

Mutace a polymorfismy

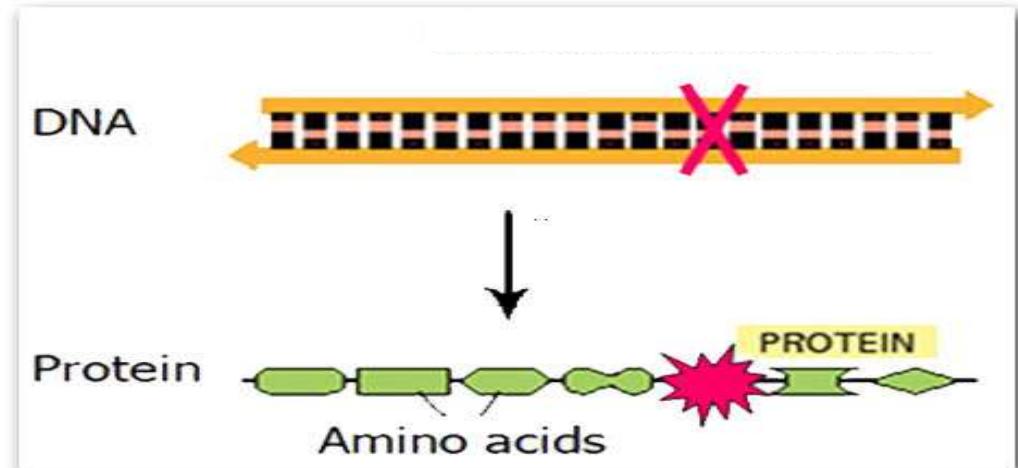
AAGACC MUTATION ACCGCAC

Mutace

- (trvalá) změna genetického materiálu

- Může vzniknout:

- náhodně (např. chybou při replikaci, zařazením transpozonus...) → **spontánní mutace**
- působením vnějších faktorů – mutagenů → **indukované mutace**



Podle toho, kdy (resp. u koho) došlo k mutaci, rozlišujeme:

- **Vrozené mutace** – *germ-line mutations*
(jedinec se s mutací již narodí; k mutaci došlo zpravidla u některého z předků)
- **Získané mutace** (jedinec získá mutaci během života – získané mutace bývají často příčinou nádorových onemocnění)

Typy mutací podle rozsahu:

- **Genové** – postihují jednotlivé geny
- **Chromozomové** (strukturní a numerické) – viz předchozí přednáška
- *(Genomové – nejednotná definice – bud' jsou tím míněny všechny početní změny chromozomů nebo pouze polyploidie, někdy obecně jakékoli mutace v genomu – Proto pozor na používání tohoto pojmu!)*

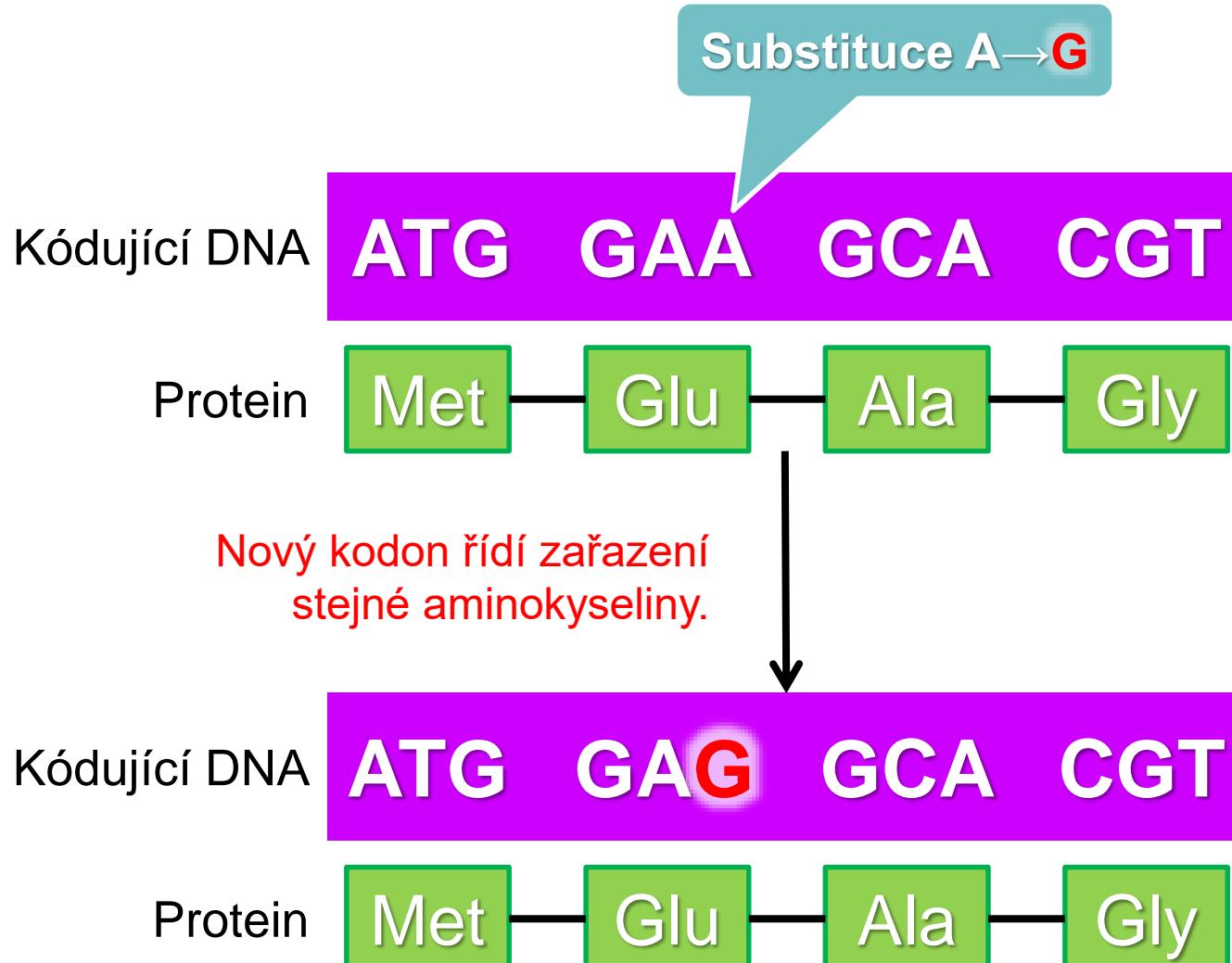
Molekulární podstata genových mutací (na úrovni DNA)

- **Substituce** (tj. bodové mutace v užším slova smyslu) – výměna páru nukleotidů.
- **Delece** – ztráta páru nukleotidů
- **Inzerce** – vložení nového páru nukleotidů

