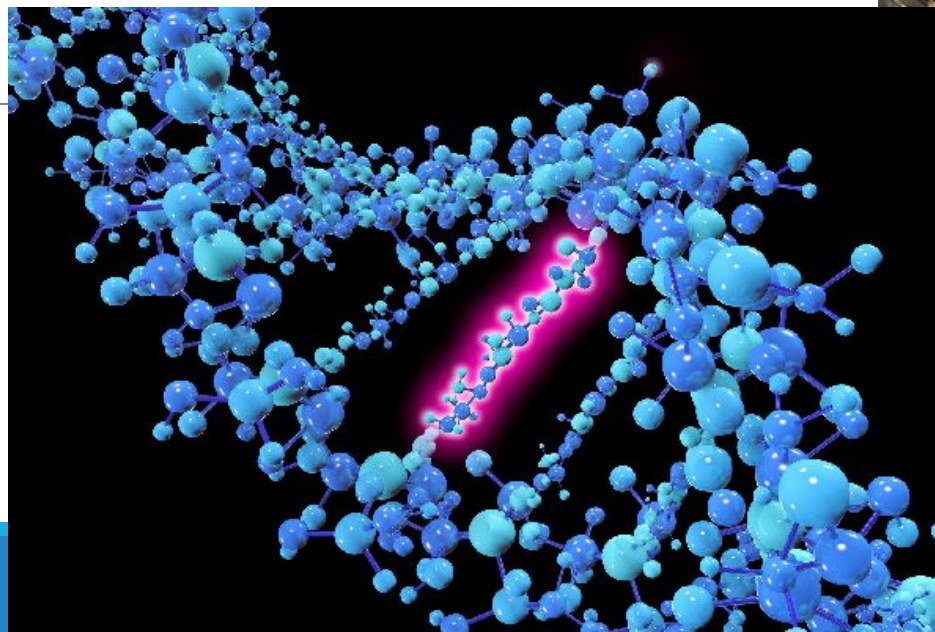




# Мутации и мутагенные факторы

## Лекция № 3

---



# О чём эта лекция\*

---

Мутации. Классификации.

Мутации и мобильные элементы.

Мобильные элементы генома, классификация и их генетическая роль.

Факторы, индуцирующие мутации.

Наследственные болезни человека в контексте пройденного материала.

# Мутации

---

**Мутационная теория**— раздел генетики, закладывающий основы генетической изменчивости и эволюции.

**Мутации** – это качественные изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных признаков организма. Т.е. это стойкое изменение генотипа.

**Мутагенез** — внесение изменений в нуклеотидную последовательность ДНК (мутаций).

Мутационная теория Коржинского - Де Фриза

**<https://youtu.be/hH01jOis9BA>** - учебное видео о мутациях

# Сергей Иванович

## Коржинский

# Мутационная теория. История

---

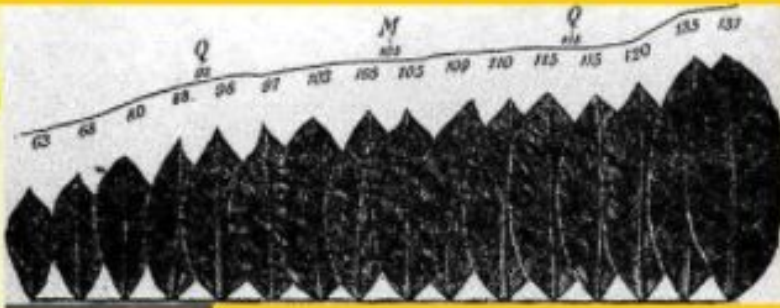


Независимо от Х. Де Фриза и А. Кёлликера обосновал мутационную теорию («теория гетерогенезиса» у Коржинского), противопоставив её дарвинизму.

«среди однородного потомства от нормальных родителей неожиданно появляются отдельные экземпляры, резко отличающиеся от всех остальных» (Коржинский 1899а, с. 255).

