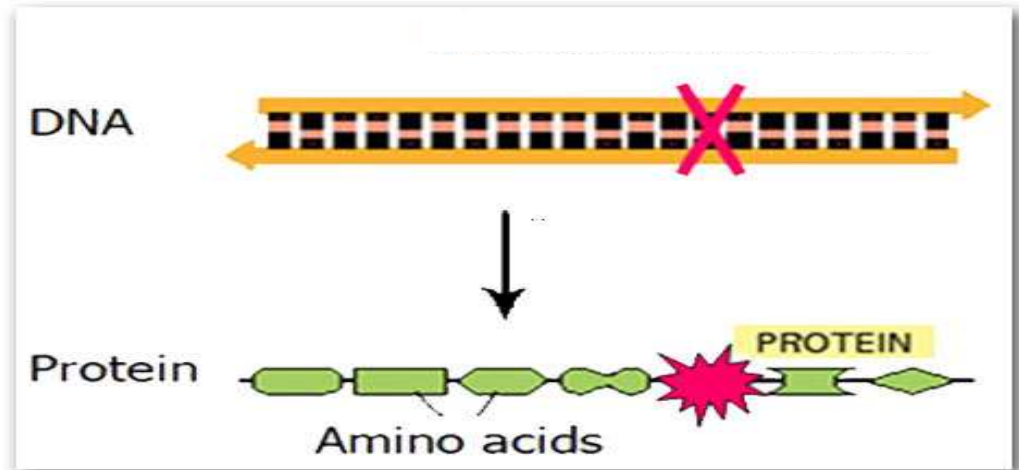


2025/2026

Mutace

- (trvalá) změna genetického materiálu



- Může vzniknout:

- náhodně (např. chybou při replikaci, zařazením transpozonu...) → **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 – buď jsou tím míněny všechny početní změny chromozomů nebo pouze polyploidie, někdy obecně jakékoliv 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, synonymní*) – 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

Substitute A → **G**

Kódující DNA

ATG GAA GCA CGT

Protein

Met

Glu

Ala

Gly

Nový kodon řídí zařazení
stejně aminokyseliny.

