

Dr. Sinka Rita

A genetikai anyag megváltozása. A
génmutációk fajtái és molekuláris természetük,
onkogének, tumor szupresszorok, daganatot
okozó ágensek. A kromoszómamutációk és
következményeik

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen
készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

Genetika

Segédlet a BSc államvizsgára való felkészüléshez

Készítette: Dr. Sinka Rita
SZTE, 2020

Államvizsga tétel címe:

A genetikai anyag megváltozása. A génmutációk fajtái és molekuláris természetük, onkogének, tumor szupresszorok, daganatot okozó ágensek. A kromoszómamutációk és következményeik.

A génmutációk fajtái és molekuláris természetük

- a **génmutációk** esetében egyetlen, vagy néhány bázispár **cseréje, betoldása** vagy **kiesése** történik.
- néhány nukleotidból álló **ismétlődések számának** jelentős megváltozása (trinukleotid ismétlődések).
- **idegen DNS** szekvenciák (pl. transzpozonok) génbe **inszertálódása**.
- **kromoszóma mutációk**: nagyméretű szakaszok, kromoszóma darabok átrendeződése.

A mutációk keletkezhetnek spontán módon, de a nukleotidok kémiai változását gyakran mutagének, vegyszerek vagy sugárzások okozzák.

Az élő sejt rendelkezik a mutációkat felismerő és javító rendszerekkel.

génmutáció:

Pontmutáció, melyet a **gén szerkezetének** (nukleotid sorrendjének) **megváltozása** okoz, és nem okoz látható kromoszóma szerkezeti változást.

csíravonal (germinális) mutációk:

A **gamétákat létrehozó sejtekben megjelenő** mutációk. Mivel az utódgenerációk minden sejtjében örökletesen megjelenik, a genetika legfőképp ezeket tanulmányozza.

forward mutáció: Mutáció, amely átalakítja a **vad típusú allélt mutáns alléllá**.

reverzió (back mutáció): **Vad típusú allél létrejötté mutáns allélből** egy véletlenszerű, ugyanazon a helyen bekövetkező ("második") mutációs esemény révén.

spontán mutációk: Mutációk, amelyek **mutagén hiányában** jelennek meg, rendszerint a sejt enzimeinek normális működése közben bekövetkező hibák vagy mozgó genetikai elemek mozgása következtében.

Génmutációk típusai

Bázispár csere történik

TRANZÍCIÓ A pontmutáció egy fajtája, ahol purin-purin vagy pirimidin-pirimidin csere következett be.	purin → purin	A → G
		G → A
	pirimidin → pirimidin	T → C
		C → T
TRANSZVERZIÓ A pontmutáció egy fajtája, ahol purin-pirimidin vagy pirimidin-purin csere következett be.	purin → pirimidin	A → T
		A → C
		G → C
		G → T
	pirimidin → purin	T → A
		T → G
		C → A
		C → G

Kereteltolódási mutáció: bázispár betoldása vagy kiesése történik

Met Ala Leu Trp Ile Arg Phe Ile Arg	
ATG GCCCTGTGGATCCGCTTCATTAGG	eredeti leolvasási keret
ATG A GCCCTGTGGATCCGCTTCATTAGG	új leolvasási keret
Met Ser Pro Val Asp Pro Leu His STOP	

A mutagén szerek hatása:

- helyettesíthetnek egy bázist (bázisanalógok)
- úgy módosítanak egy bázist, hogy az rosszul párosodik (alkilálók, hidroxilálók, deaminálók).
- úgy módosítják a bázist, hogy az egyáltalán nem tud párosodni más bázissal (interkalálók, keresztkötők, apurinálók)

spontán mutációk: mutációk, amelyek mutagén hiányában jelennek meg, rendszerint a sejt enzimeinek normális működése közben bekövetkező hibák vagy mozgó genetikai elemek mozgása következtében

