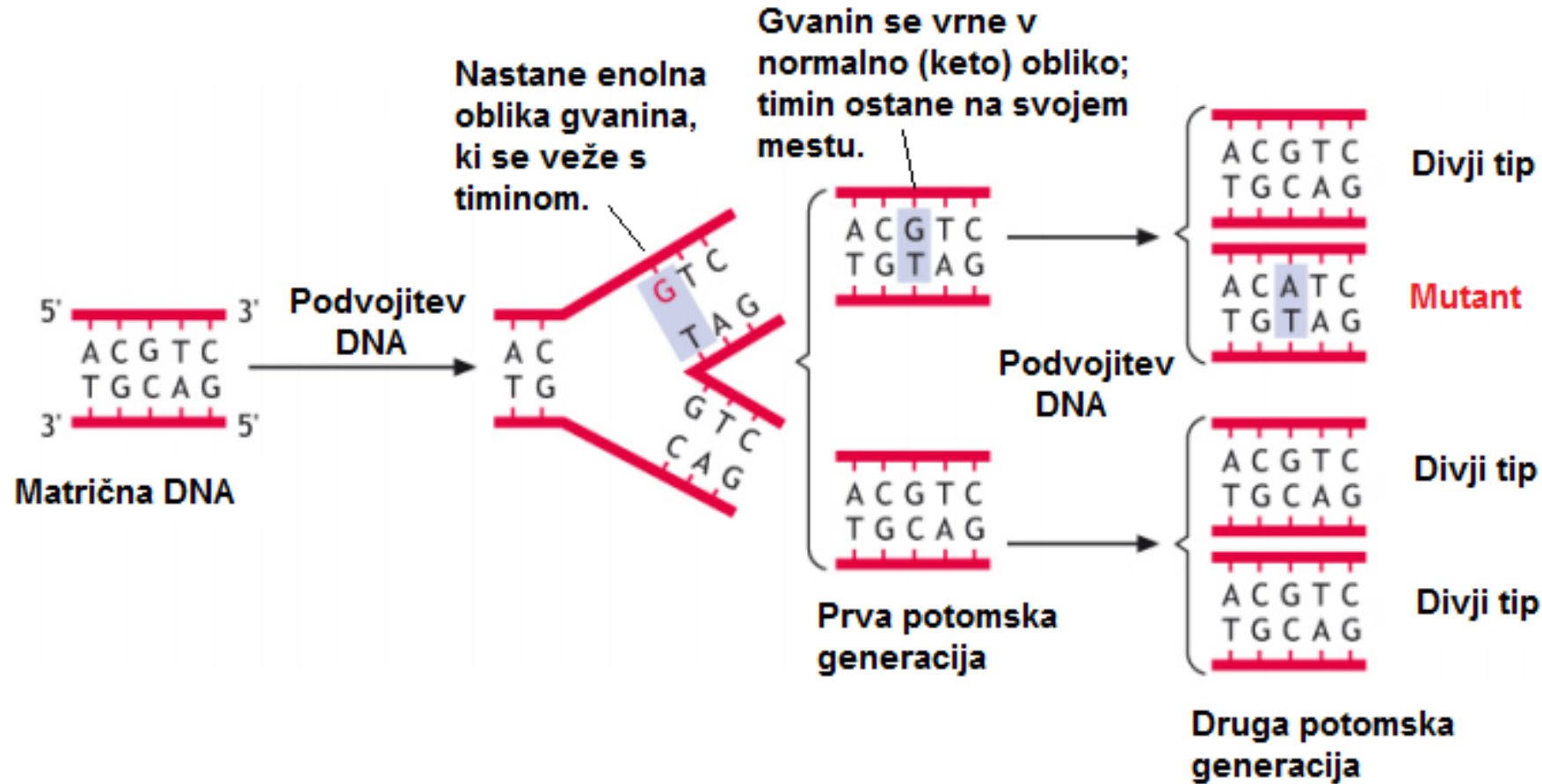
GVANIN in TIMIN lahko obstajata v dveh različnih oblikah:
ketonski in **enolni**.

