

# **МУТАЦІ**

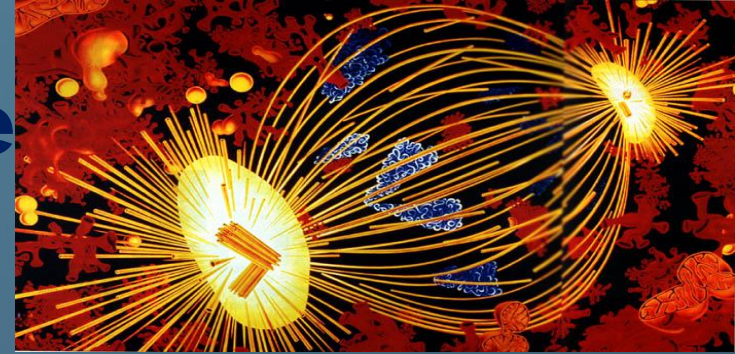
# **И**

**Выполняла  
Нестерова Александра,  
ученица 10 «Б» класса  
МОУ СОШ №103**

# Цели работы:

- Определить, что же такое мутация;
- Определить, что такое индуцированного мутагенез;
- Выяснить, какими являются категории мутаций для индуцированного мутагенеза;
- Выяснить, чем обладает генная терапия.

# Введение



- Задача, давно уже вставшая перед генетиками, — вызвать наследственные изменения генов — довольно сложна. Но чтобы вызванные изменения передались потомкам, нужно изменить те гены, которые находятся в мужских половых клетках.  
Не случайно многочисленные попытки искусственно вызвать мутации в течение долгого времени заканчивались неудачами. Многие воздействия не достигают генов половых клеток либо достигают их уже в сильно измененном виде.

# Мутации

- ▣ **Мутация** (от лат. mutatio - изменение, перемена) - любое изменение в последовательности ДНК.
- ▣ Обычно ДНК точно копируется при процессе репликации и сохраняется неизменной между двумя последовательными репликациями. Но изредка происходят ошибки и последовательность ДНК меняется - эти ошибки называются мутациями. Мутация это устойчивое наследуемое изменение ДНК, независимо от его функциональной значимости. Это определение подразумевает изменение в первичной нуклеотидной последовательности, а изменения иного рода, например метилирование, обычно относят к эпигенетическим событиям.

- ▣ **Мутации** в половых клетках родителей наследуются детьми.
- ▣ Индуцированными называют мутации, возникающие в результате мутагенных воздействий в экспериментальных условиях или при неблагоприятных воздействиях окружающей среды. Среди важнейших мутагенных факторов, прежде всего, необходимо отметить химические мутагены - органические и неорганические вещества, вызывающие мутации, а также ионизирующее излучение .

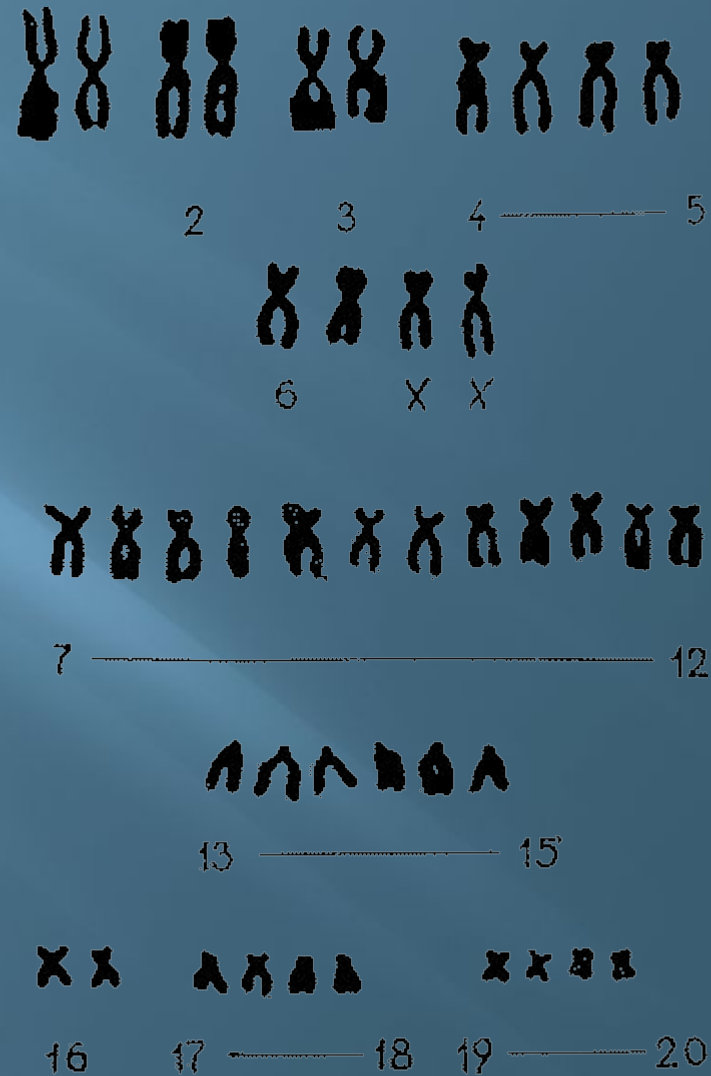
# ***КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ***