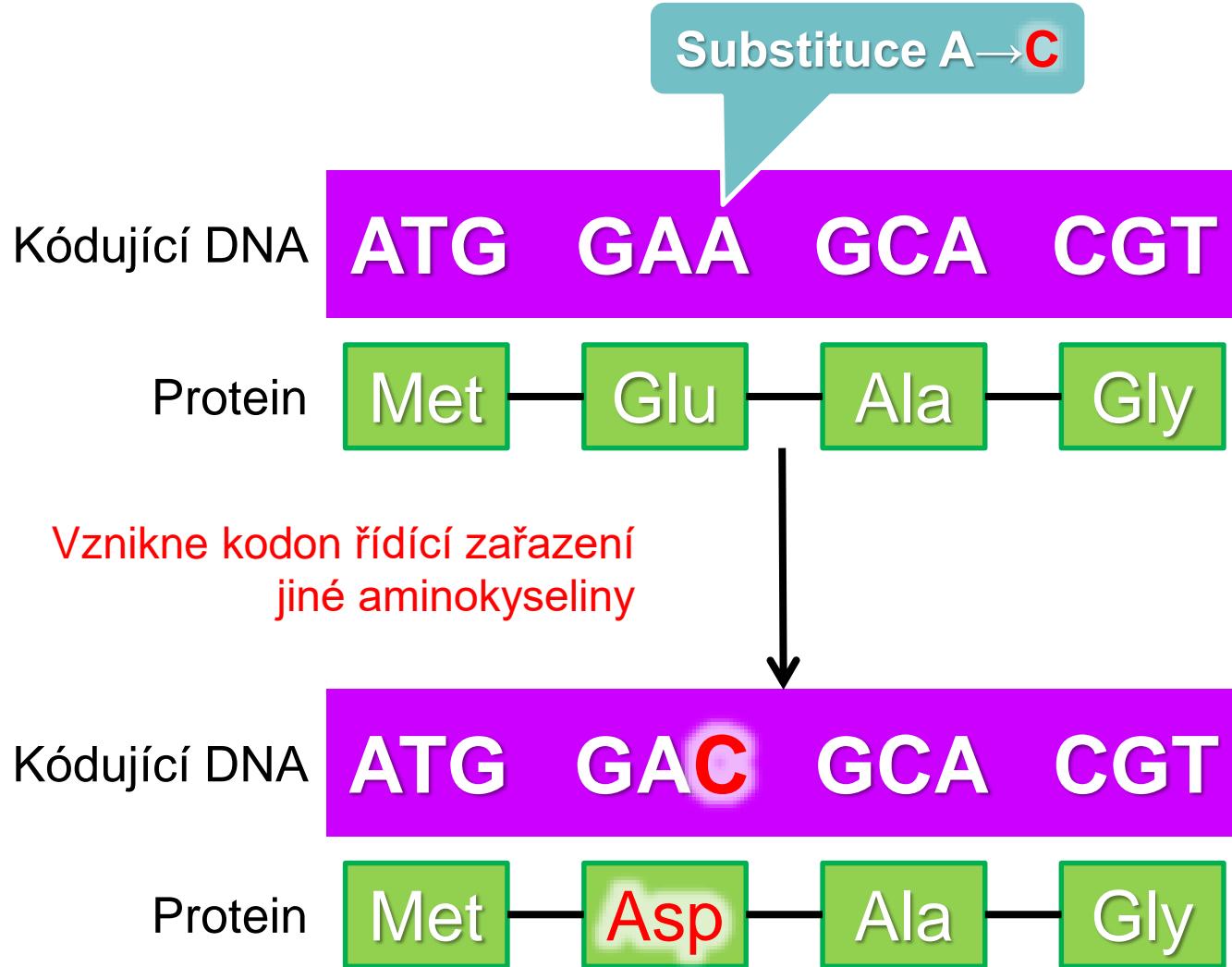
Typy substitucí:

- **Tiché mutace** (*silent, same sense, synonymous*) – vznikne kodon kódující (vzhledem degeneraci genetického kódu) stejnou aminokyselinu
- **Mutace s chybným smyslem** (*missense*) – vznikne kodon kódující jinou aminokyselinu
- **Nesmyslné mutace** (*nonsense*) – vznikne stop kodon a syntéza proteinu je předčasně ukončena (pokud je vůbec započata)

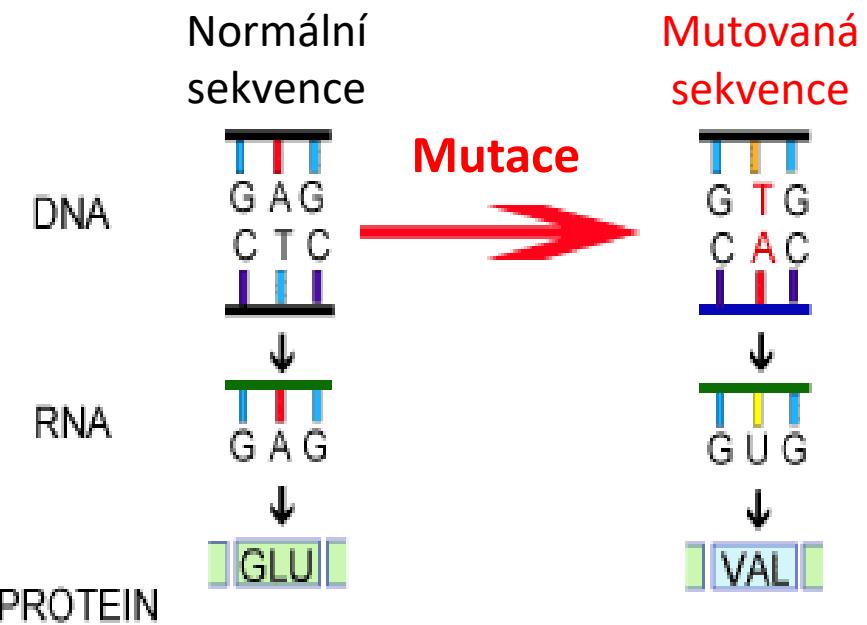
Tichá neboli synonymní (same sense) mutace



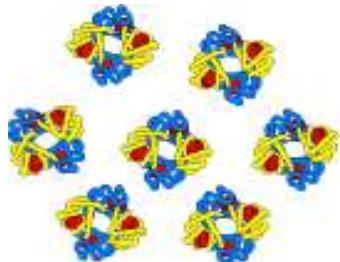
Mutace s chybným smyslem



Srpkovitá anémie

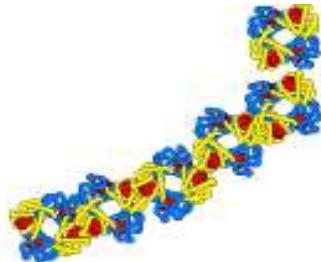


Normální hemoglobin

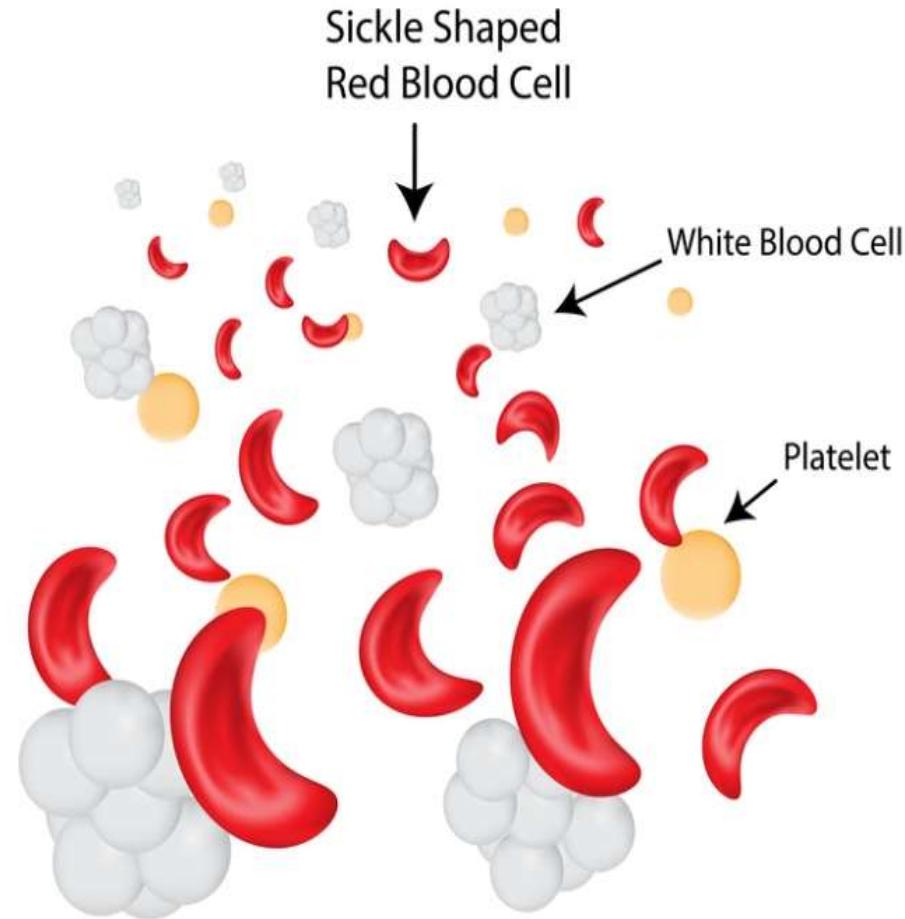


NORMAL HEMOGLOBIN

HbS (mutantní forma hemoglobinu)