Согласно С.И.Коржинскому, гетерогенные вариации могут происходить во всех направлениях и во всех органах. Также гетерогенные вариации необходимо искать «среди потомства от чистых, т.е. не гибридных, и нормальных, т.е. установившихся, видов при условиях, устраняющих возможность гибридизации. Семена, полученные от таких растений, дают обыкновенно совершенно однородное потомство, вполне сходное со своими родителями» (Коржинский 1899б, с. 75).

## Хуго де Фриз (Hugo DeVries)



- Гипотеза мутационизма, или скачкообразного видообразования, происходящего под влиянием автогенетических факторов.
- Функция отбора - исключительно элиминирующая - устранение неудачных видов.

Энотера  
(ослиник  
)



1901 г.

# На сегодня мутационная теория сводится к следующим 6 пунктам:

1. Мутации возникают внезапно, скачкообразно.
2. Мутации передаются из поколения в поколение.
3. Мутации могут быть полезными, вредными или нейтральными, доминантными или рецессивными.
4. Вероятность обнаружения мутаций зависит от числа исследованных особей.
5. Сходные мутации могут возникать повторно.
6. Мутации не направлены.

# Изменчивость

---

Изменчивость - свойство организмов приобретать новые признаки и особенности индивидуального развития под влиянием среды. Различают модификационную и генотипическую изменчивость.

Модификационная изменчивость - это способность организма реагировать на условия окружающей среды, изменяться в пределах нормы реакции организма.

Наследственная изменчивость - это способность к изменению самого генетического материала.

При всех формах изменчивости имеется генетический контроль и о происшедших изменениях можно судить лишь по фенотипу (по изменению признаков и свойств организма).

---

Генотипическая изменчивость связана с качественными и количественными изменениями наследственного материала. Она включает комбинативную и мутационную изменчивость.

1. Комбинативная изменчивость. Уникальность каждого генотипа обусловлена комбинативной изменчивостью, которая определяется новыми сочетаниями аллелей генов в генотипе. Достигается это в результате 3-х процессов: два из них связаны с мейозом, третий - с оплодотворением.

2. Мутационная изменчивость. При мутационной изменчивости нарушается структура генотипа, что вызвано мутациями. Мутации - это качественные, внезапные, устойчивые изменения в генотипе.



# Мутации

*(внезапное изменение в генетическом материале)*

**по изменению  
генотипического  
материала**

генные  
↓  
хромосомные

геномные

**по проявлению  
в генотипе**

доминантные

рецессивные

**по месту  
возникновения**

соматические

генеративные

**по влиянию на**

**жизнеспособность и плодовитость**

летальные

полуметальные

нейтральные

полезные

**по признакам**

**возникновения**

спонтанные

индуцированные

# Классификация мутаций

---

По характеру изменения генома (по уровню организации генетического материала, затронутого изменениями):

- **Геномные** – изменение числа хромосом
- **Генные** – связаны с изменением состава или последовательности нуклеотидов ДНК в пределах гена
- **Хромосомные** – перестройки хромосом, изменение их строения

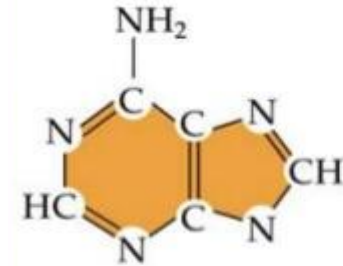
# Классификация мутаций по их молекулярной природе

1

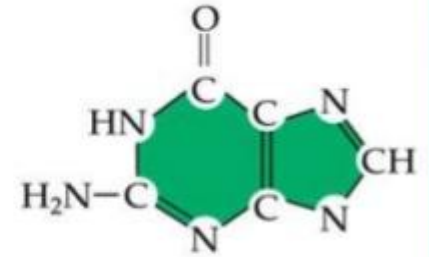
## 1. Точковые мутации (замена нуклеотидов):

**транзиции:** мутации, обусловленные заменой одного пуринового основания на другое (аденина на гуанин, или наоборот) или одного пиримидинового основания на другое (тимина на цитозин, или наоборот) (простые)

**трансверзии:** заключающиеся в такой замене азотистого основания в молекуле ДНК, при которой пуриновое основание (аденин, тимин) заменяется пиримидиновым (гуанин, цитозин) или пиримидиновое основание  $\approx$  пуриновым.



