

ZMIANY INFORMACJI GENETYCZNEJ

Za informację genetyczną odpowiedzialny jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), a w przypadku niektórych wirusów RNA.

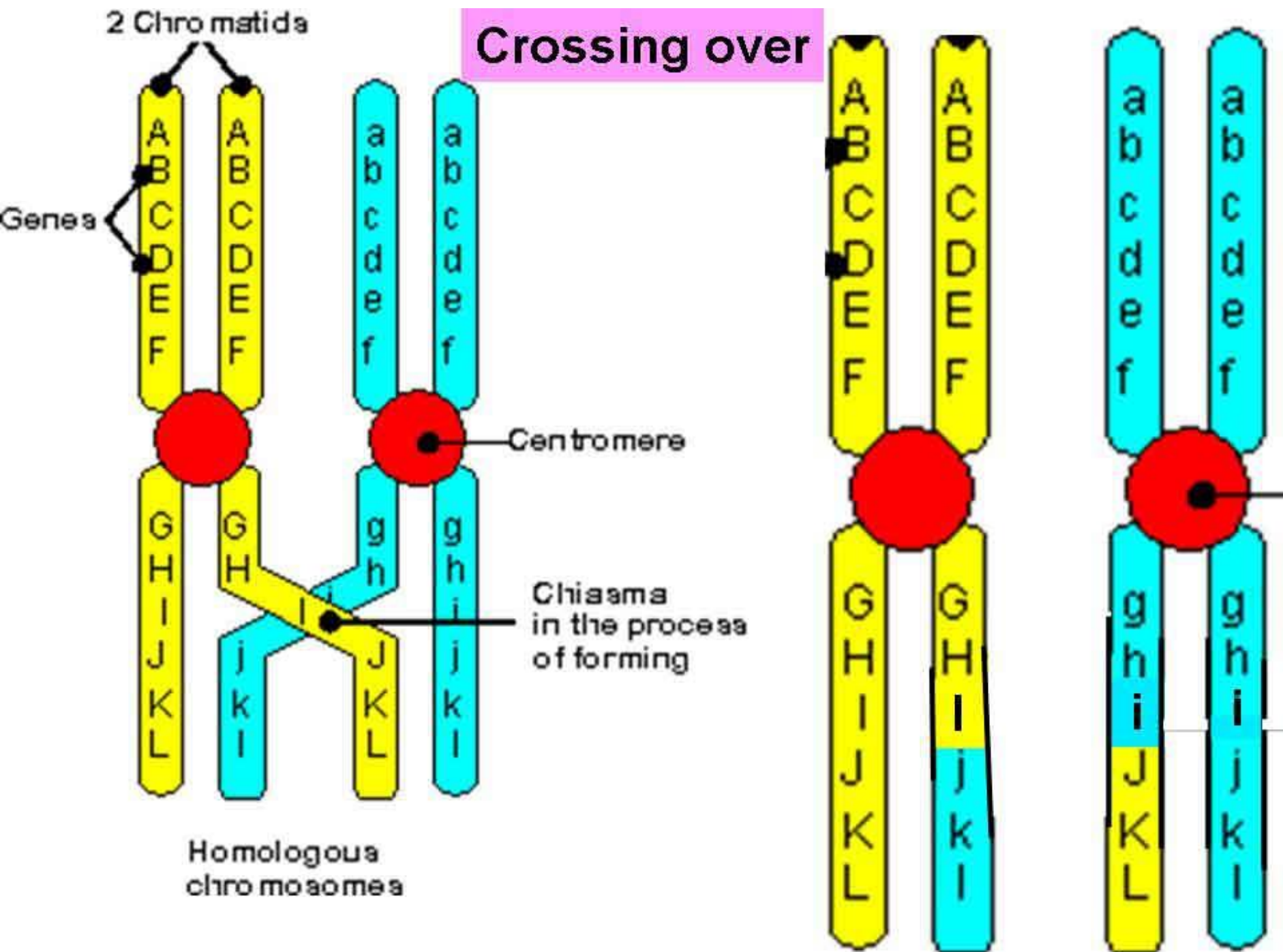
- Informacja dziedziczna zapisana za pomocą [kodu genetycznego](#), dotycząca struktury białek oraz różnych rodzajów [RNA](#), stanowi sumę informacji wszystkich genów organizmu, jest powielana w procesie [replikacji DNA](#).
- W [1865](#) roku [Grzegorz Mendel](#), zakonnik klasztoru w [Brnie](#) na [Morawach](#), ogłosił niezwykle ciekawe wyniki swoich prac nad przekazywaniem cech. Mendel prowadził w ciągu wielu lat drobne obserwacje sposobu dziedziczenia łatwych do wyróżnienia cech zwykłego groszku ogrodowego. Postulował on istnienie w organizmach zawiązków cech, a jego wyniki, znane dziś jako [prawa Mendla](#), wskazywały, że:
- każda cecha dziedziczna organizmu determinowana jest przez dwa zawiązki (allele), jeden pochodzący od ojca, drugi od matki,
- zawiązki różnych cech dziedziczą się niezależnie od siebie (późniejsze badania [Tomasza Morgana](#), który udowodnił, że [geny](#) położone w tym samym [chromosomie](#) dziedziczą się razem, częściowo obaliły tą teorię),
- zawiązki zachowują się jak niezmiennie całości, innymi słowy nie mieszają się ze sobą i nie tracą swej identyczności w trakcie przekazywania z pokolenia na pokolenie.

Osobniki potomne różnią się od swoich rodziców pomimo dziedziczenia cech zapisanych w DNA. Jest to efektem mieszania dziedziczonych genów. Zmienność wynikającą jedynie z różnych zestawień genów określa się jako zmienność rekombinacyjną.

