

CURS 4 . VARIABILITATEA GENETICĂ

- RECOMBINAREA GENETICĂ**
- CLASIFICARE MUTAȚII**
- MUTAȚII GENICE**

VARIABILITATE = diferențe

**Două persoane neînrudite au
secvențe ADN identice 99,9%**



**Variabilitatea genetică = ansamblul de fenomene ce produc
diferențe genetice**

Variabilitatea genetică este produsă prin:

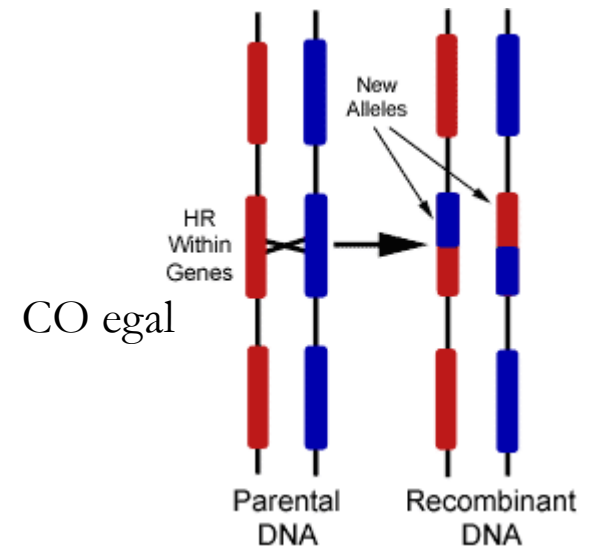
- 1) mutații**
- 2) recombinări genetice**
- 3) migrații**

Recombinarea genetică

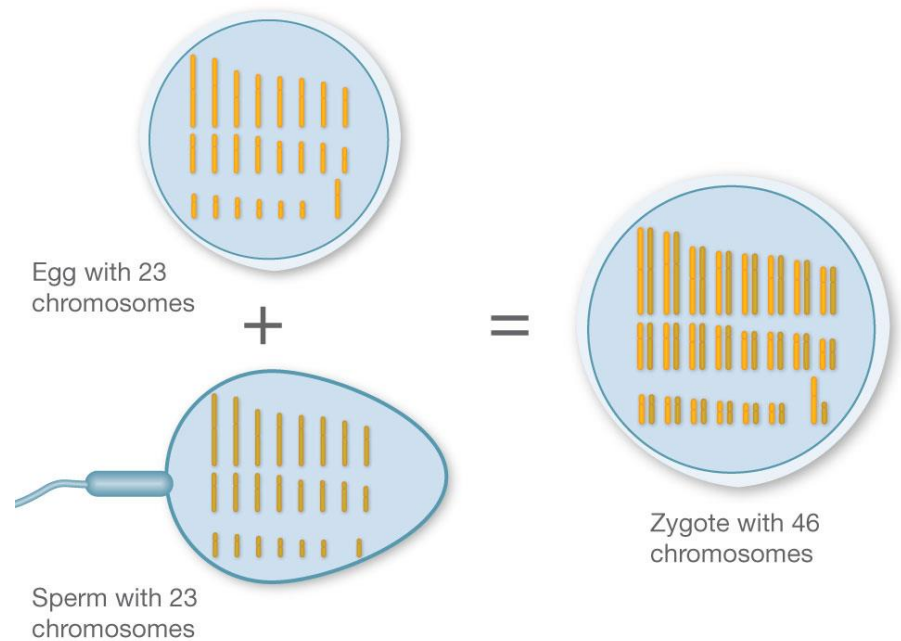
= producerea de noi combinații genetice prin redistribuția materialului genetic din două unități genetice diferite.

Tipuri:

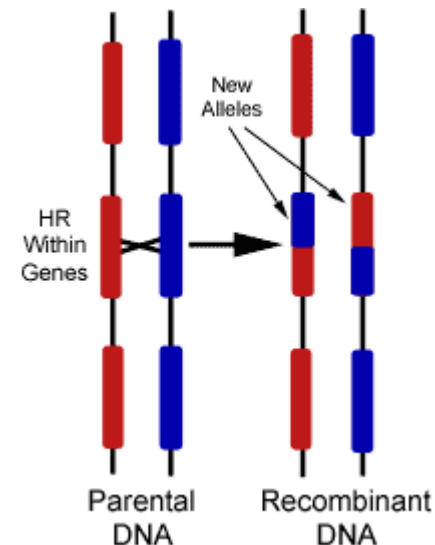
- Recombinare genomică
- Recombinare cromozomială
 - intercromozomială
 - intracromozomială
- Recombinarea intragenică



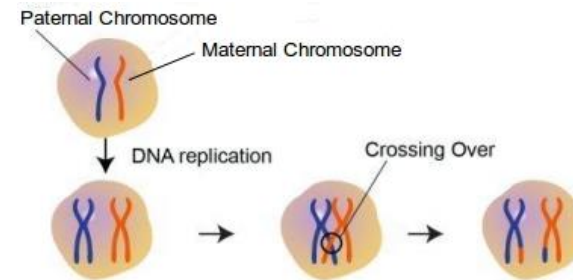
Recombinarea genomică are loc între genomurilor din gameții care se unesc pentru a da naștere zigotului, realizează recombinația genomică.



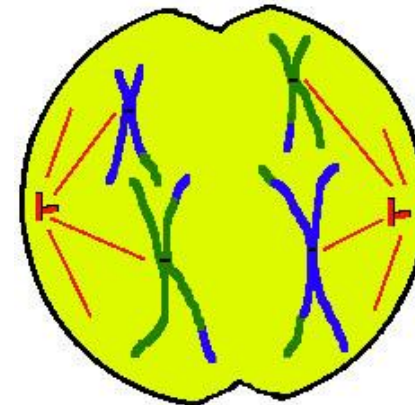
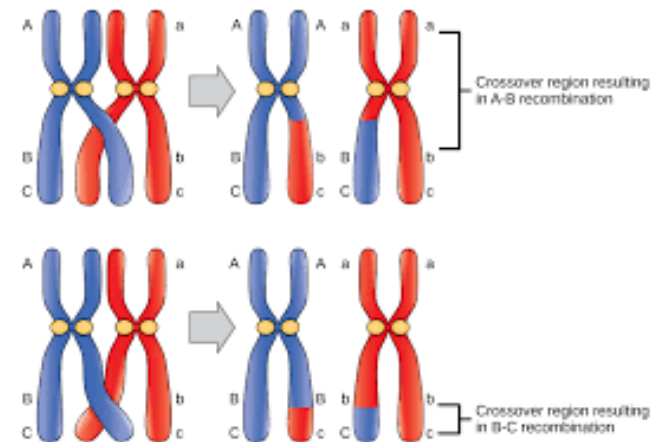
Recombinarea intra-genică se produce printr-un crossing-over egal între două alele (gene omoloage) și produce o genă hibridă sau o fuziune genică ce conține un fragment terminal dintr-o alelă și restul de secvență din cealaltă alelă.



Recombinarea cromozomială are loc între cromozomii omologi și este de 2 tipuri:



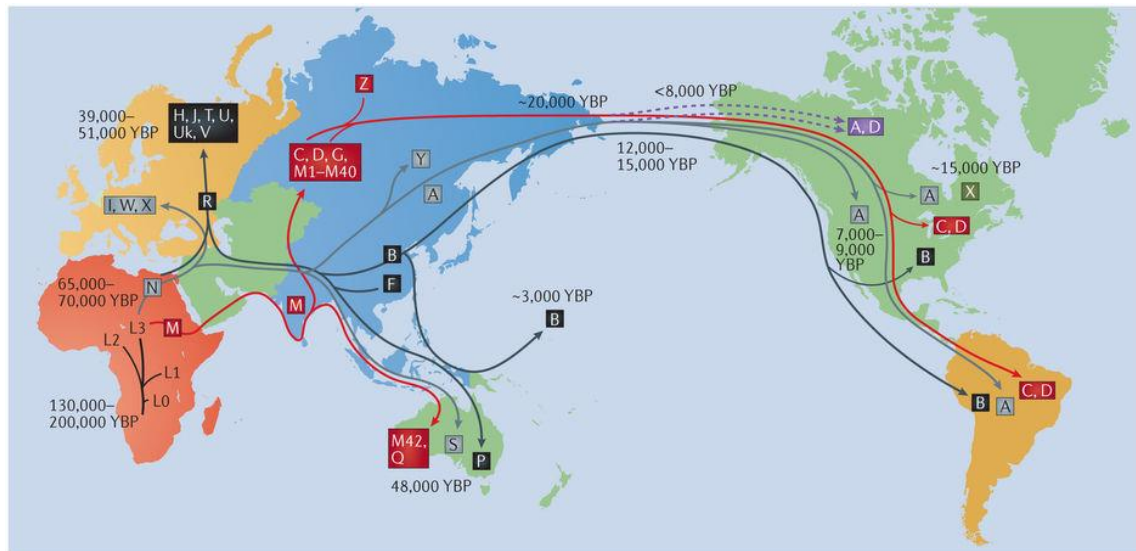
Recombination between 2 homologous chromosomes



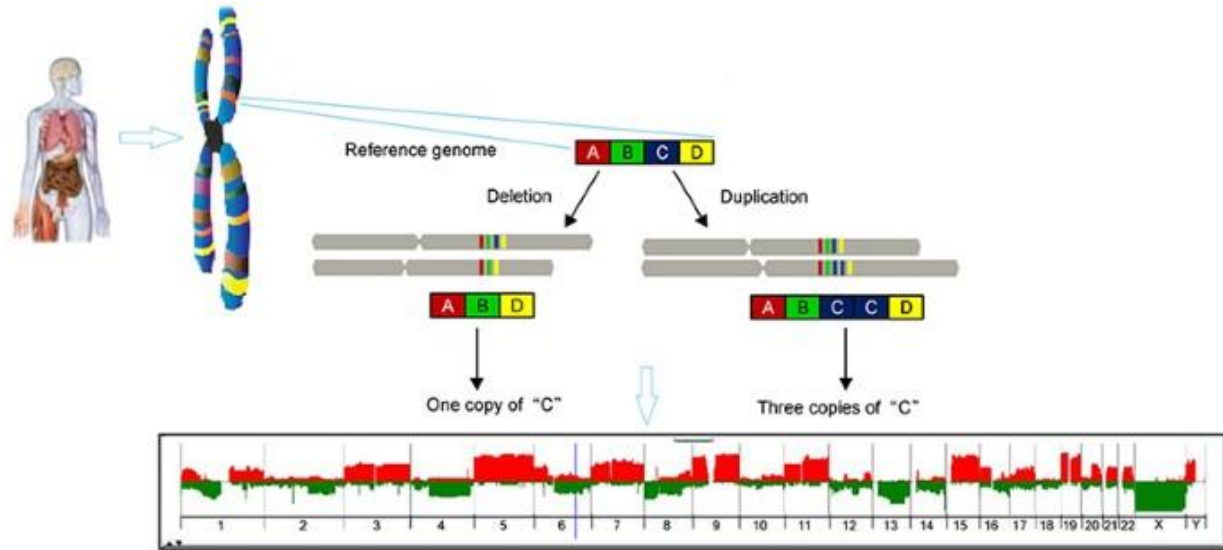
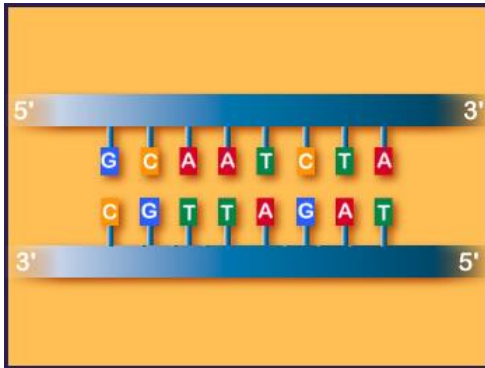
- **Recombinare intracromozomială** - acest tip de recombinare constă în schimbul reciproc de gene între cromozomi omologi, fenomen numit crossing-over, în profaza I meiotică, în stadiul pachiten.
- **Recombinare intercromozomială** - are loc în anafaza I și constă în segregarea întâmplătoare a cromozomilor omologi și orientarea lor spre polii fusului de diviziune.

Migrațiile

- Transferul de gene prin deplasarea unui grup de indivizi dintr-o populație în altă populație genetic diferită.



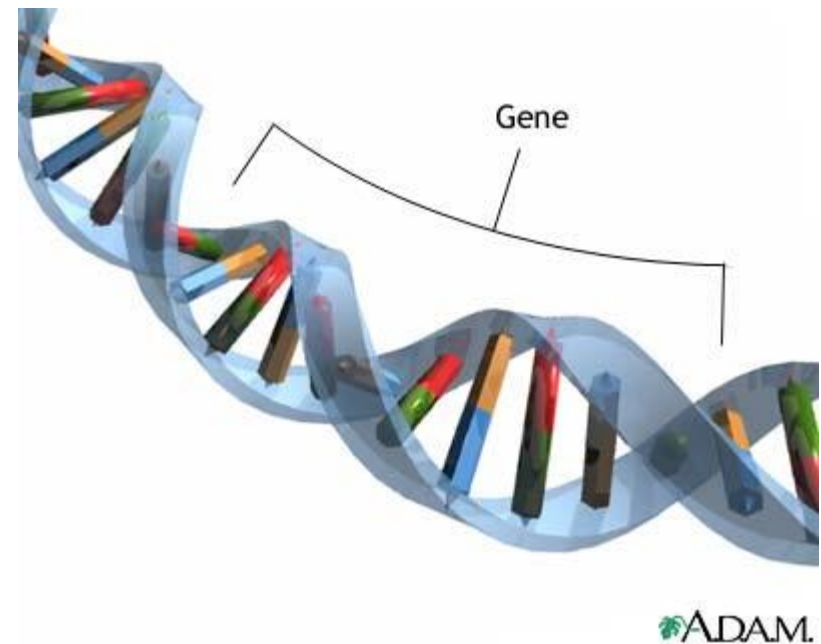
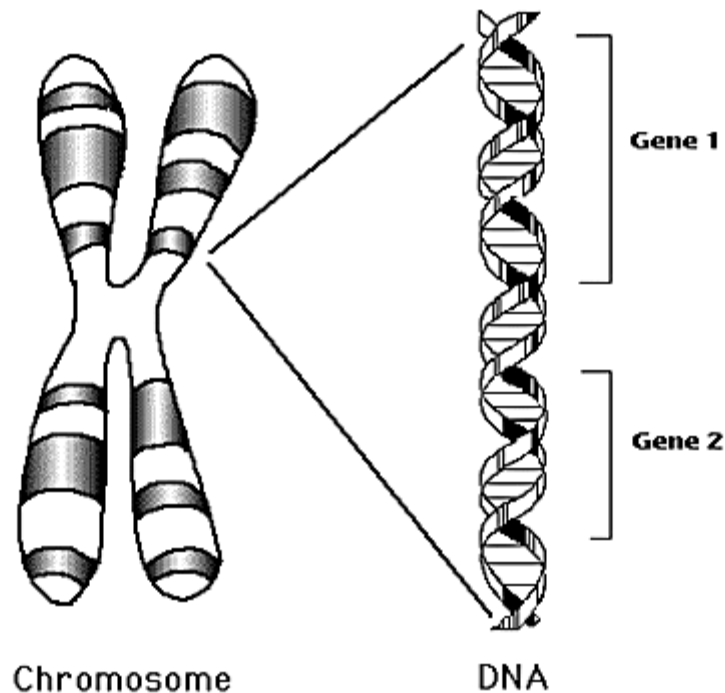
MUTAȚII



Mutațiile sunt definite ca modificări ale materialului genetic, de regulă, permanente și ereditare, ce determină schimbări în secvența nucleotidelor din ADN sau ale numărului de copii ale unei secvențe specifice de ADN.

Orice schimbare în secvența ADN a unui organism este o mutație.