Основными как для спонтанного, так и  
для индуцированного мутагенеза  
являются три категории мутаций.

# Геномные мутации.

- ▣ В результате мутаций в ядре зиготы изменяется видовое число хромосом. Кариотип особи изучается на метафазных пластинках.  
Геномные мутации могут касаться всех хромосом или отдельных хромосом. Эти мутации редко оказываются жизнеспособными, чаще они приводят к летальному исходу еще в процессе эмбриогенеза, либо к рождению ребенка с нарушениями умственного и физического развития. Таковы синдромы анеуплоидии в виде моно- и трисомий по аутосомным и половым хромосомам. В частности, известный синдром Дауна обусловлен трисомией по 21-й паре хромосом. Синдром Дауна связан с нарушением ряда признаков - искаженные физические способности, умственная отсталость, выраженная от легкой дебильности до тяжелых форм идиотии. Частота данного заболевания в популяции 1 на 500-700 новорожденных.

Хромосомы,  
расположенные  
по порядку  
величины, в  
клетке  
нормального  
человека (слева) и  
человека,  
страдающего  
синдромом Дауна



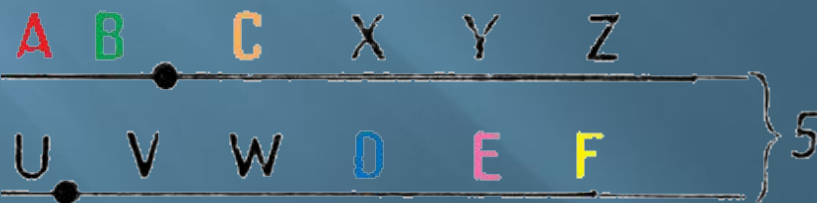


# Структурные мутации.

- В этом случае в результате мутации изменяется структура хромосомы. Основными видами структурных мутаций хромосом являются разрывные и обменные аберрации. К разрывным аберрациям относятся разного рода фрагменты, к обменным аберрациям относятся случаи, когда имеются два разрыва и хромосома на их основе преобразуется, - транслокация, инверсии, внутренние делеции, кольца. Структурные изменения могут образовываться перемещающимися элементами в виде участков ДНК, мобильных по своему положению в организации генома. Как правило, структурные мутации хромосом приводят к множественным дефектам развития. Так, при делеции короткого плеча 5-й хромосомы наблюдается заболевание, названное синдромом "кошачьего крика". Помимо болезненного крика ребенка, напоминающего кошачье мяуканье, обусловленного аномалиями развития гортани, для больных детей характерны тяжелая умственная отсталость, задержка роста и другие симптомы. Ряд транслокаций и инверсий передаются потомкам.



} 2



Различные  
типы  
хромосомных  
мутаций:  
1 —  
нормальная  
хромосома; 2  
— деления; 3 —  
дупликация; 4  
— инверсия; 5  
—  
транслокация

# Генные мутации.

- При повреждении или нарушениях в порядке или замене нуклеотидов, появлении внутренней дупликации или делеции в Молекуле ДНК возникают генные мутации. Эти изменения отдельных генов часто приводят к тяжелым дегенеративным заболеваниям, в частности, многочисленным болезням обмена веществ через нарушения синтеза белков, ферментов. Примером может служить мутация, приводящая к появлению серповидноклеточной анемии — наследственного заболевания, как правило, приводящего детей и подростков к смерти. В этом случае в эритроцитах вместо нормального гемоглобина А содержится аномальный гемоглобин S. Аномалию вызывает мутация Шестом нуклеотидном триплете ДНК гена гемоглобина, что приводит к замене в альфа-цепи белка гемоглобина глутаминовой кислоты на валин.