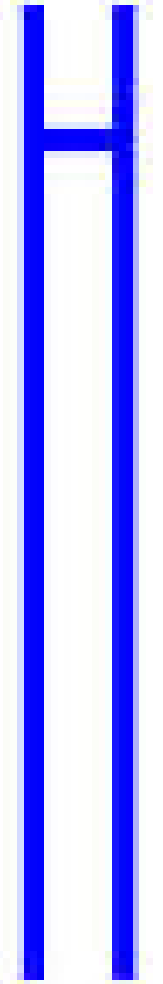
Jest ona wynikiem zachodzących procesów:

- **losowego doboru osobników rodzicielskich**
- **wymiany odcinków między chromosomami homologicznymi ustawionymi w pary w procesie crossing-over lub między innymi odcinkami DNA**
- **przypadkowej segregacji chromosomów podczas powstawania gamet**
- **losowego połączenia się gamet**

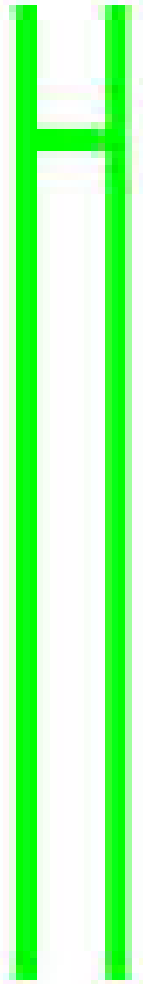
Crossing over



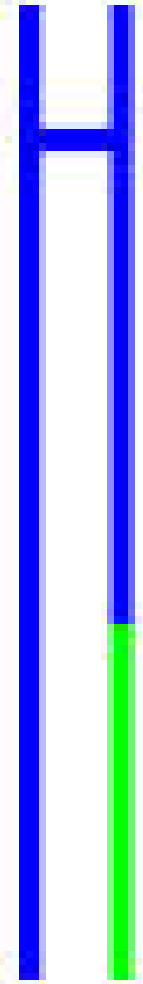
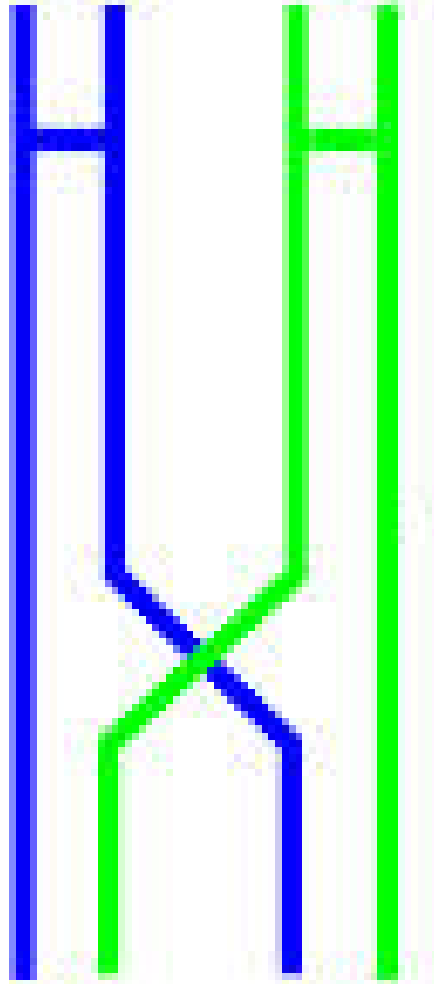
Chromatidy



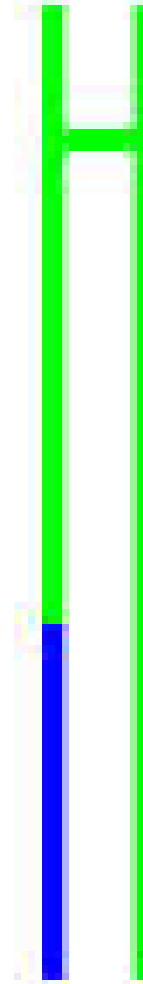
AA



aa



Aa



Aa

Mutacja

(łac. mutatio – zmiana) – nagłe, skokowe zmiany materiału genetycznego.

Termin po raz pierwszy wprowadzony przez biologa Hugo de Vriesa na przełomie XIX i XX wieku (1909r), oznaczający zmianę zapisu informacji genetycznej, pierwotne źródło zmienności genetycznej organizmów.

Mutacja jest zjawiskiem losowym, podlegającym jednak wpływowi środowiska (mutagenom).

Częstość mutacji nie jest stała pomiędzy gatunkami (np. RNA wirusa HIV mutuje bardzo szybko) i zależy między innymi od doskonałości aparatu powielania DNA i jego naprawy.

Przyczyny mutacji

Mutacje w DNA mogą zachodzić spontanicznie lub pod wpływem działania określonych czynników zewnętrznych(mutagenów).

Mutacje spontaniczne zachodzą zazwyczaj podczas replikacji DNA. Jest to proces niezwykle złożony i choć przebiega pod ścisłą kontrolą wielu enzymów, to zawsze istnieje pewne ryzyko popełnienia błędu. Mutacje takie pojawiają się raz na milion a nawet raz na miliard.

**Mutacje zachodzące pod
wpływem czynników
zewnątrznych nazywamy
mutacjami indukowanymi**

Czynniki mutagenne = mutageny:

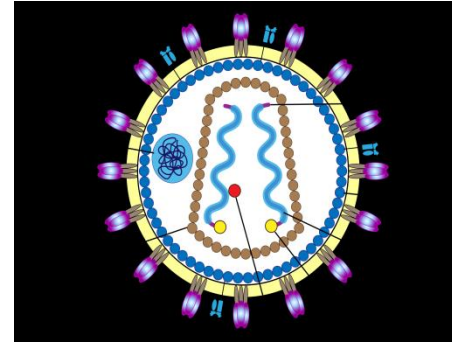
FIZYCZNE

- promieniowanie
ultrafioletowe,
gamma,
rentgenowskie)
- wysoka temperatura

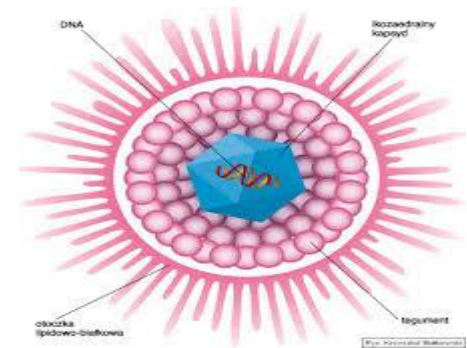
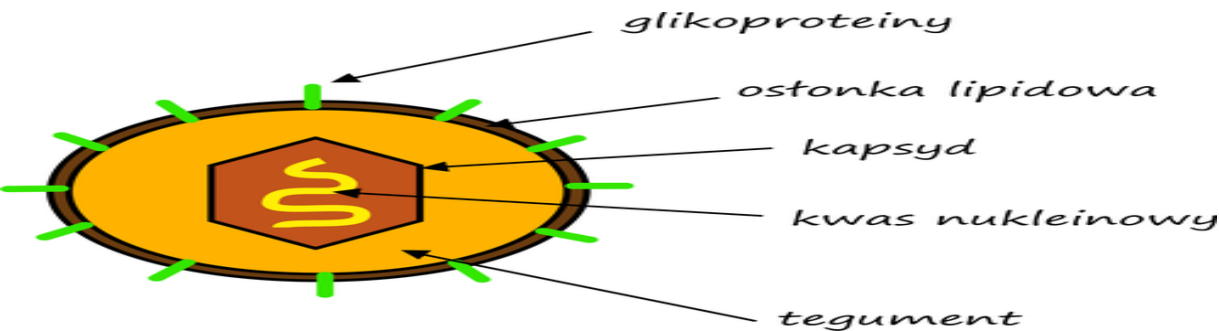
CHEMICZNE