Ravnotežju med oblikama pravimo
TAVTOMERNO RAVNOTEŽJE,
oblikama pa **TAVTOMERA**.
Sprememba ravnotežja odvisi od vrednosti pH.

V celicah je pH približno 7. Pri tem pH prevladujeta **aminska** in **ketonska** oblika.



Primer spontane točkaste mutacije: keto-enolna tautomerija gvanina



Transpozoni

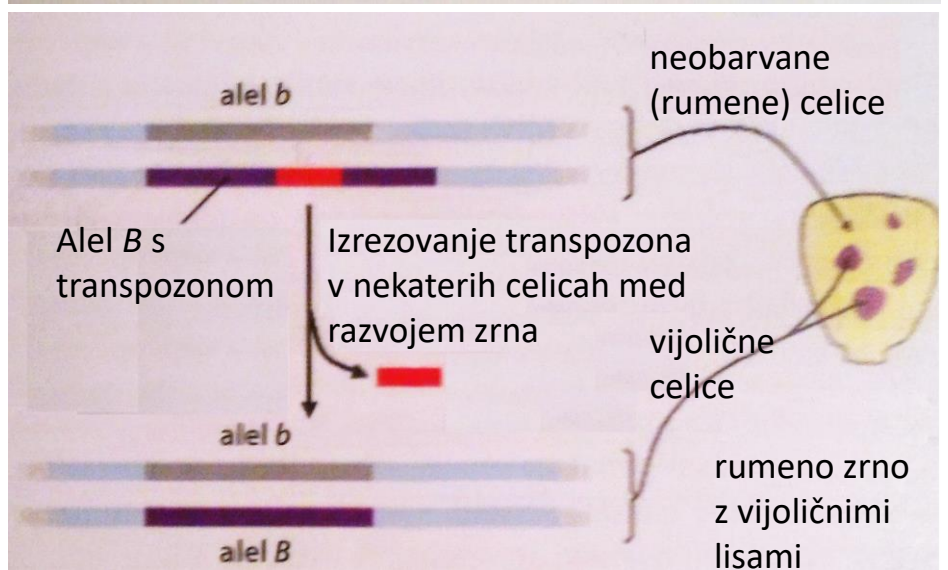
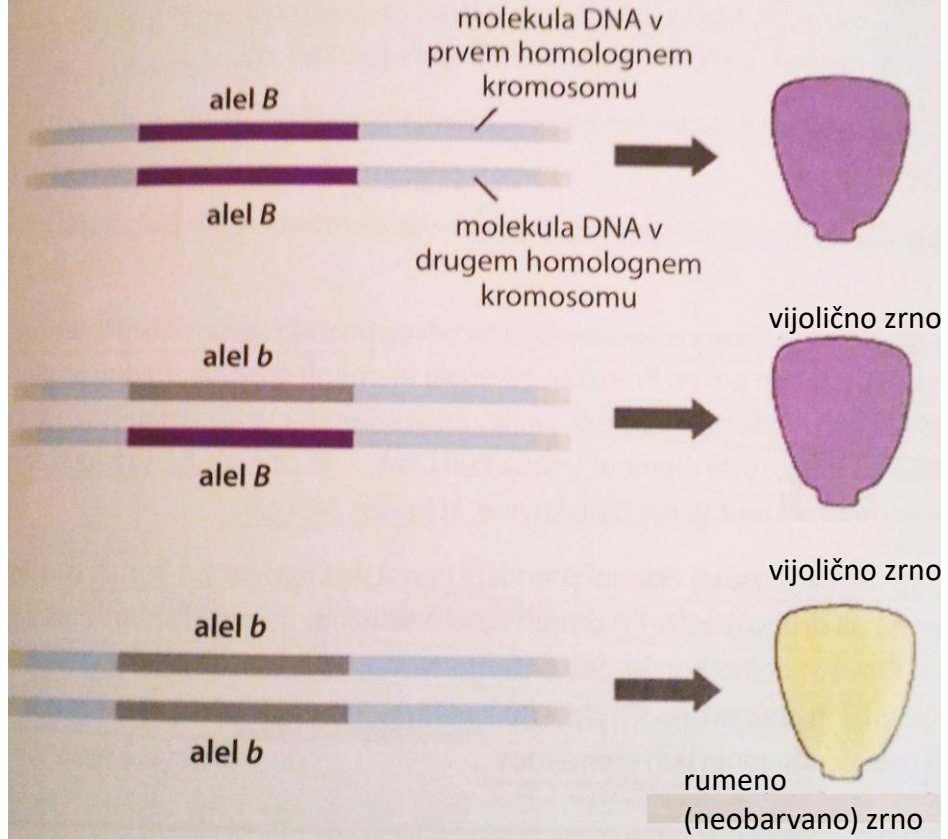
- Transpozoni ali „skakajoči geni“ so gibljivi genetski elementi, ki jih je leta 1944 odkrila Barbara McClintock.
- Transpozon je segment DNA, ki je sposoben transpozicije: lahko se premešča z enega na drugi konec istega kromosoma ali pa na drug kromosom.