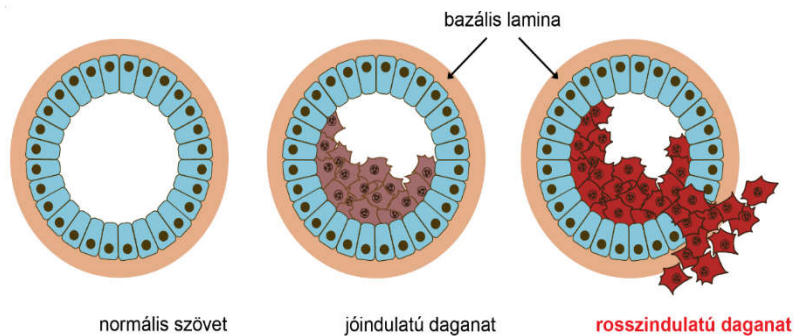
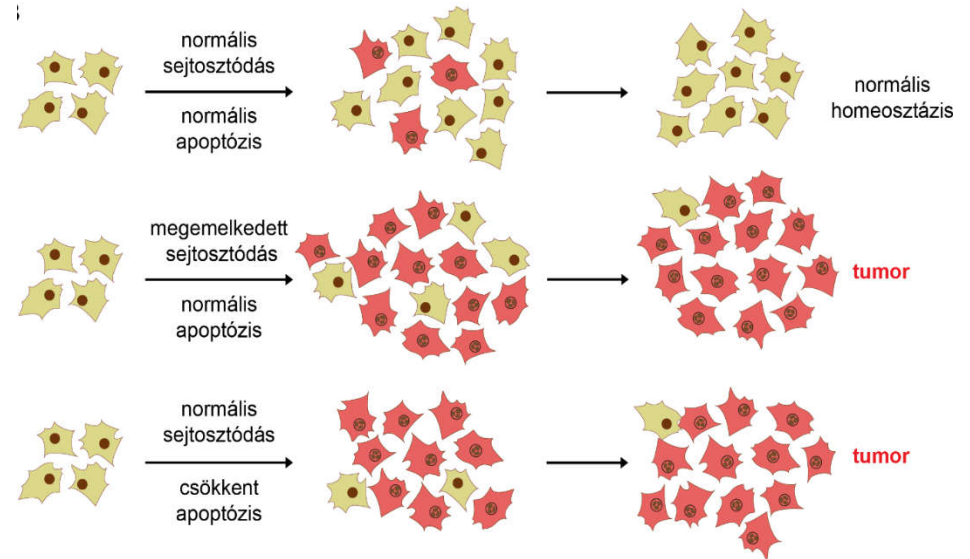
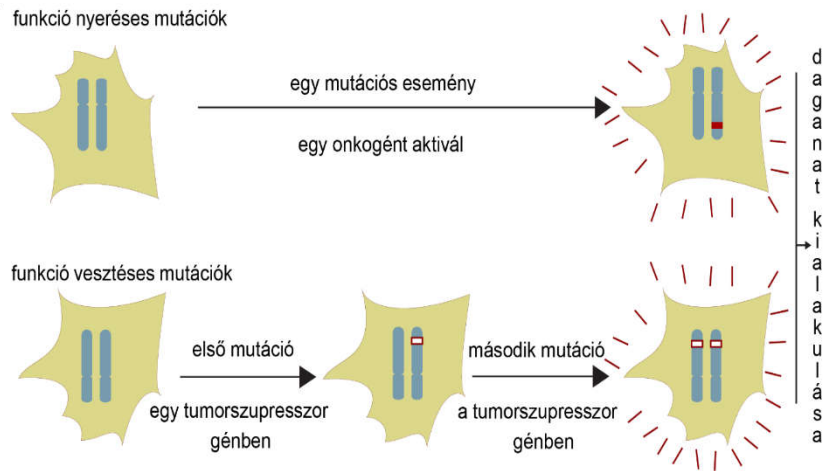
interkaláló ágens: vegyület, amely beékelődik a DNS kettős hélix belső részében elhelyezkedő bázisok közé, gyakran frameshift mutációkat okozva. pl.: etídium bromid, akridin narancs.

bázisanalóg: vegyület, amely a DNS bázisokhoz hasonló molekuláris szerkezete miatt beépülhet a DNS-be, és ezzel többnyire mutációt okoz.

kereteltolódási (frameshift) mutáció: Egy vagy több nukleotid inszerciója vagy delécioja egy kódoló régióban, ami a transzlációs leolvasási keret eltolódását okozza.