- kwas azotowy (III) - HNO_2 - powoduje usunięcie grup aminowych z zasad azotowych, co powoduje np. zamianę cytozyny w uracyl
- związki alkilujące (np. iperyt i jego pochodne) - powodują dołączanie do zasad azotowych grup alkilowych, co również zmienia ich charakter
- analogi zasad azotowych (np. bromouracyl) - nie są prawidłowo odczytywane podczas transkrypcji
- barwniki akrydynowe (np. oranż akrylowy, akryflawina, proflawina) - powodują wstawianie lub wycinanie sekwencji nukleotydowych
- alkaloidy - np. kolchicina, blokująca tworzenie wrzeciona podziałowego, co powoduje, że chromosomy nie rozchodzą się podczas podziału
- sole metali ciężkich
- NIEKTÓRE SKŁADNIKI DYMU TYTONIOWEGO, NP. BENZOPIREN

BIOLOGICZNE



- niektóre wirusy,
np. wirus opryszczki, różyczki

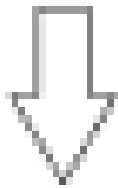


- niektóre mikroorganizmy,
np. grzyby pleśniowe

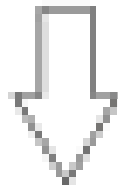


MUTACJE

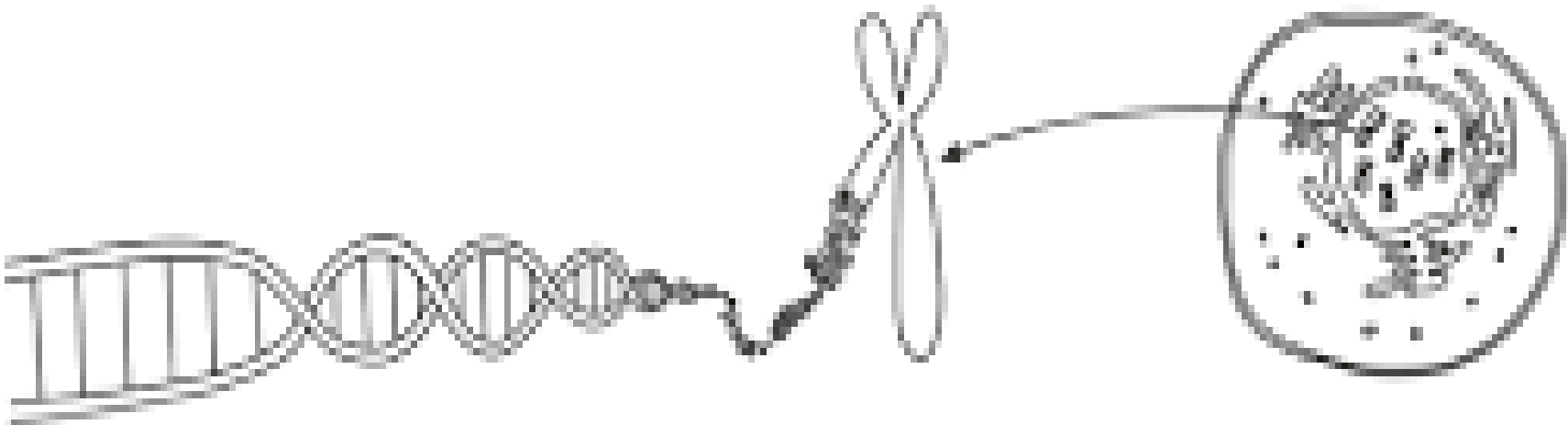
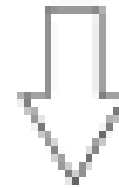
**GENOWE
(PUNKTOWE)**