Kódující DNA

ATG **GAG** GCA CGT

Protein

Met

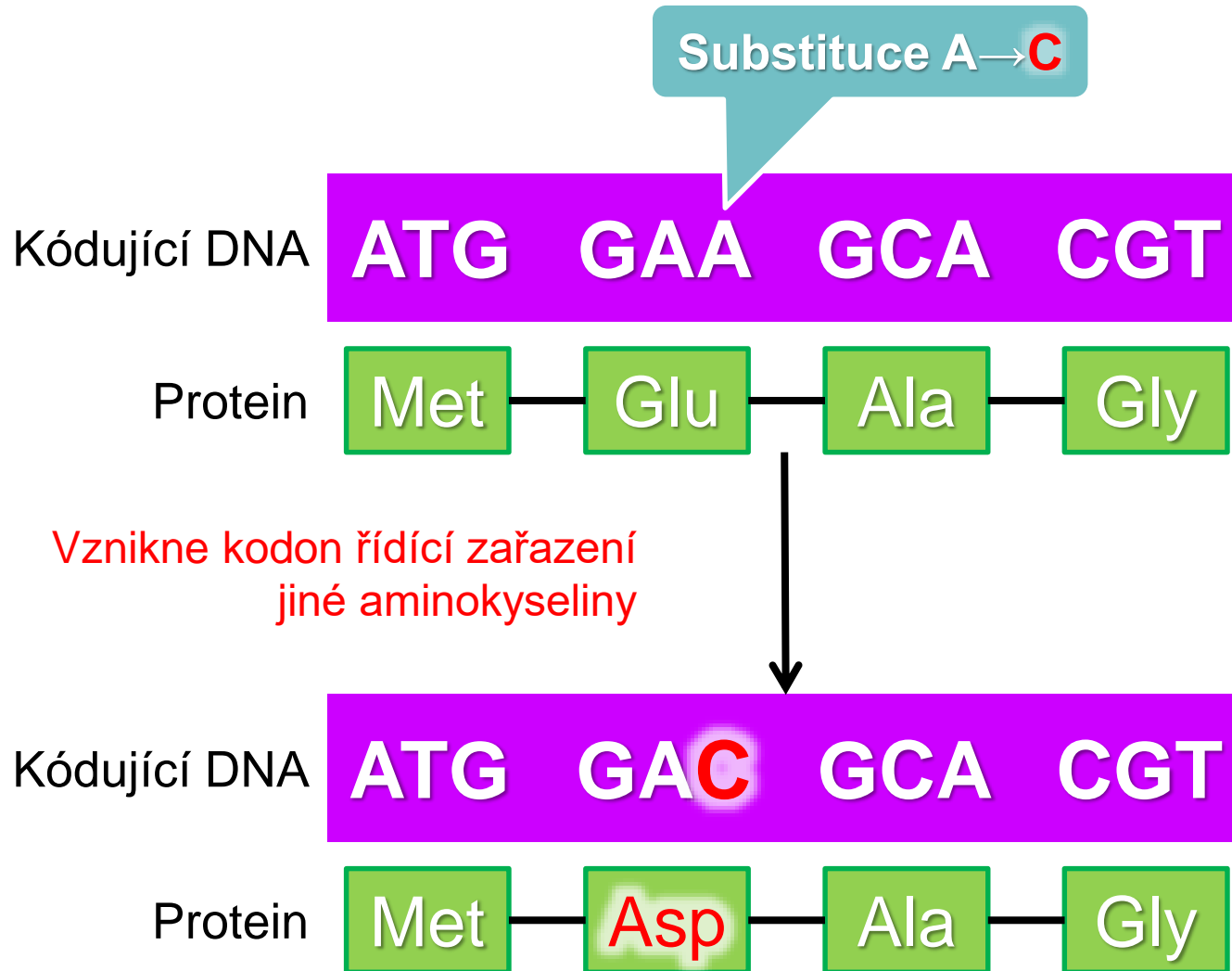
Glu

Ala

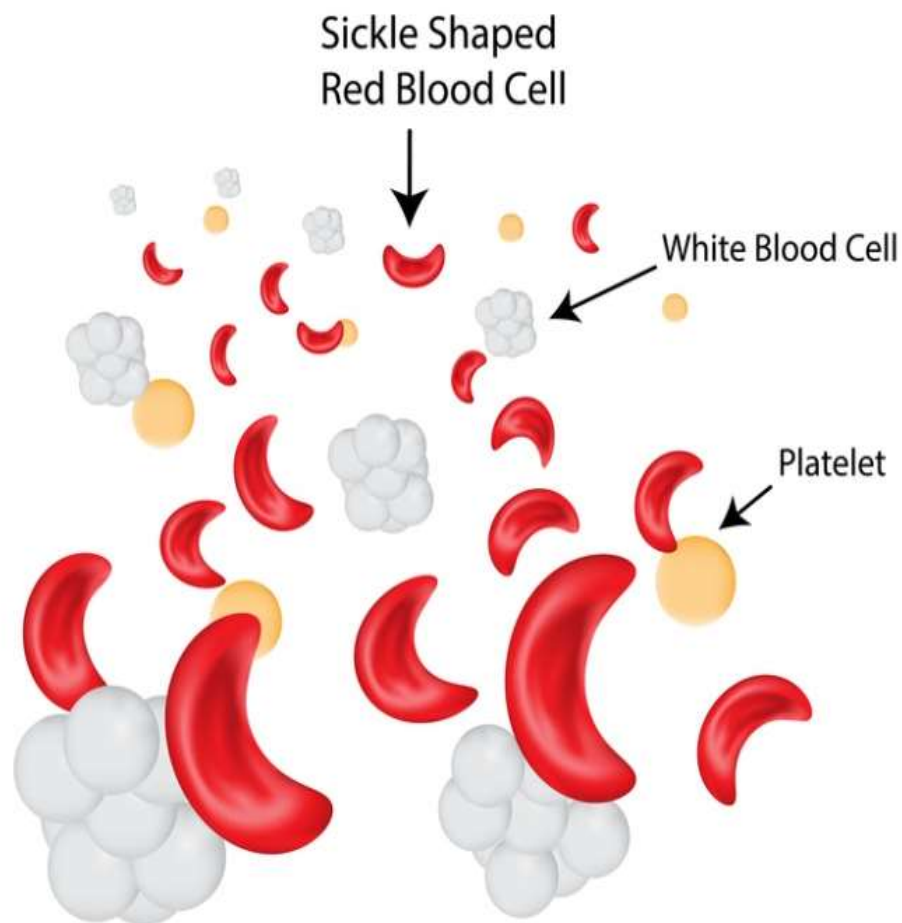
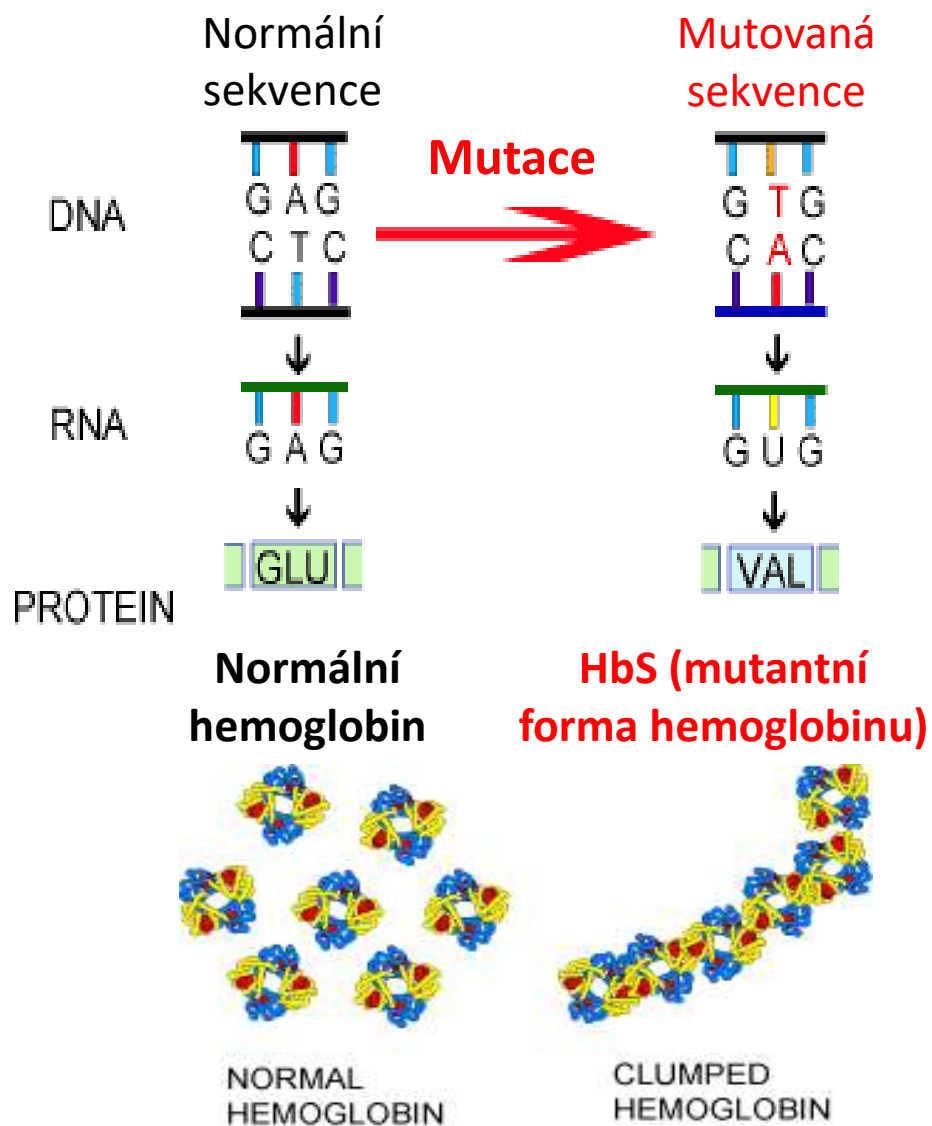
Gly

Oba kodony (GAA i GAG) kódují zařazení glutamové kyseliny.