- Наследственное заболевание фенилкетонурия, обнаруживаемая у одного из 10 000 новорожденных. Заболевание характеризуется резко выраженной умственной отсталостью, развивающейся вследствие нарушения нормальных биохимических процессов в мозге из-за накопления в организме фенилаланина. Что касается вредных доминантных мутаций, то каждый из ее носителей специфически страдает от нарушений жизнеспособности. Таким образом, отрицательные доминантные гены прямо входят в состав генетического груза данного поколения из-за мутаций, которые возникают в зародышевых клетках

# Мутации

Изменения числа хромосом  
(перестройки генома)

Полиплоидия

Кратное увеличение основного (гаплоидного) числа хромосом

Гаплоидия

Анеуплоидия

Потеря или добавление одной или нескольких хромосом

Уменьшение диплоидного набора хромосом в 2 раза

Изменения структуры хромосом  
(хромосомные aberrации)

Нехватки  
(делеции)

Потеря какого-либо участка хромосомы

Дупликации

Удвоение какого-либо участка хромосомы

Инверсии

Поворот какого-либо участка хромосомы на 180°

Транслокации

Обмен участками между двумя негомологичными хромосомами

Изменения структуры гена  
(генные мутации)

Изменение порядка чередования нуклеотидов

Вставка нуклеотидов

Удвоение нуклеотидов

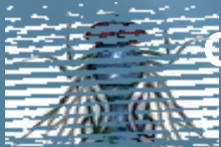
Потеря нуклеотидов

# Индукцированный мутагенез

- Чтобы оценить давление мутаций на популяции человека, необходимо выяснить ряд особенностей о влиянии на ДНК химических и физических мутагенов как в отношении зародышевых клеток, так и для соматических клеток человека.
- Для общей радиочувствительности целых организмов большую роль играют их эволюционные особенности. Для человека смертельная доза облучения равна 6 Гр, для мыши — 9 Гр, для амебы — 100 Гр, для ряда бактерий — до нескольких сот тысяч.

Особой эффективностью обладают радионуклиды при проникновении их в клетку. Радиация вызывает весь спектр генных и хромосомных мутаций. Среди мутаций, возникающих в соматических клетках, имеются те, которые вызывают канцерогенез. Мутации, возникая в зародышевых клетках, при размножении особей могут передаваться следующим поколениям. При возникновении в соматической клетке все ее потомки будут обладать мутацией.

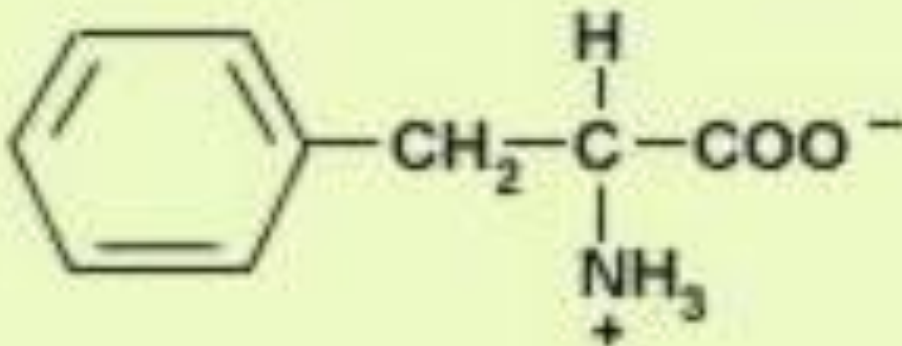
- Фундаментальным принципом радиационной генетики, установленным при действии ионизирующих излучений, служит линейная зависимость от дозы облучения при индукции генных мутаций. Показано, что число сцепленных с полом рецессивных летальных мутаций, возникающих у дрозофилы, изменяется в линейной зависимости при разных дозах облучения рентгеновским излучением. Существенно, что линейная зависимость числа мутаций от дозы сохраняется при малых дозах облучения. Более сложная зависимость от дозы облучения установлена для хромосомных aberrаций. При высоких дозах происходит спад числа мутаций.