A genetikai anyag megváltozása eredményezheti a sejtek abnormális osztódását

Két fő géncsoport játszik szerepet a sejtburjánzásban: **onkogének** és **tumorszupresszorok**



A programozott sejthalál (apoptózis) megváltozása is eredményezhet tumort

Onkogének:

-az **onkogének**ben történt **mutációk** vagy **epigenetikai módosítások** aktívan beindítják a sejtosztódást, általában **funkció nyerés** mutációk révén.

-a **protoonkogének** alapvető sejtéleti funkciókat töltenek be, amelyek, ha mutációt szenvednek, akkor onkogénként daganatok kialakulásához járulnak hozzá.

-a protoonkogének csíravonal mutációi örökletes rákra hajlamosító tényezőt jelentenek.

-az onkogének **mutációi dominánsak**, egy kópia mutációja elegendő a rákos burjánzás beindításához

Példák: **Ras**, **c-myc**, **Src**

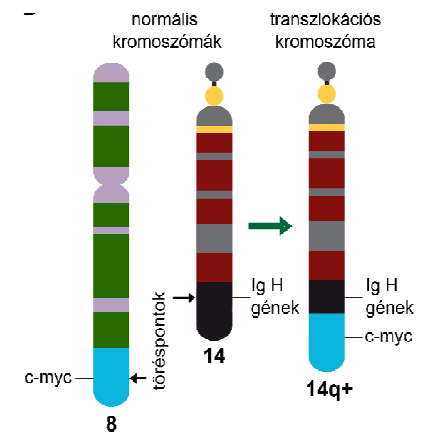
Tumorszupresszorok:

-a **tumorszupresszor** gének a bennük történt mutációk vagy epigenetikai módosítások miatt nem képesek a sejtosztódás gátlására, általában **funkció vesztes** mutációk következtében

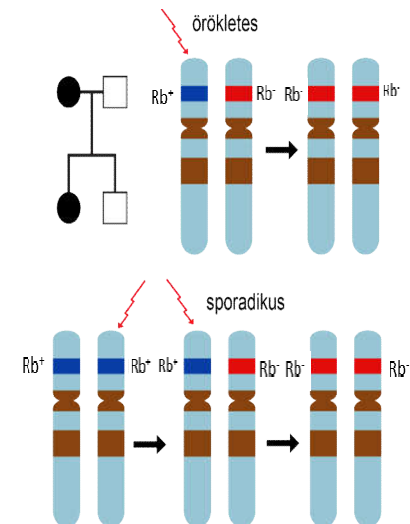
-a tumor szupresszor gének **mutációi recesszívek**, azaz **két mutáns kópia** kell a teljes funkcióvesztéshez, a tumor kialakulásához.