**CHROMOSOMOWE
(STRUKTURALNE)**



GENOMOWE



zachodzą na poziomie
sekwencji nukleotydowej

są to zmiany
w strukturze
chromosomów

polegają na zmianie
liczby chromosomów

MUTACJE GENETYCZNE

GENOWE

substytucja
delecja
insercja

CHROMOSOMOWE

STRUKTURALNE

WEWNĄTRZ- CHROMOSOMOWE

deficjencja
duplikacja
inwersja

MIĘDZY- CHROMOSOMOWE

translokacja

LICZBOWE

ANEUPLOIDIA

monosomia
trisomia

EUPLOIDIA

Rodzaje mutacji

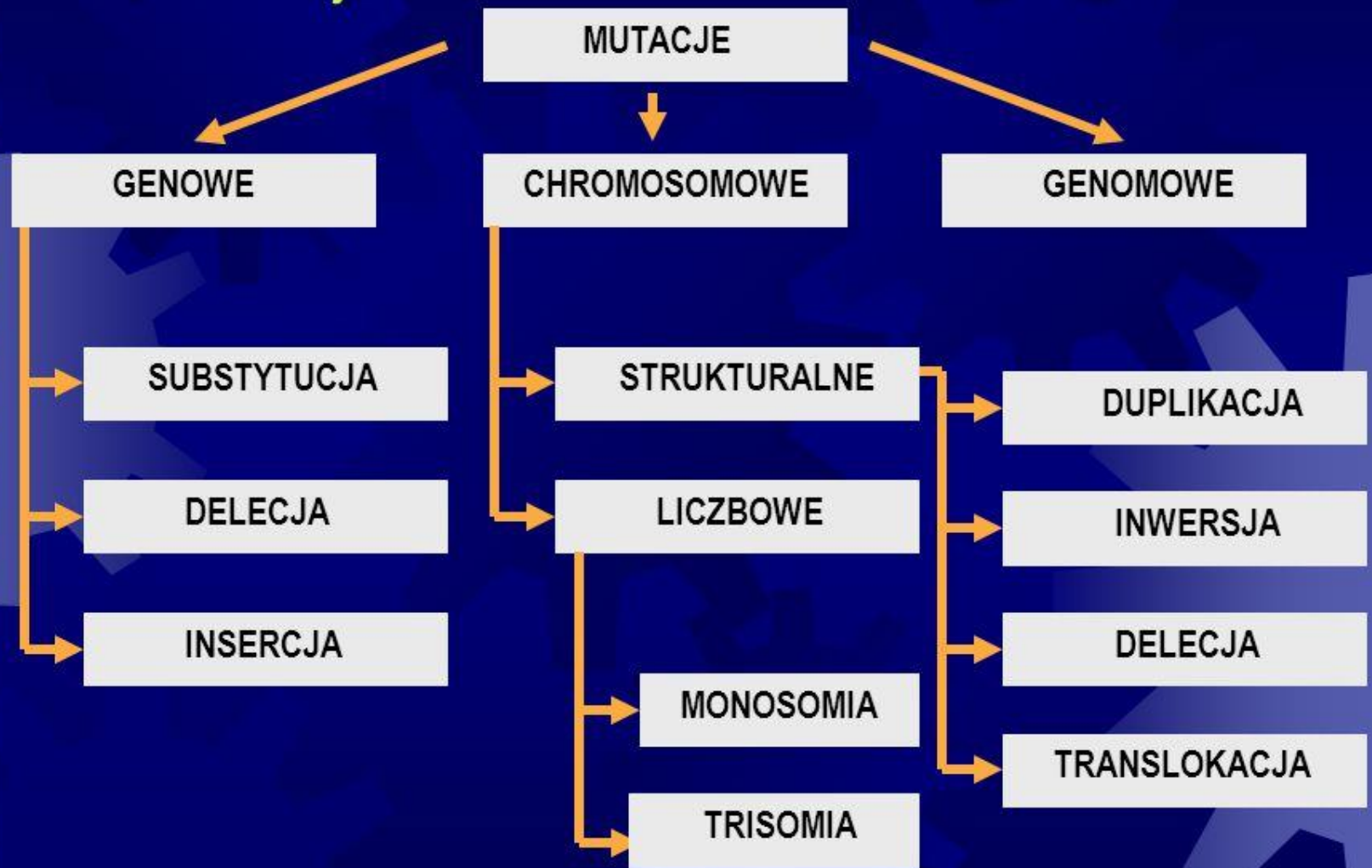
Genowe (punktowe) - zachodzą na odcinku DNA krótszym niż jeden gen; polegają na zmianie właściwej sekwencji nukleotydów (zamianie, wycięciu lub wstawieniu par pojedynczych nukleotydów lub odcinków trochę dłuższych)

Chromosomowe - dotyczą zmiany struktury chromosomów lub ich liczby

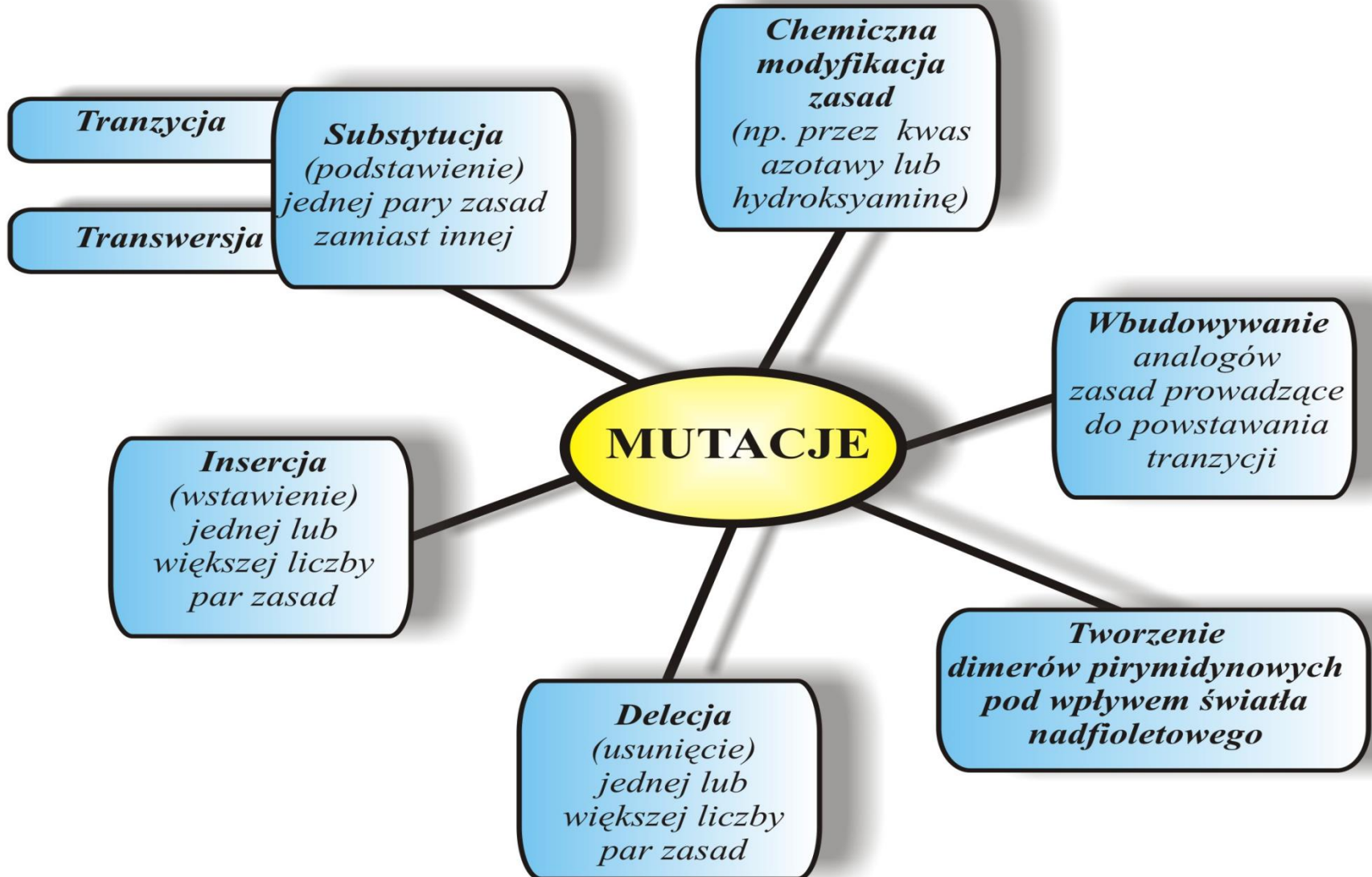
- ***strukturalne (aberracje)* - polegają na zmianie struktury w obrębie jednego chromosomu lub pomiędzy chromosomami niehomologicznymi**