Mutace s chybným smyslem



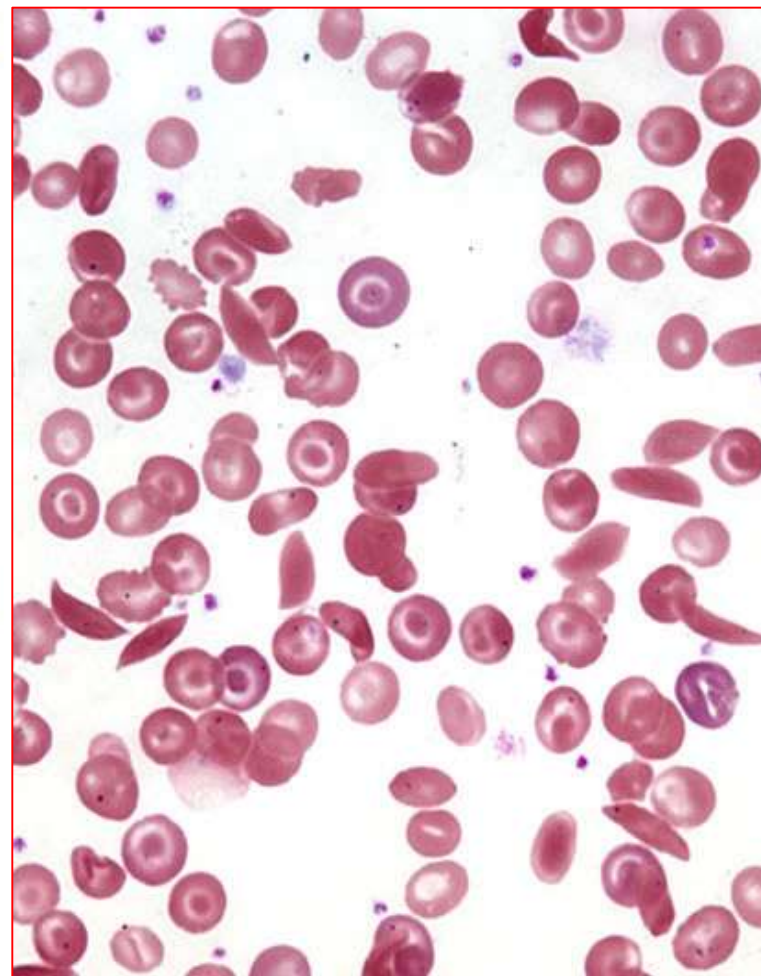
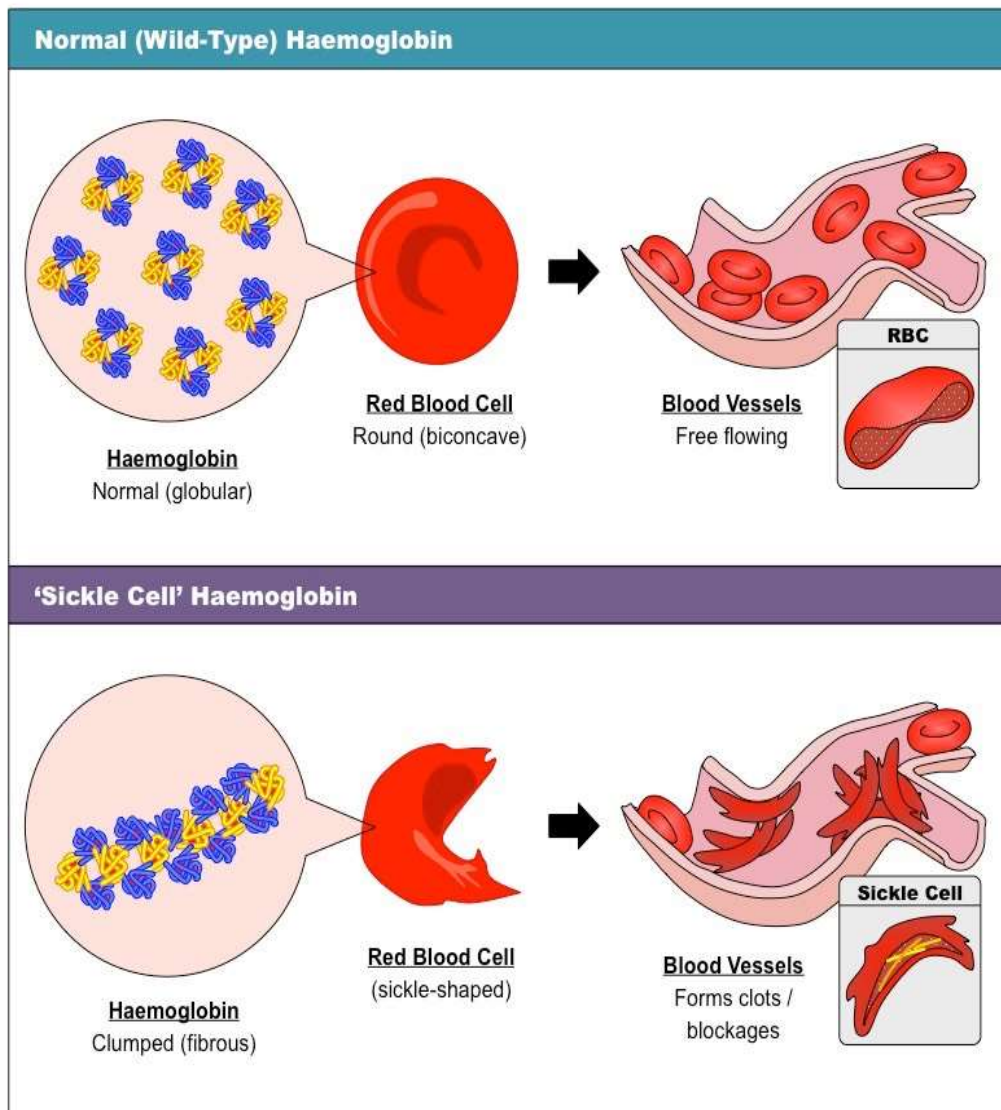
Srpkovitá anémie



Substituční mutace T>A

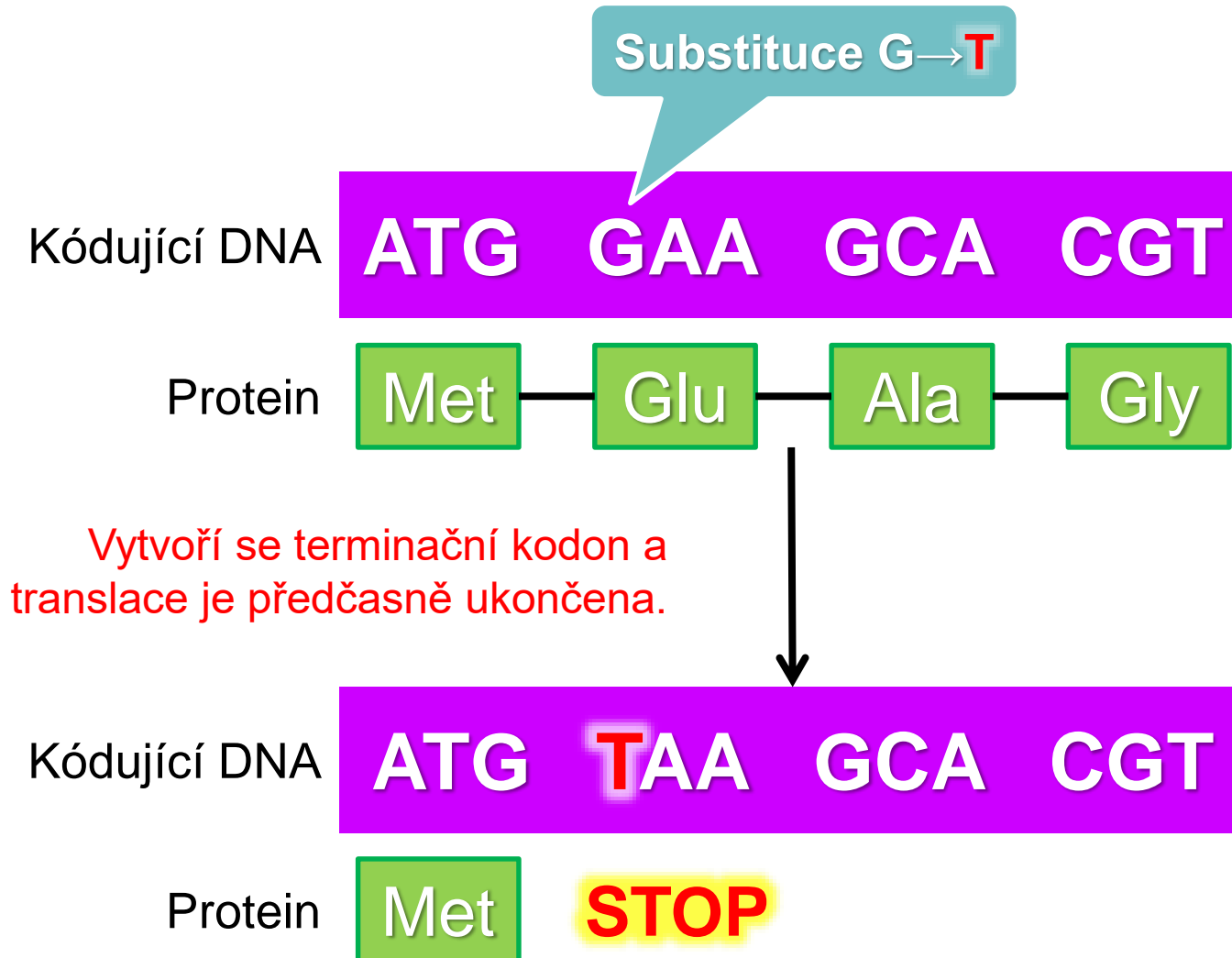
Porucha přenosu, resp. nedostatek kyslíku, červené krvinky mají srpkovitý tvar, což může způsobit selhání krevního oběhu.