Példák: **retinoblastoma (Rb)**, **p53**, **APC**

c-myc mutációja transzlokációval



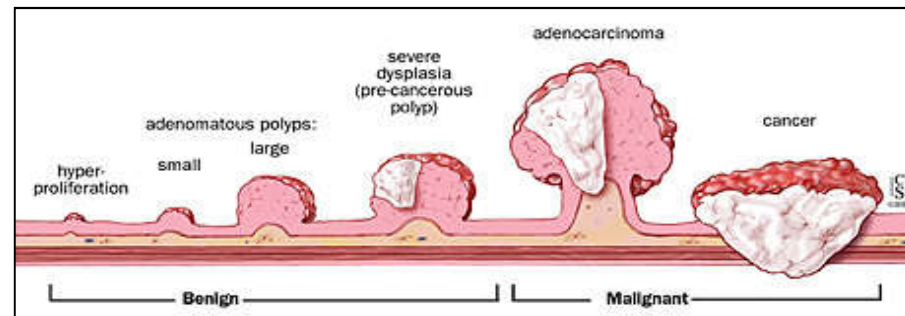
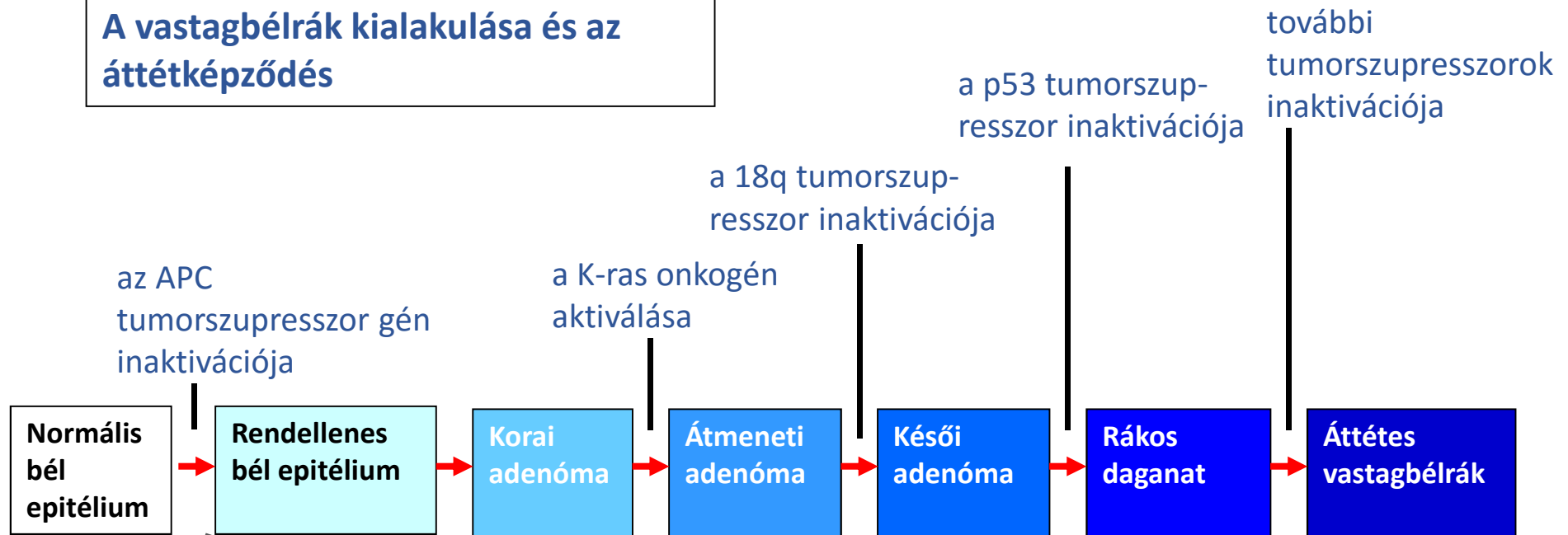
RB mutációja



Daganatot okozó ágensek, daganatok kialakulása

karcinogén anyag: - olyan anyag vagy sugárzás, amely rákot okoz
- Ames's tesztel kimutathatók a potenciális mutagén anyagok

A vastagbélrák kialakulása és az áttétképződés



Kromoszóma szerkezeti mutációk

DELÉCIÓ	ABCDEFGG → AB.EFG
DUPLIKÁCIÓ	ABCDEFGG → ABCDCDEFG
INVERZIÓ	ABCDCDEFG → ABEDCFG
TRANSZLOKÁCIÓ	ABCDCDEFG → ABCDCD NOP HIJKLMN OP → HIJKLM EFG

-a kromoszómák struktúrájában és számában történt változás is sokszor állhat a rákos elváltozások háttérében (pl. a leukémia egyik típusa)