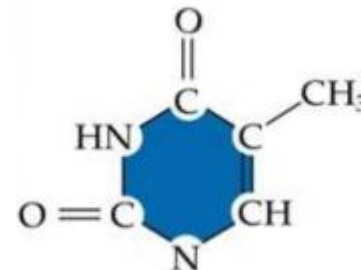
Аденин, А



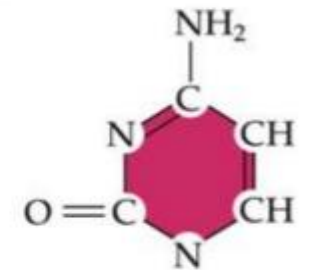
Гуанин, Г

Пурины

Пиримидины



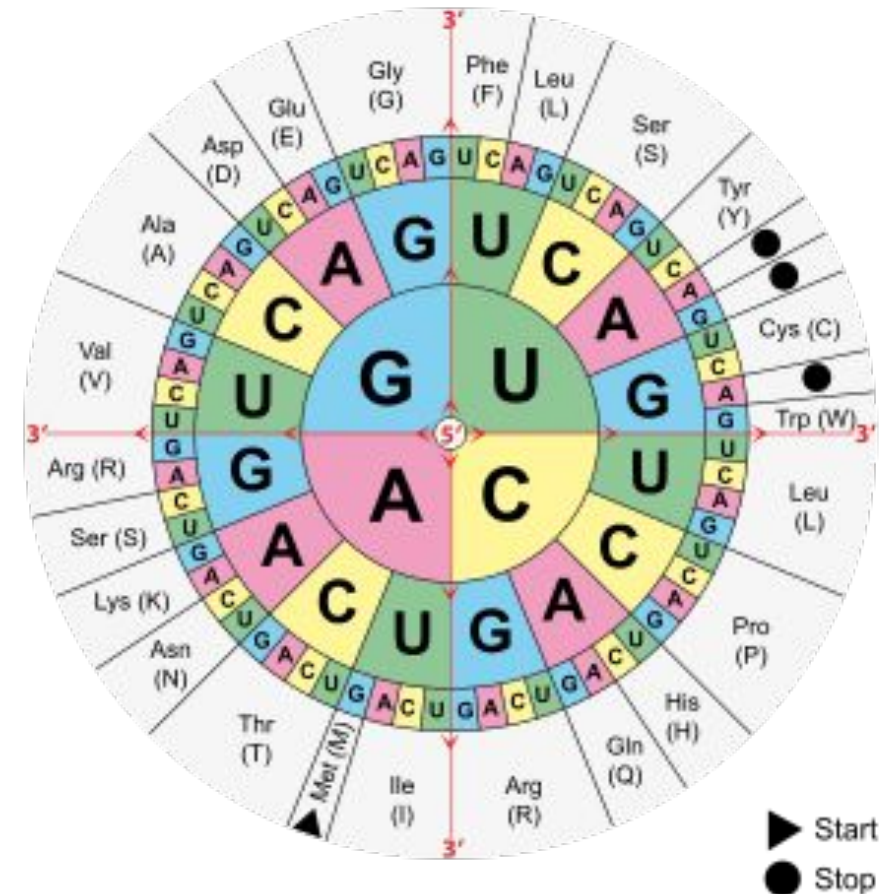
Тимин, Т



Цитозин, Ц

# Точковые мутации в кодирующей области

- **синонимичные** - не изменяют аминокислотные последовательности и являются (иногда) немymi мутациями
- **несинонимичные** - изменяют аминокислотную последовательность белка