Srpkovitá anémie – normální a abnormální hemoglobin



Červené krvinky pacienta se srpkovitou anémií

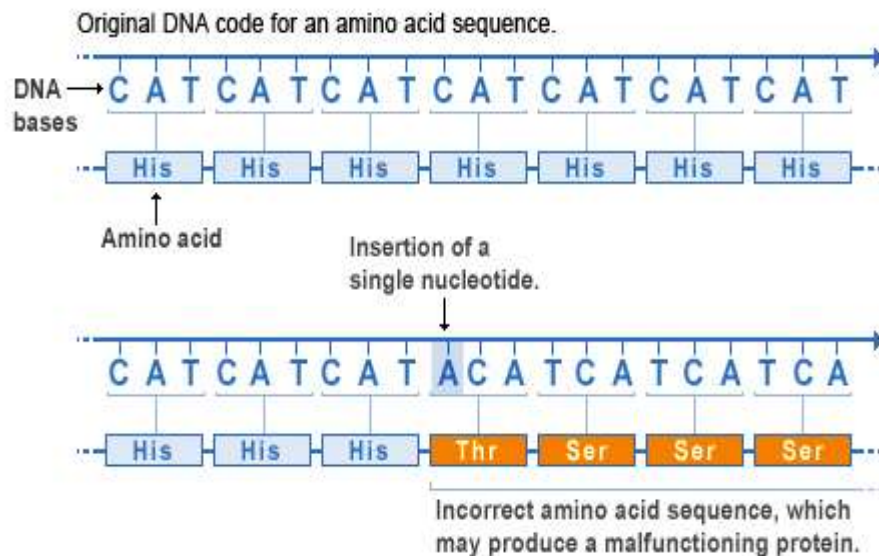
Nesmyslná (*nonsense*) mutace



Inzerce a delece (mutace INDEL)

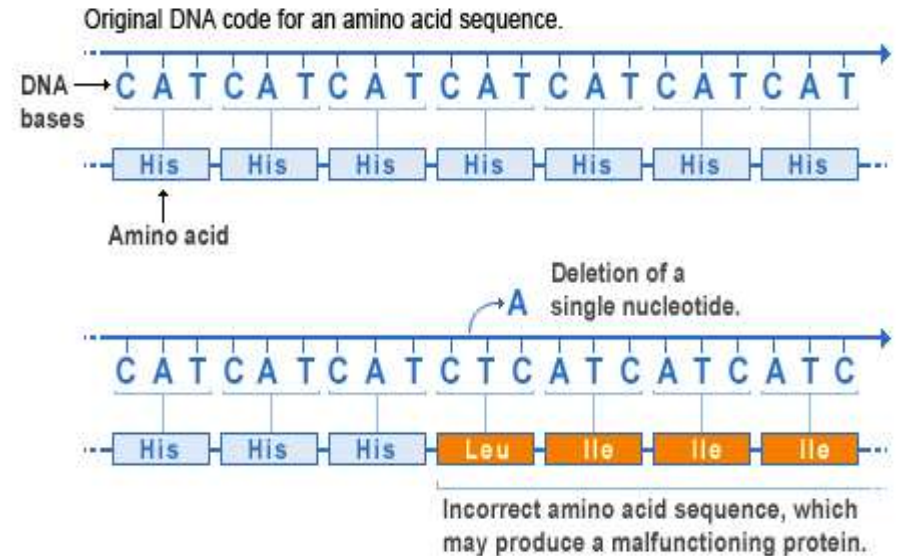
- Mají zpravidla charakter **mutací s posunem čtecího rámce** (*frameshift mutations*) – genový produkt od mutovaného místa dále má zcela změněnou sekvenci