- *liczbowe (genomowe)* – dotyczą zmiany całego genomu, który zostaje zubożony lub powiększony o jeden chromosom lub też zwielokrotniony całościowo (o całe "n"); są wynikiem zaburzenia procesów podziałowych, konkretnie nieprawidłowego rozdzielenia się chromosomów

Podział mutacji:



RODZAJE MUTACJI



RODZAJE MUTACJI

AGC CTA GCT TAG TAA

- łańcuch pierwotny

AGC CTA GCT TAC TAA

- mutacja punktowa

ACA CCT AGC TTA GTA A

- insercja (dodatkowy element zmienia ramkę odczytu)

AGC CAG CTT AGT AA

- delecja (brak elementu zmienia ramkę odczytu)

AGC ATC GCT TAG TAA

- inwersja (jeden z genów został odwrócony o 180°)

Mutacje punktowe

bez mutacji

cicha

nonsensowna

zmiany sensu

konserwatywna niekonserwatywna

poziom DNA

TTC

TTT

ATC

TCC

TGC

poziom mRNA

AAG

AAA

UAG

AGG

ACG

poziom białek

Lys

Lys

STOP

Arg

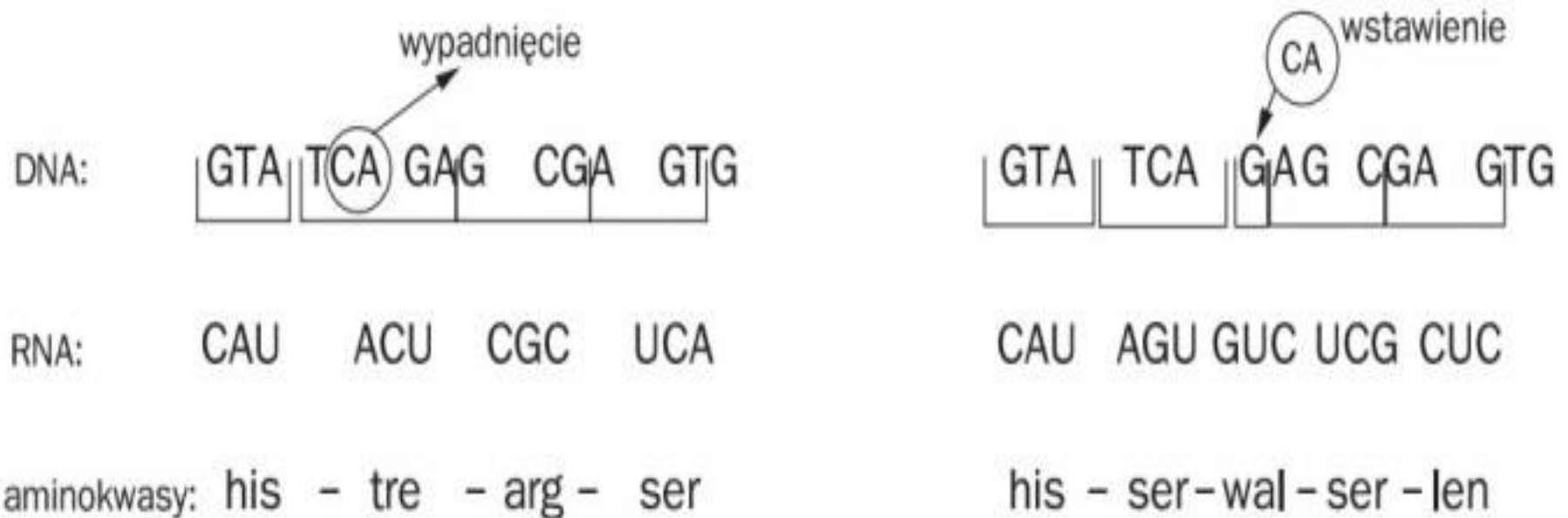
Thr



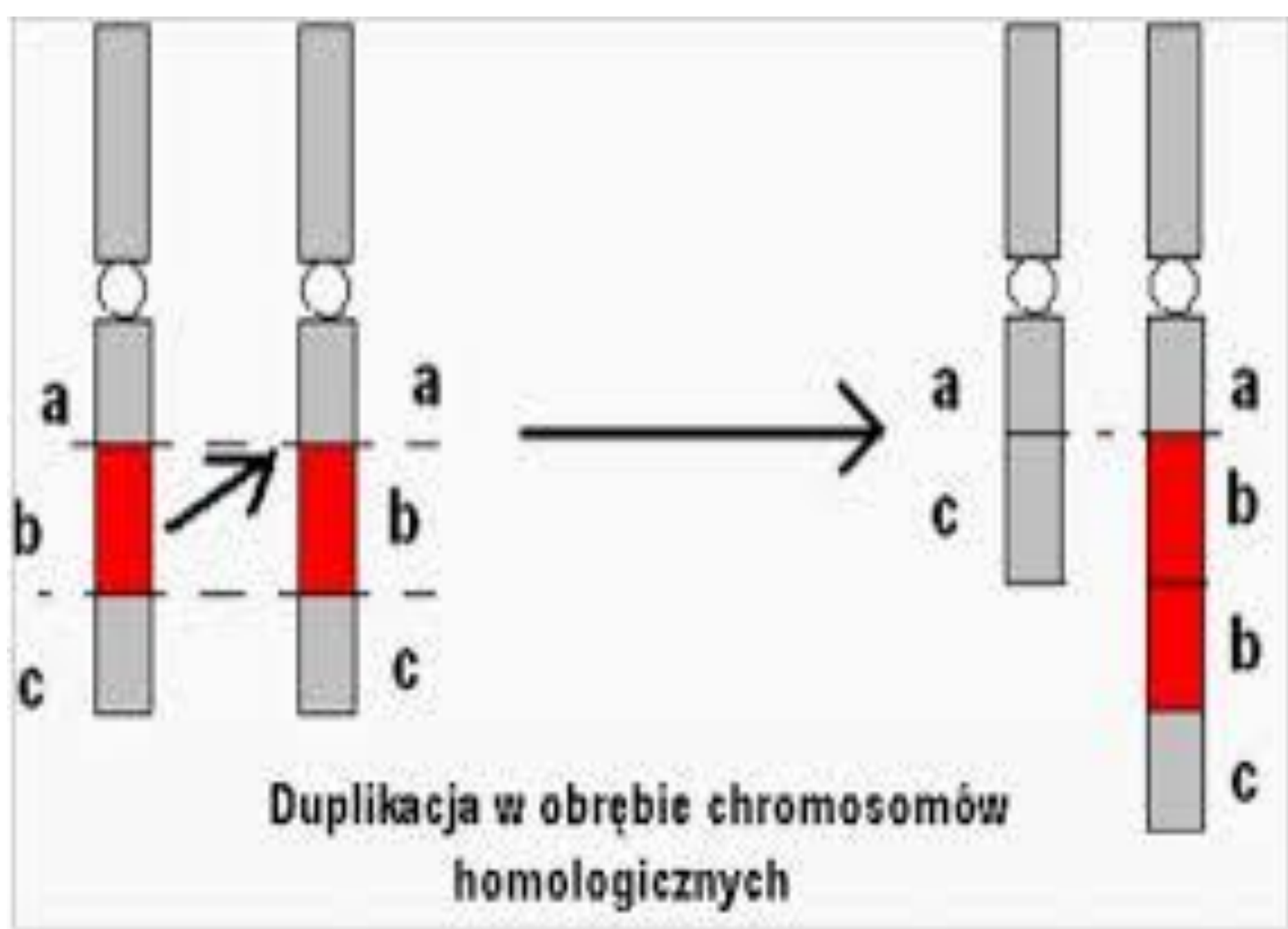
sekwencja nukleotydów
na prawidłowej nici DNA: GTA TCA GAG CGA GTG

sekwencja nukleotydów
na nici RNA: CAU AGU CUC GCU CAC

kolejność aminokwasów his - ser - len - ala - his



**Schemat ilustrujący zmiany wywołane utratą
lub wstawieniem nukleotydów**



B I O L O G I C Z N Y

normalny chromosom

B I O L Z N Y

deficjencja (delecja)

B I O L O O L O G I C Z N Y

duplikacja

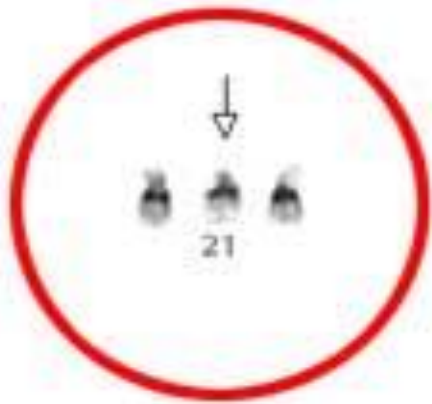
B I O C I G O L Z N Y

inwersja

B I O L O N Y

G I C Z K O N K U R S

translokacja



Y



Najpoważniejszymi w skutkach są *mutacje genomowe*, czyli takie, które powodują zmianę liczby chromosomów w genomie. W wielu przypadkach są one śmiertelne już na etapie zygoty. Prawidłowy genom komórek autosomalnych zawiera $2n$ chromosomów, komórki rozrodcze natomiast mają $1n$.

Organizmy powstałe wskutek mutacji genomowych mają inną liczbę chromosomów:

a) aneuploidy - zmiana dotyczy tylko pojedynczych chromosomów:

monosomiki - mają o jeden chromosom za mało ($2n-1$)

trisomiki - mają o jeden chromosom za dużo ($2n+1$)

Zaburzenia liczby chromosomów u człowieka - choroby genetyczne

**U człowieka aneuploidalność
może występować w autosomach
oraz w chromosomach płci. W
autosomach stwierdzono jedynie
trisomie ($2n+1$), monosomie są
letalne:**

Zespół Downa - trisomia chromosomu 21 (2n=47) - ludzie z zespołem Downa mają charakterystyczny wygląd; płaska twarz, niski wzrost i skośne szpary oczne. Mają też szczególnie duży język, podniebienie jest wąskie, a w budowie narządów wewnętrznych występują liczne nieprawidłowości, często rozwija się białaczka. Ludzi tych cechuje niedorozwój umysłowy, choć wykazują jednocześnie silny instynkt społeczny, pogodne usposobienie oraz upór



Zespół Patau'a –

**trisomia chromosomu 13 ($2n=47$) -
silna deformacja płodu:
nieprawidłowości w wykształceniu
uszu oraz oczu, rozszczepienie
wargi, polidaktylia, wady narządów
wewnętrznych, niedorozwój
umysłowy; śmierć po kilku
miesiącach**

**Zespół Edwardsa –
trisomia chromosomu 18
($2n=47$) - podobnie jak w
przypadku zespołu Patau'a
występują liczne silne
deformacje fizyczne płodu oraz
niedorozwój umysłowy; śmierć
we wczesnym okresie życia**

Zespół Edwardsa

- niska masa urodzeniowa noworodka (dystrofia wewnątrzmaciczna)
- deformacje czaszki: małogłowie, łódkogłowie
- wąskie szpary powiekowe
- wady rogówki i tęczówki
- nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne
- anomalie szkieletu:
 - krótki mostek
 - zwichnięcie stawów biodrowych
- deformacje zgięciowe palców, nakładające się na siebie palce
- zgięcie podszwowe paluchów ("młotkowaty paluch,,)
- wady serca
- wady rozwojowe nerek
- wady narządów płciowych
- głębokie upośledzenie umysłowe