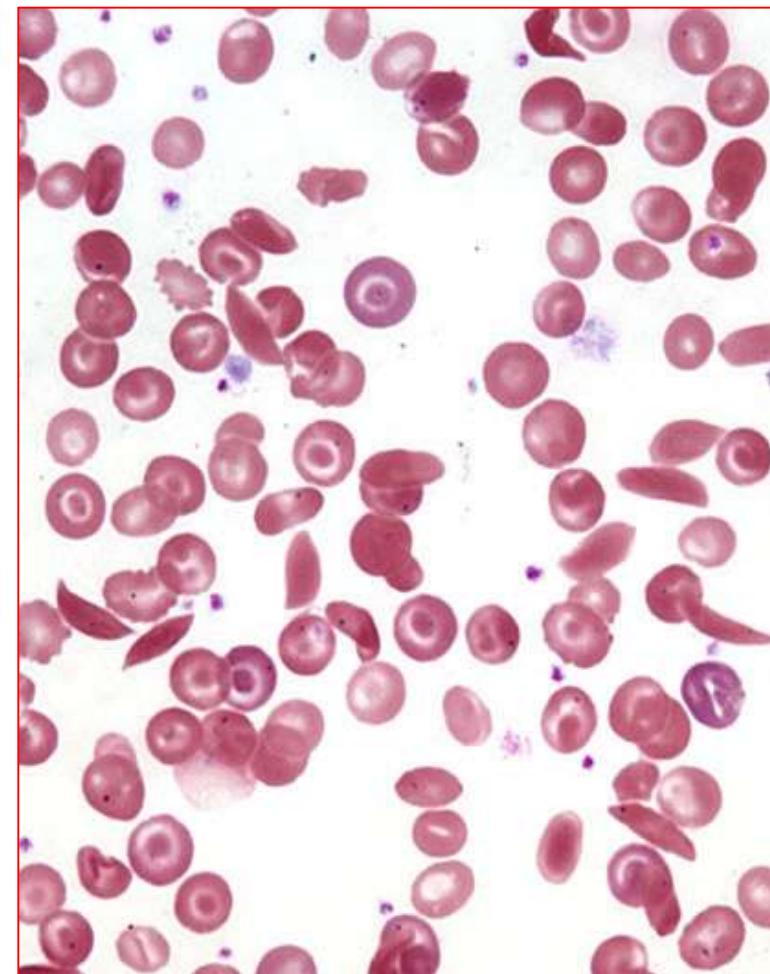
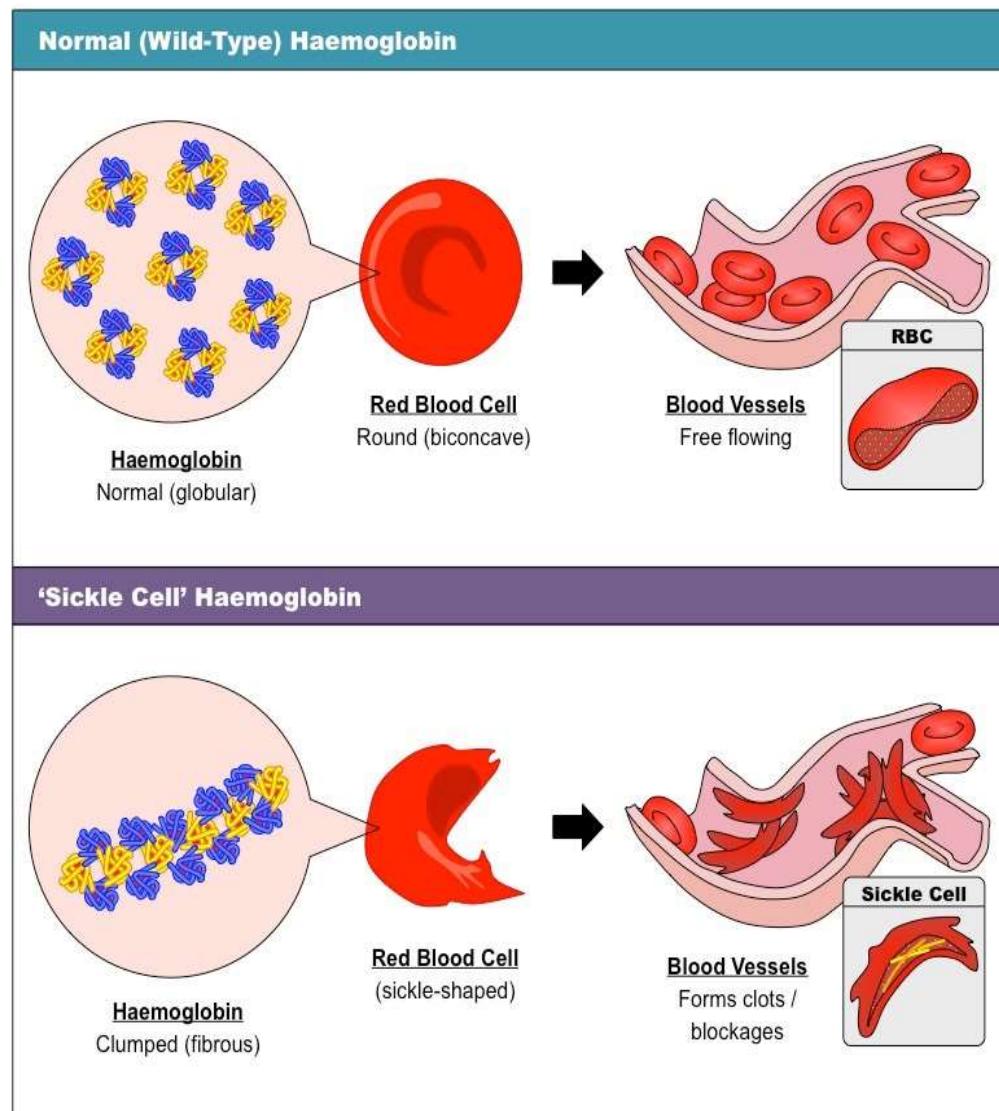
CLUMPED HEMOGLOBIN



Substituční mutace T>A

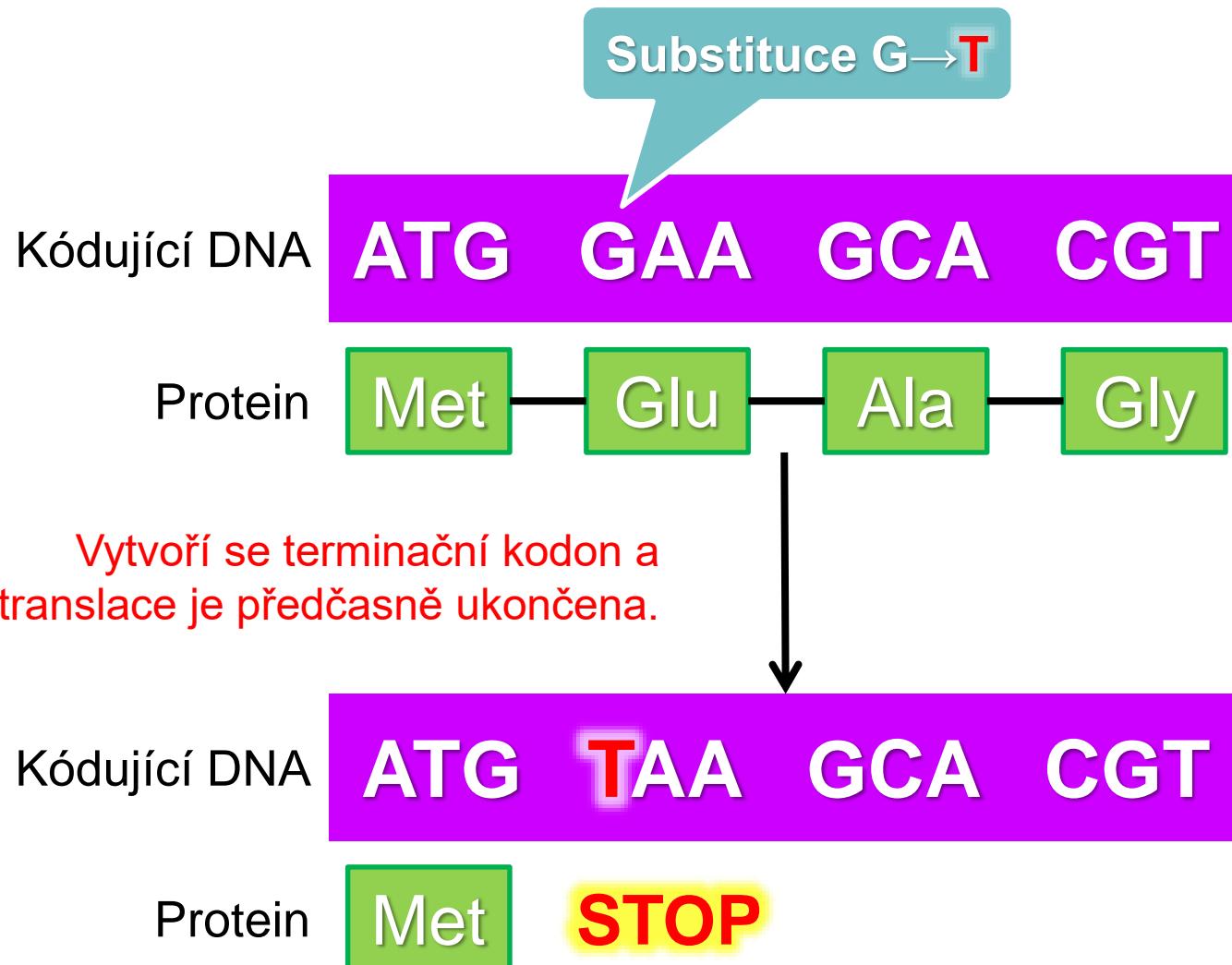
Porucha přenosu, resp. nedostatek kyslíku, červené krvinky mají srpkovitý tvar, což může způsobit selhání krevního oběhu.