Inzerce



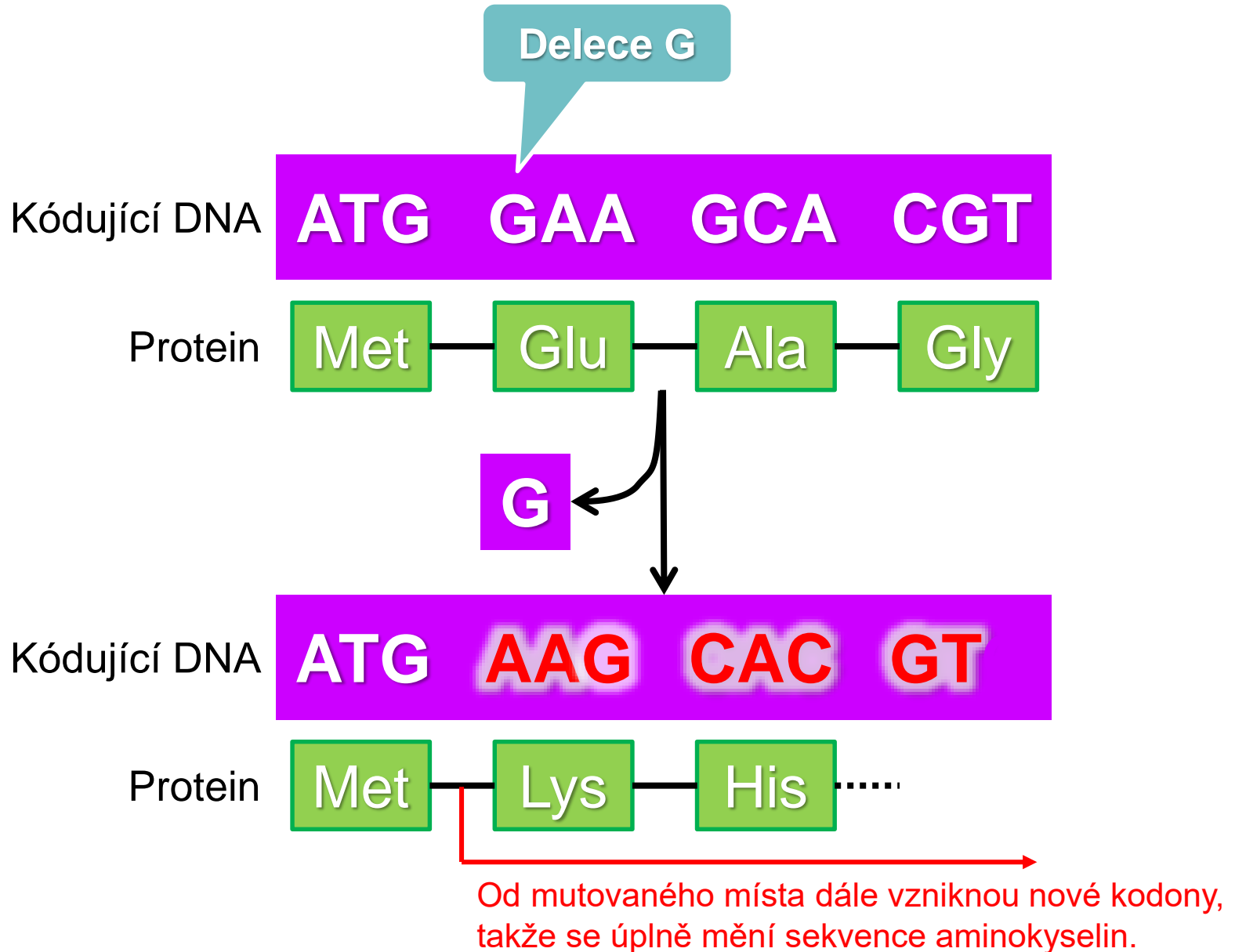
U.S. National Library of Medicine

Delece



U.S. National Library of Medicine

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

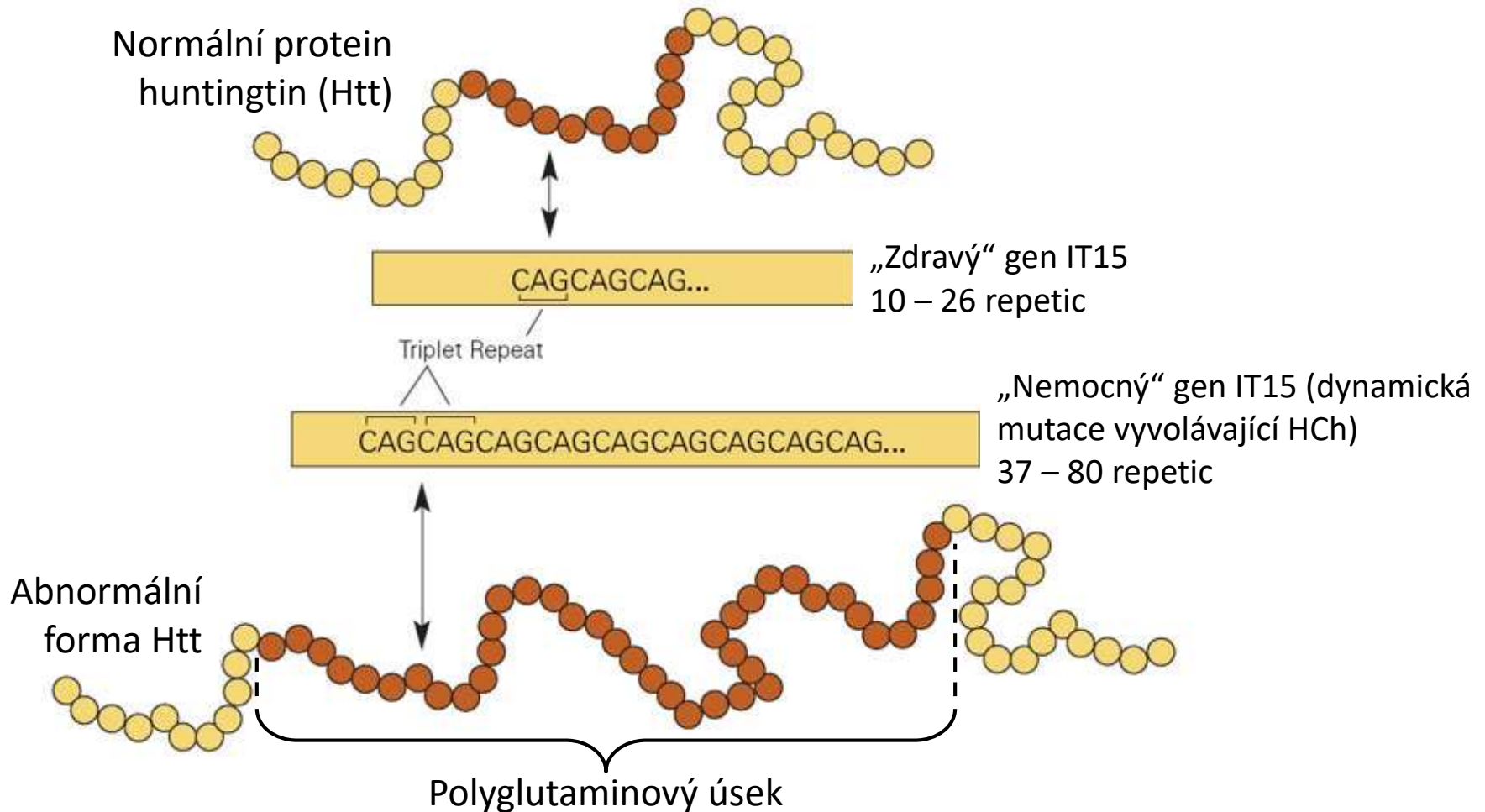


Také „delece“ se změnou smyslu slov
i celé věty...☺



Zvláštní případ mutací: **expanze** **tripletoových repetitiv**

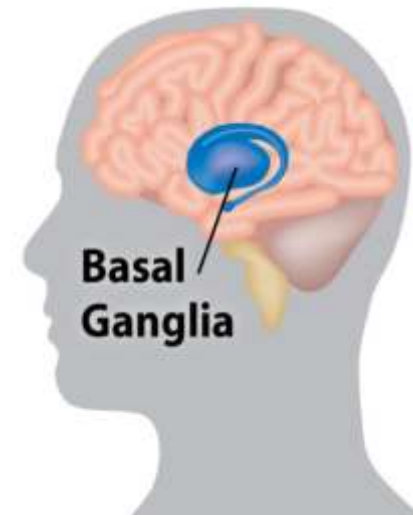
Příklad: Huntingtonova chorea (HCh)