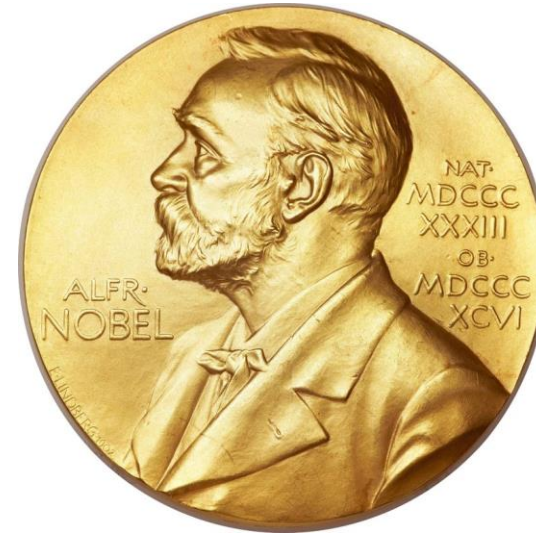
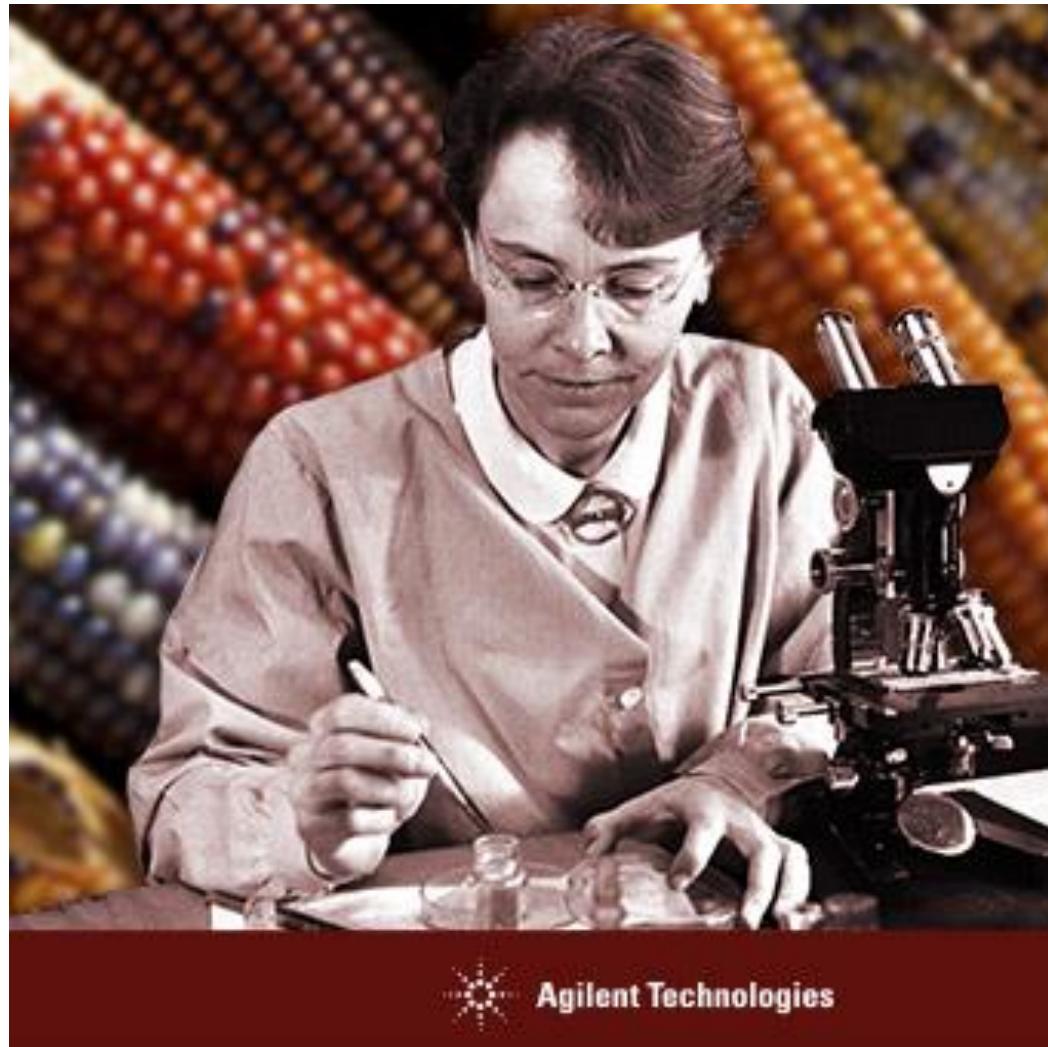
- Transpozoni so povzročitelji spontanah mutacij:
 - lahko **zaustavijo prepisovanje genov**,
 - lahko povzročajo **strukturne kromosomske mutacije**.