Srpkovitá anémie – normální a abnormální hemoglobin



Červené krvinky pacienta se srpkovitou anémií

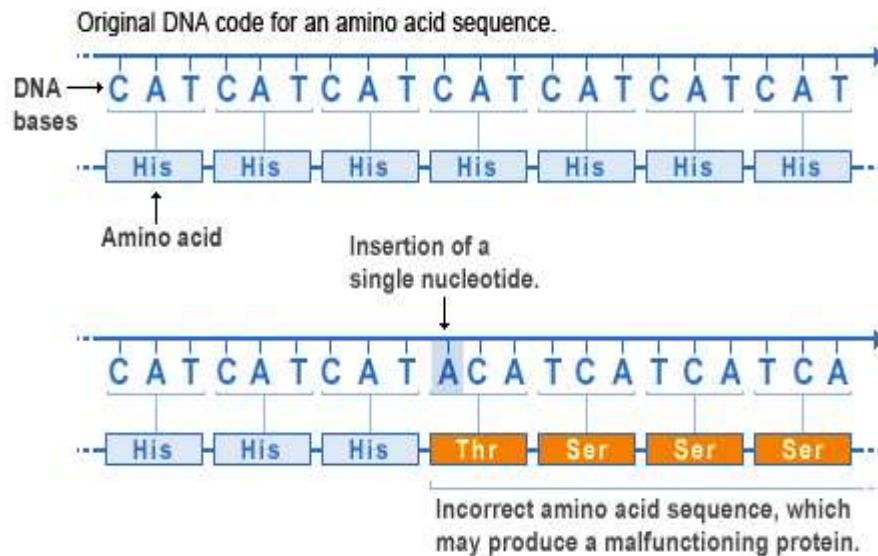
Nesmyslná (*nonsense*) mutace



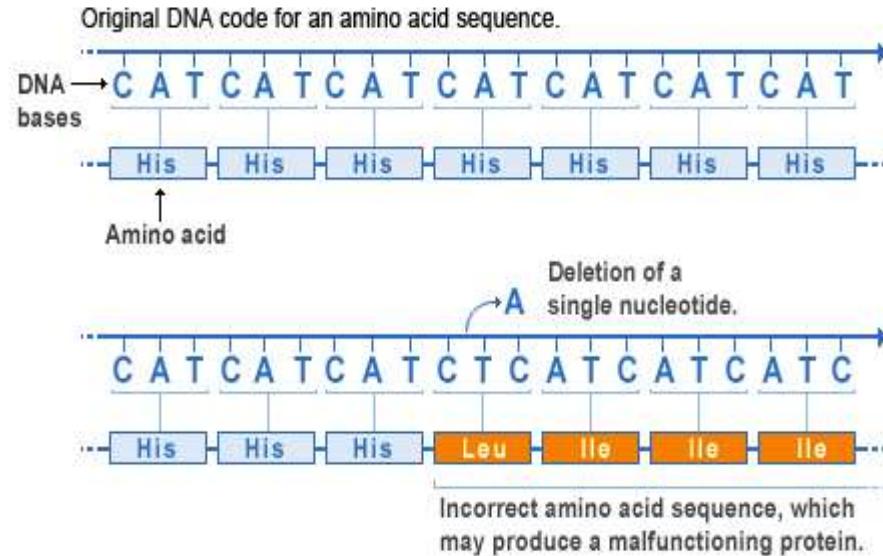
Inzerce a delece (mutace INDEL)

- Mají zpravidla charakter **mutací s posunem čtecího rámce** (*frameshift mutations*) – genový produkt od mutovaného místa dále má zcela změněnou sekvenci

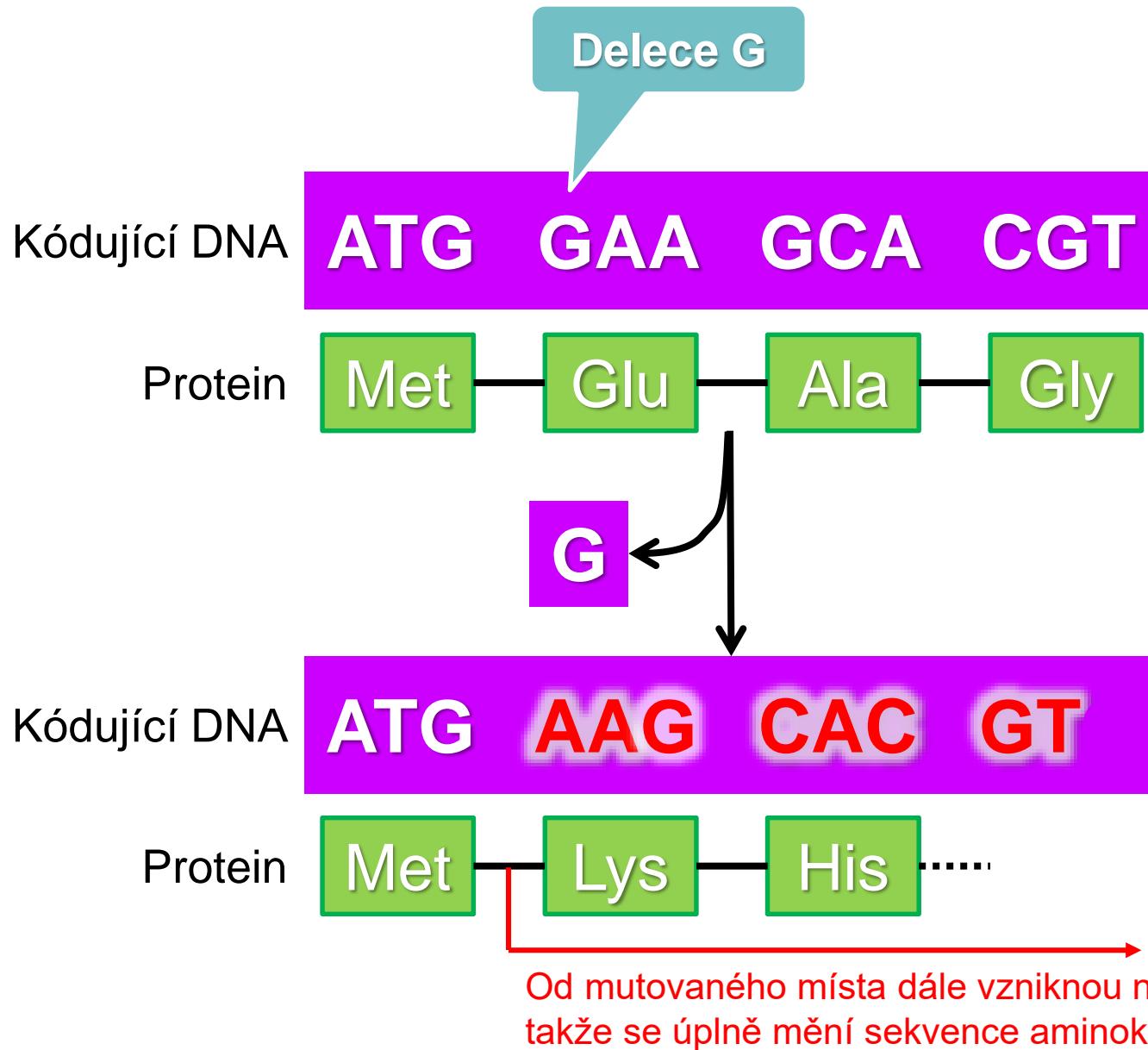
Inzerce



Delece



Mutace s posunem čtecího rámce



Pro lepší pochopení...



