**Mutace**

**Mutace obecně**

Mutace jsou změny v genotypu organismu oproti normálu. Velká většina mutací je naprosto náhodných, cílená mutageneze 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). Jak jsme si již ale řekli v kapitole o transkripci, DNA polymeráza je velmi přesná, navíc má samoopravnou funkci. Pravděpodobnost jedné takovéto chyby se pohybuje v řádech asi 10-7. 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 (mutageny - viz níže).

Z hlediska klinické genetiky, jsou to právě mutace, které způsobují [genetické choroby](http://genetika.wz.cz/choroby.htm) nebo nádorové bujení. Ovšem vzhledem k tomu, že jen malá část lidského genomu (asi 1,5%) skutečně kóduje proteiny, dochází k většině mutací v nekódujících oblastech. I zde však mohou mutace působit negativně, pokud změní sekvenci promotoru, regulační oblasti transkripce nebo signální sekvenci pro sestřih pre-mRNA. Závažnější projev mají mutace v kódujících oblastech (viz dále - genové mutace).

Z pohledu [evoluce](http://genetika.wz.cz/evoluce.htm) 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. V následujícím přehledu budeme uvažovat, že k mutaci došlo v kódujícím úseku DNA, abychom mohli lépe demonstrovat možné vlivy této mutace na proteosyntézu.

Z hlediska vlivu na proteosyntézu rozlišujeme:

* Mutace neměníci smysl (samesense, silent mutation), které těží z degenerace genetického kódu (viz kapitola [translace](http://genetika.wz.cz/transl.htm)), 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.
* Nesmyslné mutace (nonsense mutation), které zapříčiní vznik předčasného terminačního kodonu v sekvenci DNA. Syntéza takového polypeptidu paki není dokončena a výsledkem je zcela nefunkční protein. Tyto mutace jsou způsobeny delecí nebo inzercí určitého množství bází, pokud nejde o 3n násobek.

Mechanismy genových mutací jsou:

**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**

Substituce je 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**. Následeky substituce mohou být různé, podle toho, na které pozici kodonu k substituci došlo.

**Mutace chromosomové**

Dochází při nich ke změně struktury nebo počtu chromosomů. Obecně se označují jako [chromosomové aberace](http://genetika.wz.cz/aberace.htm).

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 odvíjejího od toho, která část genomu chybí nebo je strukturně poškozena, či naopak přebývá.

**Duplikace**

Znásobení úseku chromosomu. Může být způsobeno **nerovnoměrným crossing-overem**, jehož následkem dojde na jednom chromosomu k duplikaci sledovaného úseku, zatímco na druhém je tentýž úsek deletován (viz níže).

**Delece**

Část chromosomu chybí. Deletován může být konec raménka (potom jde o terminální deleci) nebo střední část některého z ramének chromosomu (intersticiální delece). Delece vznikají jako následek chromosomální nestability nebo nerovnoměrného crossing-overu (viz výše).

**Inverse**

Při inversi dochází vlivem chromosomové nestability k vyštěpení části chromosomu, jejímu převrácení a následnému napojení. Například následkem inverse na chromosomu s původní sekvencí A-B-**C-D-E-F**-G-H by byla sekvence A-B-**F-E-D-C**-G-H (pokud je na invertované části chromosomu centromera, potom je inverse označována jako pericentrická; pokud na invertovaném úseku centromera není - jde o inversi paracentrickou).

**Translokace**

Při translokaci je část chromosomu vyštěpena z původního chromosomu a připojena k jinému chromosomu. Translokace mohou být **balancované** (kdy je zachováno stejné množství genetické informace v buňce) nebo **nebalancované** (kdy původní množství není dodrženo).
**Reciproké** translokace jsou vzájemné translokace mezi dvěma nehomologními chromosomy. Chromosomy si vymění nehomologní úseky, počet chromosomů však zůstane stejný.
**Robertsonské** translokace jsou zvláštní případy translokace, kdy dochází k fúzi dvou akrocentrických chromosomů (po ztrátě satelitů) - např. 14, 21. Jedinec s takovouto balancovanou translokací má o chromosom méně, ale původní množství genetické informace - proto většinou nemá žádné fenotypové projevy. Současně má však velmi velké riziko, že jeho děti budou postiženy nebalancovanými chromosomálními aberacemi.

**Fragmentace**

Fragmentace je krajní případ chromosomové aberace, kdy vlivem silných mutagenů a vysoké chromosomální nestability dojde k rozpadu chromosomu na fragmenty. Buňka s takovýmto chromosomem se nemůže dále mitoticky dělit a může u ní být navozena apoptóza.

**Isochromosom**

Isochromosom je chromosom, který má pouze dlouhá, či naopak krátká raménka. Vzniká chybným mitotickým rozestupem chromosomů, kdy nedojde k rozestupu chromatid, ale do jedné dceřinné buňky se dostanou obě krátká raménka a do druhé obě raménka dlouhá.

**Ring chromosom**

Pokud dojde u chromosomu k deleci konců obou ramének (telomer), může se tento chromosom stočit, koncové části se spojí a vznikne "kolečko" - tedy kruhový chromosom (ring chromosom).