Transpozoni

- Skakajoči gen se lahko vstavi v nek drug gen, nato pa se iz njega spet izreže.
- To je **Barbara McClintock** ugotovila pri opazovanju koruze:
- Koruza ima običajno vijolična zrna (dominantna lastnost), ali rumena zrna (recesivna lastnost).
- Barbara McClintock je pri nekaterih križancih opazila pojav rumenih zrn z vijoličnimi lisami.
- Prišla je do zaključka, da se je med razvojem zrna v nekaterih celicah pojavil transpozon v alelu za vijolično barvo, kasneje pa se je izrezal.

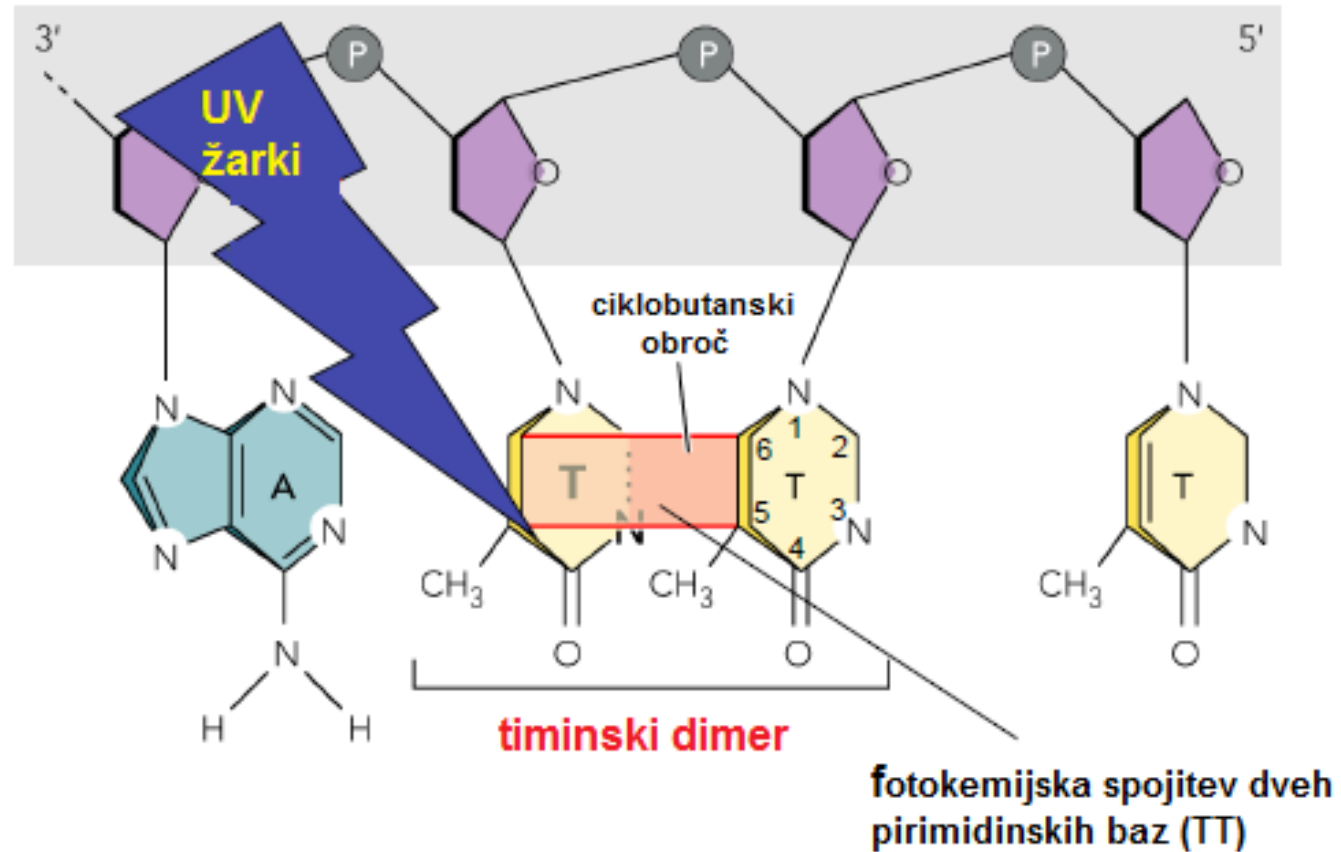


Barbara McClintock



Nobelova nagrada 1983

Primer inducirane mutacije:
nastanek timinskega dimera zaradi obsevanja z UV



Timinski dimeri ne morejo tvoriti vodikovih vezi s komplementarnimi bazami, zato se **podvojevanje DNA** ali **prepisovanje mRNA** prekine.

Kopičenje mutacij in incidenca raka

- **Za nastanek raka se mora nakopičiti več mutacij v celici:**
 - incidenca raka narašča s starostjo;
 - mutacije se morajo kopičiti preden izbruhne rak;
 - pri rakih, ki jih povzročajo okoljski dejavniki, je časovni zamik od izpostavljenosti dejavnika do nastanka raka velik (pri kadilcu npr. 30 let);

Mutacije, ki privedejo do nastanka raka

- **Razvoj raka je večstopenjski proces.**
- Pri mnogih celicah so dokazali, da **se rak razvije** preko **hiperplazije** (proliferacije celic) in **adenoma** (polipa) v **karcinom** (maligni tumor).
 - Najprej pride do **mutacije gena APC**, kar privede do **hiperplazije**.
 - Potem pride do **aktivacije RAS onkogen**a, kar privede do nastanka **adenomov**.
 - Po **izgubi tumorsko supresorskega gena p53** preide adenom v **karcinom**.