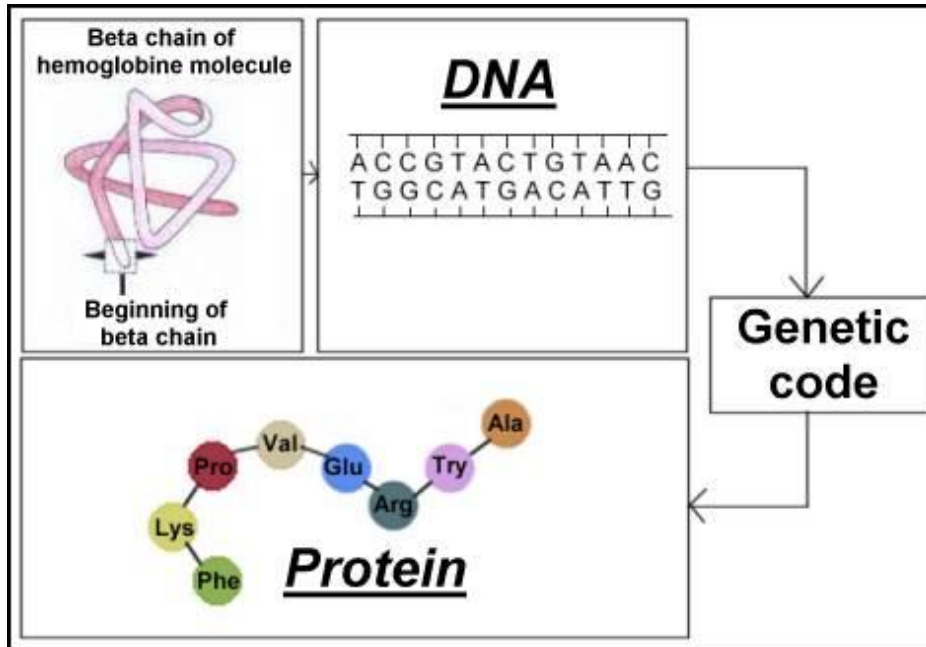
GENA = o secvență de nucleotide ce conține informația genetică necesară sintezei unei proteine sau molecule ARN funcționale



Genes

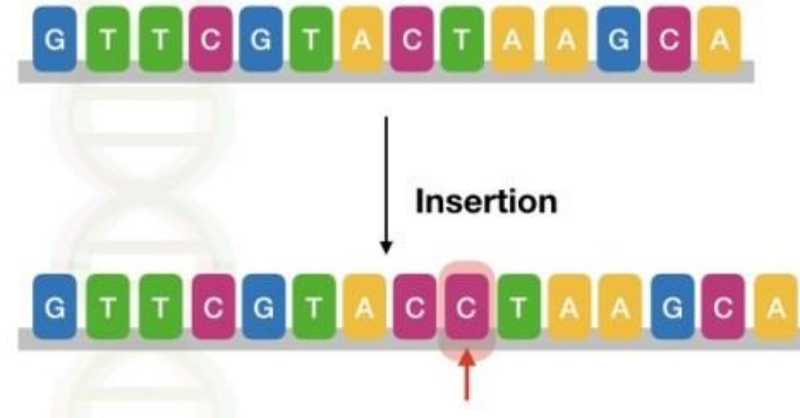
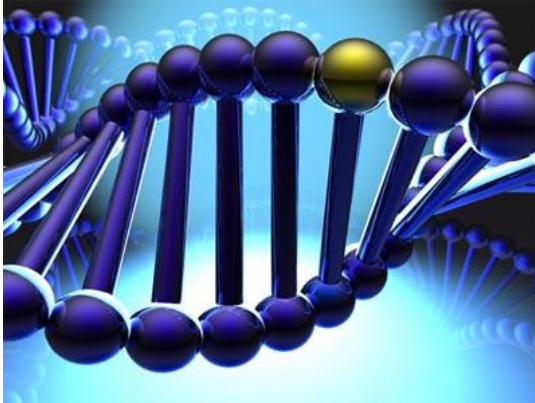
Fluxul informației genetice:

ADN → **ARNm** → **proteină** (lanț de aminoacizi)

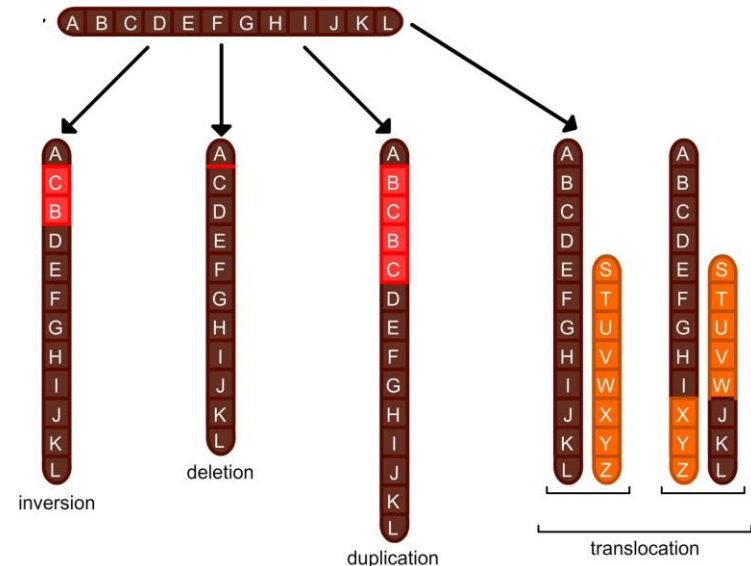
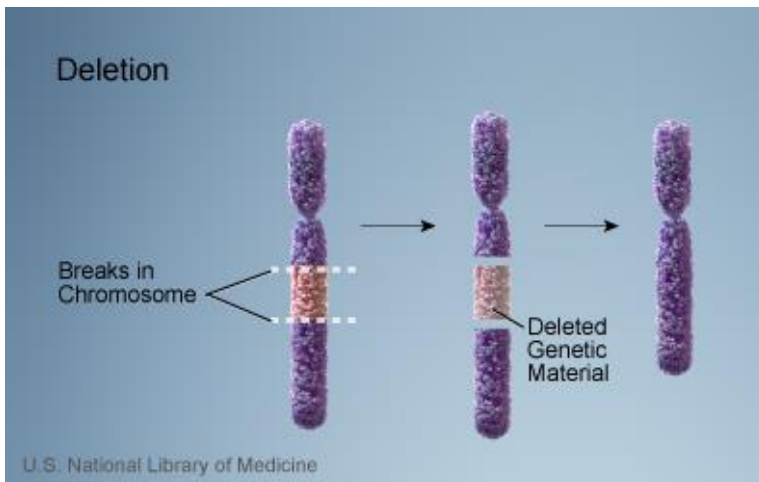


Clasificare în funcție de mărimea materialului genetic interesat:

1. Genice - afectează structura ADN (a nucleotidelor unei gene)

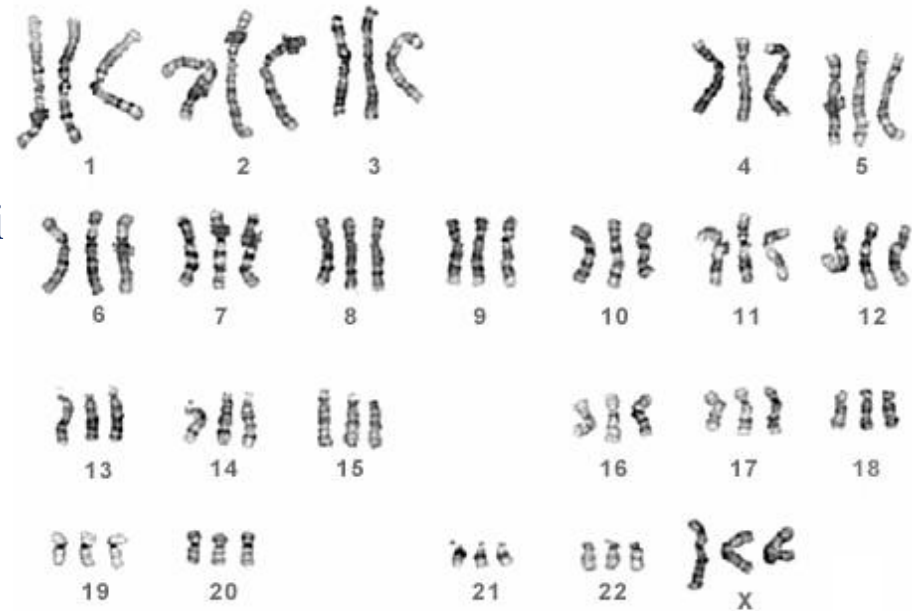
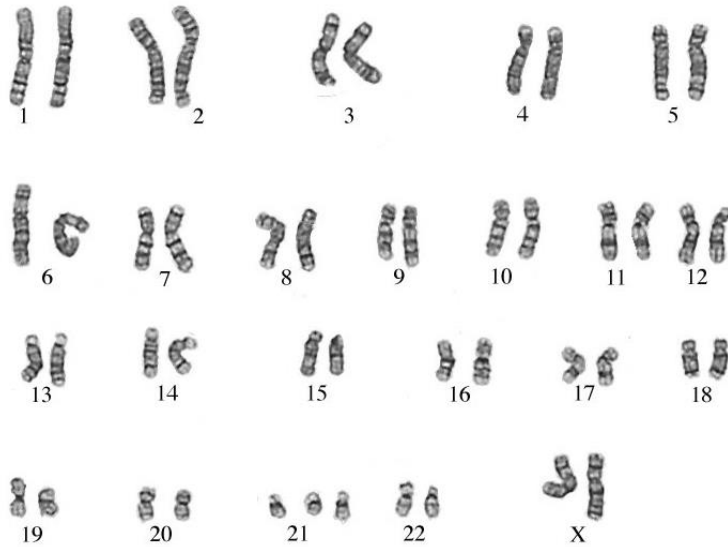


2. Cromozomiale – afectează structura cromozomilor și astfel, dispunerea liniară a genelor pe cromozomi - (anomalii de structură) **Lp 7**



3. Genomice – afectează numărul de cromozomi - Lp 6

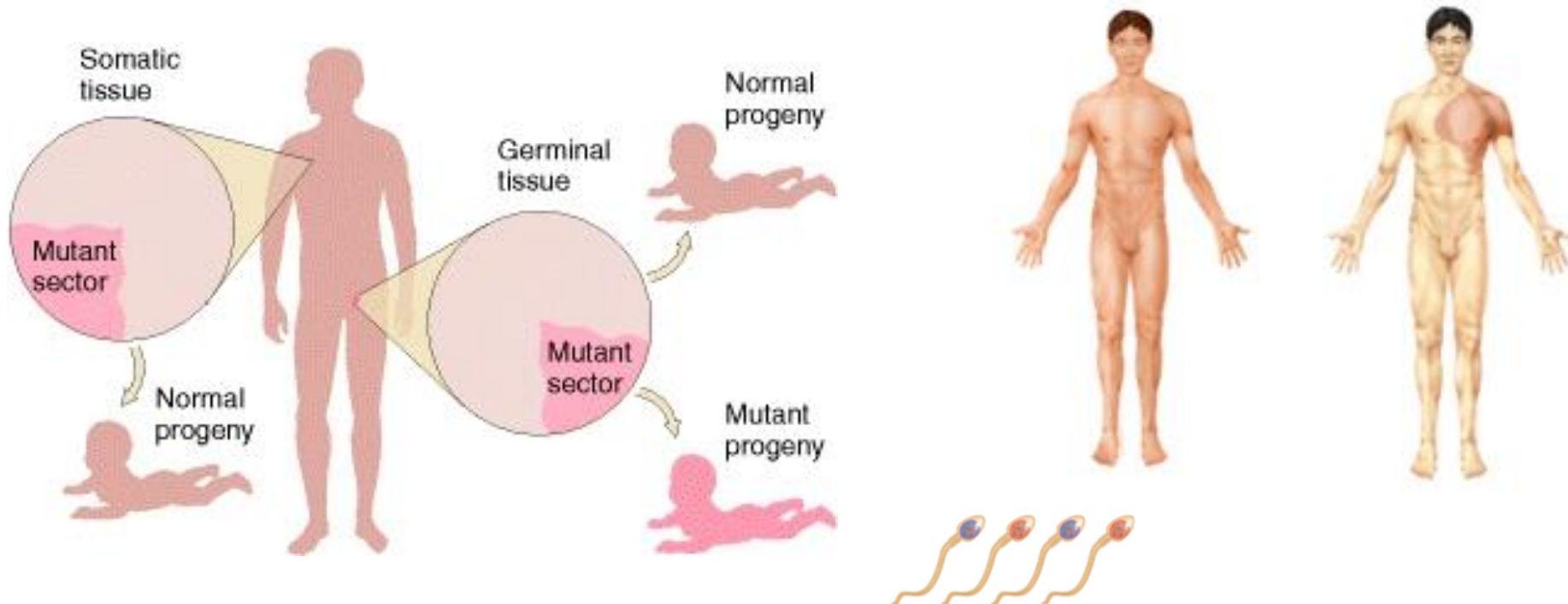
3.1. aneuploidii (afectează una sau câteva perechi de cromozomi)



3.2. poliploidii (multiplicări ale setului haploid de cromozomi)

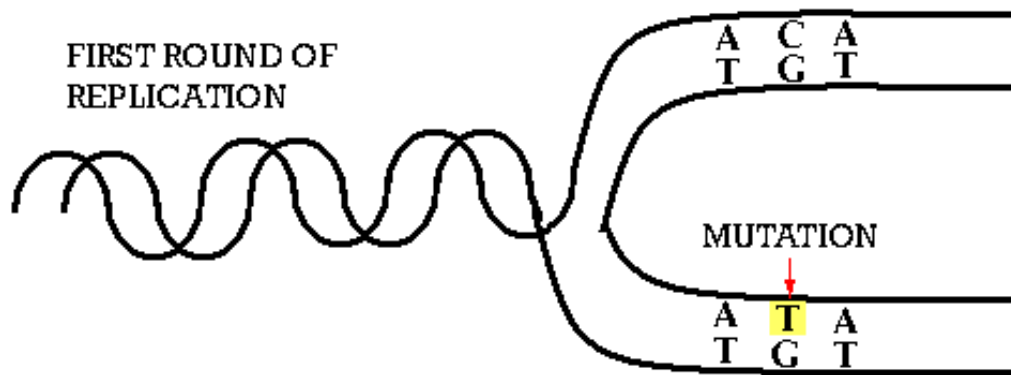
Clasificare în funcție de tipul de celule afectate:

- **Germinale** - apar în celulele germinale (celulele precursorale ale gameților) și vor fi transmise prin gameți la descendenți, afectând generațiile viitoare (sunt ereditare).
- **Somatic** - apar în celulele somatice, fenotipul mutant este prezent numai la descendenții acelor celule și nu vor fi transmise la descendenți. Acestea sunt prezente numai într-un anumit țesut, apar postzigotic și cauzează **mozaicisme** (prezența a cel puțin 2 linii celulare genetic diferite la un individ).



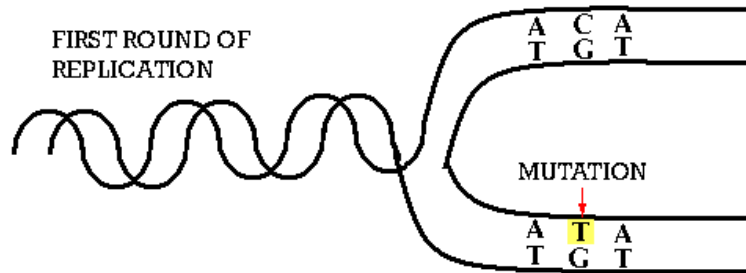
Clasificare în funcție de cauză:

- **Spontane** – erori de replicare, erori de recombinare, alterări structurale chimice (de exemplu, dezaminarea spontană a citozinei → uracil)
- **Induse** - **factori fizici** (radiații ionizante, radiații nonionizante - ultraviolete) și **factori chimici** (agenți alchilanți, substanțe intercalante, analogi ai bazelor azotate, agenți modificatori ai bazelor).



