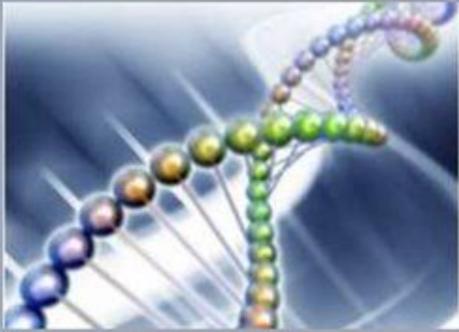


# **Мутации – изменения в структуре генов**



# Причины мутаций

**Физические факторы** (различные виды ионизирующей радиации, ультрафиолетовое излучение)

**Химические факторы** (инсектициды, гербициды, наркотики, алкоголь, некоторые лекарственные препараты и др. вещества)

**Биологические факторы** (вирусы оспы, ветряной оспы, эпидемического паротита, гриппа, кори, гепатита и др.)

# Классификация мутаций

Виды мутаций по изменению генотипа

Генные (точковые)

Изменение одного гена

Замена, утрата или удвоение нуклеотидов

Хромосомные

Изменение структуры хромосом

Утрата части хромосомы, поворот или удвоение участка хромосомы

Геномные

Изменение числа хромосом

Кратное увеличение числа хромосом; уменьшение или увеличение числа хромосом

# Генные мутации

- Изменение строения одного гена.
- Это изменение в последовательности нуклеотидов: выпадение, вставка, замена и т.п.
- Возникают чаще, чем хромосомные и геномные, но менее значительно меняют структуру ДНК, в основном касаются только химической структуры отдельно взятого гена
- **Причины** – нарушения при удвоении (репликации) ДНК.
- **Примеры:** серповидноклеточная анемия, фенилкетонурия.

# Виды генных мутаций

- **Замена азотистых оснований**
- **Сдвиг рамки считывания**
- **Инверсия в пределах гена**

# Замена азотистых оснований

- В случае мутаций по типу замены азотистых оснований одна комплементарная нуклеотидная пара молекулы ДНК заменяется в ряду циклов репликации на другую. Частота подобных происшествий составляет около 20% от общей массы всех генных мутаций.
- Примером подобного является дезаминирование цитозина, в результате чего образуется урацил.



- В ДНК образуется нуклеотидная пара Г-У, вместо Г-Ц. Если ошибка не будет репарирована ферментом ДНК-гликолазой, то при репликации произойдет следующее. Цепи разойдутся, напротив гуанина будет установлен цитозин, а напротив урацила — аденин. Таким образом, одна из дочерних молекул ДНК будет содержать аномальную пару У-А. При ее последующей репликации в одной из молекул напротив аденина будет установлен тимин. Т. е. в гене произойдет замена пары Г-Ц на А-Т.

- Замена одного пиримидина на другой пиримидин или одного пурина на другой пурин называется **транзицией**. Пиримидинами являются цитозин, тимин, урацил. Пуринами — аденин и гуанин.
- Замена пурина на пиримидин или пиримидина на пурин называется **трансверсией**.
- Точечная мутация может не привести ни к каким последствиям из-за вырожденности генетического кода, когда несколько кодонов-триплетов кодируют одну и ту же аминокислоту. Т. е. в результате замены одного нуклеотида может образоваться другой кодон, но кодирующий ту же аминокислоту, что и старый. Такая замена нуклеотидов называется **синонимической**. Их частота около 25% от всех замен нуклеотидов.

- Если же смысл кодона меняется, он начинает кодировать другую аминокислоту, то замена называется **мисенс-мутацией**. Их частота около 70%.
- Точечная мутация может быть такой, что на месте кодирующей аминокислоты кодона возникает стоп-кодон (УАГ, УАА, УГА), прерывающий (терминирующий) трансляцию. Это **нонсенс-мутации**. Иногда бывают и обратные замены, когда на месте стоп-кодона возникает смысловой. При любой подобной генной мутации функциональный белок уже не может быть синтезирован.