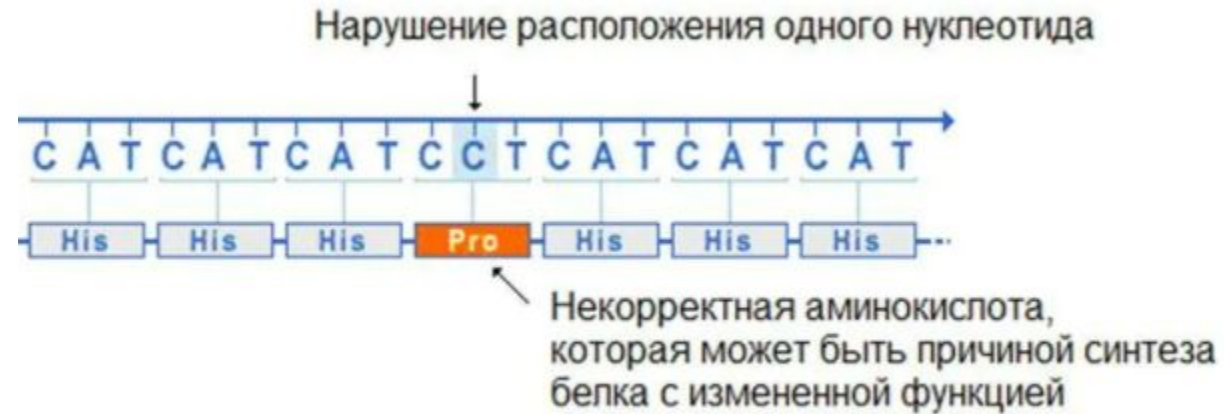


# Виды точковых мутаций:

**Миссенс-мутации** приводят к замене аминокислоты

**Нонсенс-мутации** приводят к появлению стоп-кодонов

**Сеймсенс-мутации** – мутации без замены аминокислотного остатка. Обусловлены вырожденностью генетического кода.



# Пример: серповидно-клеточная анемия

связана с заменой одной из  
146 аминокислот  
в В-цепи молекулы  
гемоглобина

**Причина:** Генные мутации полипептидной цепочки гемоглобина; в результате наблюдается преждевременный гемолиз и распад эритроцитов, обусловленный низкой способностью гемоглобина связывать и переносить кислород.

**Тип наследования:** Аутосомно-рецессивный, кодоминантный.

**Патогенез:** Измененная последовательность аминокислотных остатков в гемоглобине приводит к замедлению электрофоретической подвижности; повышенная вязкость крови, гемолиз, образование тромбов.

**Диагностика:** эритроциты больного имеют вытянутую серповидную форму

**Лечение:** переливание эритроцитарной массы здорового человека



[Кликабельная ссылка на Видео \(vk.com\)](#)

# Талассемия

[https://youtu.be/\\_34-CK3hprwg](https://youtu.be/_34-CK3hprwg)