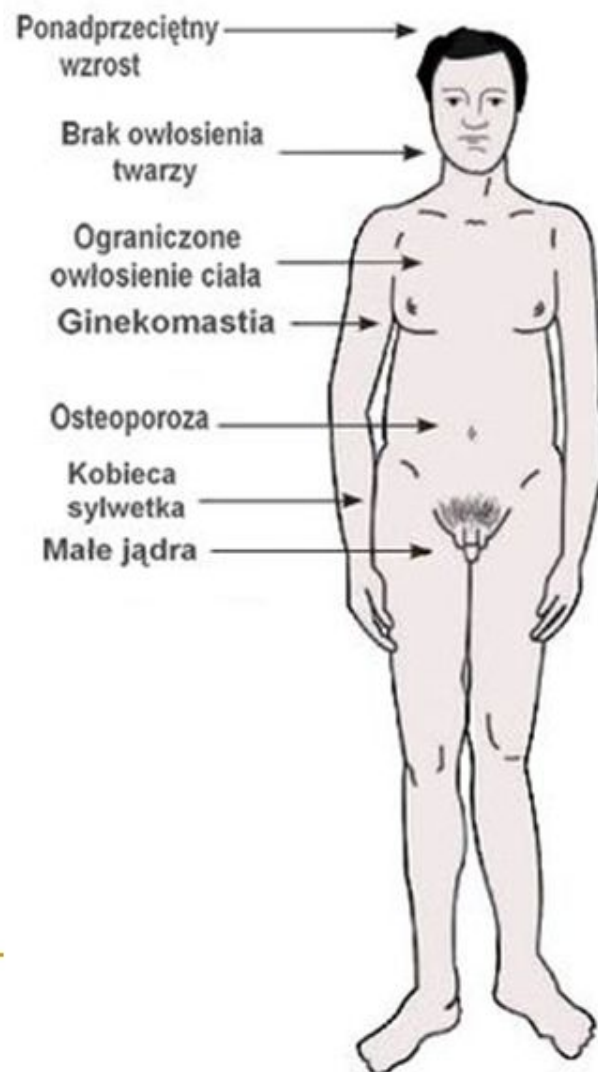


**Zespół Klinefeltera –
dodatkowy chromosom X ($2n+XXY$)-
mężczyźni o wyglądzie normalnym,
jednak są bezpłodni (niedorozwój
jąder) oraz mają obniżony poziom
inteligencji**

**dodatkowy chromosom X u kobiet
($2n+XXX$) - kobiety takie mają
obniżoną inteligencję oraz zaburzenia
cyklu miesięczkowego**

Zespół Klinefeltera

- Występuje tylko u mężczyzn
- Objawia się on:
 - kobiecymi kształtami
 - powiększeniem się piersi
 - brakiem plemników w spermie
 - bezpłodnością
 - ograniczonym owłosieniem na ciele



Zespół Turnera –

**brak jednego chromosomu X
($2n+X_{-}$)- kobiety takie mają
bardzo niski wzrost oraz
niewykształcone prawidłowo
narządy płciowe, co
powoduje bezpłodność**

Zespół Turnera Q96

- poduszeczkowate obrzęki limfatyczne dłoni i stóp w okresie noworodkowym i niemowlęcym
- nadmiar skóry na karku, pletwiasta szyja
- nisko osadzone, zrotowane ku tyłowi uszy,
- wady układu krążenia
- wady układu moczowego
- niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia rozwoju emocjonalnego




Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate) – wrodzona choroba uwarunkowana genetycznie, polegająca na zaburzeniu wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze.

Schorzenie to najczęściej powoduje zmiany w:

układzie oddechowym - nawracające zakażenia, które prowadzą do uszkodzenia płuc i niewydolności oddechowej;

przewodzie pokarmowym - przewlekły stan zapalny trzustki, prowadzi do uszkodzenia tego narządu i jego niewydolności, a niekiedy także wtórnej cukrzycy



**Przewlekłe zapalenie płuc ze
zniszczeniem miąższu płucnego u osoby
z mukowiscydozą**

**Dziedziczona jest w sposób
autosomalny recesywny.**

Objawy ze strony układu oddechowego

U ponad 90% chorych występują objawy ze strony układu oddechowego, takie jak:

- przewlekły i napadowy kaszel,
- nawracające i przewlekłe zapalenia płuc,
- zapalenie oskrzelików,
- obturacyjne zapalenia oskrzeli,
- krwioplucie,
- przewlekłe zakażenie bakteryjne
- zmiany w płucach widoczne w rtg: nawracająca niedodma, rozdęcie i rozstrzenie oskrzeli,
- polipy nosa,
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

Objawy ze strony przewodu pokarmowego

Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują u około 75% chorych:

- * występują obfite, nieuformowane, cuchnące, tłuszczowe stolce od wczesnego dzieciństwa;
- * powiększenie objętości brzucha, niekiedy wypadanie odbytnicy;
- * niedrożność smólkowa (meconium ileus) jelit w okresie noworodkowym, spowodowana czopem gęstej smółki zatykającym jelito grube i jej ekwiwalenty:
- * zespół korka smólkowego, nawracające epizody bólu brzucha z objawami niedrożności przepuszczającej określane jako dystalna niedrożność jelit (DIOS, distal intestinal obstruction syndrome);
- * może wystąpić (4-5% przypadków) wtórna marskość żółciowa wątroby z powodu niedrożności kanalików żółciowych;
- * kamica żółciowa;
- * zacinanie przewodów ślinianek gęstą wydzieliną śluzową;
- * skręt jelita w okresie płodowym;
- * gęsty i lepki śluz blokuje przewody trzustkowe, przyjmowane pokarmy nie są odpowiednio trawione (stąd występowanie stolców tłuszczowych – steatorrhoea) doprowadzając do objawów zespołu złego wchłaniania;
- * nawracające zapalenia trzustki.

Anemia sierpowata to rodzaj wrodzonej anemii (niedokrwistości) polegającej na wadzie budowy hemoglobiny. Mutacja punktowa w genie β -globiny powoduje zmianę pojedynczego aminokwasu w sekwencji białka (z kwasu glutaminowego na walinę). Hemoglobinę z taką mutacją określa się jako hemoglobinę S (HbS) w przeciwieństwie do normalnej hemoglobiny A (HbA) u dorosłych. **Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny** (nie jest sprzężona z płcią i częściowo **recesywny** – nosiciele tylko jednej kopii wadliwego genu (heterozygoty) zwykle nie mają objawów klinicznych, choć ich erytrocyty zawierają ok. 40% HbS. Heterozygoty są również w dużym stopniu odporne na malarię. Zjawisko takie nazywa się przewagą heterozygot lub naddominacją. Naddominacja powoduje, że na terenach występowania malarii mutacja powodująca anemię sierpowatą utrzymuje się w populacji.