# Сдвиг рамки считывания

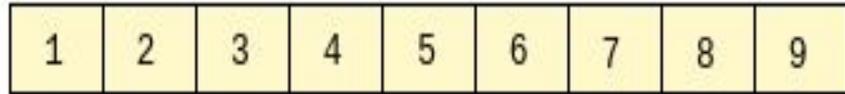
- Мутации, при которых происходит изменение количества нуклеотидных пар в составе гена. Это может быть как выпадение, так и вставка одной или нескольких нуклеотидных пар в ДНК. Генных мутаций по типу сдвига рамки считывания больше всего. Наиболее часто они возникают в повторяющихся нуклеотидных последовательностях.
- Вставка или выпадение нуклеотидных пар может произойти в следствие воздействия определенных химических веществ, которые деформируют двойную спираль ДНК.
- Рентгеновское облучение может приводить к выпадению, т. е. **делеции**, участка с большим количеством пар нуклеотидов.
- **Вставки** нередки при включении в нуклеотидную последовательность так называемых *подвижных генетических элементов*, которые могут менять свое положение.

- К генным мутациям приводит неравный кроссинговер. Чаще всего он происходит в тех участках хромосом, где локализируются несколько копий одного и того же гена. При этом кроссинговер происходит так, что в одной хромосоме возникает делеция участка. Этот участок переносится на гомологичную хромосому, в которой возникает дупликация участка гена.
- Если происходит делеция или вставка числа нуклеотидов не кратного трем, то рамка считывания сдвигается, и трансляция генетического кода зачастую обесмысливается. Кроме того, может возникнуть нонсенс-триплет.
- Если количество вставленных или выпавших нуклеотидов кратно трем, то, можно сказать, сдвиг рамки считывания не происходит. Однако при трансляции таких генов в пептидной цепи будут включены лишние или утрачены значащие аминокислоты.

1



аллельные гены на хроматидах  
гомологичных хромосом



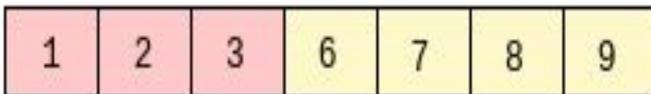
2



разрыв генов в разных участках



3



выпадение 4-й и 5-й пар нуклеотидов



удвоение 4-й и 5-й пар нуклеотидов

# Инверсия в пределах гена

- Если инверсия участка ДНК происходит внутри одного гена, то такую мутацию относят к генным. Инверсии более крупных участков относятся к хромосомным мутациям.
- Инверсия происходит вследствие поворота участка ДНК на  $180^\circ$ . Часто это происходит при образовании петли в молекуле ДНК. При репликации в петле репликация идет в обратном направлении. Далее этот кусок сшивается с остальной нитью ДНК, но оказывается перевернутым наоборот.
- Если инверсия случается в смысловом гене, то при синтезе пептида часть его аминокислот будет иметь обратную последовательность, что скажется на свойствах белка.

# Хромосомные мутации

- Это непредсказуемые изменения в структуре хромосом.
- Чаще всего они вызываются проблемами, возникающими в процессе деления клетки.
- **Причины** – нарушения при кроссинговере.
- **Пример:** синдром кошачьего крика.

# Какими могут быть

## хромосомные перестройки?

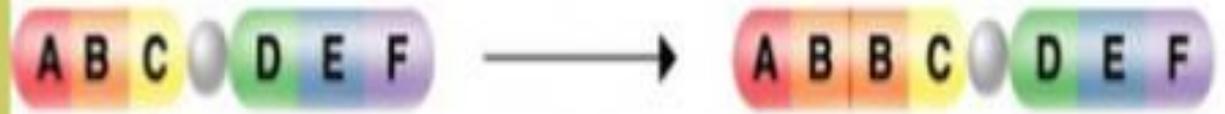
В зависимости от того, как локализованы происходящие изменения, различают следующие типы хромосомных мутаций.

- **Внутрихромосомные** – преобразование генетического материала в пределах одной хромосомы.
- **Межхромосомные** – перестройки, в результате которых две негомологичные хромосомы обмениваются своими участками. Негомологичные хромосомы содержат разные гены и не встречаются в процессе мейоза.

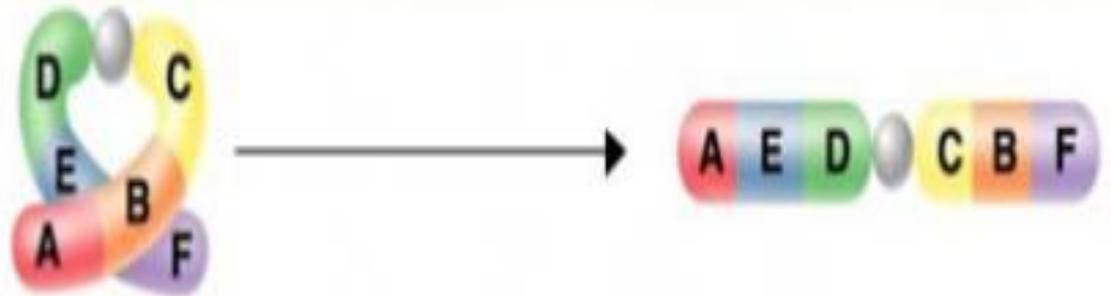
A. Deletion:



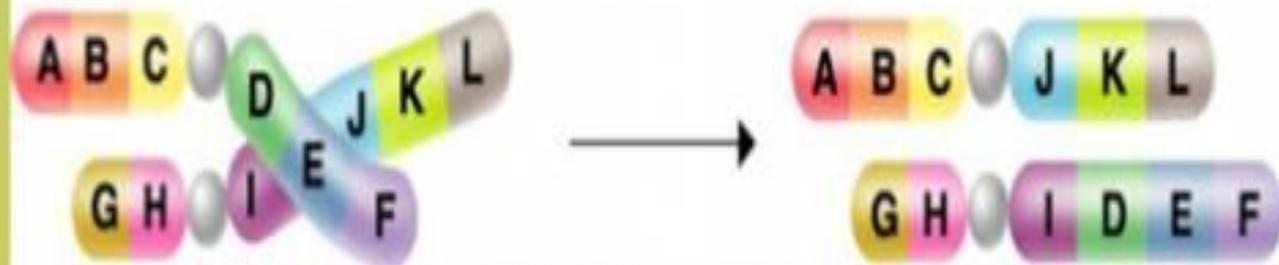
B. Duplication:



C. Inversion:



D. Translocation:



# Геномные мутации

- Изменение количества хромосом.
- **Причины** – нарушения при расхождении хромосом.
- **Полиплоидия** – кратные изменения. У животных не встречается, у растений приводит к увеличению размера.
- **Анеуплоидия** – изменения на одну-две хромосомы.

- **Цитоплазматические мутации** – изменения в ДНК митохондрий и пластид. Передаются только по женской линии, т.к. митохондрии и пластиды из сперматозоидов в зиготу не попадают.
- **Соматические** – мутации в соматических клетках (клетках тела; могут быть четырех вышеназванных видов). При половом размножении по наследству не передаются.

# Репарация

- от лат. *reparatio* - восстановление
- Процесс удаления поврежденного участка и восстановления правильной структуры ДНК
- Характерен только для ДНК и обусловлен особенностями ее структуры, а именно: комплементарностью и антипараллельностью цепей.
- Обеспечивает сохранение генетического материала
- Происходит при участии специальных ферментов

# Типы повреждений ДНК

## На уровне одного нуклеотида:

- Отсутствие основания (депуринизация)
- Некомплементарное основание
- Нарушенное основание (дезаминирование)

## Структурные:

- Одноцепочечные разрывы
- Образование неспецифических связей между цепями (тиминовые димеры и поперечные сшивки)
- Двухцепочечные разрывы

# Ферменты репарации

- **Эндонуклеазы** – расщепляют связи внутри ДНК.
- **Экзонуклеазы** – расщепляют связи с концов, могут быть специфичными для 5' и 3' концов ДНК.
- **ДНК-полимеразы** – заполняют брешь, используя комплементарную цепь в виде матрицы.
- **Лигаза** – катализирует образование фосфородиэфирных связей, используя энергию гидролиза АТФ.
- **ДНК-гликозилаза** – расщепляет N-гликозидную связь.
- **AP-эндонуклеаза** – разрезает ДНК в апуриновых или апиримидиновых участках с образованием 5' конца

# **Типы и механизмы репарации**

# Прямая репарация

- Обеспечивает прямое восстановление исходной структуры ДНК или удаление повреждения
- Единственная, известная ферментная реакция, в которой фактором активации служит энергия видимого света
- Активизируется фермент фотолиаза, которая разъединяет димеры

# Эксцизионная репарация

- Осуществляется до очередного цикла репликации
- Удаление ошибочного участка и его замена вновь синтезированным
- Матрицей служит участок комплементарной «правильной» нити

# Рекомбинативная репарация

- Устранение повреждений ДНК осуществляется путем обмена фрагментами (т. е. рекомбинацией) между двумя новыми молекулами ДНК, одна из которых содержит повреждение, другая — нет

# SOS-репарация

- Включается, если ошибок остается слишком много
- Состоит из своей группы ферментов, которые могут заполнять «дыры», не обязательно соблюдая принцип комплементарности
- Срабатывание SOS-системы часто служит причиной возникновения мутаций