- Nemutovaná verze:

JAN PIL RUM PAK MĚL PĚT PIV

- Delece „R“ ve slově RUM:

JAN PIL UMP AKM ĚLP ĚTP IV

- Inzerce „E“ do počátku slova PIL:

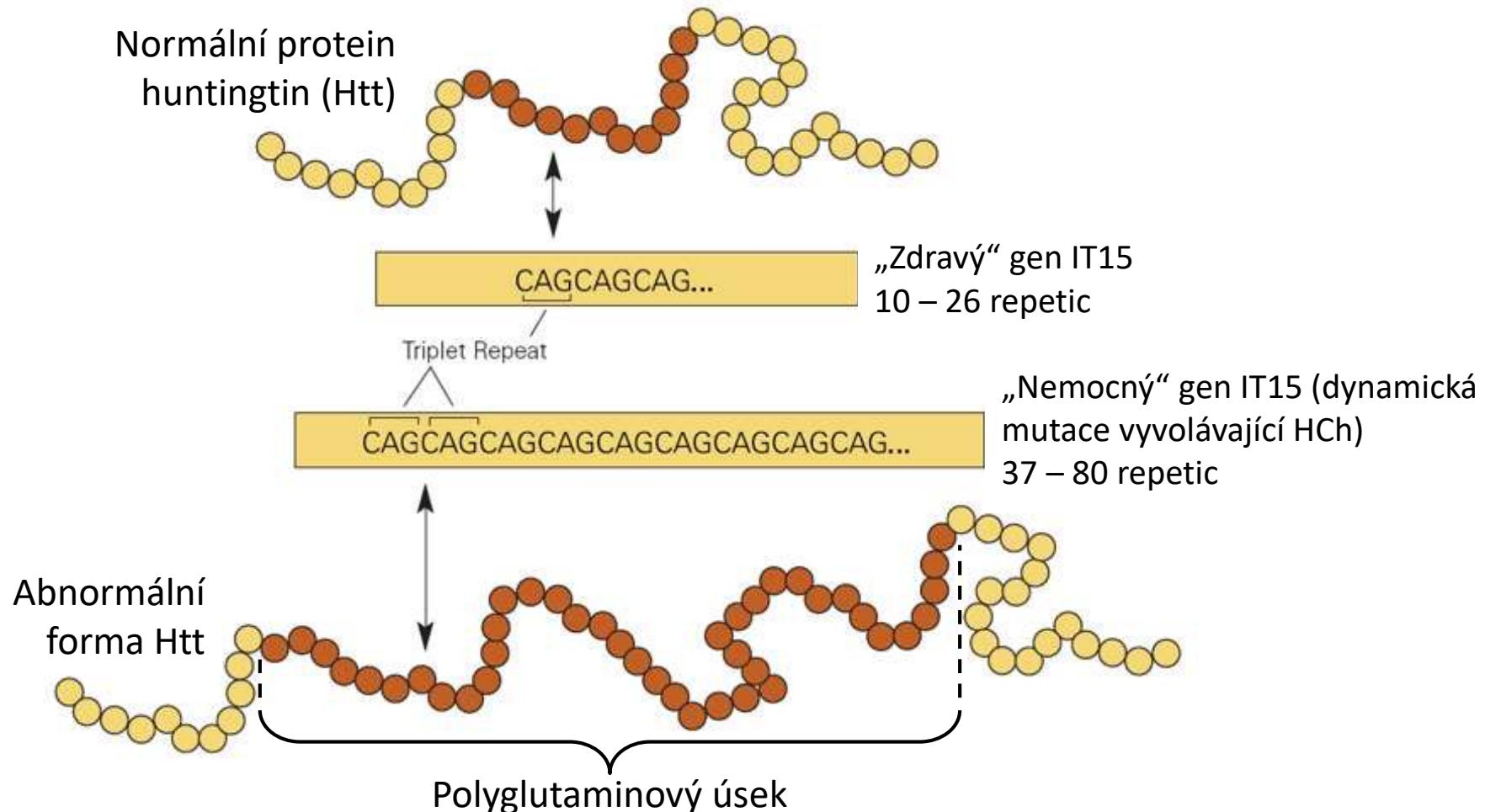
JAN EPI LRU MPA KMĚ LPĚ TPI V

Také „delece“ se změnou smyslu slov
i celé věty...😊



Zvláštní případ mutací: expanze tripletových repetic

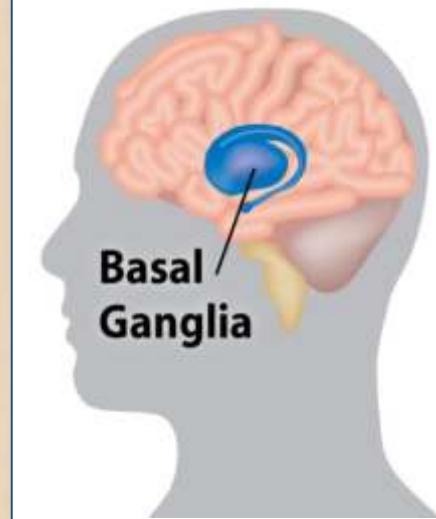
Příklad: Huntingtonova chorea (HCh)



Projevy Huntingtonovy chorey



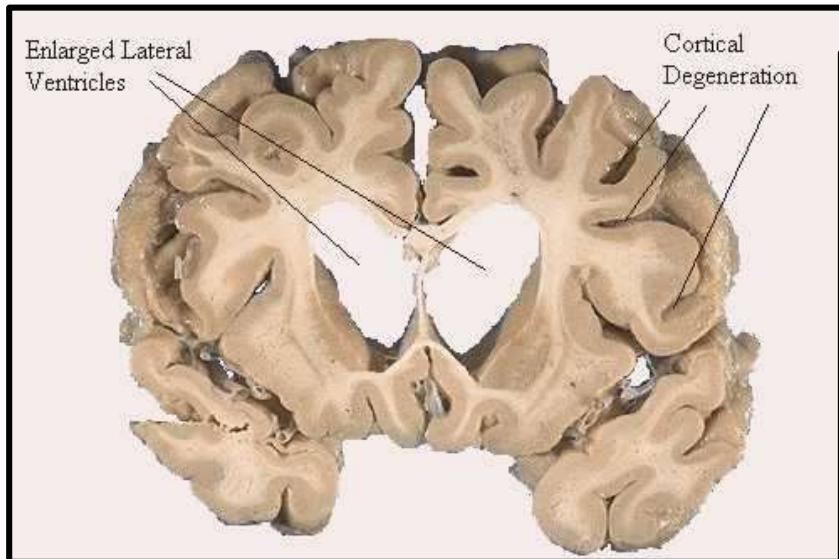
„Tanec sv. Víta“, chorea maior



Postižena bazální ganglia v mozku

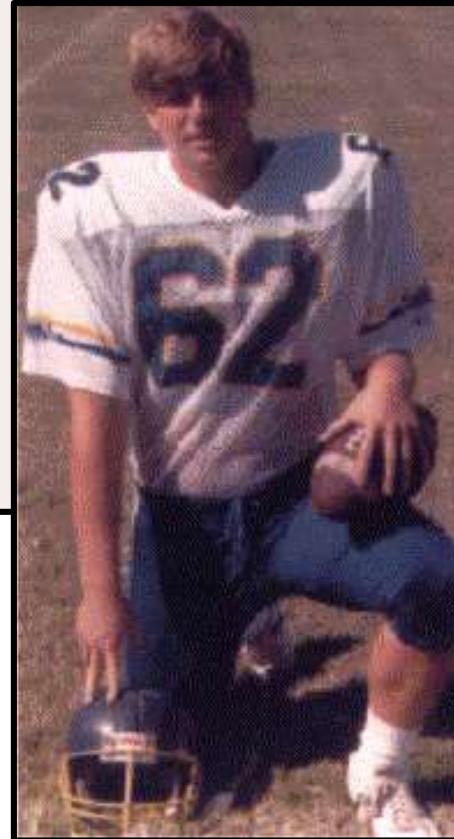
Choreatické pohyby, které nastávají proti vůli nemocného (rychlé, neohrabané a nekoordinované pohyby opakující se v jednom nebo více svalech, též obličejobré tiky)

Huntingtonova chorea – neurodegenerativní změny



Degenerativní změny na mozku

Osoba s mutací genu IT15 se narodí zdravá, ale v dospělosti (zhruba od 30. – 50. roku života) dochází k těžkým, progredujícím neurodegenerativním změnám a k rozvoji demence.



