

“Mutatiile si factorii mutageni”

Astazi sint bine cunoscute *bazele moleculare ale mutatiilor*, ai caror agenti determinati sint *factorii mutageni*, interni sau externi. Factorii mutageni sint: chimici, fizici si biologici. *Agentii chimici* pot fi analogii structurali ai bazelor azotate din compozitia acizilor nucleici (5-brom-uracetilul; 2 aminopurina); agentii alchilanti. Hidroxilamina, actinomicina D, acridine (fluorocromi ca proflavina), colorantii sintetici, unele medicamente etc. *Agentii fizici* cei mai importanti sint razele ultraviolete si radiatiile ionizate, cu actiune dependenta si de doza. Acizi nucleici absorb radiatia UV si prin aceasta se perturba mecanismele moleculare intime, ducind la imperecherea anormala a bazelor azotate sau la formarea dimerului a bazelor azotate sau la formarea dimerului de trimina care perturba replicarea normala a ADN. Sub actiunea radiatiilor ionizante apa terfereaza cu structura acizilor nucleici pe care o modifica si produc mutatii. *Agentii biologici* sint reprezentanti de virusuri, microbi si alti factori, care, prin alterarea materialului genetic pot produce mutatii. Mutatiile pot produce mutatii. Mutatiile pot fi grupate in 3 tipuri: genice, cromozomiale si genomice.

Mutatiile genice, numite si *mutatii punctiforme*, sint dintre cele mai frecvente. Ele sint greu de diferentiat de mutatia cromozomiala de intindere mica. Mutatiile genice altereaza structura si functia genelor, producind schimbari in secventa normala a nucleotidelor, sau chiar a unui singur nucleotid, cu rasunet in sinteza de proteine. Schimbarile in secventa de nucleotide se produc prin: *substitutie*, *insertie*, *deletie* sau prin *transpozitie* de baze azotate. Transversiile modifica citirea mesajului genetic de pe ARNm. Substitutia determina mutatia de sens gresit, care schimba secventa de aminoacizi in lantul polipeptidic al proteinei. Exista si mutatii genice de *supresie*, cind mutatia unei gene este anulata de o a doua mutatie in aceeaasi gena sau la nivelul alteia. Mutatiile genice stau la baza *bolilor moleculare*, metabolice: hemoglobinopatii, fenilketonurie, guta, albinism, cretinismul sporadic cu gusa etc.

Mutatiile cromozomiale sint reprezentate de aberatiile cromatidiene si cromozomiale. Cele care apar in celulele somatice nu provoaca malformatii congenitale si sint mai putin importante pentru evolutie, dar pot produce clone celulare maligne. Mutatiile cromozomiale sint numerice si structurale. *Mutatiile numerice* sint reprezentate de *aneuploidii* si se refera la cromozomii singulari. Ele se caracterizeaza in cariotip a unui cromozom in minus sau de cromozomi suplimentari. Pierderea unui cromozom din cariotip se numeste *monozomie*, iar prezenta de cromozomi suplimentari, *trizomie*, *tetrazomie*, *pentazomie*. Aneuploidia poate fi autozomala sau genozomala, dupa cum se intilneste la nivelul autozomalilor sau a cromozomilor sexuali. Modificarile numerice au la baza, de regula, *nondisjunctia* cromozomilor in cursul meiozei si mitozei, una din celule pierzind un cromozom, alta mostenind unul in plus, precum si unele mutatii structurale. *Mutatiile structurale* se produc prin: *deletie*, *duplicare*, *translocatie*, *inversiune*, *diviziune transversala*.

Deletia este o pierdere a unui segment din bratul lung sau scurt al cromozomului.

Duplicarea reprezinta incorporarea unui fragment pierdut prin *deletie* de un cromozom, in alt cromozom.

Translocatia constituie schimbul de fragmente intre 2 cromozomi, cum ar fi bratul lung al unui cromozom cu bratul scurt al altuia.

Inversiunea schimba pozitia unui brat al cromozomului cu 180°. Daca este pericentrica, partile prinse de centromer au lungime variabila. Se subintelege ca prin *inversiune* se schimba si pozitia genelor, cu urmasi in *crossing-over* si in reglarea genica. Prin *diviziunea transversala* iau nastere *izocromozomii* cu 2 brate scurte sau 2 brate lungi, datorita despicarii centromerului. *Cromozomii inelari* se produc prin *deletia* partilor terminale ale bratelor scurte sau lungi ale unui cromozom.

Genomul si mutatiile genomice. Clasic, prin genom se intelegea *setul haploid* de cromozomi. Ulterior, la eucariote, sfera notiunii s-a extins la intreg *setul diploid* de cromozomi

din nucleu. In celulele diploide deci, genomul este format din cite doua seturi haploide, corespunzind cromozomilor omologi, iar in celulele sexuale (gameti) dintr-un singur set haploid.

De mentionat ca genotipul determina numai *norma de reactie* in cadrul careia factorii interni si externi pot avea actiune diferita. Zestrea sau patrimoniul ereditar al unui individ nu este ceva rigid. El precizeaza directiile si limitele posibilitatilor de dezvoltare. In cadrul conditiilor mediului inconjurator, el prezinta un anumit *grad de reactie*, de care depinde influenta factorilor de mediu asupra organismului. Un individ nu sumeaza pur si simplu mostenirea ereditara a parintilor. Daca jumatatea din aceasta o primeste de la parinti, o patime de la bunici, o optime de la strabunici si asa mai departe. Materialul genetic cromozomial este intr-o continua schimbare. O generatie primeste o anumita zestre ereditara, dar pe alta parte, pierde din ea, fapt care demonstreaza ca in sirul generatiilor fondul ereditar este in permanenta schimbare.

Mutatiile genomice sint reprezentate de poliploidii. *Poliploidia* se refera la seturile haploide de cromozomi. Fata de normal pot exista: un set haploid suplimentar – ceea ce caracterizeaza *triploidia* (46+23=69 cromozomi); doua seturi suplimentare, formind *tetraploidia* poate fi intilnita la celulele germinale si somatice si se intelege ca ea perturba meioza si mitozele, in cadrul carora iau nastere. Unele poliploidii sint normale, ca in celula hepatica, dar altele sint *letale* sau produc *tulburari grave de dezvoltare* ca: modificari ale partilor corpului, tulburari, biochimice, psihice etc., care stau la baza multor sindroame si boli genetice.