# Фенилаланин

Phe

F



## ***ФЕНИЛАЛАНИН***,

ароматическая аминокислота. В организме присутствует в свободном виде и в составе белков; превращается в аминокислоту тирозин.

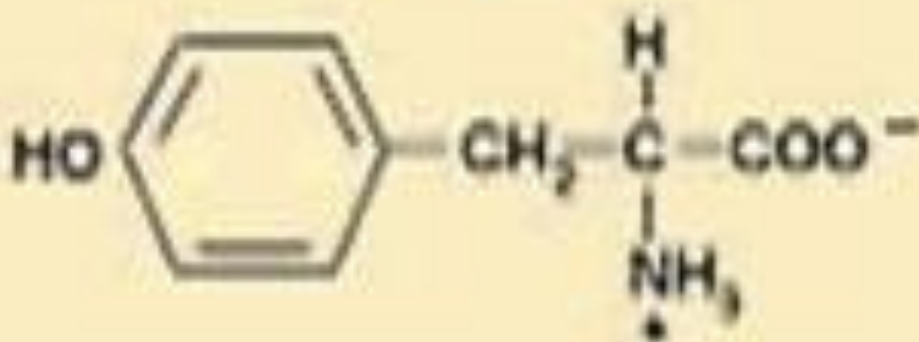
Незаменимая аминокислота. Врожденное нарушение обмена фенилаланина в организме человека (фенилкетонурия) приводит к умственной отсталости.



# Тирозин

Tyr

Y



## ТИРОЗИН,

ароматическая аминокислота. Входит в состав многих белков и пептидов (казеин, инсулин и др.); в организме животных и человека — исходное вещество для синтеза гормонов щитовидной железы, адреналина и др., в некоторых растениях — для синтеза алкалоидов (морфин, кодеин).

Наследственные нарушения обмена тирозина в организме человека приводят к тяжелому заболеванию (род слабоумия).

- При обработке клеток радиацией и химическими мутагенами с веществами, имеющими защитное значение, число мутаций резко уменьшается. В отношении действия радиации такие вещества получили название радиопротекторов. К радиопротекторам относятся в первую очередь серосодержащие вещества, а именно сульфгидрильные соединения, аминотиолы.
- В последние годы человечеству грозит появление нового могущественного мутагенного фактора. Речь идет о коротковолновом ультрафиолетовом излучении. Все прошлое существование жизни на Земле происходило под защитным покровом озонового слоя, расположенного в верхних слоях атмосферы. В последнее десятилетие зафиксирован самый высокий уровень химических веществ в атмосфере, которые разрушают озоновый слой.

# Генная терапия

- Генная терапия – это метод введения фрагмента ДНК в клетки больного человека с целью замещения функции мутантного гена и лечения наследственных болезней. Самая сложная проблема – перенос фрагмента ДНК (гена) в клетку. В большинстве случаев для этих целей используются генетически модифицированные вирусы или вирусные векторы, и чаще всего мышинные ретровирусы. Они способны инфицировать любую клетку и вместе с желаемым фрагментом ДНК легко включаются в геном клетки-хозяина ДНК.

- Методы трансплантации тканей могут быть отнесены к категории генной терапии, в частности, трансплантация костного мозга. Гены вводимых стволовых клеток могут активизировать дифференцировку многих клеточных линий – лимфоцитов, моноцитов, полинуклеаров, эритробластов. Это позволяет применять данный метод при лечении некоторых первичных иммунодефицитов гемоглобинопатий, болезни Гоше. Пересадка гепатоцитов открывает другую возможность лечения фенилкетонурии, гиперхолестеринемии, недостаточности альфа-1-антитрипсина. Пересадка клеток островкового аппарата поджелудочной железы предложена для лечения ювенальной формы сахарного диабета. Сочетание возможностей генетики и клинической педиатрии позволит уже в недалеком будущем решать сложнейшие вопросы лечения и профилактики наследственных моногенных болезней. Современная медицинская и клиническая генетика представляет собой ярчайших пример единения науки и практики. Исследования, еще недавно представляющиеся сугубо теоретическими, в считанные годы получают реальный практический выход на благо здоровья настоящего и будущих поколений.

Легкие мышей через 3 дня после заражения их раковыми клетками:  
1 - мышь, получавшая эндостатин; 2 - мышь из контрольной группы.

Через 11 дней после заражения:

3 - мышь, получавшая эндостатин; 4 - мышь из контрольной группы (не получившая эндостатина).