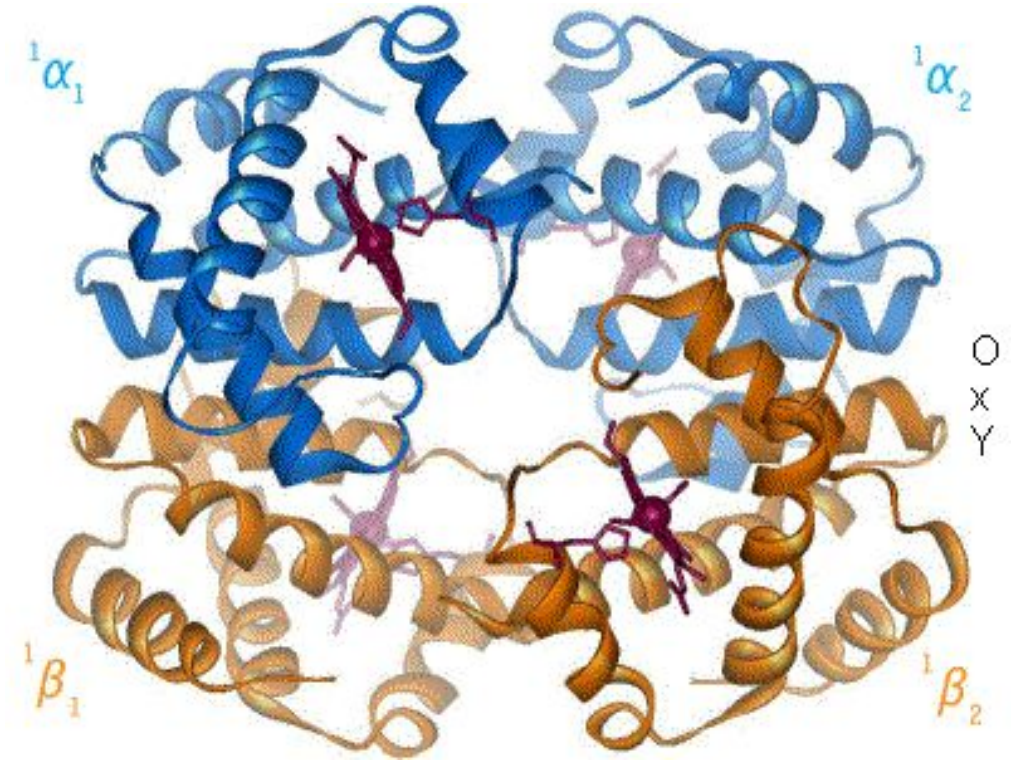
**Причина:** Мутация регуляторных глобиновых генов, вследствие чего наблюдается нестабильный синтез и дисфункция матричной РНК. Дефицит продукции глобиновых цепей приводит к снижению содержания нормального гемоглобина. От количества отсутствующих генов зависит тяжесть заболевания.

наследуется по рецессивному типу

**Клиника:** обусловлена снижением продукции  $\beta$ -цепей гемоглобина. При *гомозиготности* полное или частичное отсутствие гемоглобина и наличие гемоглобина, не способного переносить кислород. Плод гибнет внутриутробно. При *гетерозиготной* форме - гемоглинопатия, хроническая гемолитическая анемия средней тяжести.

**Диагностика:** морфологические изменения эритроцитов.

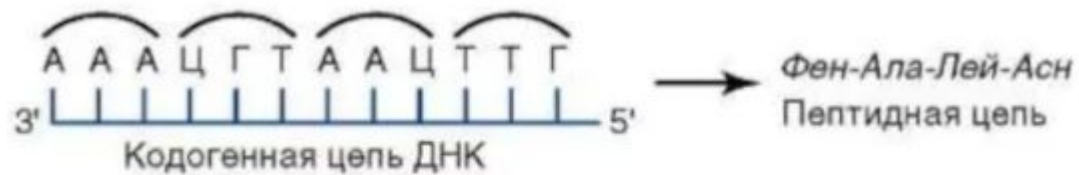
**Лечение:** Препараты фолиевой кислоты и витамины группы В. Предупреждение браков между гетерозиготными носителями генов талассемии и рекомендации отказа от потомства.



# Классификация мутаций по их молекулярной природе

2

2. Мутации сдвига рамки считывания - характерна вставка или делеция нуклеотидов, в количестве не кратном трём.





