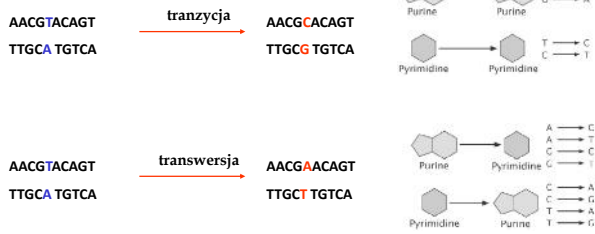


### MUTACJE GENOWE- SUBSTYTUCJE

- ✓ Substytucja- zmiana jednego nukleotydu na inny
- tranzycja- zmiana jednej zasady purynowej na drugą purynową (A↔G), lub pirymidynowej na pirymidynową (T↔C)
- transwersja- zamiana zasady purynowej na pirymidynową lub odwrotnie (A↔T)/ (A↔C)/ (G↔T)/ (G↔C)




---

---

---

---

---

---

---

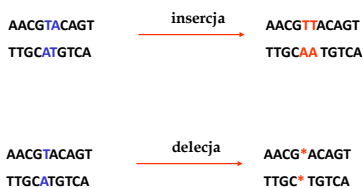
---

---

---

### MUTACJE GENOWE- INSERCJE I DELECJE

- ✓ Insercja- wstawienie jednego lub kilku nukleotydów
- ✓ Delecja- ubytek jednego lub kilku nukleotydów




---

---

---

---

---

---

---

---

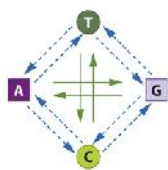
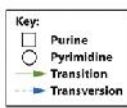
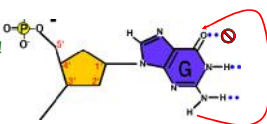
---

---

### PRZYCZYNY POWSTAWANIA MUTACJI

✓ Mutacje spontaniczne- często odwracalne!

- błędy w czasie replikacji DNA
    - błędy polimerazy DNA
    - tautomeria zasad -NH<sub>2</sub> na =NH
    - CO na =C-OH
- Grupa ketonowa zamienia się w enolową




---

---

---

---

---

---

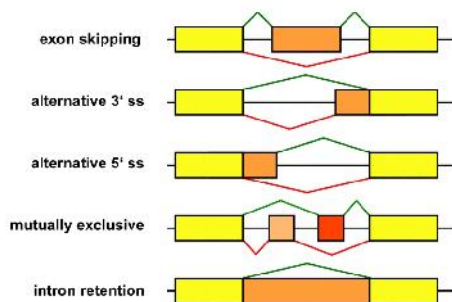
---

---

---

---

## Alternatywny splicing




---

---

---

---

---

---

---

---

## PRZYCZYNY POWSTAWANIA MUTACJI

Częstość mutacji spontanicznych może się wahać od:

1 mutacji na gen na każde  $10^4$  replikacji

do:

1 mutacji na gen na każde  $10^{11}$  replikacji, czyli przeciętnie

**1 mutacja na każde  $10^6$  replikacji**

✓ Tempo mutacji spontanicznych u człowieka:

mukowiscydoza  $7 \times 10^{-3}$

całkowity daltonizm  $3 \times 10^{-5}$

retinoblastoma (siatkowczak, nowotwór siatkówki)  $10^{-5}$

plaszawica Huntingtona  $10^{-5}$

tempo nabywania oporności *Escherichia Coli* na faga T1  $3 \times 10^{-6}$

---

---

---

---

---

---

---

---

## PRZYCZYNY POWSTAWANIA MUTACJI

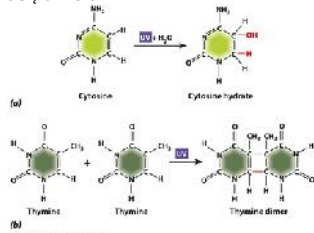
✓ Mutacje indukowane

▪ czynniki fizyczne

➤ promieniowanie jonizujące (X;  $\alpha$ ;  $\beta$ ;  $\gamma$ )  
powoduje powstanie wolnych jonów + swobodnych elektronów

➤ promieniowanie niejonizujące (UV)  
hydroliza cytozyny lub tworzenie się dimerów tymin

➤ szok temperaturowy




---

---

---

---

---

---

---

---

### PRZYCZYNY POWSTAWANIA MUTACJI

#### ✓ Mutacje indukowane

##### ▪ czynniki chemiczne

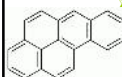
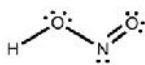
> kwas azotawy ( $\text{HNO}_2$ ); dwusiarczan sodowy

> czynniki alkilujące  
lenki etylenu- EMS; halogenki metylu- MMS  
"Depurynizacja" zasad- prowadzi do tranzycji

barwniki akrydynowe (bromek etydyny)  
wbudowują się pomiędzy zasady- powodują delecje

> reaktywne formy tlenu ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

> policykliczne węglowodory aromatyczne  
(dym papierosowy, spaliny samochodowe; benzopiren-  
węgiel drzewny)




---

---

---

---

---

---

---

---

### PRZYCZYNY POWSTAWANIA MUTACJI

#### ✓ Mutacje indukowane

##### ▪ czynniki chemiczne

> leki (antybiotyki; cytostatyki; psychotropowe)  
zaburzają cykl komórkowy i powodują śmierć komórki

> substancje spożywcze (**produkty proliferacji aminokwasów**; mykotoksyny; środki konserwujące)  
źródło wolnych rodników!