Pacient ve věku 18 let (vlevo) a ve věku 33 let (vpravo)



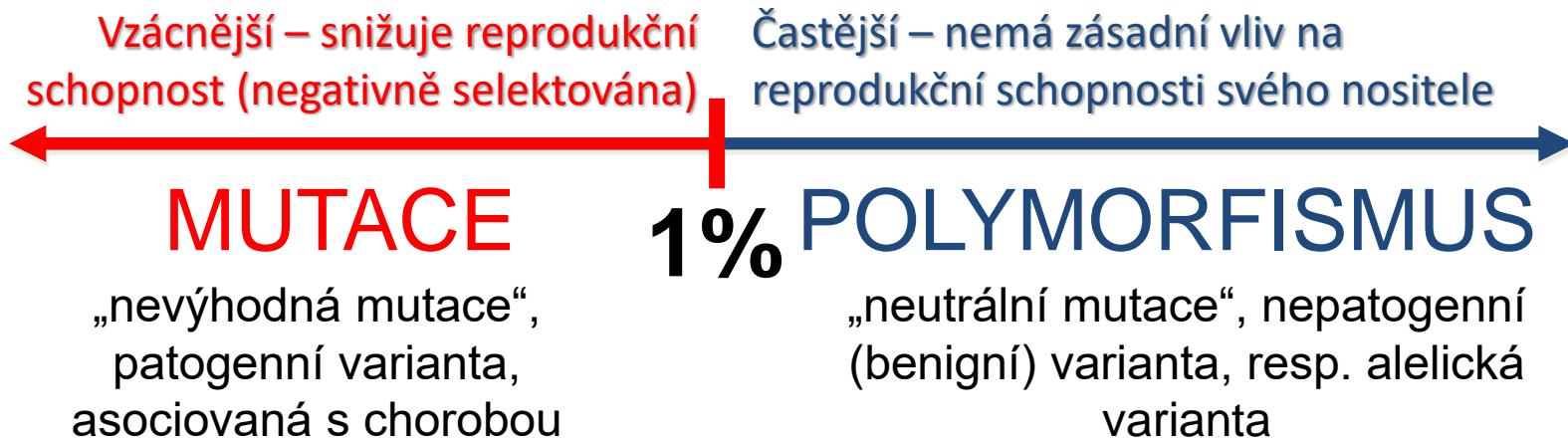
Genetický polymorfismus
...aneb nejsme všichni
stejní

Polymorfismus

- Situace, kdy se znak (popř. gen, sekvence DNA apod.) vyskytuje ve dvou nebo více variantách.
- Environmentální
 - Je vyvolaný rozdílnými vlivy vnějšího prostředí.
- Genetický
 - Je podmíněný geneticky – tj. primárně rozdíly v sekvencích DNA.
- Obě formy polymorfismu se při vyjádření znaků mohou vzájemně kombinovat.

Genetický polymorfismus

- Výskyt dvou nebo více genetických variant v populaci.
- POLYMORFISMUS nebo MUTACE?
- Za polymorfismus považujeme případ, kdy frekvence výskytu vzácnější **genové varianty** v populaci převyšuje 1%.



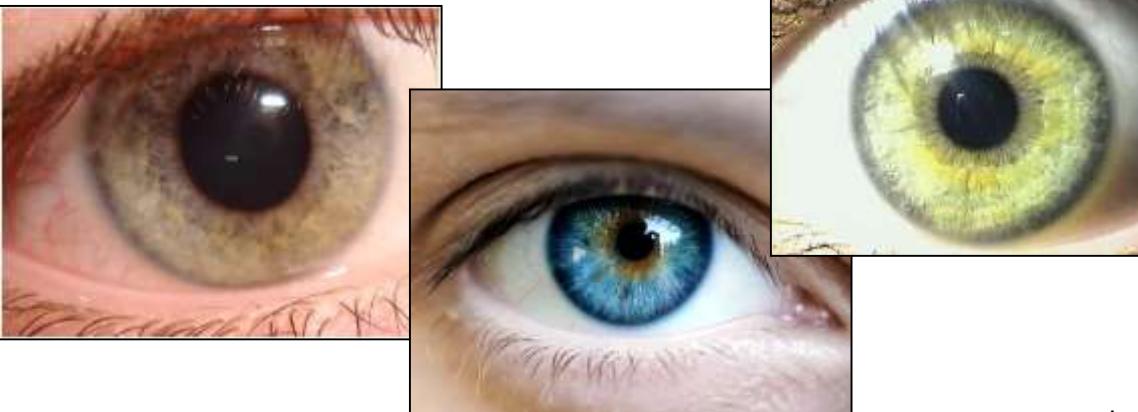
Typy polymorfismu

- Fenotypový polymorfismus (studium variabilních, geneticky podmíněných znaků)
- Biochemický a imunologický polymorfismus (variabilita ve struktuře a molekulární hmotnosti proteinů, v přítomnosti různých antigenů, determinant krevních skupin atd.)
- Polymorfismus DNA (odlišné sekvence, popř. různě dlouhé úseky v genomu)

Fenotypový polymorfismus

Fenotyp: soubor znaků zjistitelných zpravidla pozorováním vnějšího vzhledu jedince.

- Výskyt variabilních fenotypových znaků:
 - Příklady: barva květů, vzhled semen, výška těla, barva očí atd.



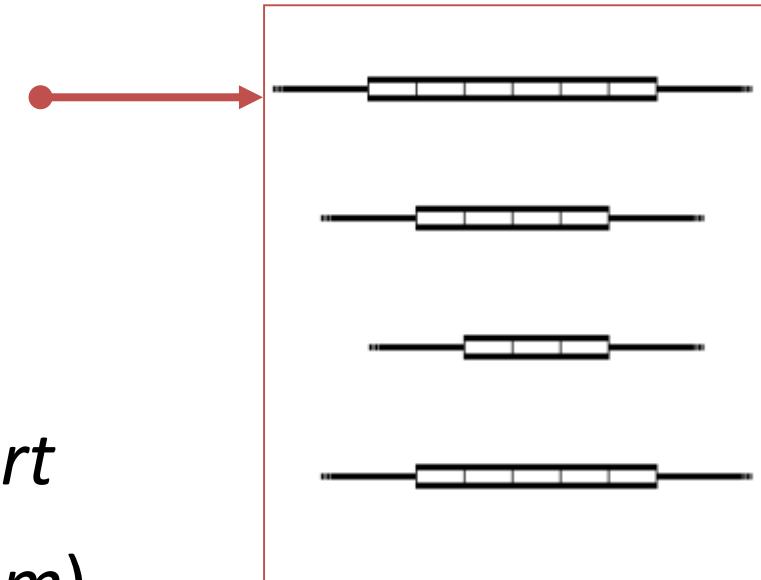
Imunologický polymorfismus

- Histokompatibilní (transplantační) antigeny (HLA)
- Erytrocytární antigeny – krevní skupiny:
 - ABO
 - MN
 - Rh
 - Lutheran (Lu^a , Lu^b)
 - Lewis (Le^a , Le^b)
 - Duffy (Fy^a , Fy^b)
 - Kell (K, k)
 - Xg (Xg^a , Xg^b)
 - ...a ještě nejméně 10 dalších

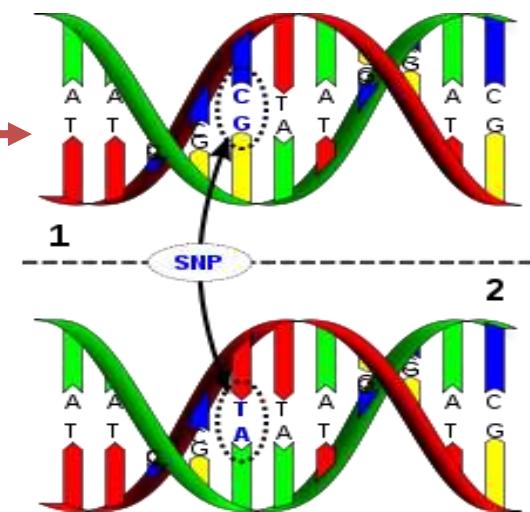


Polymorfismus na úrovni DNA

- Různě dlouhé úseky (často repetitivní sekvence – např. VNTR – *variable number of tandem repeats*, STRP – *short tandem repeat polymorphism*)



- Rozdíly v sekvenci DNA (např. SNP – *single nucleotide polymorphism*)



http://en.wikipedia.org/wiki/Single-nucleotide_polymerism

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/5/5e/VNTRDemo.gif>

SNP × STR (STRP)

Single nucleotide polymorphism (SNP)

Individual 1

Chr 2 ... CGATATTCC **T**ATCGAATGTC ..
copy1 ... GCTATAAGG **A**UAGCTTACAG ..