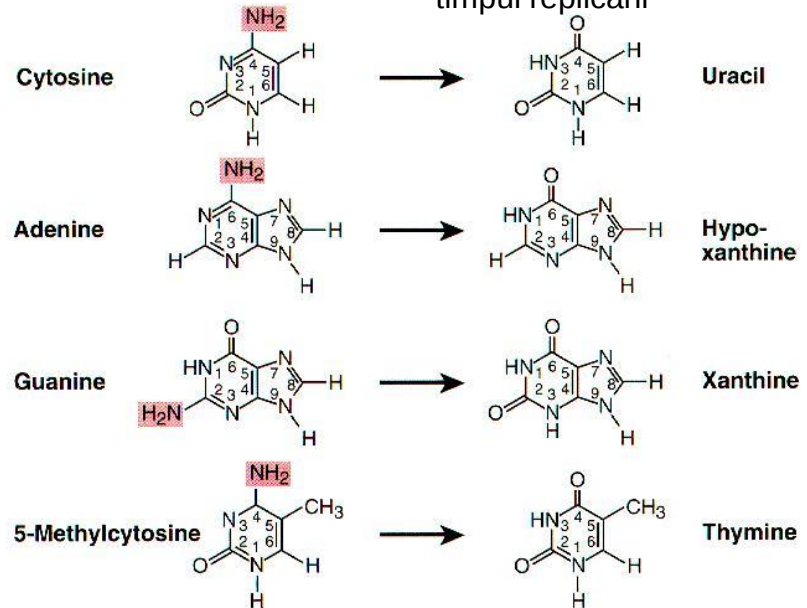
Cauze

- **SPONTANE** - *erori accidentale în cursul replicării*
 - *dezaminarea spontană* a citozinei, adeninei, guaninei determină formarea uracilului, hipoxantinei și xantinei, care în runda următoare de replicare vor genera mutații
 - *depurinarea* conduce la situsuri abazice (apurinice)



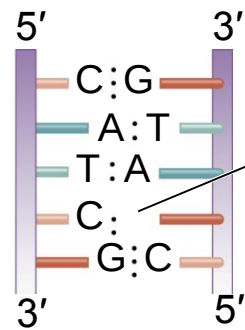
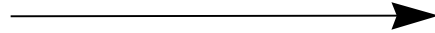
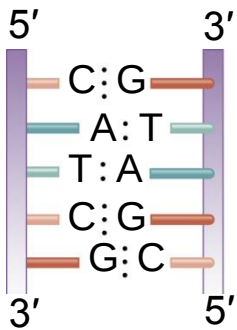
Dezaminări spontane

Uracilul se va împerechea cu A în timpul replicării

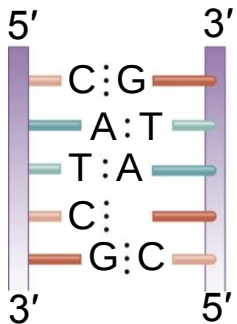


Depurinarea

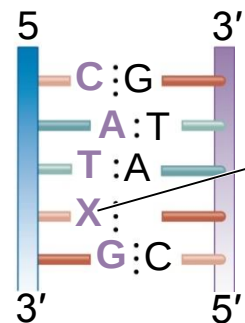
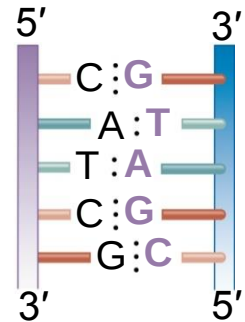
Depurinare



Depurinarea implică înlăturarea unei baze purinice (adenină sau guanină) din ADN, printr-o reacție spontană care eliberează baza purinică de deoxiriboză formând un situs apurinic.



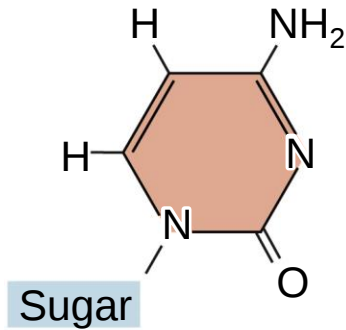
Replicare ADN



Replicarea la nivelul unui situs apurinic

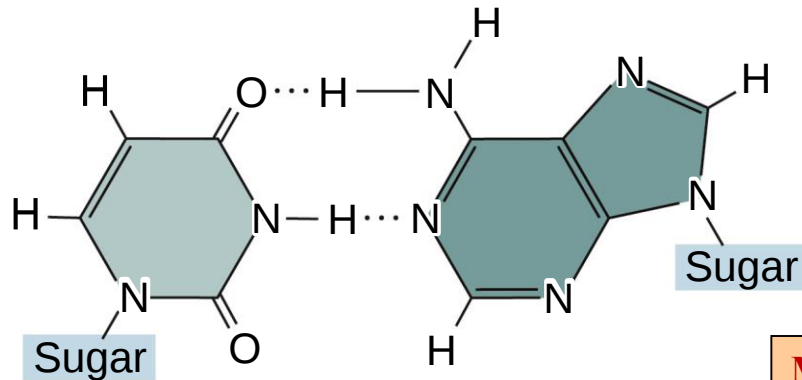
Mutații induse - Substanțe chimice - Modificatori ai bazelor

Catena matriță



Cytosine

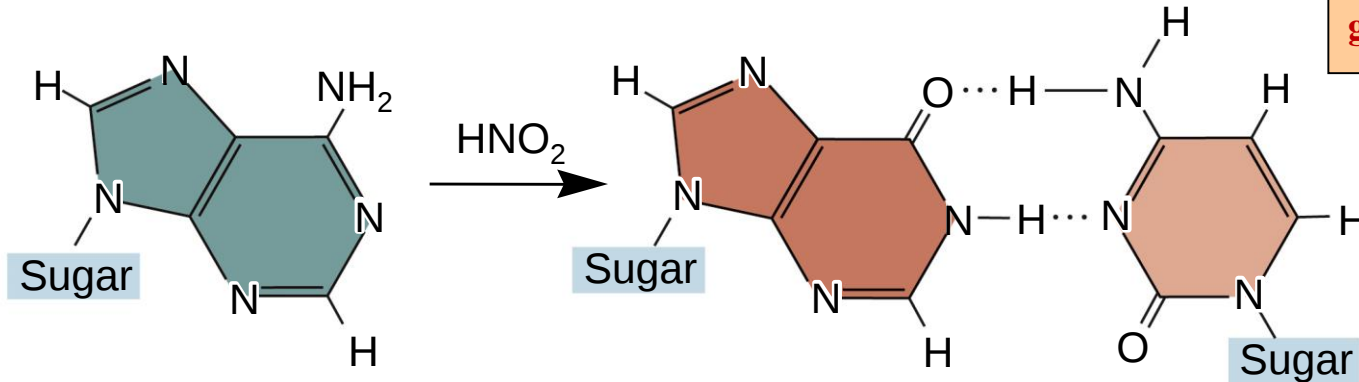
După replicare



Uracil

Adenine

Mutații în catena formată după replicare din cauza împerecherilor greșite



Adenine

Hypoxanthine

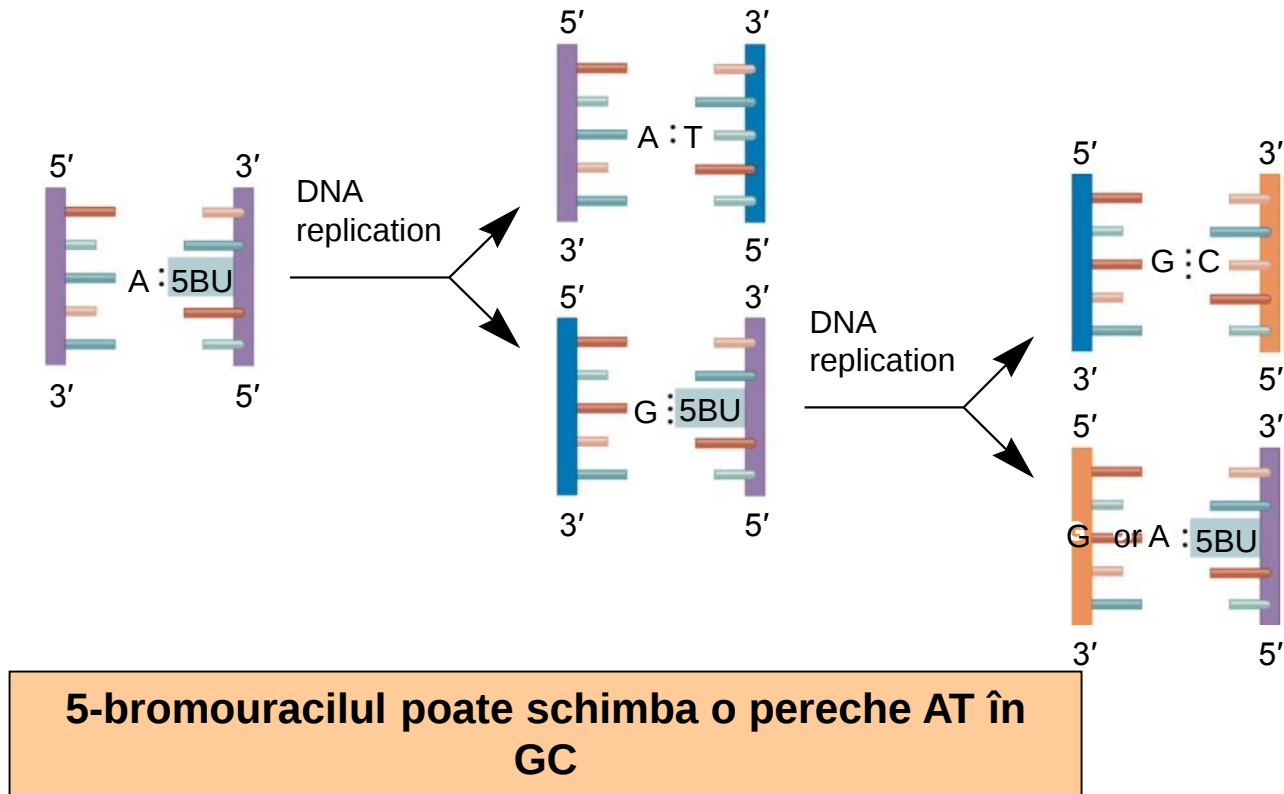
Cytosine

■ Modificatorii bazelor schimbă structura nucleotidelor

■ De exemplu, **acidul nitros**, înlocuiește grupările amino cu grupări ceto ($-\text{NH}_2$ cu $=\text{O}$). Această reacție conduce la schimbarea citozinei cu uracil și adeninei cu hipoxantină, care nu se mai împerechează corect în timpul replicării.

Mutații induse - Substanțe chimice

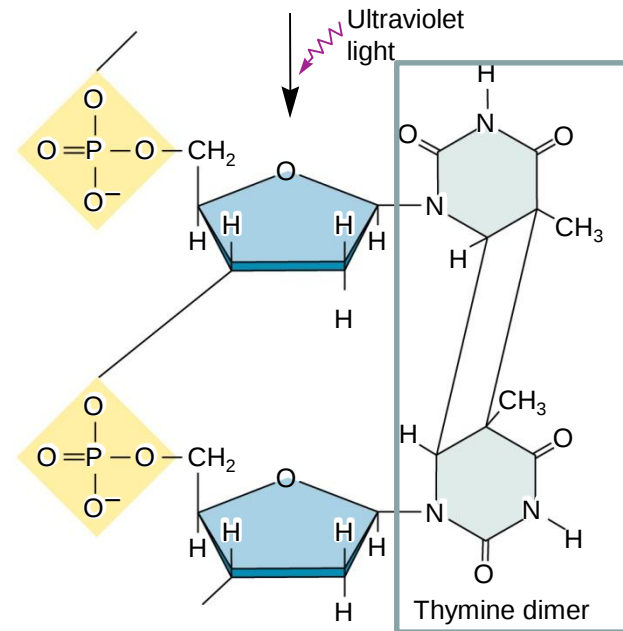
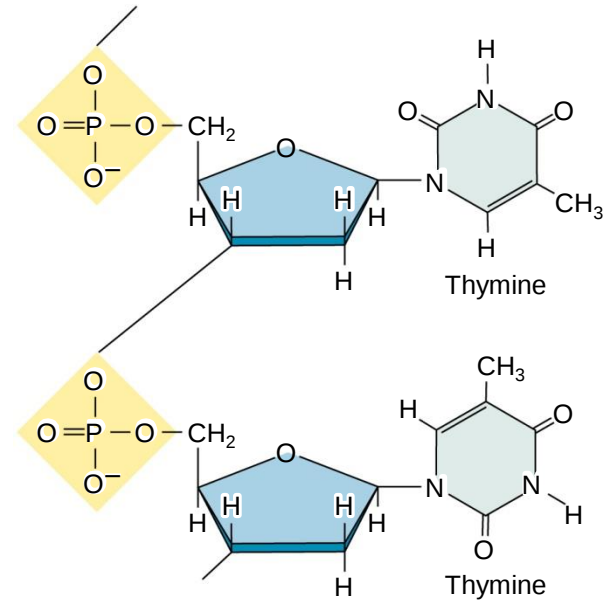
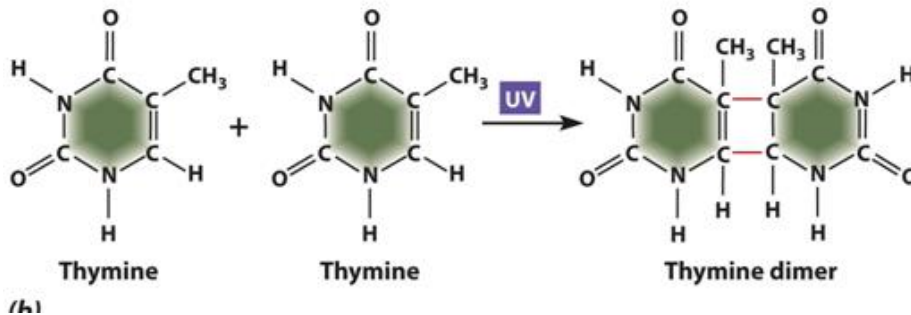
- **Analogii bazelor sunt încorporați în catenele nou formate în timpul replicării.** De exemplu, 5-bromouracilul este un analog al timinei, putând fi încorporat în locul timinei.



Mutații induse - Factori fizici

Radiațiile nonionizante

- Includ **radiațiile ultraviolete**
- Determină formarea de legături între timine adiacente formând **dimeri pirimidinici**, care determină mutații când catena ADN este replicată.



Clasificarea mutațiilor după consecințele fenotipice

➤ neutre –ADNnc –polimorfisme ADN- 1/1000 pb

Mutațiile produse în regiunile necodante ale ADN-ului nu au un efect fenotipic, fiind mutații neutre. Ele generează variantele alelice ce alcătuiesc polimorfismul ADN-ului.

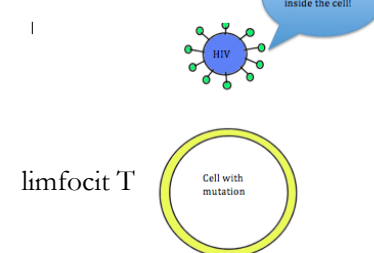
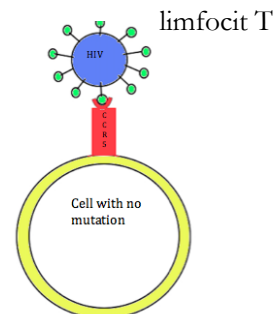
Polymorphism



➤ benefice - ex. CCR5-Δ32 (3p21)

Mutația CCR5-Δ32 în stare homozigotă conferă rezistență la infecția cu HIV

CCR5																			
F	P	Y	S	Q	Y	Q	F	W	K	N	F	Q	T	L	K	I	V		
TTT	CCA	TAC	AGT	CAG	TAT	CAA	TTC	TGG	AAG	AAT	TTC	CAG	ACA	TTA	AAG	ATA	GTC		
TTT	CCA	TAC	ATT	AAA	GAT	AGT	CAT	CTT	GGG	stop									
F	P	Y	I	K	D	S	H	L	G										
CCR5Δ32																			



➤ patogene – dăunatoare

Mutațiile patogene produc modificări fenotipice → boli genetice

HBB Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):

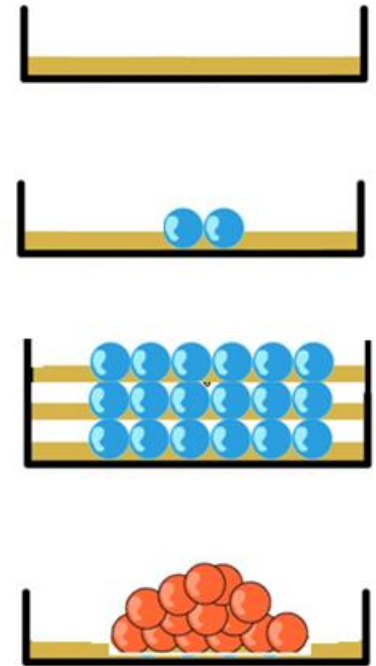
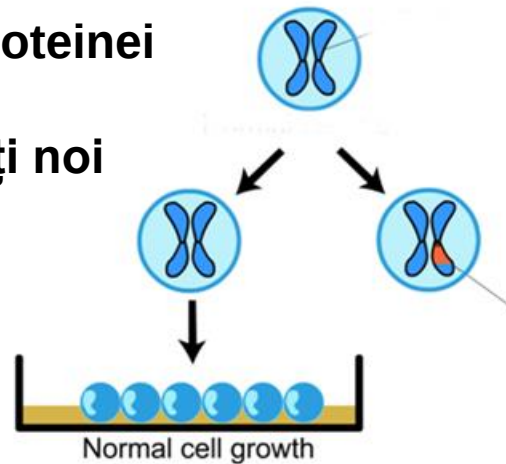
Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