> hydrazyny (grzyby pleśniowe)

> aflatoksyny (masło orzechowe)  
blokują białko p450 (cytochrom  $\text{p450}$ ) katalizator  
utleniania ksenobiotyków




---

---

---

---

---

---

---

---

### PRZYCZYNY POWSTAWANIA MUTACJI

#### ✓ Mutacje indukowane

##### ▪ czynniki biologiczne

> wirusy




---

---

---

---

---

---

---

---

### MUTACJE GENOWE-SKUTKI

Mutacje **synonimiczne**: zmiana nukleotydu w DNA powoduje zmian kodonu w mRNA ale nie powoduje zmiany przył czanego aminokwasu (kodon równowa ny)

DNA	TAC ACA AGA TAA
mRNA	AUG UGU UCU AUU
aminokwas	START-cys - ser - Ile



DNA	TAC ACG AGT TAT
mRNA	AUG UGC UCA AUA
aminokwas	START-cys - ser - Ile

---

---

---

---

---

---

---

---

### MUTACJE GENOWE-SKUTKI

Mutacje typu **nonsense**: zmiana nukleotydu w DNA powoduje powstanie kodonu STOP i zako czenie translacji

DNA	TAC ACA AGA TAA
mRNA	AUG UGU UCU AUU
aminokwas	START-cys - ser - Ile

DNA	TAC ACT AGA TAA
mRNA	AUG UGA UCU AUU
aminokwas	START-STOP-----

---

---

---

---

---

---

---

---

### MUTACJE GENOWE-SKUTKI

Mutacje typu **zmiany sensu**: zmiana nukleotydu w DNA powoduje zmian kodonu w mRNA i zmian przył czanego aminokwasu

DNA	TAC ACA AGA TAA
mRNA	AUG UGU UCU AUU
aminokwas	START-cys - ser - Ile

DNA	TAC ACC GGA AAA
mRNA	AUG UGG CCU UUU
aminokwas	START- trp - pro- phe

---

---

---

---

---

---

---

---

### MUTACJE GENOWE-SKUTKI

Mutacje **zmiany ramki odczytu**: zmiana nukleotydu w DNA powoduje zmianę pozycji kodonu START w mRNA i zmianę liczby aminokwasów

DNA TAC ACA AGA TAA  
 mRNA AUG UGU UCU AUU  
 aminokwas START-cys - ser - Ile

DNA TA TAC AAG ATA A  
 mRNA AU AUG UUC UAU U  
 aminokwas START- phe- tyr-----

---

---

---

---

---

---

---

---

Tranzycja T ↔ C

umaszczenie czarne

umaszczenie „kruczo czarne” epistatyczne względem innych genów warunkujących kolory np. „podpalanie”

Mutacja w eksonie 2, genu miostatyny  
 transwersja C → A (466) i transycja G → A (490)

---

---

---

---

---

---

---

---

### ANEMIA SIERPOWATA

Transwersja w genie beta-globiny (A-T)- powoduje zmianę kształtu krwinek czerwonych

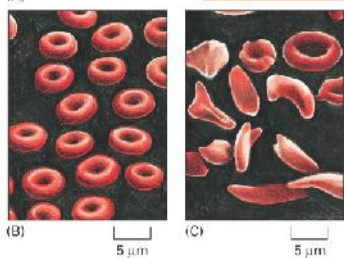


Figure 6-19 Essential Cell Biology, 2e. (© 2004 Garland Science)

---

---

---

---

---

---

---

---

## MUKOWISCYDOZA

Delecja 3 par zasad (ATC) w 10 eksonie genu CFTR- błonowy kanał chlorkowy (Cystic Fibrose Transmembrane conductance Regulator), powoduje zmianę ramki odczytu

W wyniku mutacji produkowany jest nadmiernie lepki śluz powodujący zaburzenia we wchłanianiu komórkowym i in.




---

---

---

---

---

---

---

---

## MUTACJE DYNAMICZNE

Wielokrotne powielenie sekwencji CGG w części telomerowej chromosomu X- z. Łamliwego Chromosomu X

Wielokrotne powielenie sekwencji CAG w chromosomie 6  
 Pląsawica Huntingtona




---

---

---

---

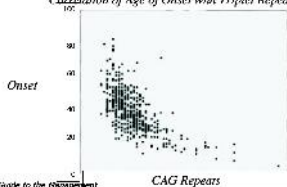
---

---

---

---

Calculation of Age of Onset with Triplet Repeat Length



Physician's Guide to the Management of Huntington's Disease 2nd ed.

Disease	Repeated Sequence	Number of Copies of Repeat	
		Normal Range	Disease Range
Spinal and bulbar muscular atrophy	CAG	11-33	40-62
Fragile-X syndrome	CGG	6-54	50-1500
Jacobsen syndrome	CGG	11	100-1000
Spinocerebellar ataxia (several types)	CAG	4-44	21-130
Autosomal dominant cerebellar ataxia 37--220	CAG	7-19	
Myotonic dystrophy	CTG	5-37	44-3000
Huntington disease	CAG	9-37	37-121
Friedreich ataxia	GAA	6-29	200-900
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy	CAG	7-25	49-75
Myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type*	CCCCCCCCCGGG	2-3	12-13

---

---

---

---

---

---

---

---