Projevy Huntingtonovy chorey



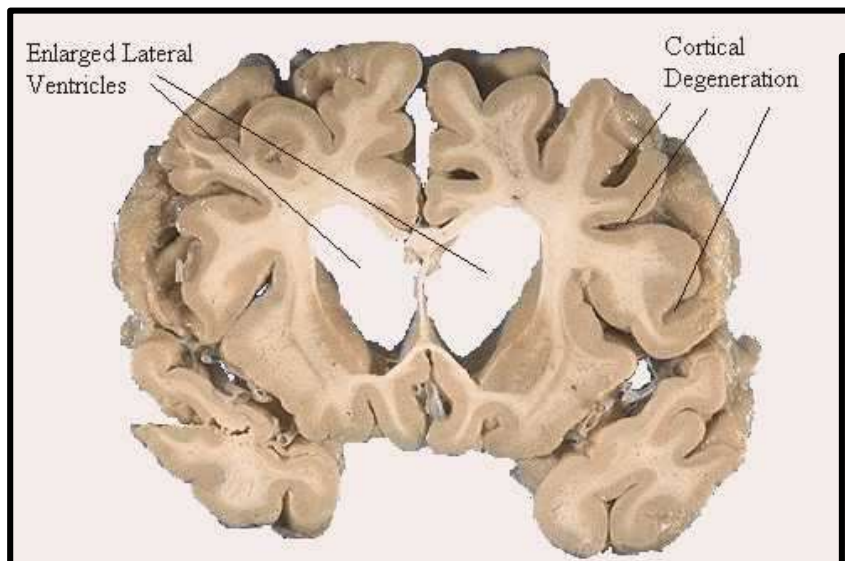
„Tanec sv. Víta“,
chorea maior



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 obličejové 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

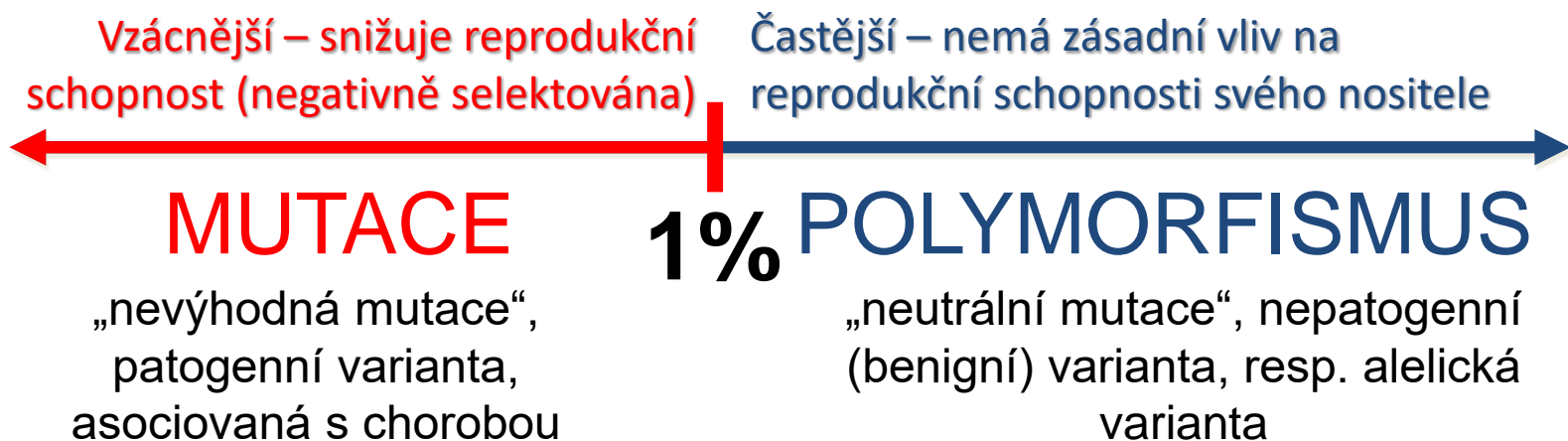
Ze zámeckého parku v Blatné

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%.



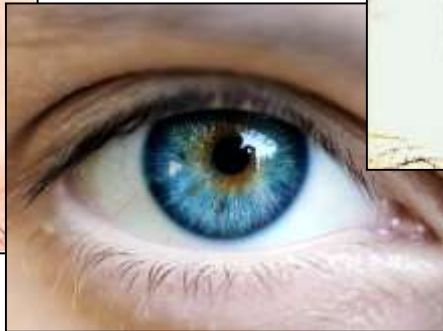
Typy polymorfismu

- 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.



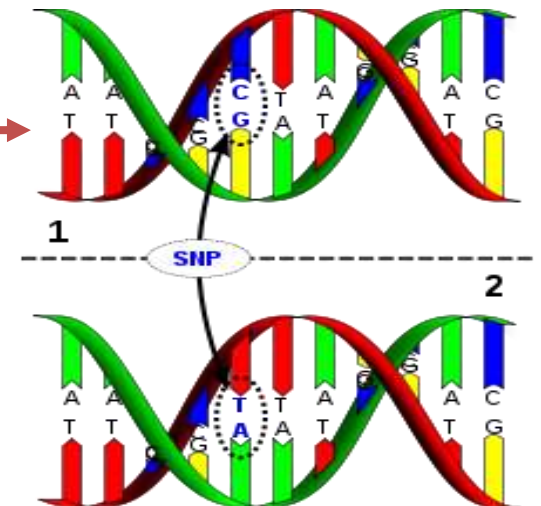
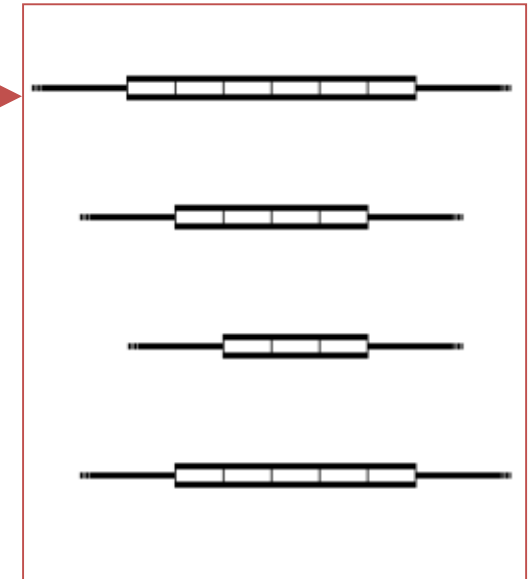
Imunologický polymorfismus

- Histokompatibilitní (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)
 - ...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*)



SNP × STR (STRP)

Single nucleotide polymorphism (SNP)

Individual 1

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

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

Individual 2

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

Chr 2 ..CGATATTCC**C**ATCGAATGTC..
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

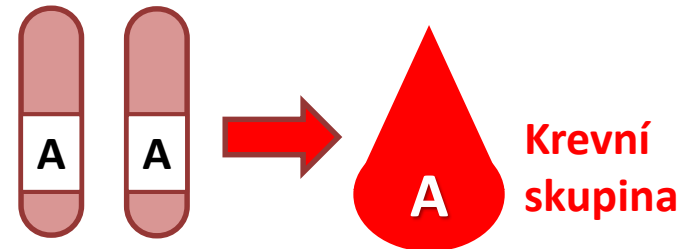
Chr 2 ..CGATATTCC**CAGCAGCAGCAGCAGCAG**ATCGAATGTC..
copy1 ..GCTATAAGG**CAGCAGCAGCAGCAGCAG**TAGCTTACAG..