Clasificarea mutațiilor patogene în funcție de efectul asupra funcției proteinei:

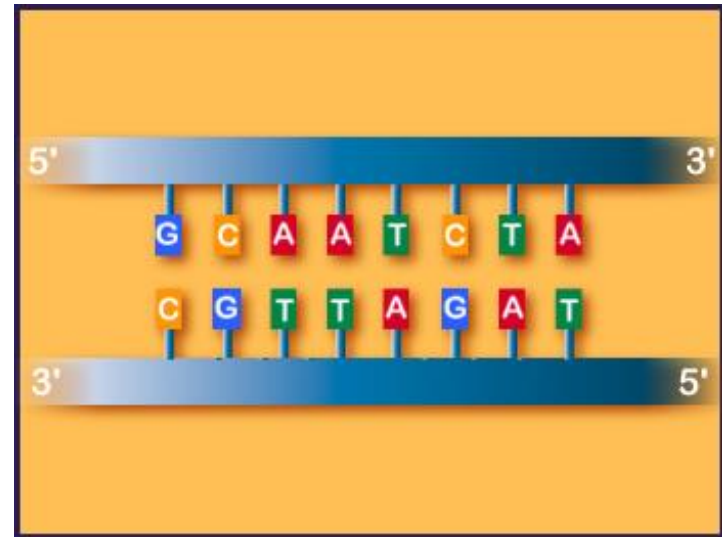
- **Amorfe** = pierderea funcției proteinei
- **Hipomorfe** = reducerea funcției proteinei
- **Hipermorfe** = creșterea funcției proteinei
- **Neomorfe** = achiziția de proprietăți noi



- **Expresie inadecvata** – heterocronica (timp)
 - ectopica (loc)

MUTAȚII GENICE

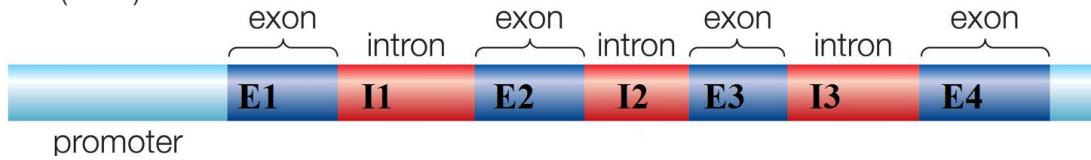
■ Hugo de Vries, 1901



Mutațiile genice constau în modificări ale structurii genelor. De regulă, aceste modificări sunt **fixe și ereditare**, deși există și mutații instabile în care secvența de nucleotide este modificată în succesiunea generațiilor denumite *mutații dinamice*.

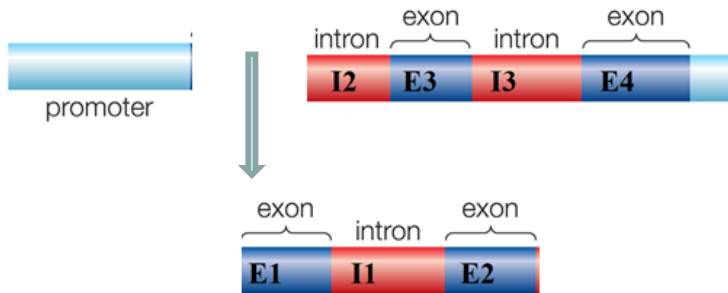
Macroleziuni genice (peste 100 nucleotide)

gene (DNA)



Normal

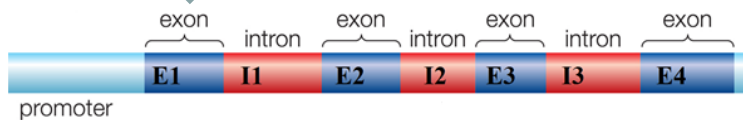
gene (DNA)



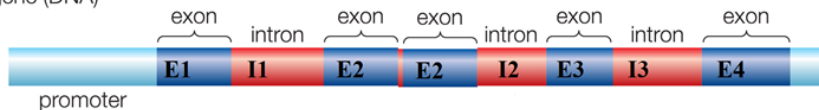
Deleție genică (E1+I1+E2)



Deleția întregii gene



gene (DNA)



Duplicație exon2

Mutații genice – microleziuni genice

- mutații punctiforme (este afectat un nucleotid sau câteva)

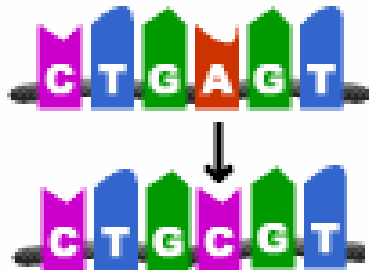
În funcție de modificarea produsă mutațiile punctiforme sunt de 3 tipuri:

➤ **Substituții**

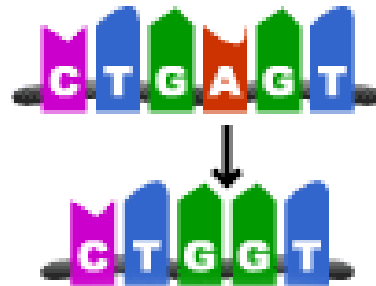
➤ **Deleții**

➤ **Insertii**

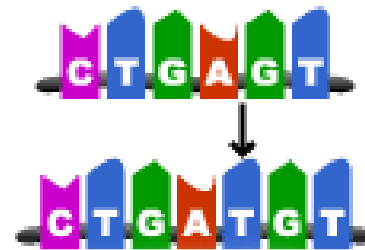
Substitutie



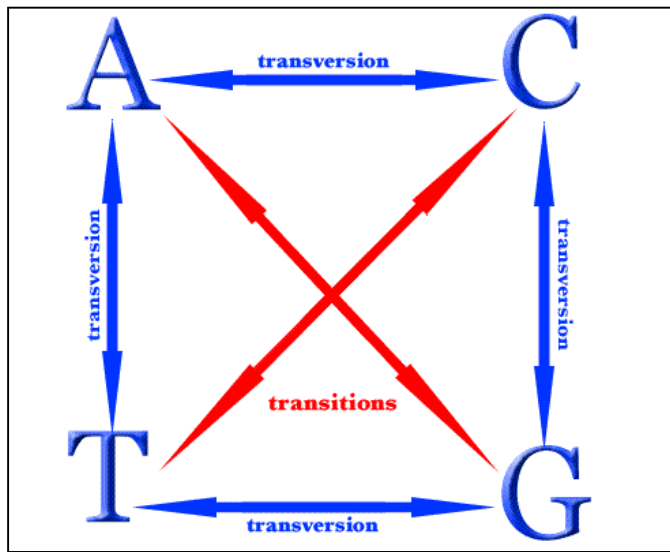
Deletie



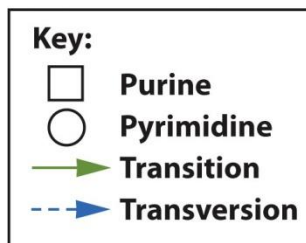
Insertie



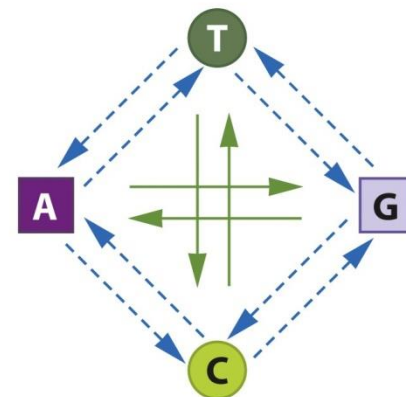
Substituția



Twelve different base substitutions can occur in DNA.



© 2012 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



Substituția reprezintă înlocuirea unui nucleotid cu alt nucleotid în secvența ADN. Este cea mai frecventă mutație asociată bolilor genetice.

Pot fi de tipul *tranzițiilor* (o bază purinică A sau G substituie tot o bază purinică sau o bază pirimidinică C sau T este substituită de o bază pirimidinică) sau de tipul *transversiilor* (o bază purinică substituie o bază pirimidinică și invers).

		Second Letter				
		T	C	A	G	
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cys TGC } TGA } Stop TGG } Trp	T C A G
	C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }	T C A G
	A	ATT } Ile ATC } ATA } Met ATG }	ACT } ACC } Thr ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	T C A G
	G	GTT } Val GTC } GTA } GTG }	GCT } GCC } Ala GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } GGC } Gly GGA } GGG }	T C A G

Exemple de boli cauzate de substituții

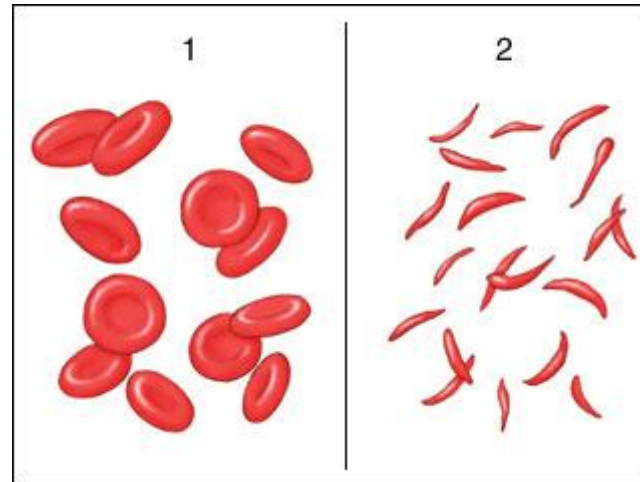
Substituția în gena hemoglobinei HBB ce codifica lantul beta cauzează Siclemia

HBB Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	3			6			9



Substituția în gena HFE cauzează Hemocromatoza ereditara

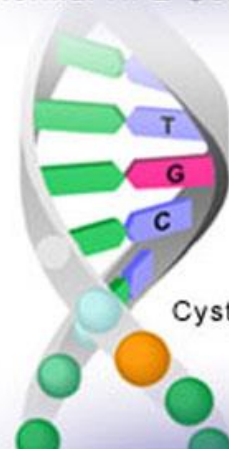
Wild Type HFE Sequence

Nucleotide	AGA	TAT	ACG	TGC	CAG	GTG	GAG
Amino Acid	Arg	Tyr	Thr	Cys	Gln	Val	Glu
	279			282			285

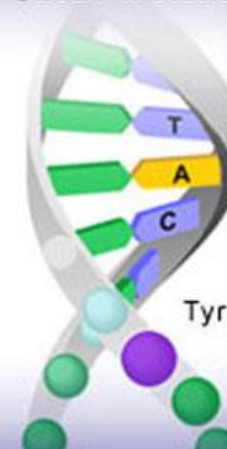
HFE Sequence with C282Y Mutation

Nucleotide	AGA	TAT	ACG	TAC	CAG	GTG	GAG
Amino Acid	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Gln	Val	Glu
	279			282			285

Normal HFE Gene

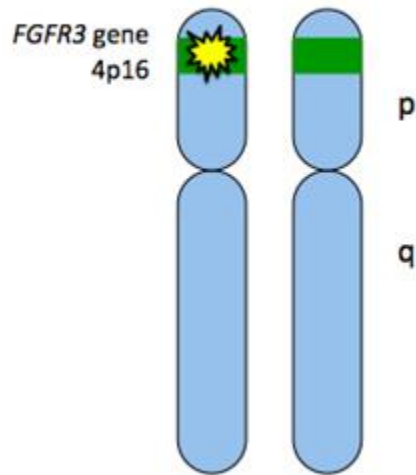


C282Y Mutation

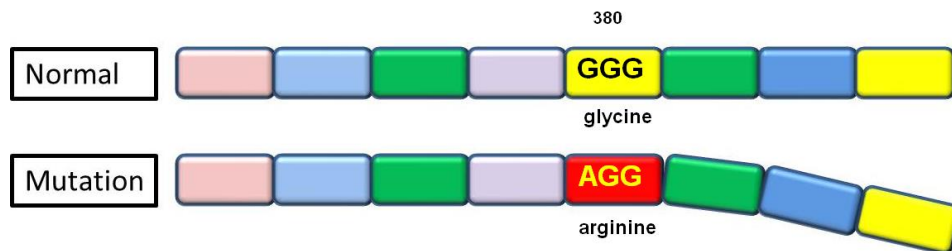


Acondroplazia

Achondroplasia



FGFR3

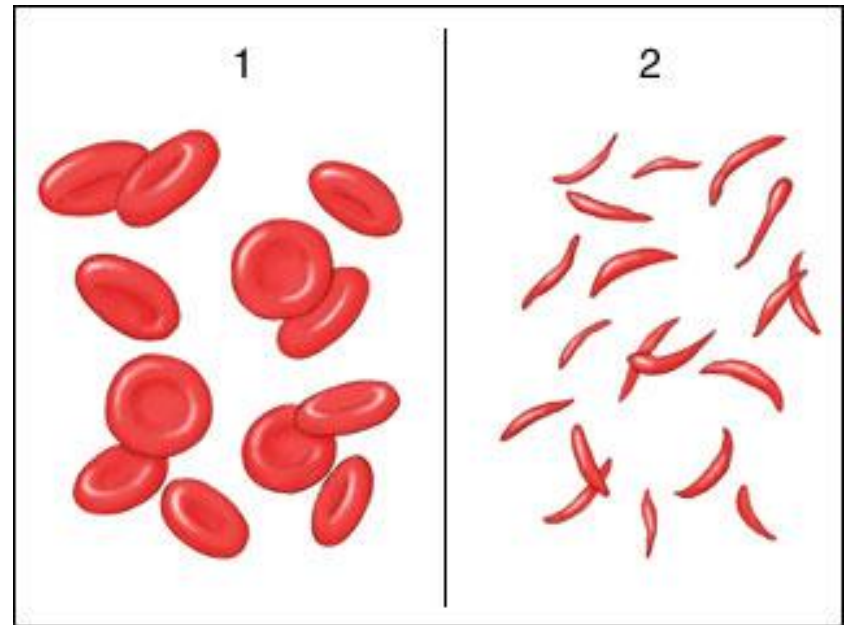


© Morrys C. Kaisermann M.D.



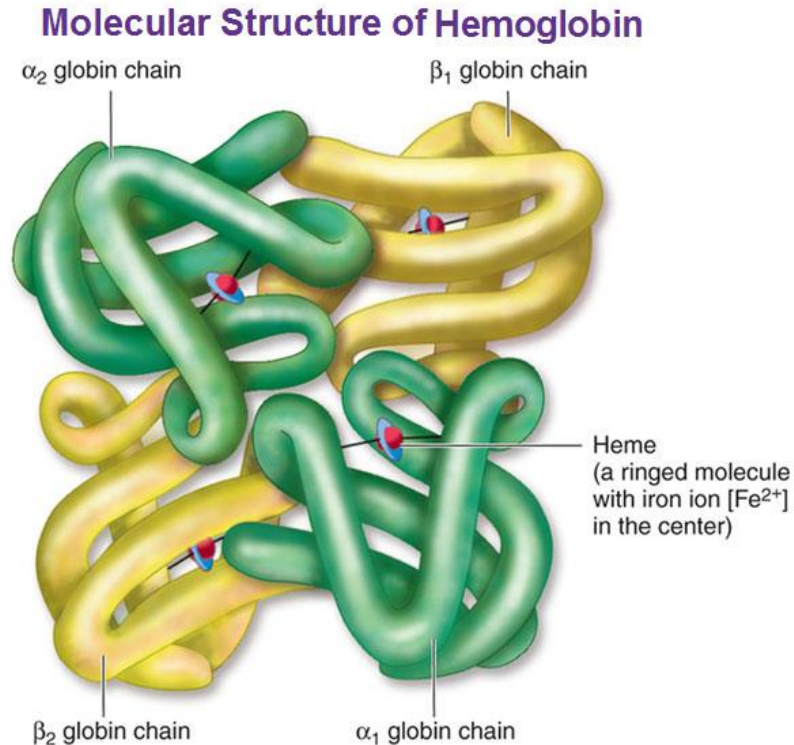
Siclemia

- afecțiune autozomal recesivă
- hematiile au formă anormală de seceră (semilună)
- determină apariția unei anemii hemolitice severe
- cauzată de o mutație în gena HBB ce determină substituția acidului glutamic cu valina în lanțul de beta globina



Structura hemoglobinei = 2 lanțuri alpha + 2 lanțuri beta

- Lanțul beta – codificat de gena HBB – cromozomul 11 (146 AA)
- Lanțul alpha – codificat de gena HBA – cromozomul 16 (141 AA)



Siclemia

- forma anormală a hematiilor se datorează prezenței unei hemoglobine anormale HbS, cauzată de o substituție în gena HBB, ce codifică beta globina, în care codonul GAG (al șaselea codon) este modificat la GTG. GAG codifică pentru acidul glutamic, un aminoacid hidrofilic, iar GUG (GTG) codifică pentru valină un aminoacid hidrofobic.
- Acest aminoacid prezent la suprafața moleculei de globină, în condiții de scădere a concentrației de oxigen, cauzează agregarea moleculelor de HbS.