Chr 2 ... CGATATTCC **C**CATCGAATGTC ..
copy2 ... GCTATAAGG **G**TAGCTTACAG ..

Individual 2

Chr 2 ... CGATATTCC **C**CATCGAATGTC ..
copy1 ... GCTATAAGG **G**TAGCTTACAG ..

Chr 2 ... CGATATTCC **C**CATCGAATGTC ..
copy2 ... GCTATAAGG **G**TAGCTTACAG ..

Short tandem repeat polymorphism (STRP)

Individual 3 Repeat unit

Chr 2 ... CGATATTCC **CAGCAGCAG**ATCGAATGTC ..
copy1 ... GCTATAAGG **CAGCAGCAG**TAGCTTACAG ..

Chr 2 ... CGATATTCC **CAGCAGCAGCAGCAG**ATCGAATGTC ..
copy2 ... GCTATAAGG **CAGCAGCAGCAGCAG**TAGCTTACAG ..

Individual 4

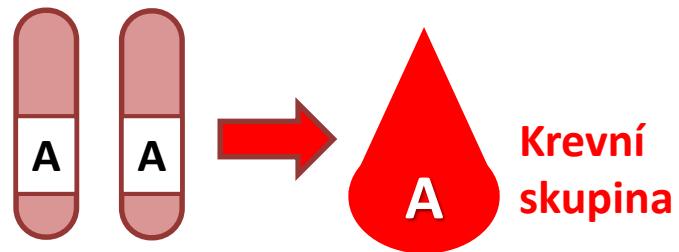
Chr 2 ... CGATATTCC **CAGCAGCAGCAGCAG**ATCGAATGTC ..
copy1 ... GCTATAAGG **CAGCAGCAGCAGCAG**TAGCTTACAG ..

Chr 2 ... CGATATTCC **CAGCAGCAGCAGCAGCAG**ATCGAATGTC ..
copy2 ... GCTATAAGG **CAGCAGCAGCAGCAGCAG**TAGCTTACAG ..

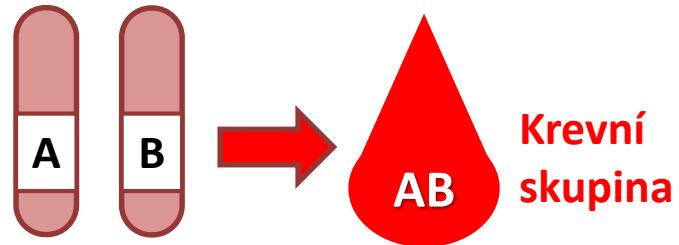
Gen má více variant (= alel)

- Konkrétní forma genu: **alela**
- Kombinace či soubor alel u konkrétní osoby: **genotyp**

- Stejné alely: homozygot



- Různé alely: heterozygot



Polymorfismus nebo mutace?

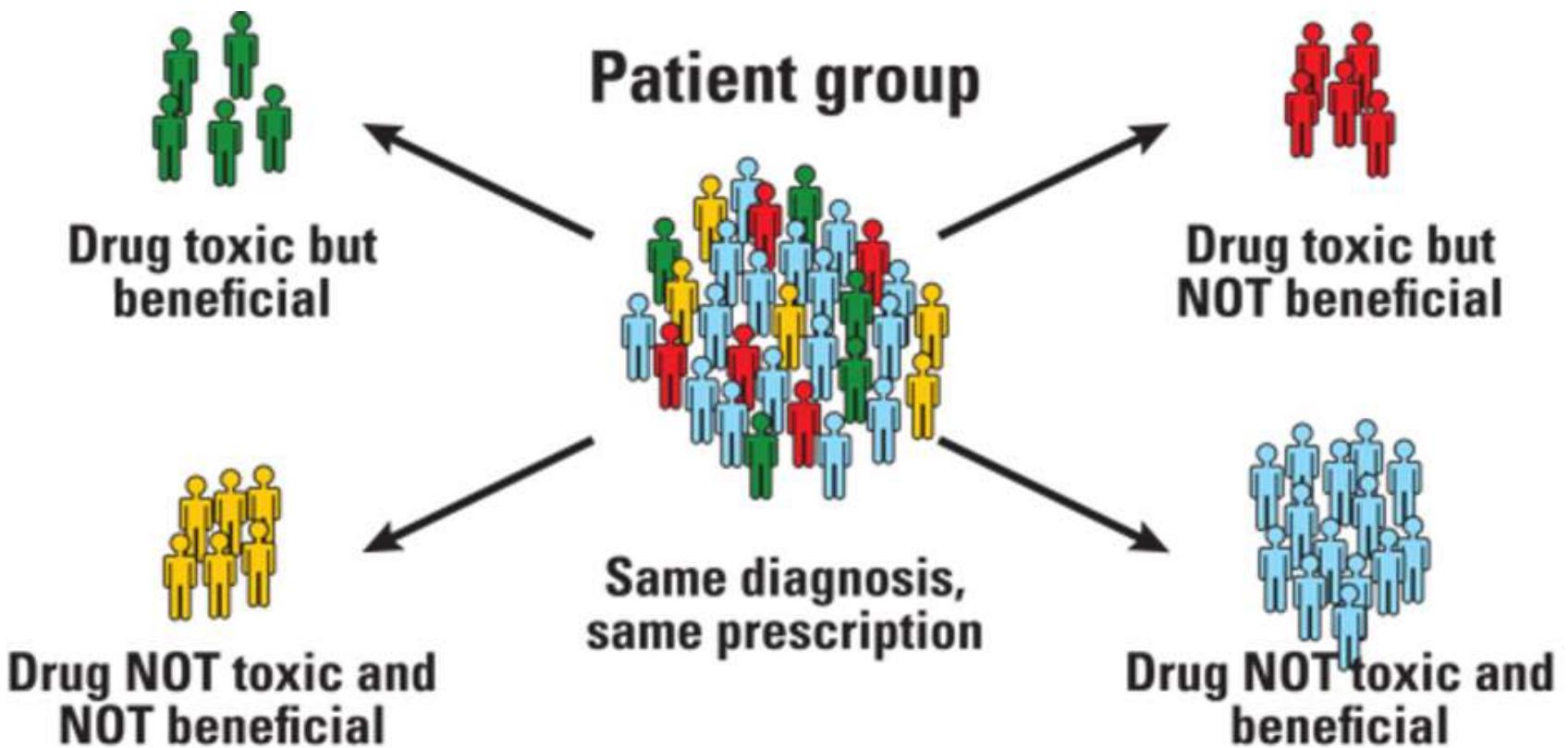
- Někdy je těžké rozhodnout (i změna považovaná za polymorfismus může mít v určité situaci patogenní význam, jindy je význam „polymorfismu“ nejasný).
- Proto dnes raději používáme univerzální termín: **sekvenční varianta**

Polymorfismy určitých genů podmiňují rozdílnou vnímavost osob vůči různým vnějším faktorům, včetně léků, potravy apod.

Ekogenetika a farmakogenetika

- **Ekogenetika:** zabývá se rozdílnou, geneticky podmíněnou vnímavostí jedinců vůči podmínkám vnějšího.
- **Farmakogenetika:** zabývá se rozdílnou, geneticky podmíněnou vnímavostí jedinců vůči konkrétním lékům.
 - Dnes spíše **farmakogenomika** – úkol: léky „šité na míru“ – každý pacient bude mít podle svého genetického profilu ten nejúčinnější lék.