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

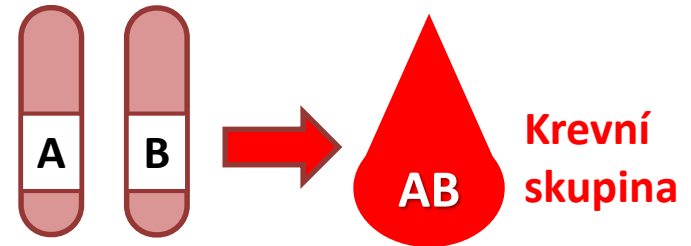
Gen má více variant (= alel)

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

- Stejně alely: homozygot



- Různé alely: heterozygot



Polymorfismus nebo mutace?

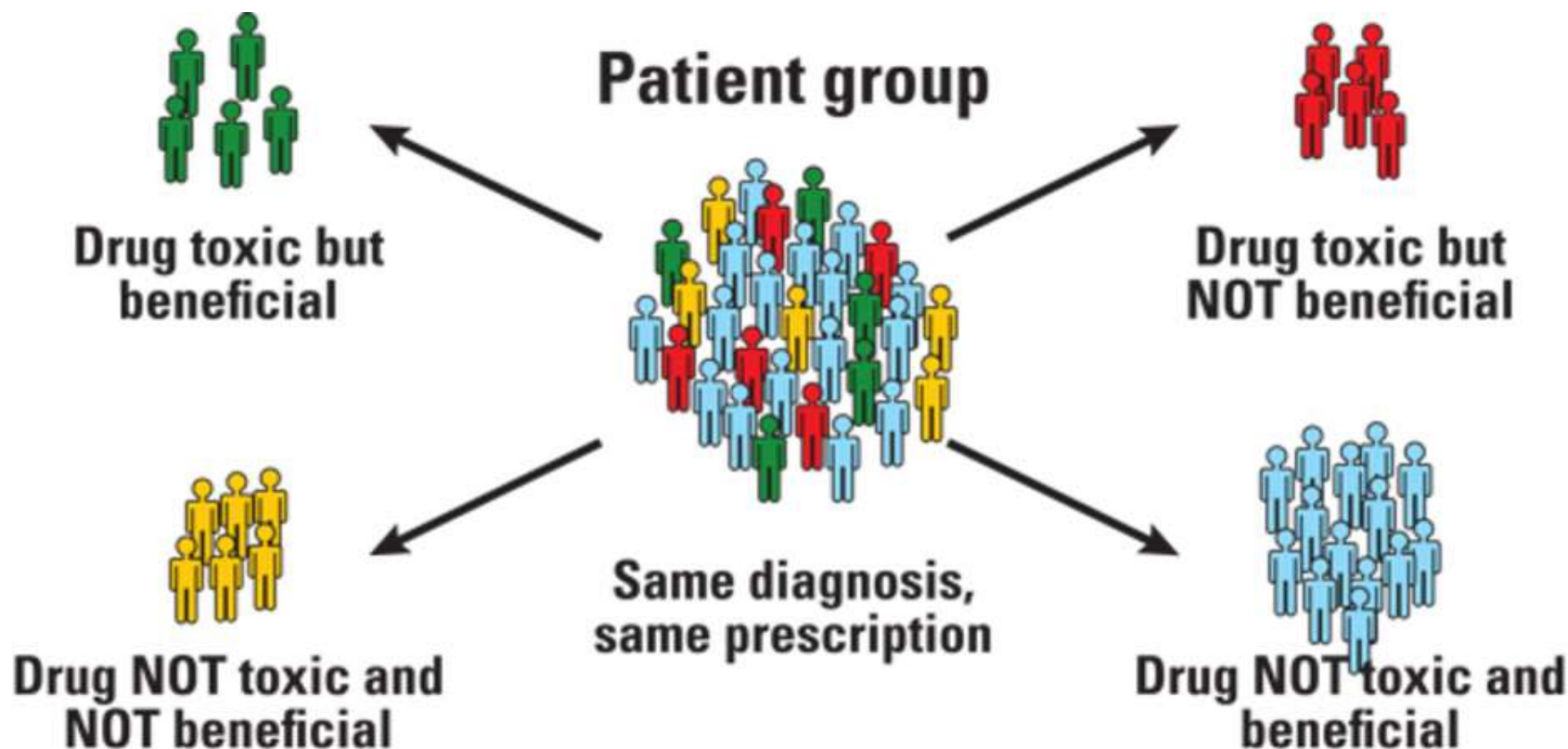
- Někdy je těžké rozhodnout (i změna považovaná za polymorfismus může mít v určité situaci patogenní význam, jindy je význam „polymorfismu“ nejasný).
- Proto dnes raději používáme univerzální termín: **sekvenční varianta**