GAG -hidrofilic
GUG - hidrofobic

HBB Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):

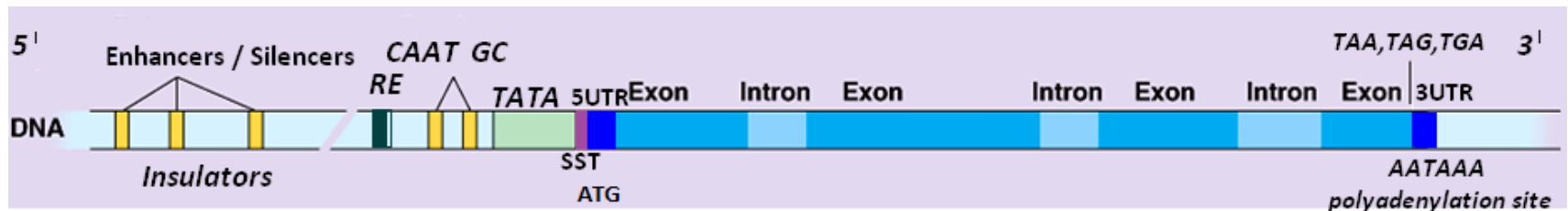
Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):

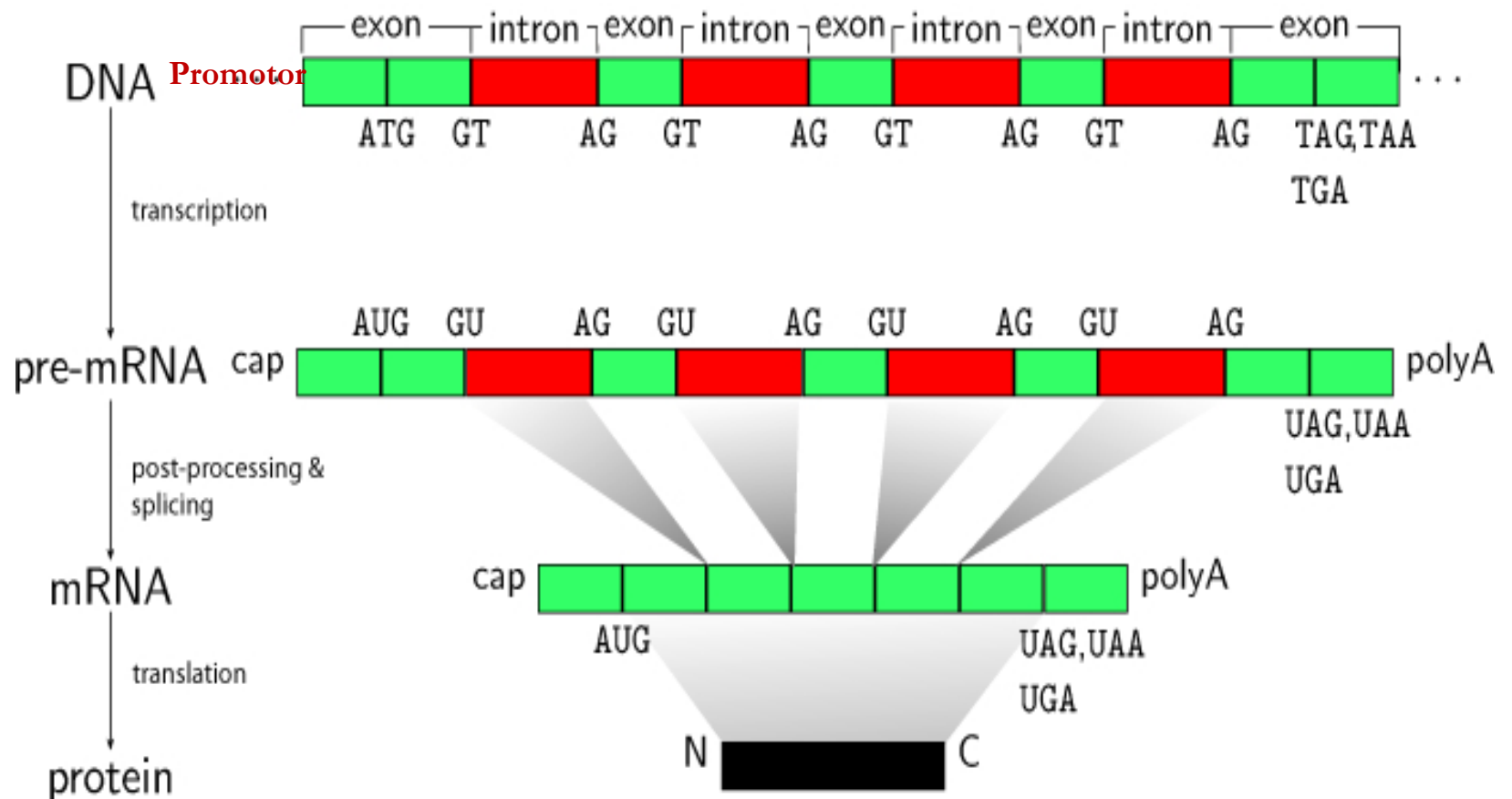
Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

Substituțiile pot apărea în orice regiune a genei:

- **exoni**
- **introni**
- **elemente de reglare (promotor, intensificatori, inhibitori)**



Struttura genei



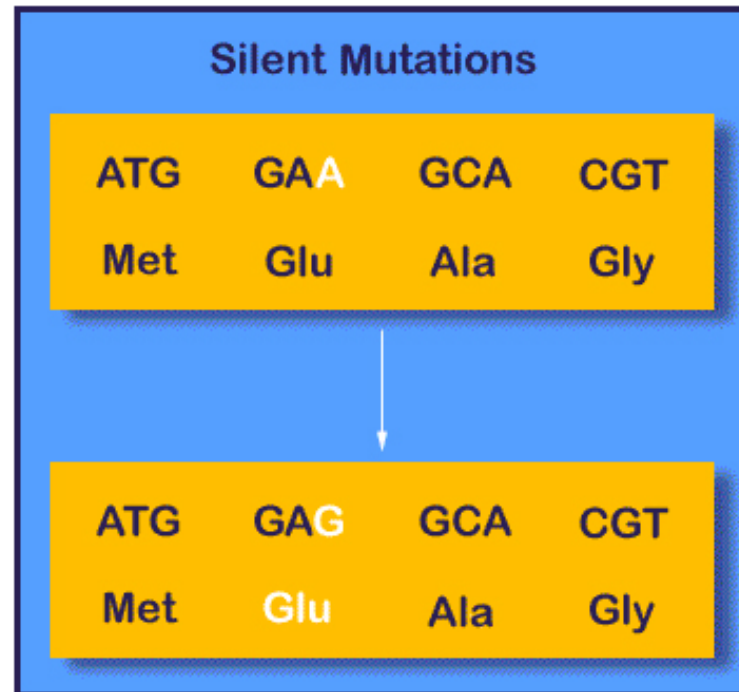
Substituțiile în exoni

Substituțiile (mutațiile) de la nivelul exonilor în funcție de efectul asupra informației genetice pot : silențioase, cu sens gresit, nonsens sau sens.

MUTAȚIE SILENȚIOASĂ SAU SINONIMĂ

= substituția într-un codon sens determină apariția unui alt codon sens (sinonim) ce semnifică același aminoacid (codul genetic fiind degenerat, mai mulți codoni pot produce același aminoacid).

- aceste mutații afectează secvența nucleotidelor din ADN, dar nu și pe cea a aminoacizilor din proteină, prin urmare **nu au niciun efect asupra fenotipului și nu produc boli.**

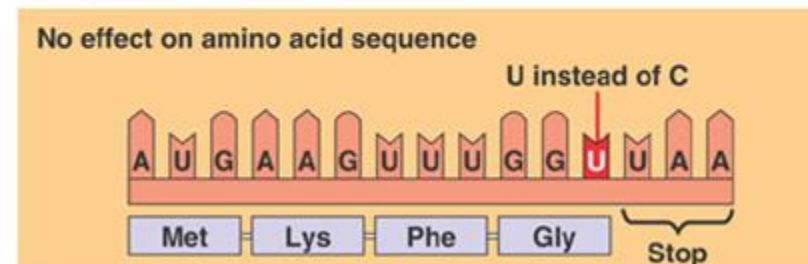
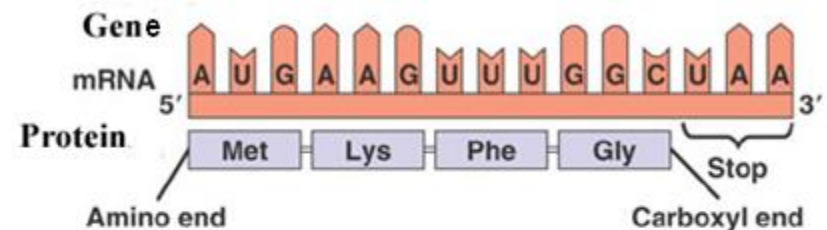
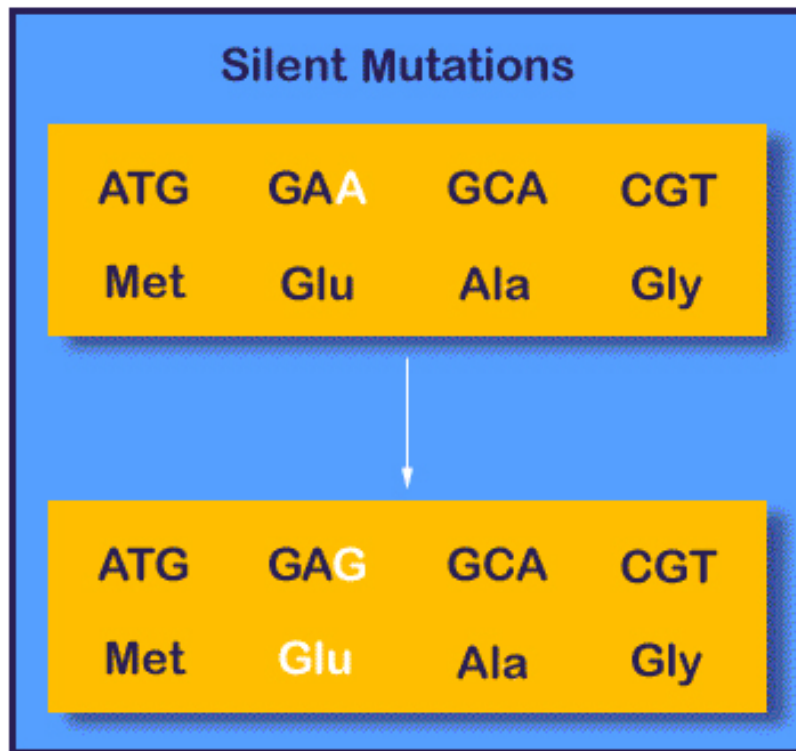


Codul genetic

		Second nucleotide base					
		U	C	A	G		
First nucleotide base (5' position)	U	UUU } Phenylalanine (Phe)	UCU } Serine (Ser)	UAU } Tyrosine (Tyr)	UGU } Cysteine (Cys)	U C A G	Third nucleotide base (3' position)
		UUC }	UCC }	UAC }	UGC }		
		UUA } Leucine (Leu)	UCA }	UAA STOP	UGA STOP Selenocysteine (SeCys)		
		UUG }	UCG }	UAG STOP*	UGG Tryptophan (Trp)		
	C	CUU } Leucine (Leu)	CCU } Proline (Pro)	CAU } Histidine (His)	CGU } Arginine (Arg)	U C A G	
		CUC }	CCC }	CAC }	CGC }		
		CUA }	CCA }	CAA } Glutamine (Gln)	CGA }		
		CUG }	CCG }	CAG }	CGG }		
	A	AUU } Isoleucine (Ile)	ACU } Threonine (Thr)	AAU } Asparagine (Asn)	AGU } Serine (Ser)	U C A G	
		AUC }	ACC }	AAC }	AGC }		
		AUA }	ACA }	AAA } Lysine (Lys)	AGA } Arginine (Agn)		
		AUG START Methionine (Met); (fMet in prokaryotes)	ACG }	AAG }	AGG }		
	G	GUU } Valine (Val)	GCU } Alanine (Ala)	GAU } Aspartic acid (Asp)	GGU } Glycine (Gly)	U C A G	
		GUC }	GCC }	GAC }	GGC }		
		GUA }	GCA }	GAA } Glutamic acid (Glu)	GGA }		
		GUG }	GCG }	GAG }	GGG }		

*also codes for a 22nd amino acid, pyrrolysine, in some prokaryotes.

Mutația silențioasă – nu are efecte fenotipice



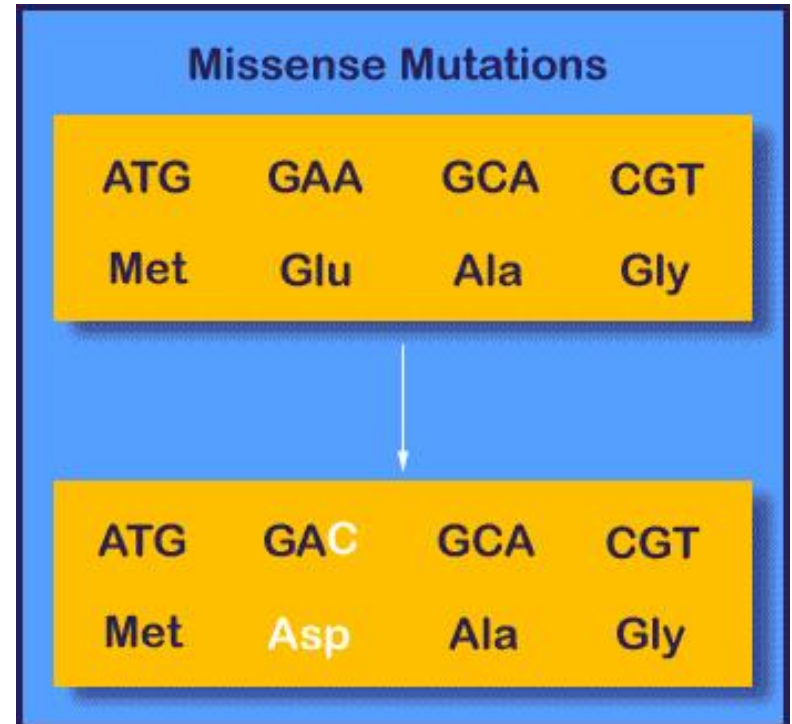
Aceste mutații afectează secvența nucleotidelor din ADN, dar nu și pe cea a aminoacizilor din proteină, prin urmare nu au niciun efect asupra fenotipului și nu produc boli.

GGU	Glycine
GGC	Glycine
GGA	Glycine
GGG	Glycine

MUTAȚIE CU SENS GREȘIT (MISSENSE)

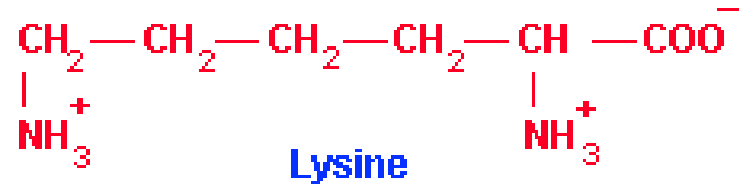
= substituția unui nucleotid într-un codon sens determină apariția unui alt codon sens ce codifică un aminoacid diferit și astfel, cauzează schimbarea unui aminoacid cu un alt aminoacid în lanțul polipeptidic codificat.

- mutațiile cu sens greșit au efecte variate în funcție de situsul afectat și pot cauza boli genetice.