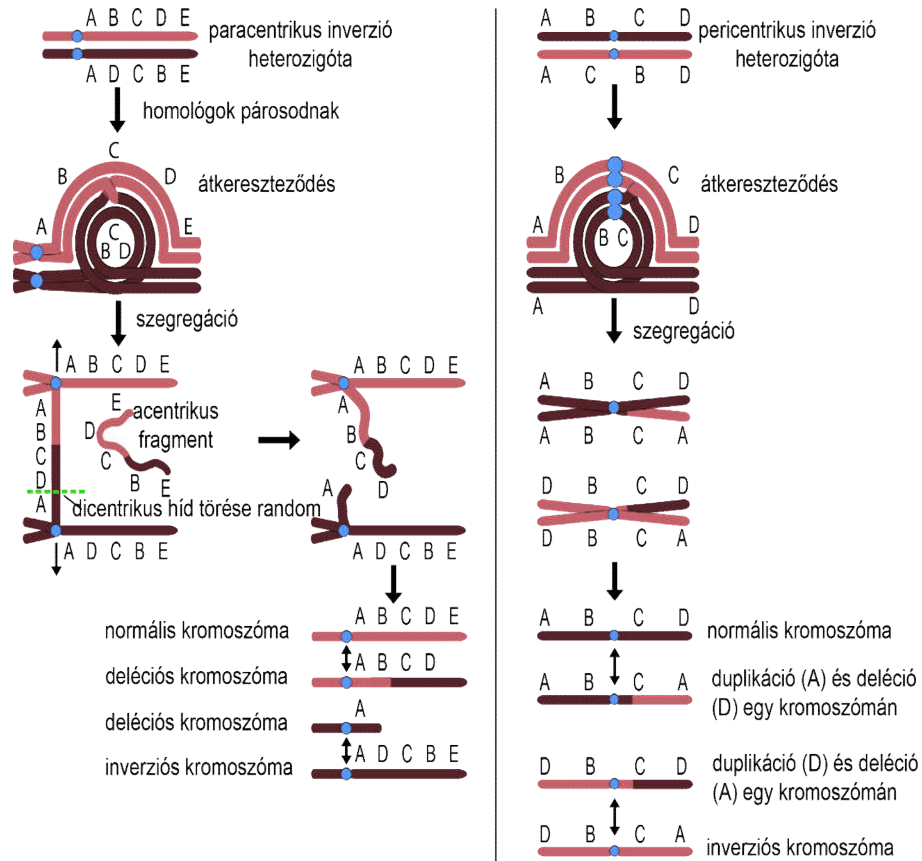
-a kariotípus elemzésével azonosítható a kromoszóma szám és a nagy kiterjedésű kromoszóma szerkezeti mutációk.

Kiegyensúlyozatlan változáshoz vezet a deléció és a duplikáció. A deficiencia vagy deléció egy kromoszóma darab kiesése, a duplikáció egy kromoszóma szakasz megkétszereződése.

Kiegyensúlyozott kromoszóma átrendeződés az inverzió és a transzlokáció reciprok formája. Egy kromoszóma szakasz 180 fokos átfordulását nevezzük inverzióknak, ami nem változtatja meg a gének számát, csak azok helyzetét.