Alkaptonuria

Rzadka, genetycznie uwarunkowana choroba polegająca na enzymatycznym defekcie metabolicznym w szlaku przemian aminokwasów aromatycznych: tyrozyny i fenyloalaniny.

Alkaptonuria jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i charakteryzuje się wydalaniem z moczem dużych ilości kwasu homogentyzynowego (ciemniejącego na powietrzu), niebieskawo-czarnym zabarwieniem tkanki łącznej, (ochronoza) oraz zmianami zwyrodnieniowymi stawów i kręgosłupa.

Fenyloketonuria, oligofrenia fenylopirogronowa

-wrodzona, uwarunkowana genetycznie enzymopatia prowadząca do gromadzenia się w organizmie nadmiaru aminokwasu fenyloalaniny (hiperfenyloalaninemia, typ I) i wynikających z niego toksycznych objawów chorobowych.

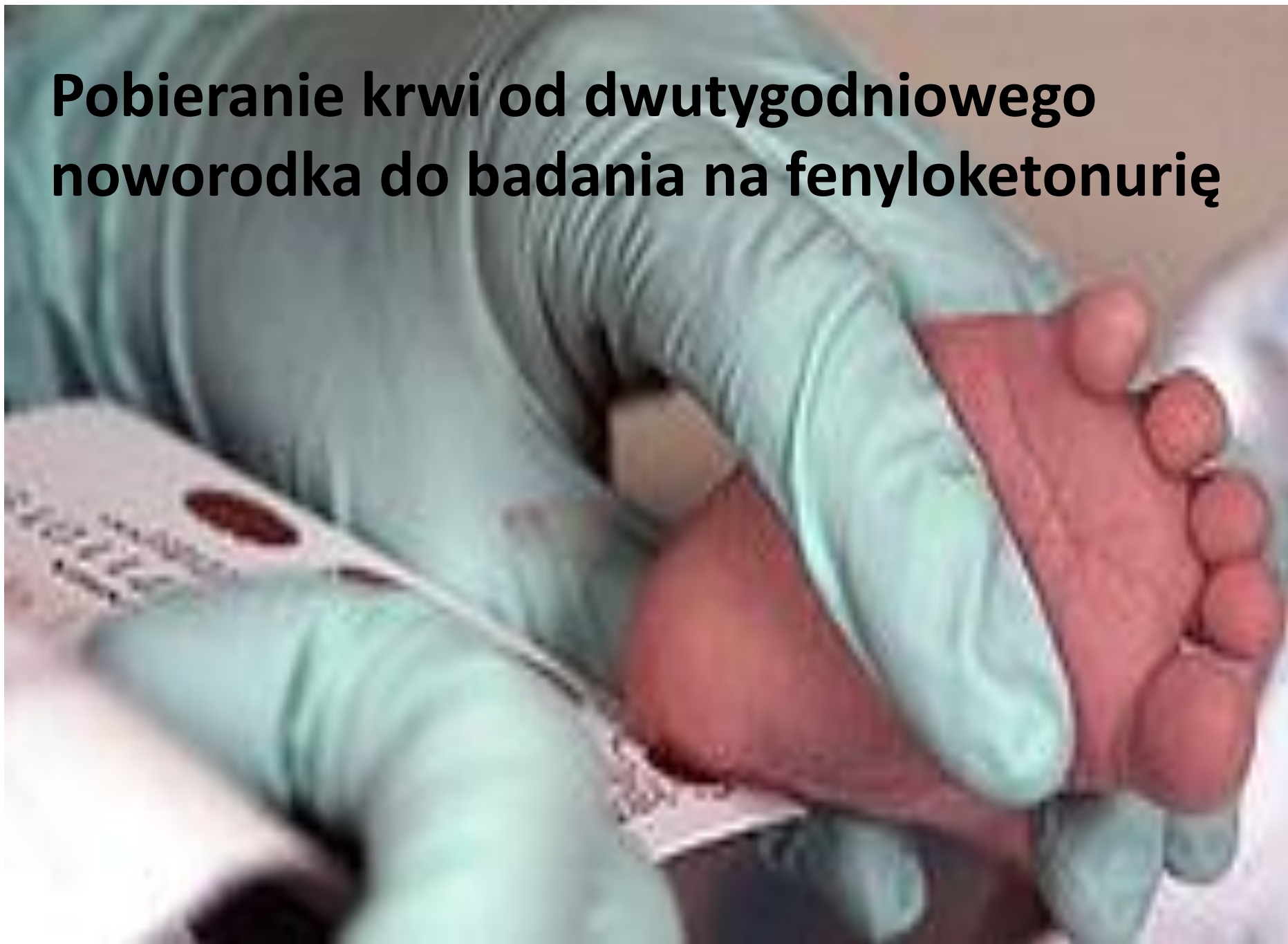
Choroba dziedziczy się w sposób

autosomalny recesywny – oznacza to, że dziecko musi odziedziczyć wadliwy allel od obojga rodziców, żeby rozwinęła się choroba.

Mutacja powoduje upośledzenie aktywności enzymu który katalizuje przekształcanie w organizmie aminokwasu fenyloalaniny w inny aminokwas tyrozynę. We krwi dziecka chorego na fenyloketonurię zaczyna gromadzić się fenyloalanina i produkty jej metabolizmu, przy względnym niedoborze tyrozyny. Na skutek tego po pewnym czasie i przy braku odpowiedniego leczenia może dojść do uszkodzenia mózgu.

Objawami nieleczonej choroby są pogłębiające się zaburzenia neurologiczne z napadami padaczkowymi, znacznego stopnia upośledzenie rozwoju umysłowego i motorycznego. Poza tym mogą występować, zaburzenia chodu, postawy, hipotonia mięśniowa, zeszywnienie stawów. Do obrazu chorobowego dołącza charakterystyczny "mysi" zapach potu oraz częste występowanie wysypek.

Pobieranie krwi od dwutygodniowego noworodka do badania na fenylketonurię



Albinizm (bielactwo) – brak pigmentu w skórze, tworach skórnych, włosach i tęczówce oka (czerwone oczy lub, rzadziej, niebieskawe). Osobnik posiadający tę cechę nosi miano albinosa.

Albinizm wywołany jest przez brak enzymu tyrozynazy przekształcającego prekursor melaniny w barwnik melaninę. Warunkuje go gen autosomalny recesywny