Dedni raki

- Za **dedne rake** je značilno, da **se pojavljajo pogosteje v določenih družinah** in da se pojavljajo raje **pri mlajših osebah**.
- To pa zato, ker so **te osebe že podedovale eno mutacijo** in imajo **več kot 85 % možnosti**, da bo prišlo še do **mutacije drugega alela**.
- Pri osebi, ki ni podedovala okvarjenega gena, mora priti najprej do ene spontane mutacije, po tem pa še do spontane mutacije v drugem alelu, kar je relativno redko.

Rak zaradi kajenja

- V tobačnem dimu je prisotnih več kot 60 različnih pro-kancerogenov, ki se ob vstopu v telo razvijejo v kancerogene dejavnike.
- Po približno 15 pokajenih cigaretah pride do ene mutacije, ki se vgradi v genom.
- Ob zmerni izpostavljenosti kancerogenom, lahko celice te mutacije popravljajo.
- Če pa so prisotne prirojene/pridobljene napake popravljanja se lahko razvije rak.





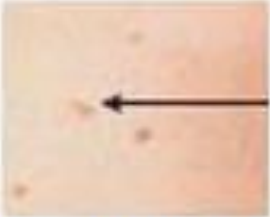




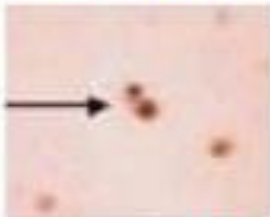
Nastanek melanoma

- Celice imajo **spodobnost** popravljanja DNA z **izrezovanjem timinskih dimerov**.
- **Zapis za ta mehanizem** nosi **7 genov XP** (*xeroderma pigmentosum*).
- Če so **ti geni mutirani**, lahko ob **izpostavljenosti UV** žarkom, pride do nastanka kožnega raka - **melanoma**.

Metoda A B C D E za odkrivanje melanoma

- Črke A B C D E so začetnice angleških pojmov, ki opredeljujejo nevarno pigmentno znamenje.
- A – Asymmetry, kar pomeni, da so nevarna znamenja asimetrična.
- B – Border, kot meja znamenja, kar pomeni, da je znamenje nepravilno omejeno, včasih celo omejeno odsekano ali ga en del manjka.
- C – Color, kar pomeni, da je nevarno znamenje večbarvno. Treba je vedeti, da je ena izmed barv večbarvnega znamenja skoraj zanesljivo črna in ta črnina praviloma ni umeščena v sredino znamenja, ampak sega na rob ali celo zunaj roba.
- D – Dimension ali premer. Praviloma so znamenja ali melanomi večji od pol centimetra v premeru. Če ga odkrijemo, ko je velik 6 - 7 mm, je to še absolutno pravočasno.
- E – Evolution ali razvoj. Znamenje se v času spreminja v velikosti, obliki in barvi.

Metoda A B C D E za odkrivanje melanoma

	A Asymmetry	B Border	C Color	D Diameter	E Evolving
NORMALNO PIGMENTNO ZNAMENJE	 Simetrična oblika	 Pravilno omejeno	 Enobarvno	 Manjše od 0,6 cm	 Nespreminjajoče oblika, barva in velikost
MELANOM	 Nesimetrična oblika	 Nepravilno omejeno	 Večbarvno	 Večje od 0,6 cm	 Spreminjajoče oblika, barva in velikost

Nastanek črevesnega raka in raka dojk

- Če je okvarjen sistem za popravljanje napak po replikaciji lahko pride do raka širokega črevesja.
- Če se okvarita gena BRCA1 in BRCA2, ki nosita zapis za popravljanje lomov verig DNA pri replikaciji, pride do raka dojk.