**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

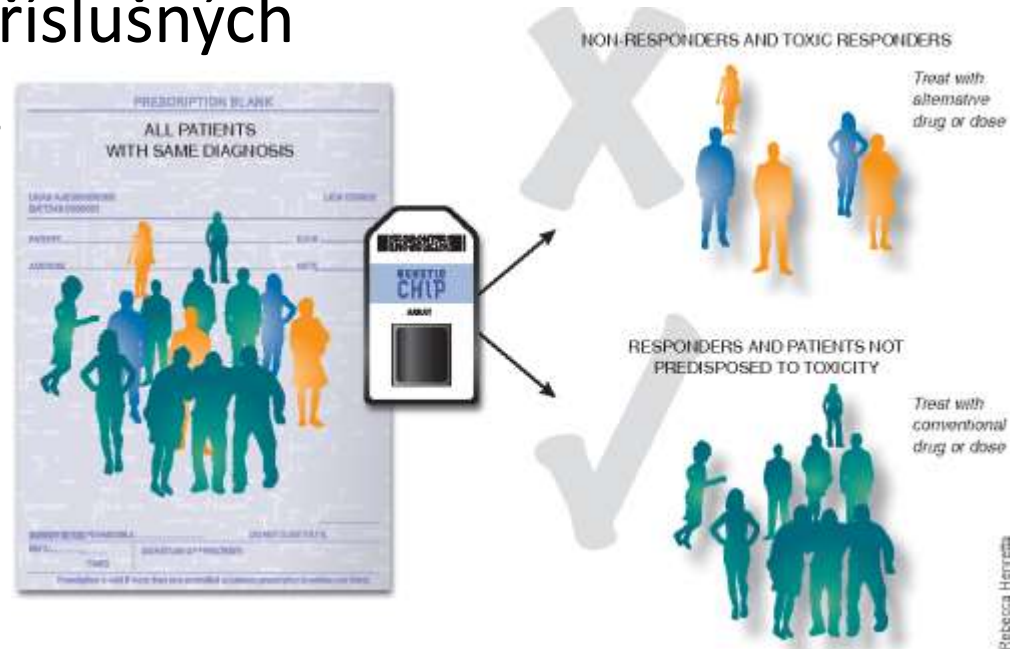
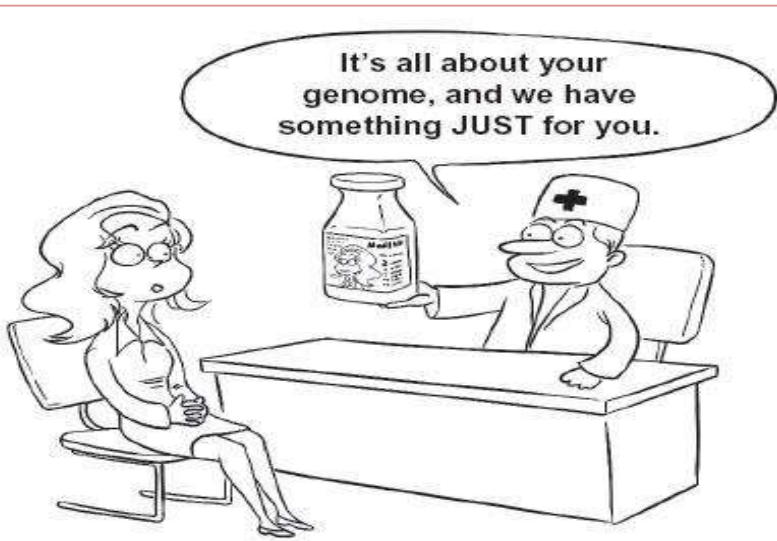
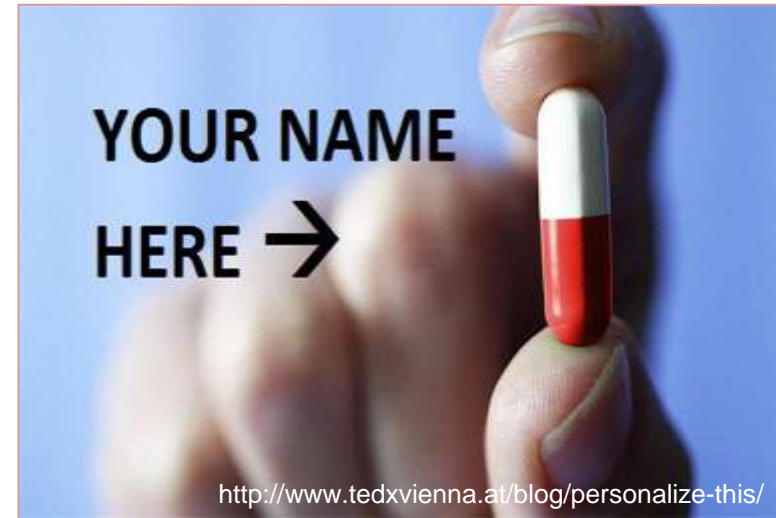


Každý člověk má vlivem polymorfismů v genech kódujících specifické enzymy trochu jiný metabolismus → stejný lék může jednomu pacientovi pomoci, jinému nikoliv...

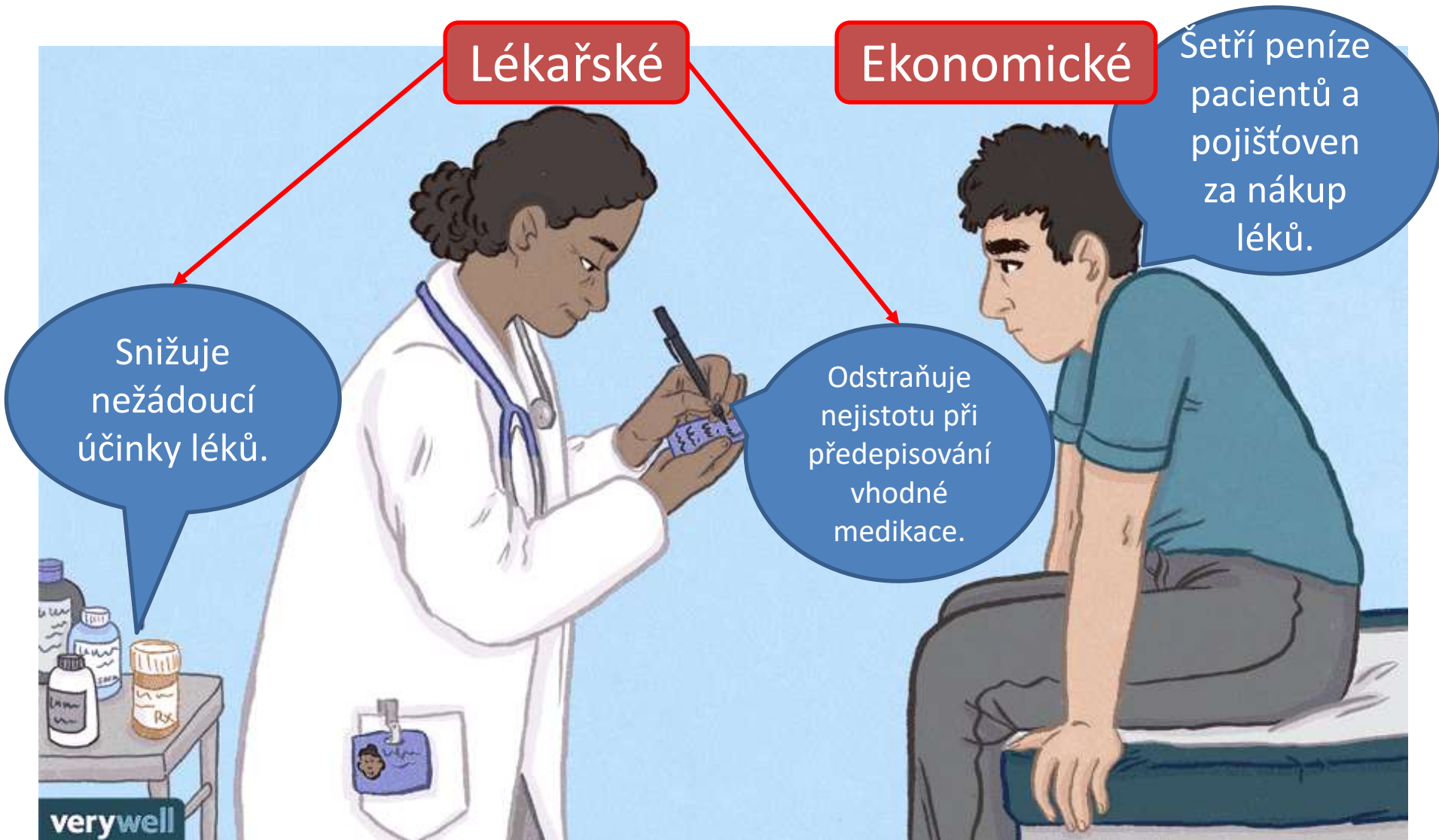
Budoucnost farmakogenetiky a farmakogenomiky

➤ Základ **personalizované medicíny**

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



Předpokládané výhody farmakogenomiky



Na shledanou!

Podzim na Šumavských pláních (Vchynice-Tetov, 2019)