Numerické změny chromosomů jsou způsobeny poruchou rozestupu chromosomů (**nondisjunkcí**) při dělení buňky. Standartně je každý chromosom v eukaryotické buňce přítomen ve dvou kopiích - základním stavem je tedy disomie. Odchylky od tohoto stavu se nazývají **aneuploidie**. Pokud není přítomen žádný chromosom z páru - nazývá se tento stav **nulisomie**, pokud je přítomen pouze jeden chromosom potom **monosomie**, pokud je chromosom přítomen ve třech kopicíh pak **trisomie** atd.

Pokud k nondisjunkci dojde při meiotickém dělení (při I. nebo II. meiotickém dělení) během vzniku pohlavních buněk (nondisjunkce na germinální úrovni), potom bude mít zygota k jejímuž vzniku přispěla tato aberovaná gameta nestandardní počet chromosomů a tím pádem každá buňka jedince, který z této zygoty vznikne (tedy pokud vůbec bude vývoj dále pokračovat...), bude mít aberovaný karyotyp. Pokud k dojde k nondisjunkci až během mitózy - vzniká chromosomová mozaika - viz níže.

**Mutace genomové**

Dochází ke změně samotného genomu, většinou jde o znásobení celé chromosomové sady. Takovýto stav se nazývá **polyploidie**, jedinec je 3n - triploidní, 4n - tetraploidní nebo i více. Tento stav je relativně běžný u některých rostlin, u člověka (a vyšších živočichů obecně) není slučitelný se životem. Běžně polyploidní jsou ty buňky, které mají více jader (syncytia - např. svalové vlákno) nebo u buněk, kde je velmi vysoká metabolická aktivita, která vyžaduje velkou transkripční aktivitu - příkladem mohou být jaterní buňky - hepatocyty. Druhým extrémem pak mohou být červené krvinky - erytrocyty, které jako terminální buňky nemají jádro a postrádají tak jadernou genetickou informaci (tento stav by se mohl nazývat nuliploidie).

**Mozaicismus**

Nondisjunkce (neoddělení) chromosomů může nastat i během mitózy ve vyvíjejícím se organismu (na somatické úrovni). Takový jedinec je potom tvořen několika (2, případně ale i více) liniemi buněk, z nichž každá linie vykazuje jiný karyotyp. U takového jedince se potom může manifestovat příslušný klinický syndrom (známé jsou mozaiky Downova a Turnerova syndromu), projev však může být velmi variabilní a závisí na tom, kolik a jakých buněk nese aberovaný karyotyp.

**Chimerismus**

Zvláštním případem je chimerismus, kdy je jedinec tvořen dvěma liniemi buněk, které vznikly ze dvou různých zygot, které následně splynuly v jednoho jedince. Příkladem mohou být některé druhy srostlých dvojčat, nebo vlastně i jedinec s transplantovaným orgánem.

**Dynamické mutace**

Dynamické mutace jsou spojené s expanzí repetitivních sekvencí. Bylo zjištěno, že u některých chorob (Huntingtonova chorea, syndrom fragilního X chromosomu, Fanconiho anémie) nalézáme oproti normálu zvýšený počet trinukleotidových repetic na specifickém úseku genomu. Vinou nepřesností při replikaci tohoto úseku, může docházet ke zvyšování počtu trinukleotidových (existují i dinukleotidové a jiné repetice) repetic. Pokud nepřesáhne počet repetic kritické číslo (k rozvoji choroby), ale je oproti normálu zvýšen, označuje se tento stav jako premutace. Jakmile je tento kritický počet dosažen či překročen, dojde k plné mutaci a u jedince se manifestuje příslušná choroba.

**Mutageny**

Mutageny jsou látky, které jsou schopny způsobovat mutace. Z klinického hlediska jde o nežádoucí produkty vnějšího prostředí, které mohou poškodit genetickou informaci člověka. U dospělého člověka mohou některé mutageny působit jako **kancerogeny** a způsobit tak zhoubné bujení (rakovinu). Pokud mutageny způsobí mutace pohlavních buněk, bude potomek rodičů postižen příslušnou dědičnou chorobou či chromosomovou aberací. Zároveň některé mutageny mohou mít účinkovat i jako **teratogeny** (viz [genetické poradenství](http://genetika.wz.cz/poradenstvi.htm)) a způsobit tak poruchy prenatálního vývoje jedince.

Mutace můžeme i uměle indukovat, což se využívá k pokusům na modelových organismech, zejména pro studiem exprese genů. Experimentálně se testují i potencionální mutagenní účinky nových chemických látek.

Mutageny dělíme na:

* **Fyzikální**
	+ UV záření - zdrojem je Slunce, nebezpečné je zejména vzhledem ke slábnoucí ozonové vrstvě
	+ Ionizující záření - radioaktivní nebo RTG záření. Může způsobovat chromosomové zlomy
* **Chemické**
	+ Aromatické uhlovodíky - v tabákovém kouři a produktech spalování vůbec
	+ Barviva - např. akridinová barviva
	+ Organická rozpouštědla
	+ Některé dříve běžně užívané látky - např. součásti plastů (PCB), hnojiv, herbicidů, insekticidů (DDT) nebo i léčiv
	+ Bojové látky - např. yperit
* **Biologické**
	+ Viry - některé viry (retroviry) se mohou inkorporovat do genetické informace infikované buňky, čímž mohou porušit sekvenci některého strukturního genu, nebo jeho regulační oblasti, promotor aj.
	+ Mobilní genomové sekvence - Transposony a retrotransposony - mohou působit stejným mechanismem jako retroviry - tj. inzercí na "nesprávné" místo.