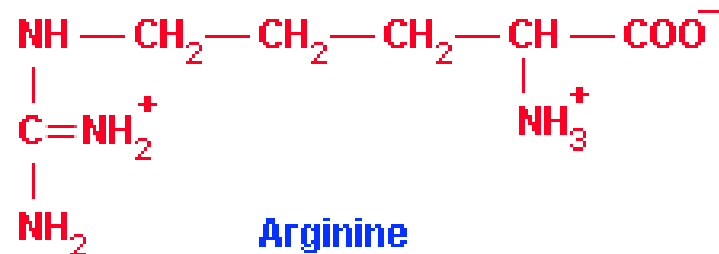


Mutații cu sens greșit

- Conservative



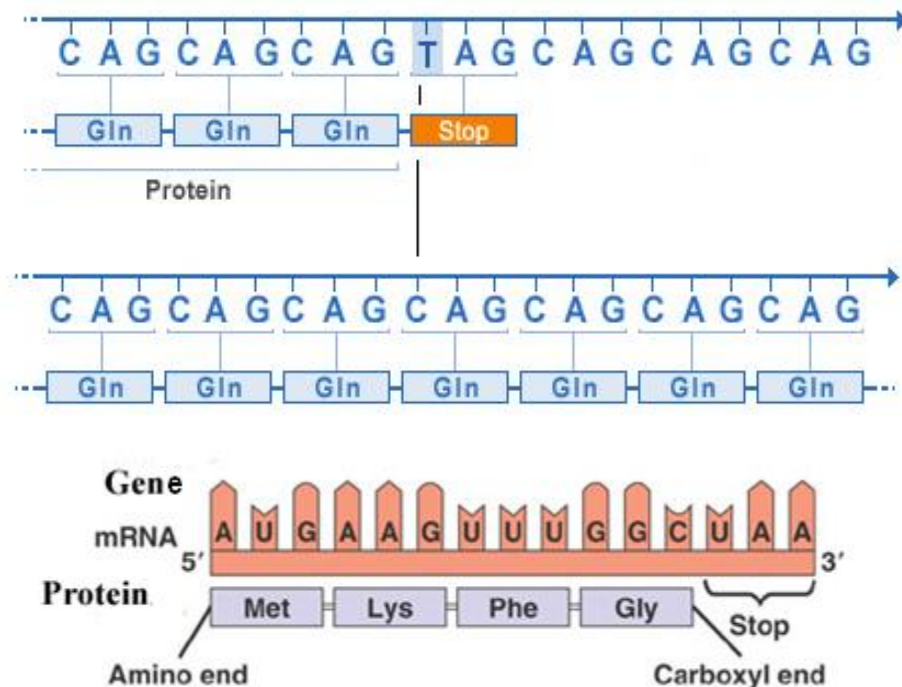
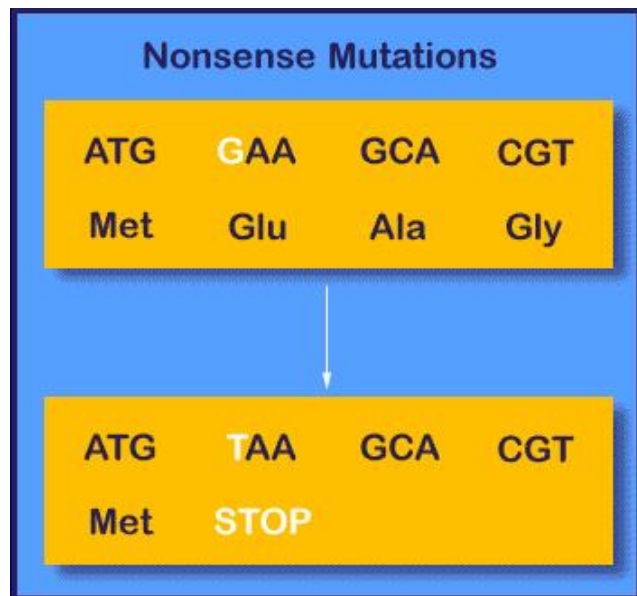
- Neconservative



Mutațiile cu sens greșit (missens) se împart în două grupe:

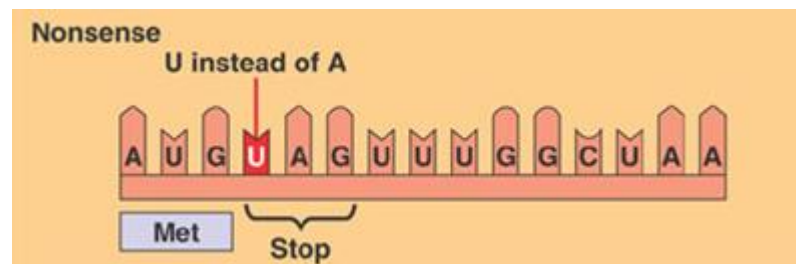
- **substituții conservative**, când este înlocuit un aminoacid cu altul ce este chimic și funcțional similar (de exemplu, lizina și arginina sunt aminoacizi bazici); adesea, efectul acestei substituții asupra funcției proteinei este minim (ambii aminoacizi având funcții similare);
- **substituții neconservative**, când este înlocuit un aminoacid cu altul care este chimic și funcțional diferit; **aceste mutații sunt frecvente (50%) în patologia genetică la om, pot cauza boli genetice.**

MUTAȚIE NONSENS



= substituția unui nucleotid într-un codon sens conduce la apariția unui codon stop (UAA, UAG, UGA) prematur.

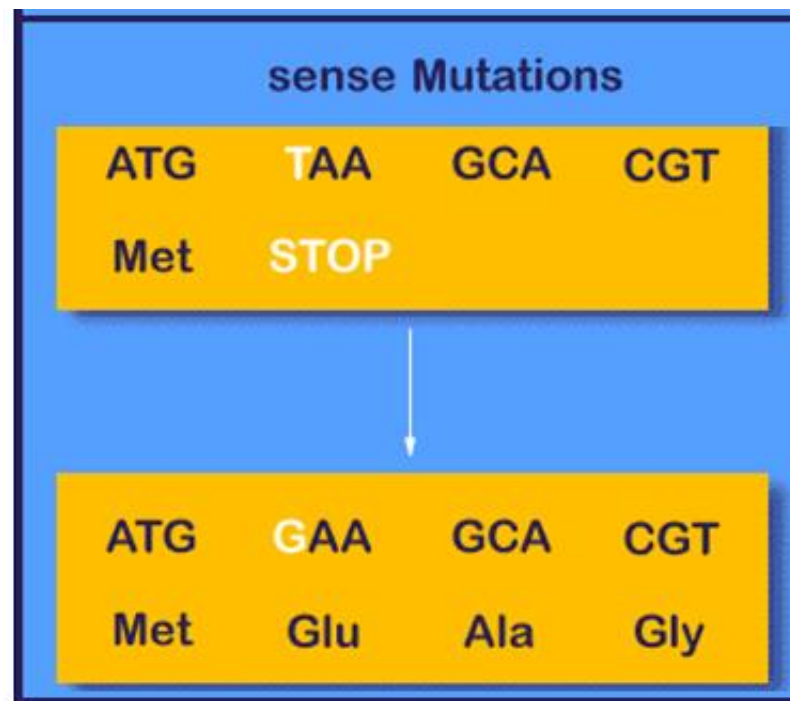
Mutațiile au ca efect eliberarea prematură a lanțului polipeptidic și astfel o lanț polipeptidic mai scurt (proteină trunchiată) **ce poate determina afecțiuni genetice** (proteina este frecvent nefuncțională).



MUTAȚIE SENS

= sunt opusul mutațiilor nonsense, în care un codon stop este convertit într-un codon sens ce codifică un aminoacid.

Prin urmare, procesul de translație se oprește la următorul codon stop, producându-se o proteină mai lungă, alcătuită din mai mulți aminoacizi, cu funcție alterată **ce pot determina boli genetice.**

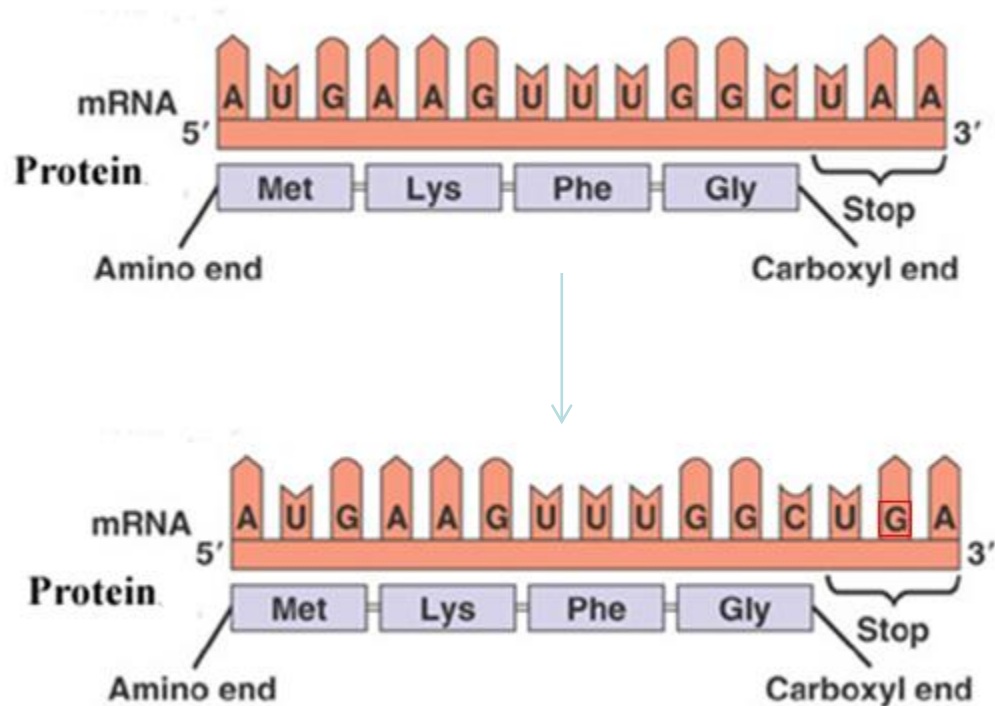


Substituția într-un codon nonsens poate determina apariția unui alt codon nonsens (stop) – fără consecințe fenotipice = mutație silențioasă

UAA Stop

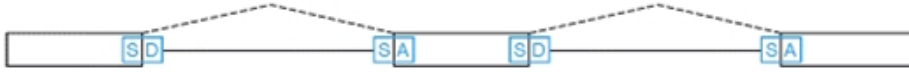
UAG Stop

UGA Stop



Substituțiile în introni

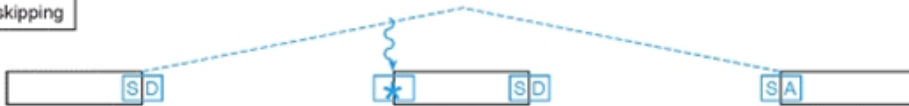
Normal splicing



Intron retention



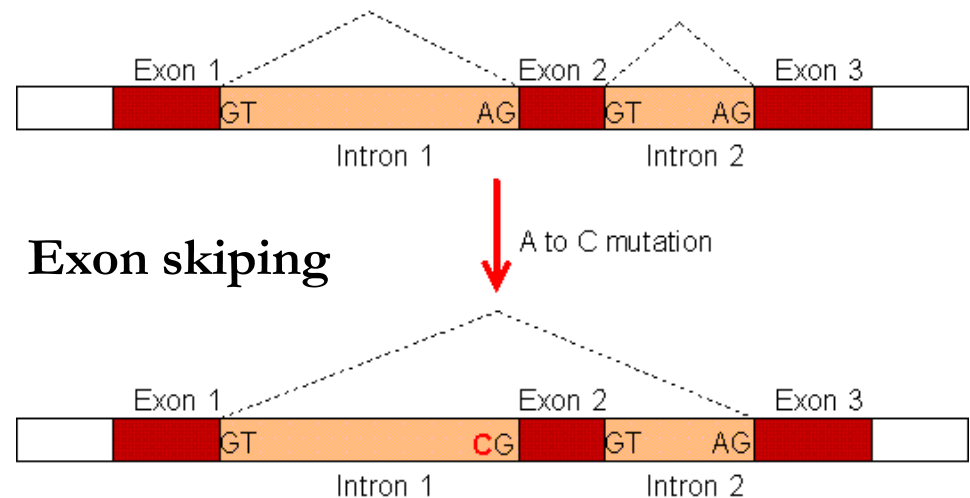
Exon skipping



SD- donor site 5 - GT

SA- acceptor site AG-3

Substituțiile în introni pot modifica situsul donor 5'-GT (donor site) sau situsul acceptor AG-3' (acceptor site), determinând fie integrarea unuia sau mai multor introni în ARNm matur (splice site mutation) sau lipsa unui fragment sau chiar a întregului exon în ARN (exon skipping) – **pot cauza boli genetice.**



Substituțiile în regiunile de reglare (promotor)

- determină creștea sau reducea ratei de transcripție a genei, modificând cantitativ nivelul de proteină.
- pot cauza boli genetice



Regiunea de reglare 5'

ARNm

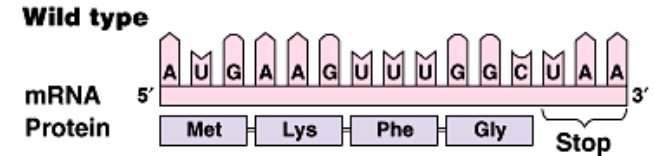
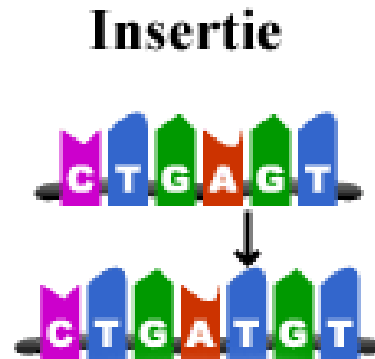
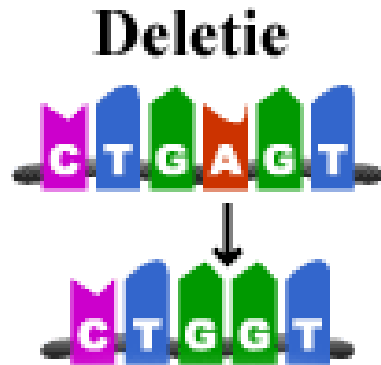
proteina

Deleția si inserția

Delețiile constau în pierderea unuia sau mai multor nucleotide ADN.

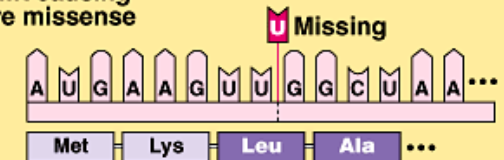
Insertiile constau în adăugari de una sau mai multe nucleotide în ADN.

Aceste mutații sunt cauze frecvente de fenotipuri patologice – boli genetice.

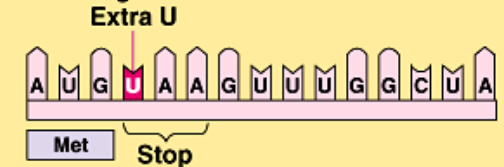


Base-pair insertion or deletion

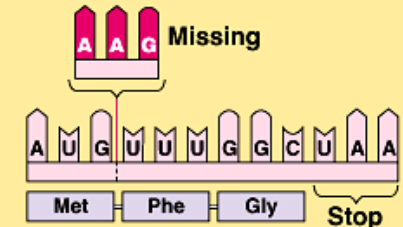
Frameshift causing extensive missense



Frameshift causing immediate nonsense

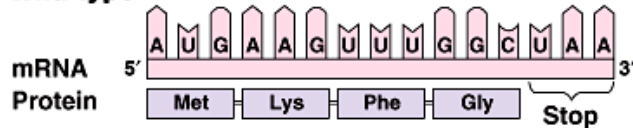


Insertion or deletion of 3 nucleotides: no frameshift; extra or missing amino acid



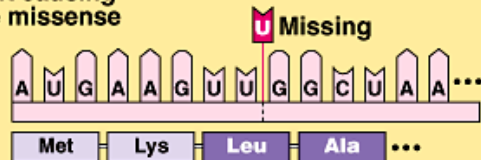
Deleția si inserția

Wild type

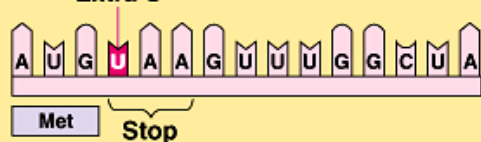


Base-pair insertion or deletion

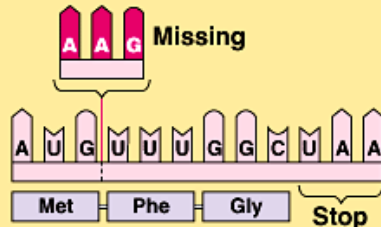
Frameshift causing extensive missense



Frameshift causing immediate nonsense

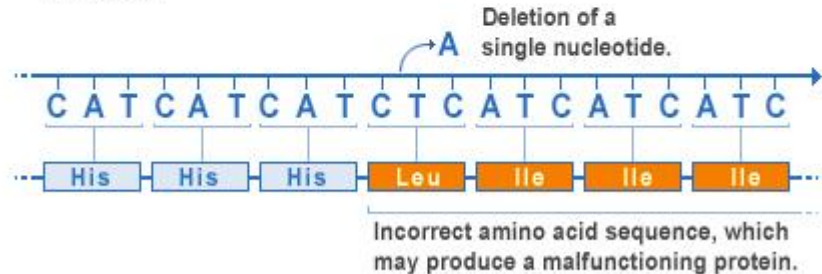
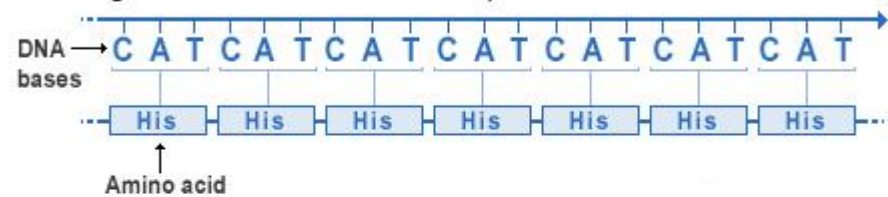


Insertion or deletion of 3 nucleotides: no frameshift; extra or missing amino acid



Deletion mutation

Original DNA code for an amino acid sequence.