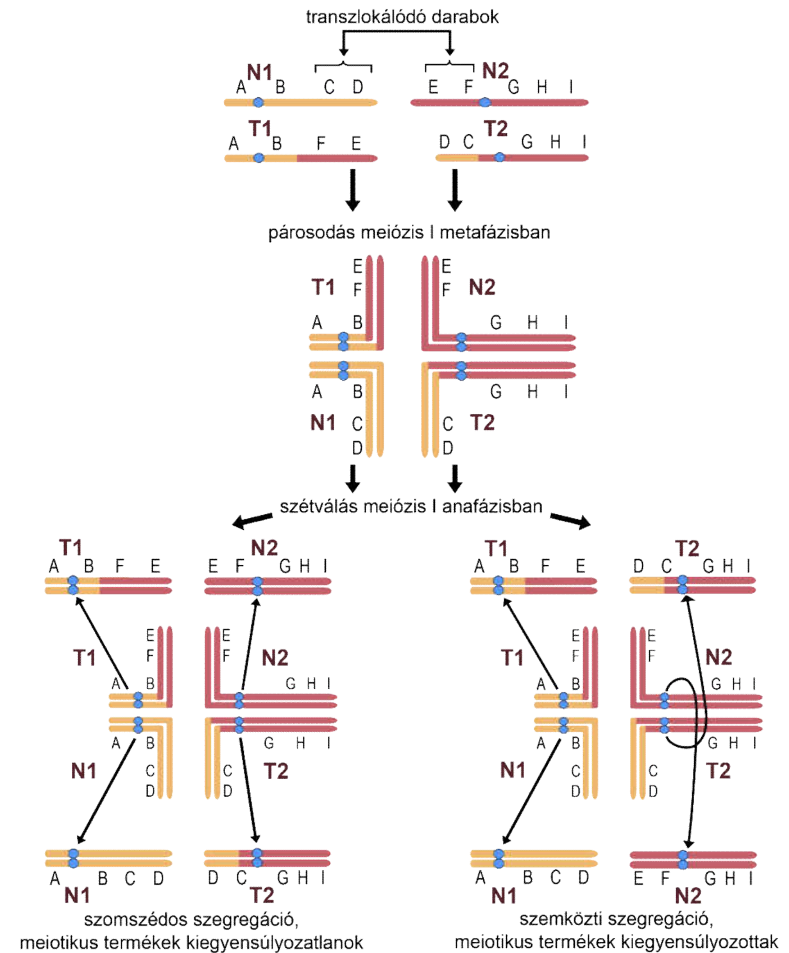
A transzlokáció két nem homológ kromoszóma közötti részek kölcsönös kicserélődésével jön létre (reciprok transzlokáció).

Inverziós heterozigóta meiózisa



Az inverziók területére eső meiotikus rekombinációk nagyméretű kromoszóma deléciókat és duplikációkat okoznak, amelyek életképtelenek. A rekombináns kromoszómák így nem jelennek meg az utódokban.

Transzlokációs heterozigóta meiózisa



A meiózis metafázis1-ben transzlokációs kereszt látható, amelyben a két transzlokációs kromoszóma egymással és a két vad típusú homológ kromoszómával is párosodik.

Kromoszómaszám változásokkal kapcsolatos mutációk

Alapfogalmak:

diploid (2n) vagy kétszeres kromoszómakészlet: minden kromoszóma két homológ példányban van jelen. A soksejtű eukarióták testi sejtjeinek kromoszómaszáma, ami az apától és anyától örökölt teljes kromoszómakészlet.

haploid (n) vagy egyszeres kromoszómakészlet: minden kromoszóma csak egy példányban van jelen. A soksejtű eukarióták ivarsejtjeinek, és a haploid élőlények (pl. gombák és algák) testi sejtjeinek kromoszómaszáma.

euploid: egész kromoszómakészlet. Az alap kromoszómaszám egész számú többszörösét hordozó genom (pl: haploid, diploid, vagy poliploid).

Eltérő kromoszómaszám:

poliploid: Többszörös kromoszómakészlet. Az alap kromoszómaszámnak kettőnél nagyobb számú többszörösével rendelkező kromoszómakészlet. Pl: $3x$ = triploid, $4x$ = tetraploid, $5x$ = pentaploid, $6x$ = hexaploid,

autopoliploid: olyan poliploid, amely egyetlen genom megkettőződésével (vagy többszöröződésével) jött létre. (pl. dinnye, osztriga, szamóca,)

allopoliploid (amfidiploid): Olyan hibrid, amely két teljesen különböző kromoszómakészlet egyesülése, majd azt követő megkettőződése révén képződik. Nevét onnan nyerte, hogy genetikailag diploidként viselkedik. (pl. búza x rozs = Triticale)

aneuploid: nem egész kromoszómakészlet. Néhány kromoszómával több vagy kevesebb van az egésznel, a kromoszómaszám ezért x -nek nem egész számú többszöröse.

(pl: X kromoszóma monoszómiája $X0$ = Turner szindróma, XXY triszómia = Klinefelter szindróma, 21-es kromoszóma triszómia = Down szindróma)