# болезнь Тея-Сакса (Амавротическая идиотия)

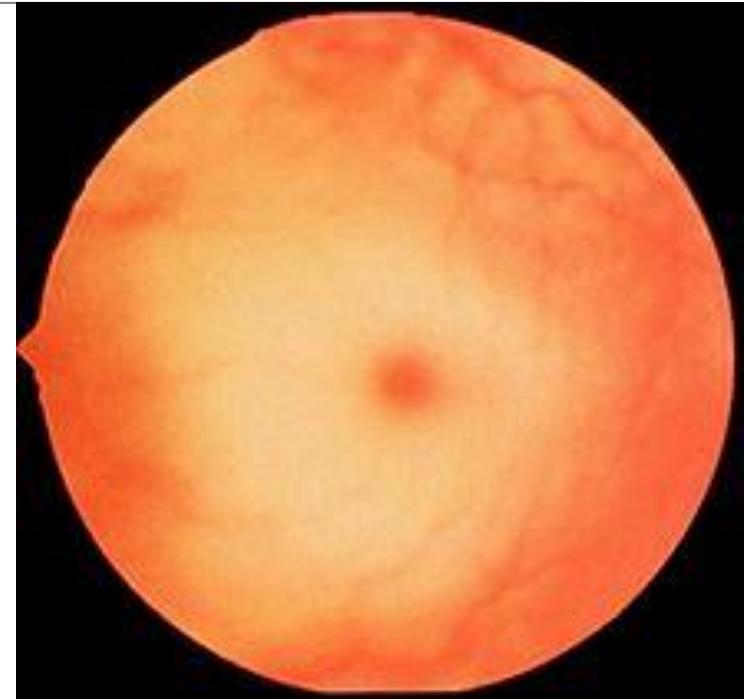
**Причина:** Болезнь связана с нарушением липидного обмена. Для нее характерно отложение в клетках мозга, печени, селезенки и других органах липида ганглиозида. Причина - снижение активности фермента гексозаминидазы А в организме.

**Тип наследования:** Аутосомно-рецессивный.

**Клиника:** Болезнь проявляется в первые месяцы жизни. Ребенок становится вялым, малоподвижным, безразличным к окружающему. Задержка психического развития приводит к снижению интеллекта до степени идиотии. Отмечается мышечная гипотония, судороги, характерный симптом "вишневой косточки" на сетчатке глаза. К концу первого года жизни наступает слепота. Позднее развивается полная обездвиженность. Смерть наступает в 3-4 года.

**Патогенез:** Происходит разрушение аксонов нервных клеток, атрофия зрительных нервов.

**Лечение:** Не существует.



# Классификация мутаций по их молекулярной природе

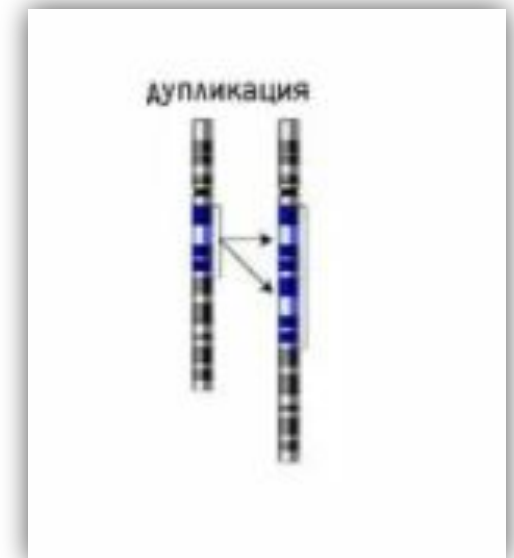
3

## 3. Делеция и инсерция промежутков

Транспозиция – перемещение участка ДНК

Дупликация – удвоение участка ДНК

Тандемная дупликация - дупликация, при которой повторенные сегменты расположены непосредственно друг за другом



# Муковисцидоз

**Причина:** Поражение экзокринных желез и железистых клеток организма: секретирующих клеток бронхов, поджелудочной железы, кишечника, потовых желез и печени.

**Тип наследования:** Аутосомно-рецессивный.

**Патогенез:** Общим моментом патологии желез внешней секреции является нарушение их функций - выделение густого, изменённого по составу секрета. Это ведёт к застойным изменениям в соответствующих органах, последующим воспалительным и склеротическим процессам. В секретах организма при муковисцидозе изменяется соотношение фракций его белково-углеводных компонентов; наблюдается снижение реабсорбции электролитов в выводных протоках потовых желез; поджелудочная железа не выделяет нужного количества фермента.