U.S. National Library of Medicine

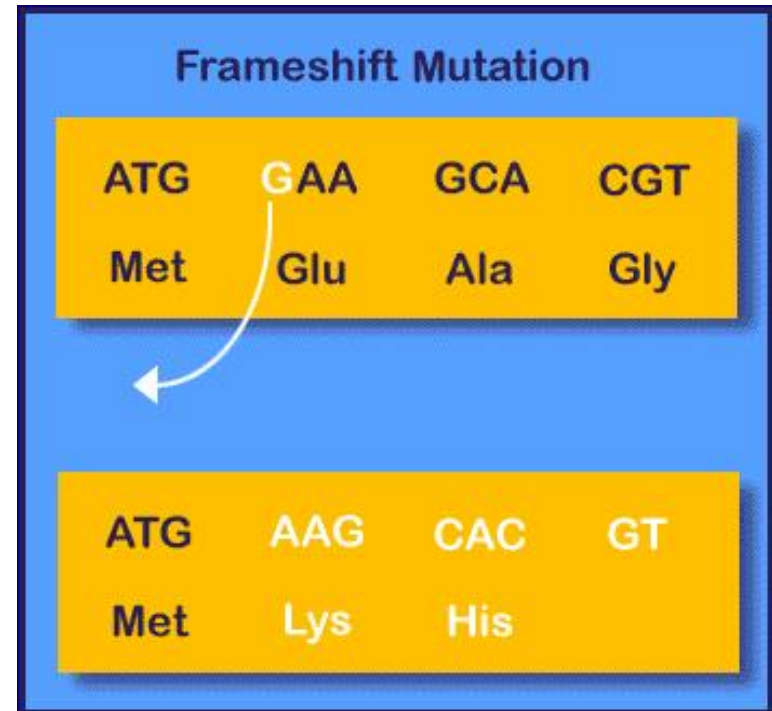
MUTAȚIE CU DEFAZAREA CADRULUI DE CITIRE (FRAMESHIFT)

Translația se derulează codon după codon, în grupuri de 3 nucleotide.

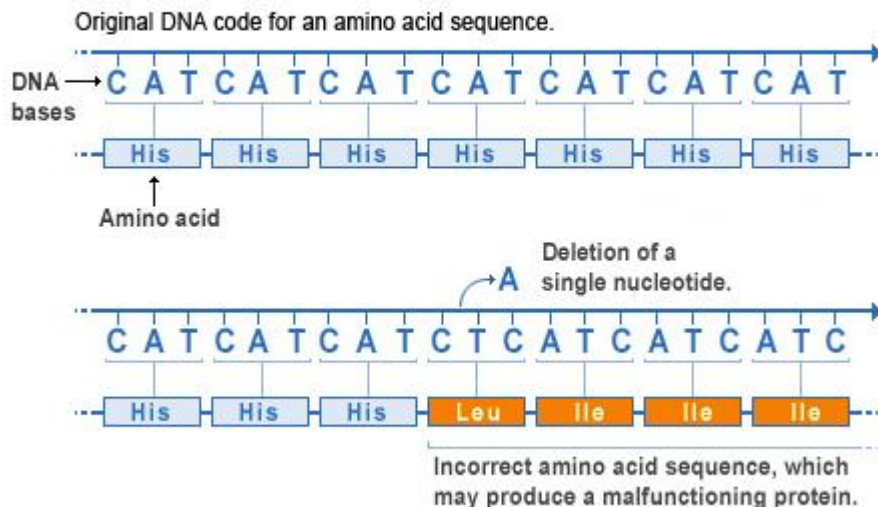
Dacă este adăugat sau înlăturat un nucleotid sau două (**numărul nucleotidelor delete sau inserate nu este un multiplu de trei**), grupările codonilor sunt modificate.

Aceasta este o mutație cu decalarea cadrului de citire "frameshift", în cazul în care cadrul de citire este modificat.

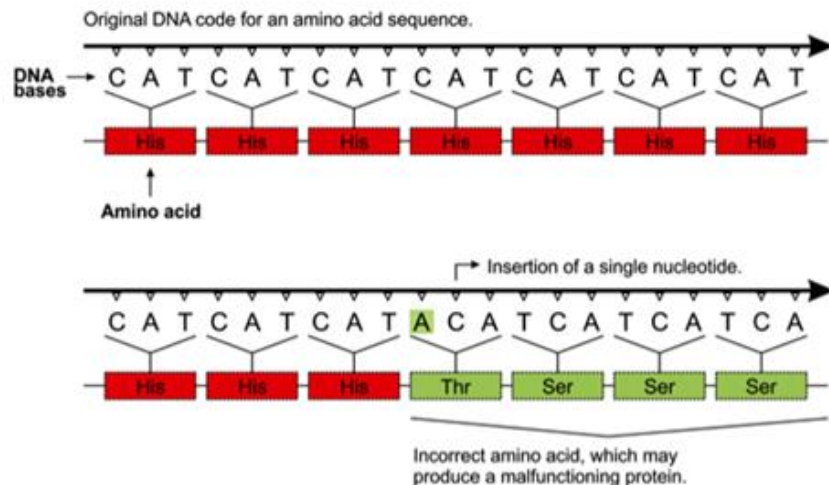
Mutațiile ce produc decalarea cadrului de citire au ca rezultat modificarea tuturor aminoacizilor în aval de la punctul mutației care vor fi diferite de alelele wild type. **Aceste proteine sunt în general nefuncționale → boli genetice.**



Deletion mutation

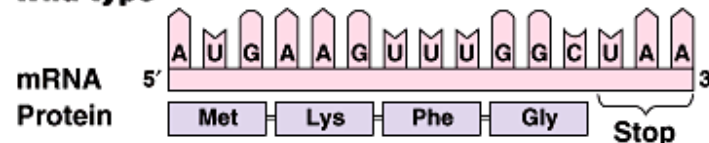


U.S. National Library of Medicine



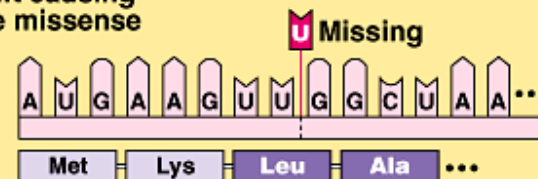
U.S. National Library of Medicine

Wild type

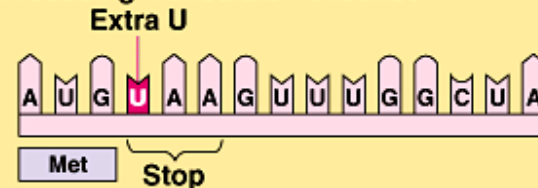


Base-pair insertion or deletion

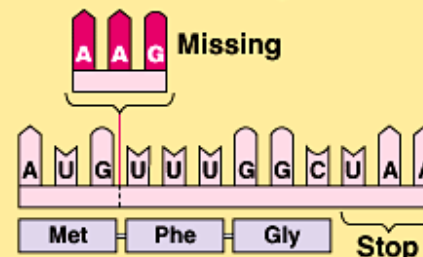
Frameshift causing extensive missense



Frameshift causing immediate nonsense



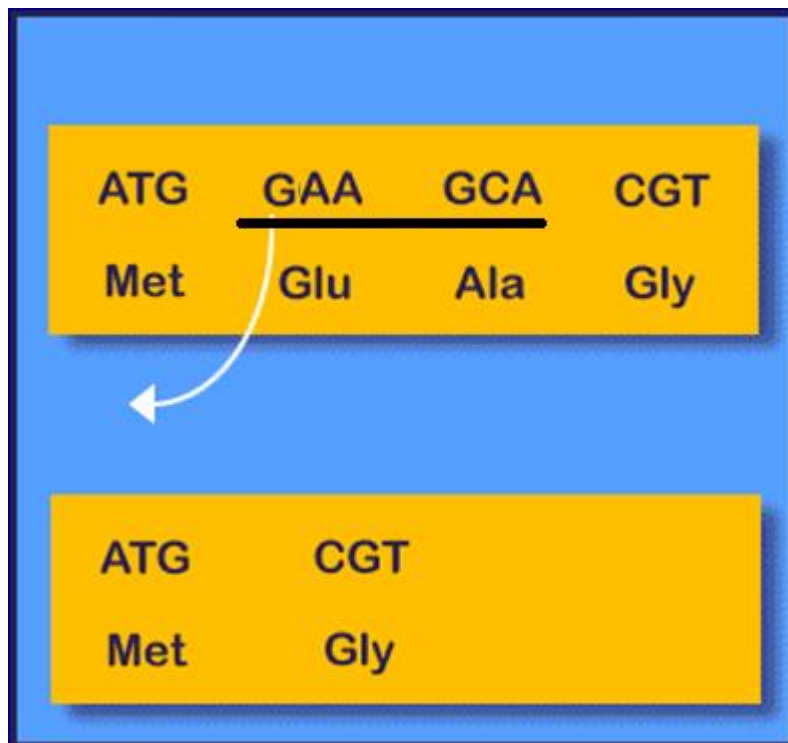
Insertion or deletion of 3 nucleotides: no frameshift; extra or missing amino acid



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Dacă delețiile sau inserțiile sunt un multiplu de trei nucleotide, se produce lipsa sau adăugarea unui/unor aminoacizi în proteină.

Un exemplu interesant este cel al mutației $\Delta F508$ ce produce aproape 70% dintre cazurile de fibroză chistică la europeni; prin deleția a trei perechi de nucleotide din gena CFTR se pierde fenilalanina (F) din poziția 508 a proteinei.



CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	ATC	C	T	T	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe			Gly	Val
	506		508				510

Deleted in $\Delta F508$

$\Delta F508$ CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val
	506			

$\Delta F508$

FIBROZA CHISTICĂ (descrișă la boli autozomal recesive)

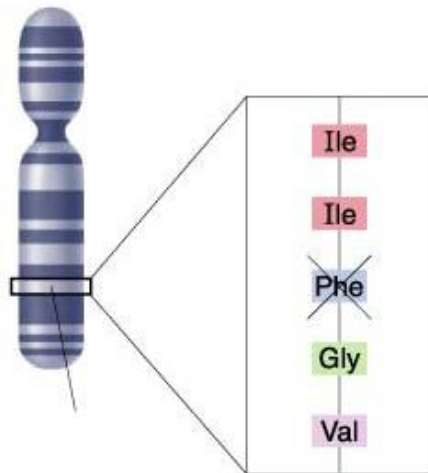
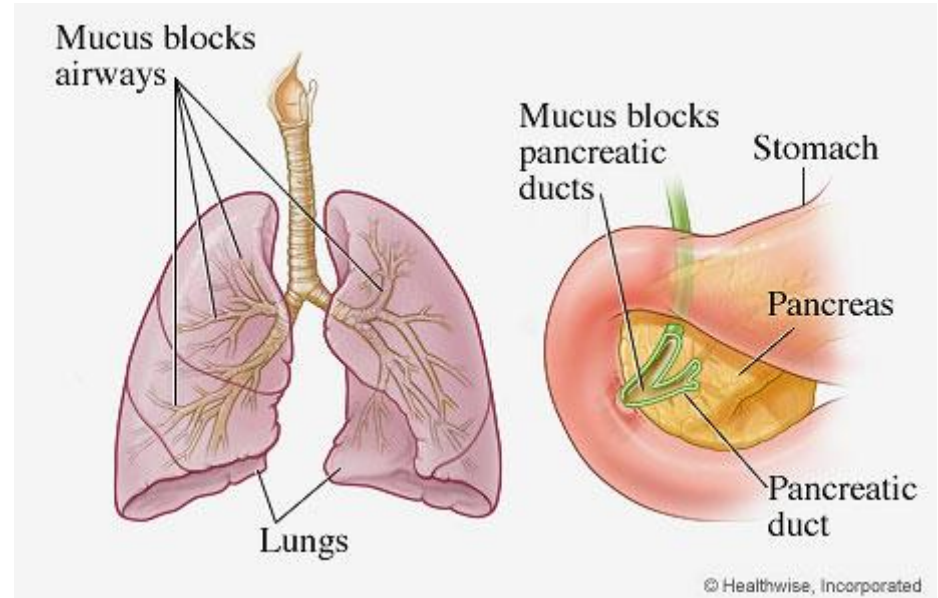
CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	AT	C T T	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe	Gly	Val
	506		508		510

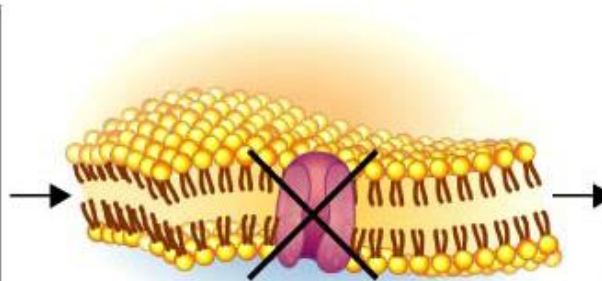
Deleted in $\Delta F508$

$\Delta F508$ CFTR Sequence:

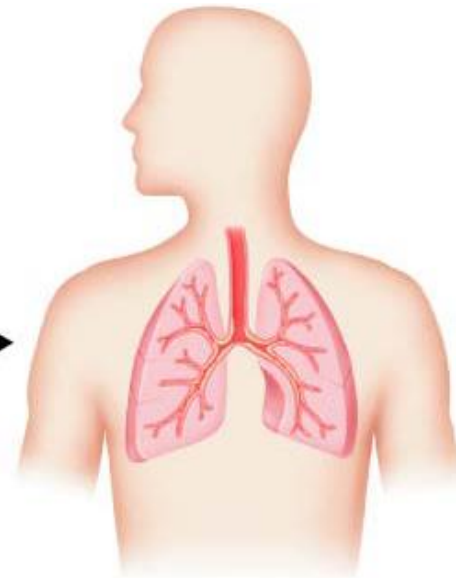
Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val
	506			