Základní problém

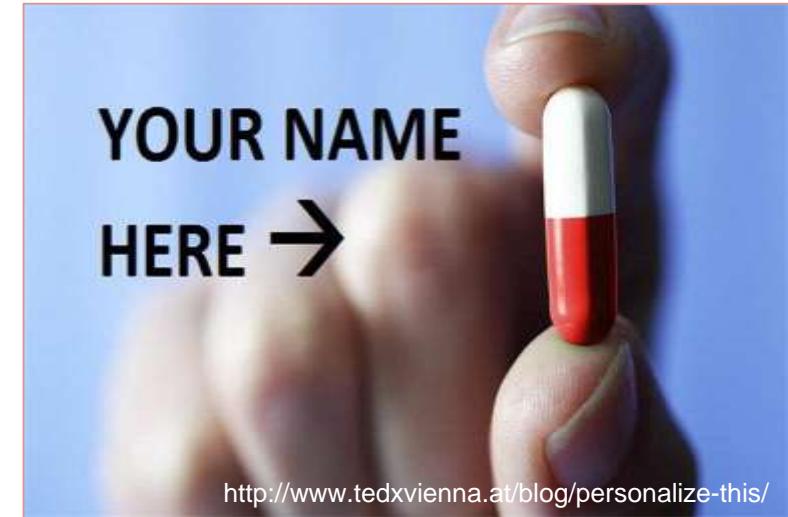
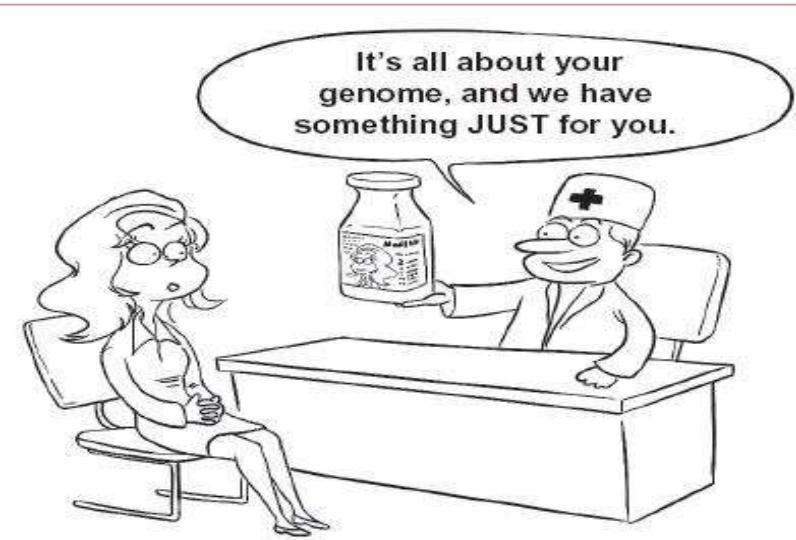


Každý člověk má vlivem polymorfismů v genech kódujících specifické enzymy trochu jiný metabolismus → stejný lék může jednomu pacientovi pomoci, jinému nikoliv...

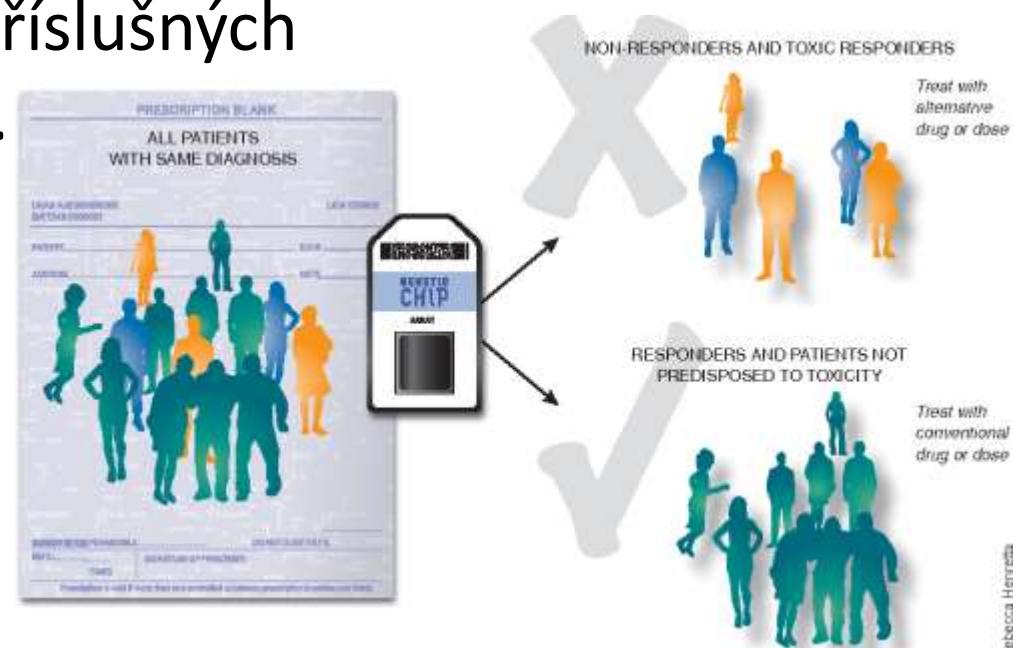
Budoucnost farmakogenetiky a farmakogenomiky

➤ Základ **personalizované medicíny**

- Pacient dostane lék na základě analýzy (*DNA profiling*) příslušných polymorfismů v genomu.

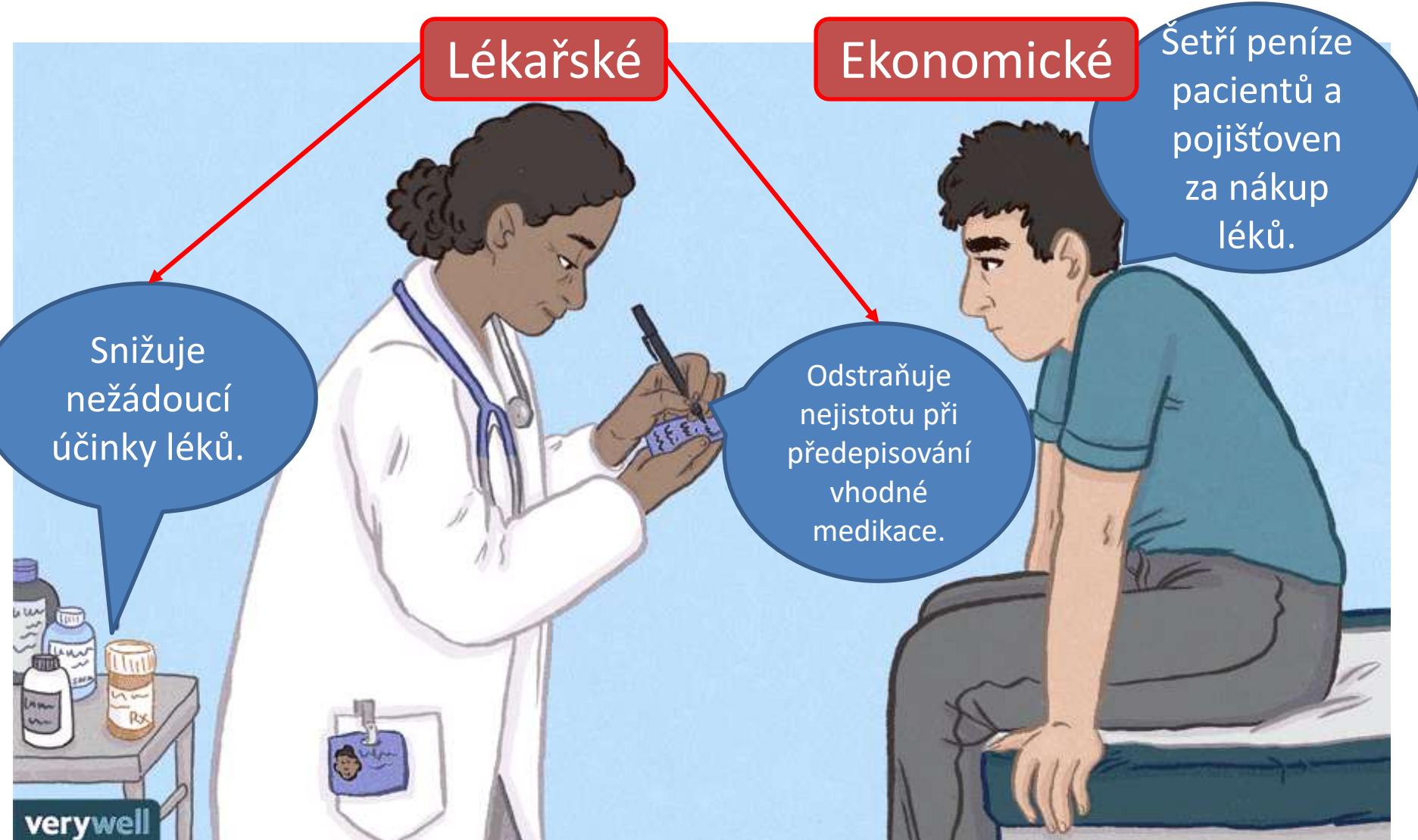


<http://www.tedxienna.at/blog/personalize-this/>



<http://kryan.files.wordpress.com/2010/08/personalised-medicine.jpg>

Předpokládané výhody farmakogenomiky



Na shledanou!

Podzim na Šumavských pláních (Vchynice-Tetov, 2019)