# Классификация мутаций по их молекулярной природе

---

4

## 4. Хромосомные мутации.

### ❖ Хромосомные перестройки

- делеции (утрата участка хромосомы)
- инверсии (изменение порядка генов участка хромосомы на обратный)
- дупликации (повторение участка хромосомы)
- транслокации (перенос участка хромосомы на другую)
- появление дицентрических, кольцевых хромосом и изохромосом.

---

внутрихромосомные (инверсии, делеции, дупликации, кольцевые хромосомы)

межхромосомные (дупликации, транслокации, дицентрические хромосомы)

# Классификация мутаций по их молекулярной природе

---

## 4. Хромосомные мутации.

- ◆ **Изменениях ploидности, то есть количества хромосом в ядре.**
  - **кратно - гаплоиды, диплоиды, триплоиды, тетраплоиды и пр., в общем виде полиплоиды.**
  - **не кратно - отсутствие в хромосомном наборе диплоидного организма одной хромосом - моносомия ( $2n-1$ ); отсутствие двух гомологичных хромосом - нуллисомия ( $2n-2$ ); наличие дополнительной хромосомы - трисомия ( $2n+1$ ), в общем виде анеуплоиды.**

# Классификация мутаций по месту возникновения:

---

- Ядерные
- Цитоплазматические (мутация неядерных генов – митохондрий и хлоропластов)

- 
- В клетках зародышевого пути
  - В соматических клетках

# Классификация мутаций по характеру мутагенного фактора:

---

## ◆ Спонтанные

- ошибки ДНК-полимеразы при репликации ДНК
- нарушение в мейозе
- неправильный кроссинговер
- воздействия мутагенных факторов как природных

## ◆ Индуцированные

(преднамеренное воздействие)

- факторы окружающей среды

# Биологические и физические мутагены

---

## ◆ Биологические мутагены

- специфические последовательности ДНК - транспозоны;
- некоторые вирусы (вирус кори, краснухи, гриппа);
- продукты обмена веществ (продукты окисления липидов);
- антигены некоторых микроорганизмов.

## ◆ Физические мутагены

- ионизирующее излучение;
- радиоактивный распад;



# Химические мутагены

---

- некоторые алкалоиды: колхицин — один из самых распространённых в селекции мутагенов, винкамин, подофиллотоксин;
- окислители и восстановители (нитраты, азотистая кислота и её соли — нитриты, активные формы кислорода);
- алкилирующие агенты (например, иодацетамид, эпоксибензантрацен);
- нитропроизводные мочевины;

□ этиленимин, этилметансульфонат, диметилсульфат;

□ некоторые пестициды;

□ некоторые пищевые добавки (например, ароматические углеводороды)

# Классификация мутаций по действию на приспособленность

---

(жизнеспособность, плодовитость и скорость индивидуального развития)

- ◆ летальные
- ◆ вредные
- ◆ полезные
- ◆ нейтральные

# Репарация генетического материала

---

ДНК отличается высокой стабильностью, которая поддерживается особой ферментативной системой, находящейся под генетическим контролем, она же принимает участие и в репарации. Многие повреждения ДНК, которые могли бы реализоваться в виде мутаций при действии сильных мутагенов, исправляются репаративными системами.

Генетические различия в активности репарирующих ферментов определяют разную продолжительность жизни и устойчивость организмов к действию мутагенов и канцерогенов. У человека некоторые болезни (прогерия) связаны с нарушением процесса репликации и репарации ДНК. Моделью для изучения генетических механизмов репарации является заболевание – пигментная ксеродерма. Известно, что 90% мутагенов являются и канцерогенами. Существует несколько теоретических концепций (теорий) канцерогенеза: мутационная, вирусно-генетическая, концепция онкогена и др.

# Генетический мониторинг

---

Человек контактирует с разнообразными химическими веществами, проверить каждое на возможность мутагенного (канцерогенного) эффекта или генотоксичности не представляется возможным, поэтому проводится отбор определенных химических веществ для исследования на мутагенность.