A

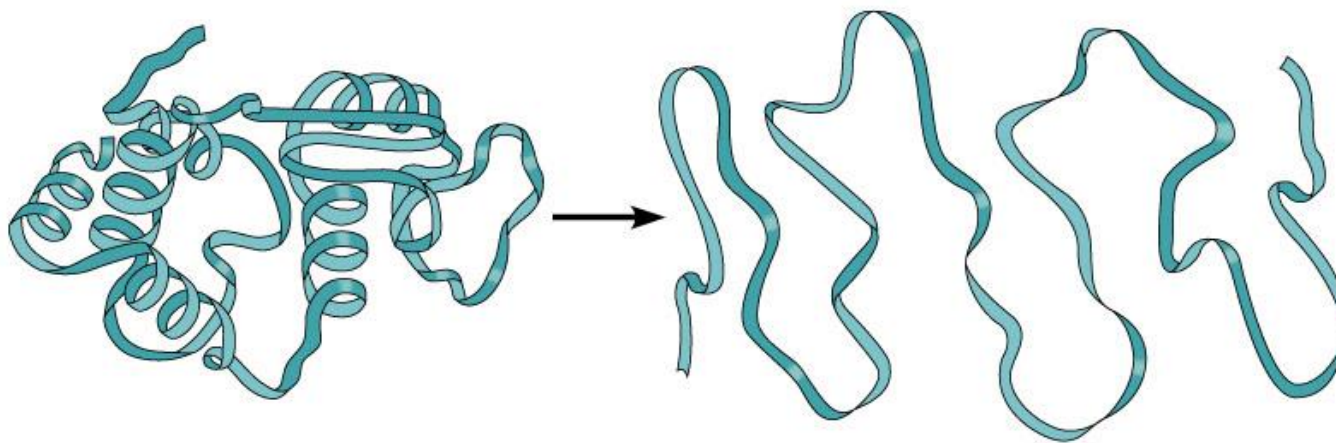


B



C

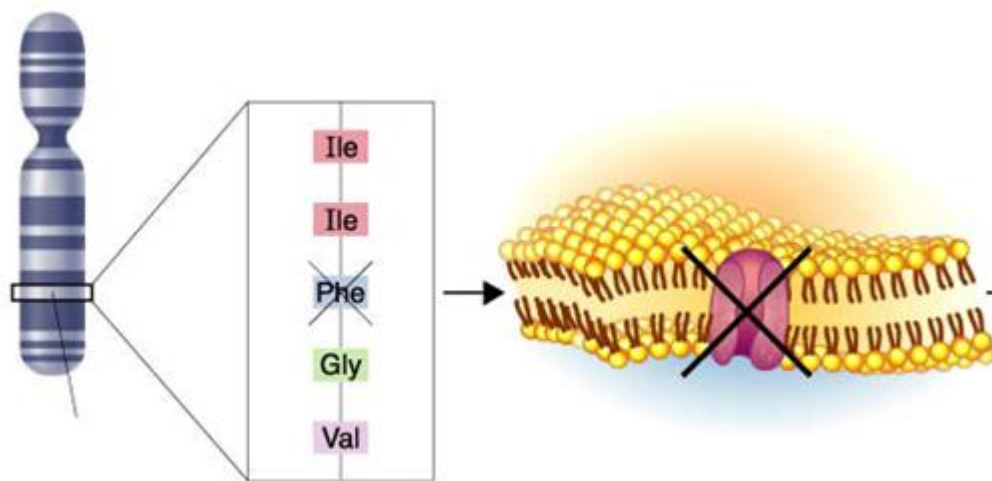
GENA ȘI PROTEINA CFTR - FIBROZA CHISTICA



Active (functional) protein

Denatured protein

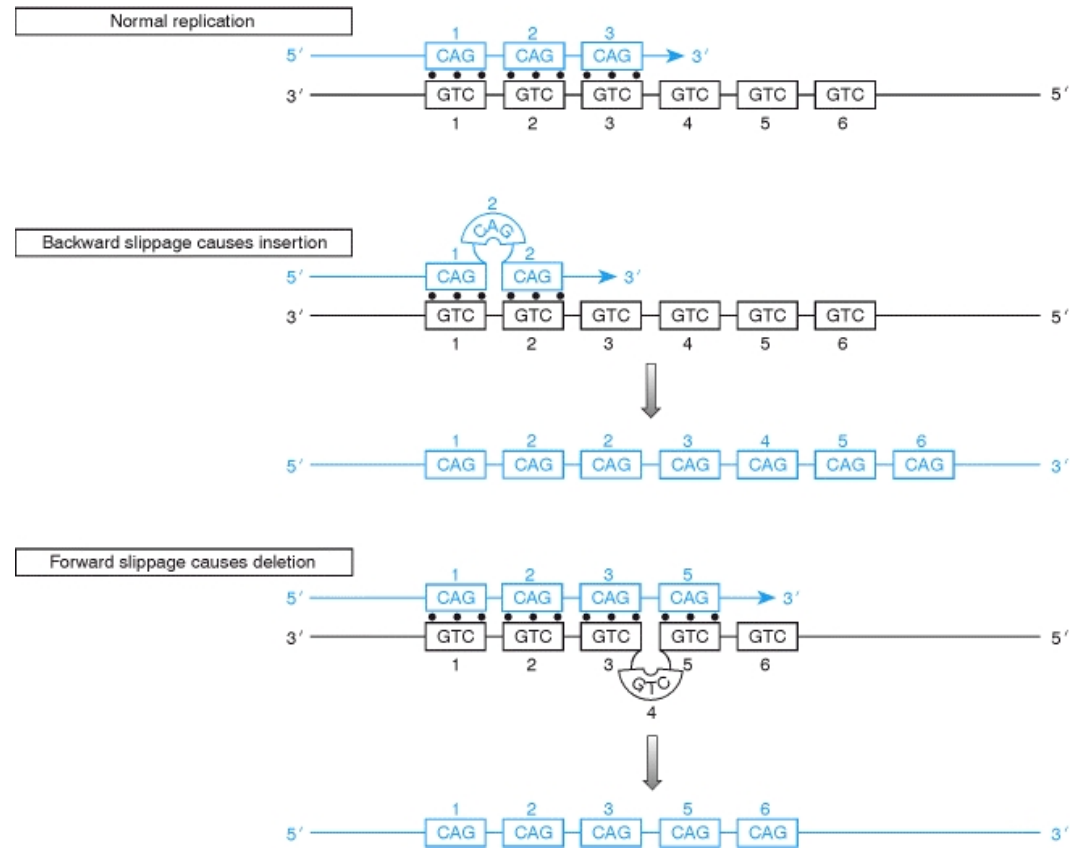
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



MUTAȚII DINAMICE- EXPANSIUNE A REPETIȚIILOR TRINUCLEOTIDICE

- Mecanism de producere - **Derapaj replicativ/ glisare spre înapoi**

Delețiile și inserțiile câtorva nucleotide survin adesea la nivelul unor secvențe scurte, repetate în tandem, printr-un mecanism de glisare sau derapare replicativă (slipped strand mispairing) determinat de împerecherea decalată a acestor secvențe repetate.

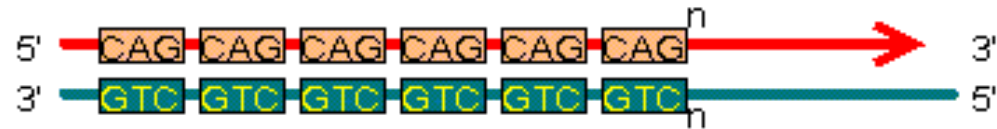


DERAPAJUL REPLICATIV/GLISAREA REPLICATIVĂ

– alinierea decalanta a secventelor trinucleotidice

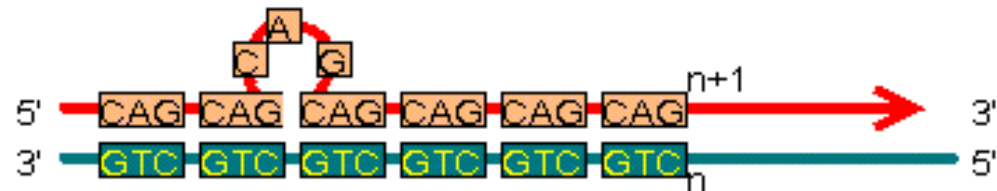
(a)

Normal replication



(b)

Backward slippage



Second replication

Insertion
mutation



Normal



MUTAȚII DINAMICE = EXPANSIUNI ALE UNOR REPETIȚII TRINUCLEOTIDICE

- numărul de repetiții crește progresiv de la o generație la alta
- se transmit modificate în succesiunea generațiilor

CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG

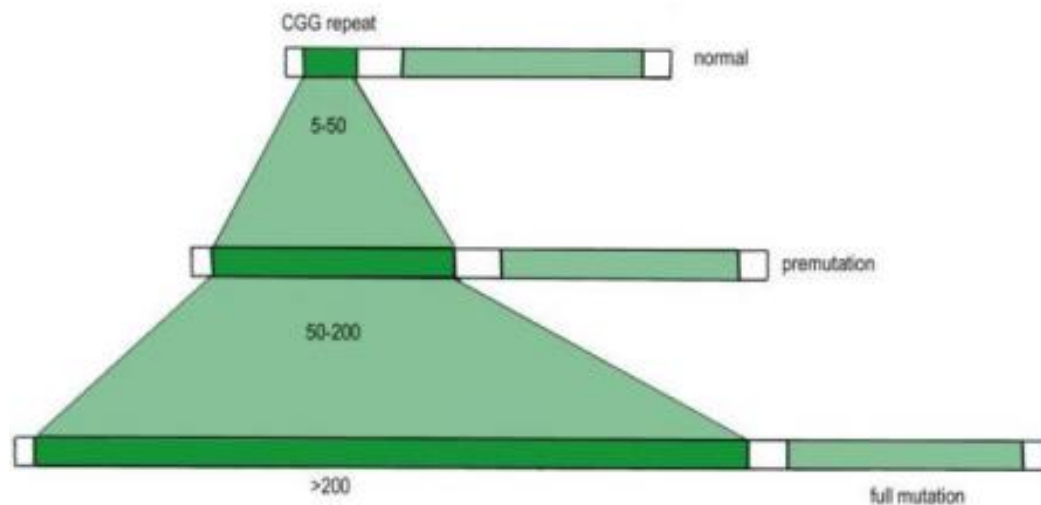
$n = 11$

CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG

$n = 18$

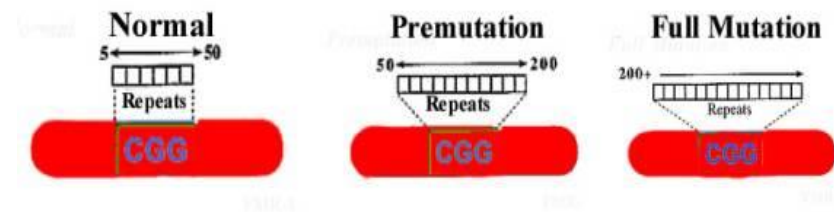
MUTAȚII DINAMICE = EXPANSIUNI ALE UNOR REPETIȚII TRINUCLEOTIDICE

- o creștere moderată=premutatie – fără efecte fenotipice până atinge un anumit prag = mutație completa
- instabilitate germinală și somatică a repetiției
- anticipatie (severitate și vârsta de debut crește cu nr. repetițiilor))
- efect parental (formele grave sunt transmise numai de către unul dintre părinți)
- expansiunea determină pierderea funcției sau câștig de funcție



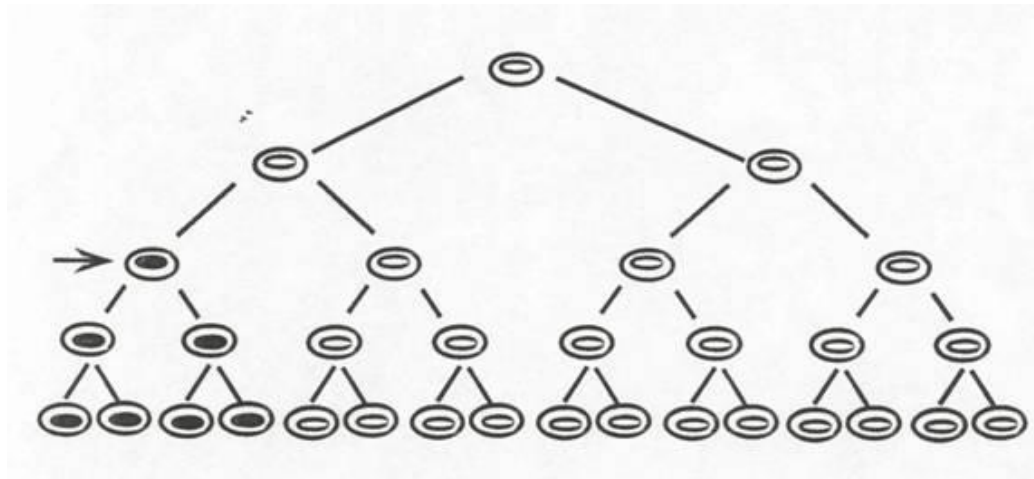
X-chromosome

FMR-1 gene



FRECVENȚA MUTAȚIILOR

- Rata mutațiilor = frecvența de noi mutații per locus/genă per generație = $1:10^{-6}$ - $1:10^{-8}$
- Rata de substituții în genomul haploid per nucleotid per generație = $1,2 \times 10^{-8}$
- Rata mutațiilor este mai mare în ADN-ul mitocondrial decât în ADN-ul nuclear
- Rata mutațiilor genice este mai mare în spermatogeneză (datorită numărului mai mare și continuu de diviziuni) decât în ovogeneză.
- Numărul de mutații genice noi crește cu vârsta tatălui.

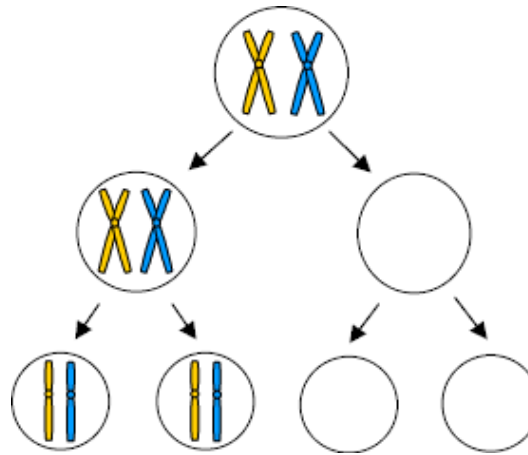


Spermatogeneză – o mutație apărută este copiată neîntrerupt

OVOGENEZĂ – Risc anomalii cromozomiale de număr

Cu cât ovocitele rămân mai multă vreme în meioza I (și deci vârsta reproductivă maternă este mai mare), cu atât mai mult crește riscul nedisjunției meiotice și de anomalii cromozomiale de număr.

Aceste erori sunt determinate de particularitățile meiozei la femeie și în special de faptul că meioza este discontinuă. Perioada lungă de așteptare a ovocitelor primare în dictioten (ele pot rămâne în această fază timp de 10-50 de ani, până la ovulație) predispune la erori de segregare – nondisjunție în anafaza meiozei I.

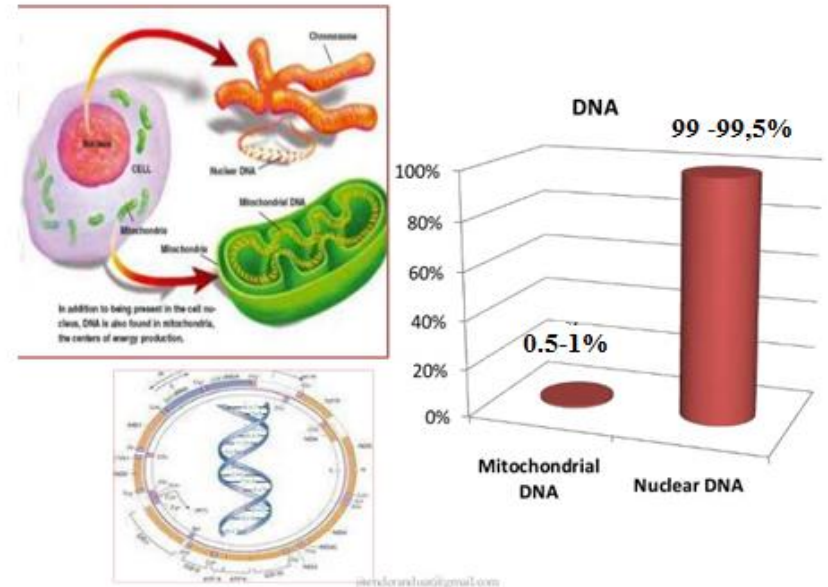


Ovogeneză – nondisjunctie MI

Rata mutațiilor este mai mare în ADN-ul mitochondrial decât în ADN-ul nuclear

DE CE?

- ADN polimeraza gamma, enzima replicării ADNmt, operează cu o fidelitate inferioară celei a ADN-polimerazelor delta și epsilon, acceptând împerecheri greșite sau alunecând peste unul sau mai multe nucleotide.
- Mitocondriile nu posedă sisteme eficiente de reparare a ADN-ului
- ADNmt nu formează complexe cu histonele (care au rol protector) și de aceea este deosebit de vulnerabil la acțiunea agenților mutageni
- Prezența de radicali liberi de oxigen puternic reactivi în matricea mitocondrială



În ADNmt mutațiile se produc cu o frecvență de 10-20 de ori mai mare decât în ADN-ul nuclear.