# Выбор того или иного вещества определяется:

---

- его распространением в среде обитания человека и контактом с ними большей части населения (лекарства, косметические средства, продукты питания, пестициды и др.)
- структурным сходством с известными мутагенами и канцерогенами (нитрозосоединения, ароматические углеводороды ) Для исследования на мутагенность
- используется несколько тест-систем (около 20 из 100 имеющихся методов) т.к. нет универсального теста для выявления всех типов мутаций в половых и соматических клетках.
- применяется ступенчатость тестирования (в начале на микроорганизмах, дрозофиле и др. объектах и только потом в клетках человека).

# Генетический мониторинг

---

- это система долговременных популяционных исследований по контролю за мутационным процессом у человека (слежение за мутациями). Он складывается из:

- химического скрининга - экспериментальной проверки мутагенности химических соединений (слежение за мутациями в тест-системах)
- прямого анализа частот генных мутаций
- фенотипического мониторинга.

Система тестирования состоит из просеивающей и полной программы, возможность их использования определяется степенью контакта населения с данным химическим веществом.

# Понятие о генетическом грузе.

---

термин "генетический груз" ввел в 40-х годах XX века Г. Миллер - всякое снижение (действительное или потенциальное) приспособленности популяции в силу генетической изменчивости.

Принято выделять три вида генетического груза: мутационный, субстиционный (переходный) и сбалансированный. Общий генетический груз складывается из этих трех видов груза.

---

Мутационный груз - это та доля общего генетического груза, которая возникает за счет мутаций. Однако, поскольку большинство мутаций носят вредный характер, то естественный отбор направлен против таких аллелей и частота их невелика. Они поддерживаются в популяциях в основном благодаря вновь возникающим мутациям и гетерозиготным носителям.

Генетический груз, возникающий при динамическом изменении частот генов в популяции в процессе замены одного аллеля другим, называется субстиционный (или переходным) грузом. Такое замещение аллелей обычно происходит в ответ на какое-либо изменение в условиях среды, когда ранее неблагоприятные аллели становятся благоприятными, и, наоборот, (примером может быть явление индустриального механизма бабочек в экологически неблагополучных районах). При этом частота одного аллеля уменьшается по мере увеличения частоты другого.



---

Сбалансированный (устойчивый) полиморфизм возникает, когда многие признаки поддерживаются на относительно постоянном уровне за счет уравнивающего отбора. При этом благодаря сбалансированному (уравнивающему) отбору, действующему в противоположных направлениях в популяциях сохраняются два или больше аллеля в каком-либо локусе, а соответственно и разные генотипы и фенотипы. Примером может служить серповидноклеточность. Здесь отбор направлен против мутантного аллеля, находящегося в гомозиготном состоянии, но в то же время действует в пользу гетерозигот, сохраняя его.

# Состояние сбалансированного груза может быть достигнуто в следующих ситуациях:

---

- 1) отбор благоприятствует данному аллелю на одной стадии онтогенеза и направлен против него на другой;
- 2) отбор благоприятствует сохранению аллеля у особей одного пола и действует против - у особей другого пола;
- 3) в пределах одного аллеля разные генотипы дают возможность организмам использовать разные экологические ниши, что снижает конкуренцию и, как следствие, ослабляется элиминация;
- 4) в субпопуляциях, занимающих разные места обитания, отбор благоприятствует разным аллелям;
- 5) отбор благоприятствует сохранению аллеля пока он редко встречается и направлен против него, когда он встречается часто.

# Д/З:

---

По желанию рефераты:

1. «Генетический груз популяции»
2. «Теория симбиогенеза (последовательная эндосимбиотическая теория). Митохондриальные заболевания»
3. «Серповидно-клеточная анемия: генетические основы заболевания»
4. «Талассемия: генетические основы заболевания»
5. «Болезнь Тея-Сакса: генетические основы заболевания»
6. Пишем глоссарий в лекционную тетрадь. Просматриваем видео по ссылкам.