



# МУТАЦИОННАЯ Я ИЗМЕНЧИВОСТЬ

ЛЕКТОР: СТ. ПРЕПОДАВАТЕЛЬ КАФ.  
МЕДИЦИНСКОЙ БИОЛОГИИ ДОННМУ

Овчинников С. А.

# **ПЛАН ЛЕКЦИИ**

- 1. Генные мутации**
- 2. Мутации замены азотистых оснований**
- 3. Мутации сдвига рамки считывания.**
- 4. Мутации функциональных генов.**
- 5. Хромосомные мутации**
- 6. Геномные мутации**

# Изменчивость

Генетика изучает не только наследственность, но и изменчивость организмов.

*Изменчивостью* называют способность живых организмов приобретать новые признаки и свойства. Благодаря изменчивости, организмы могут приспосабливаться к изменяющимся условиям среды обитания.

*Наследственная, или генотипическая, индивидуальная, неопределенная* — изменения признаков организма, обусловленные изменением генотипа;

она бывает:

*комбинативной* — возникающей в результате рекомбинации хромосом в процессе полового размножения и участков хромосом в процессе кроссинговера;

*мутационной* — возникающей в результате внезапного изменения состояния генов;



*Ненаследственная, или фенотипическая,* — изменчивость, при которой изменений генотипа не происходит. Ее также называют *групповой, определенной, модификационной.*



**КОМБИНАТИВНАЯ  
ИЗМЕНЧИВОСТЬ**





**КОМБИНАТИВНОСТЬ  
ИЗМЕНЧИВОСТЬ**





**КОМБИНАТИВНАЯ  
ИЗМЕНЧИВОСТЬ**





# МУТАЦИИ

- Постоянно возрастающая концентрация мутагенных факторов во внешней среде может приводить к изменению структуры ДНК.
- Такие изменения генетического материала называются *генными мутациями*. Результаты: 1-появление новых аллелей генов (*множественный аллелизм*).

2-нарушение нормального обмена веществ и служит причиной генных

Геном человека

это совокупность наследственной информации (генетический текст), представленной в последовательности нуклеотидов молекул ДНК клетки.

Длина ДНК в организме ОДНОГО человека

в тысячу раз превышает расстояние от Земли до Солнца

(2 набора по 1,5 м в  $5 \times 10^{13}$  клеток =  $10^{14}$  м)

100 новых мутаций (замен «букв») отличают Ваш геном от маминого.

2 000 000 «старых» мутаций отличает папину половину Вашего генома от маминой (многие >1 млн лет) (1 SNP на 1250 п.н, Venter).

В половых клетках 10 000 раз больше «старых» мутаций, чем новых.

Подавляющая часть наследственной изменчивости НЕ мутационная, а комбинаторная. Хоть мы и жалуемся на ухудшение экологии

Став взрослым Вы, накопили  $>10^{15}$  мутаций (миллион миллиардов) в клетках Вашего организма ( $3 \times 10^9$  п.н. в  $5 \times 10^{13}$  клеток  $10^{-8}$  мутаций на п.н. на репл)

для всего человечества их описано <10 миллионов SNP.

Т.е. 100 000 соматических мутаций приходится на КАЖДУЮ позицию Вашего генома когда Вы выросли ( $10^{15} / 2 \times 3 \times 10^9$ ) в совокупности всех соматических клеток Вашего тела. Н.К.Янковский, ИОГен 3.07.2006



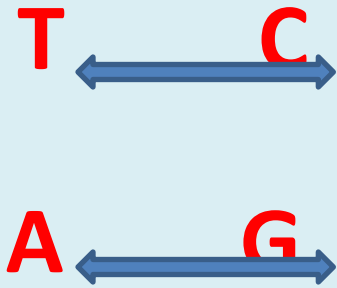
# Мутации замены оснований.

Различают два типа замены оснований: ***транзиции*** и ***трансверсии***.

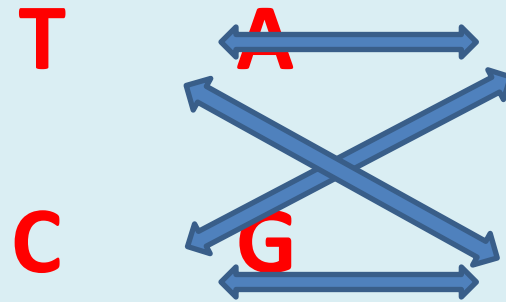
***Транзиции*** – это замена пуриновых оснований на пуриновые или пиримидиновых на пиримидиновые.

***Трансверсии*** – это замена пуриновых оснований на пиримидиновые или

# СХЕМА ПОЯВЛЕНИЯ ТРАНЗИЦИЙ И ТРАНСВЕРСИЙ



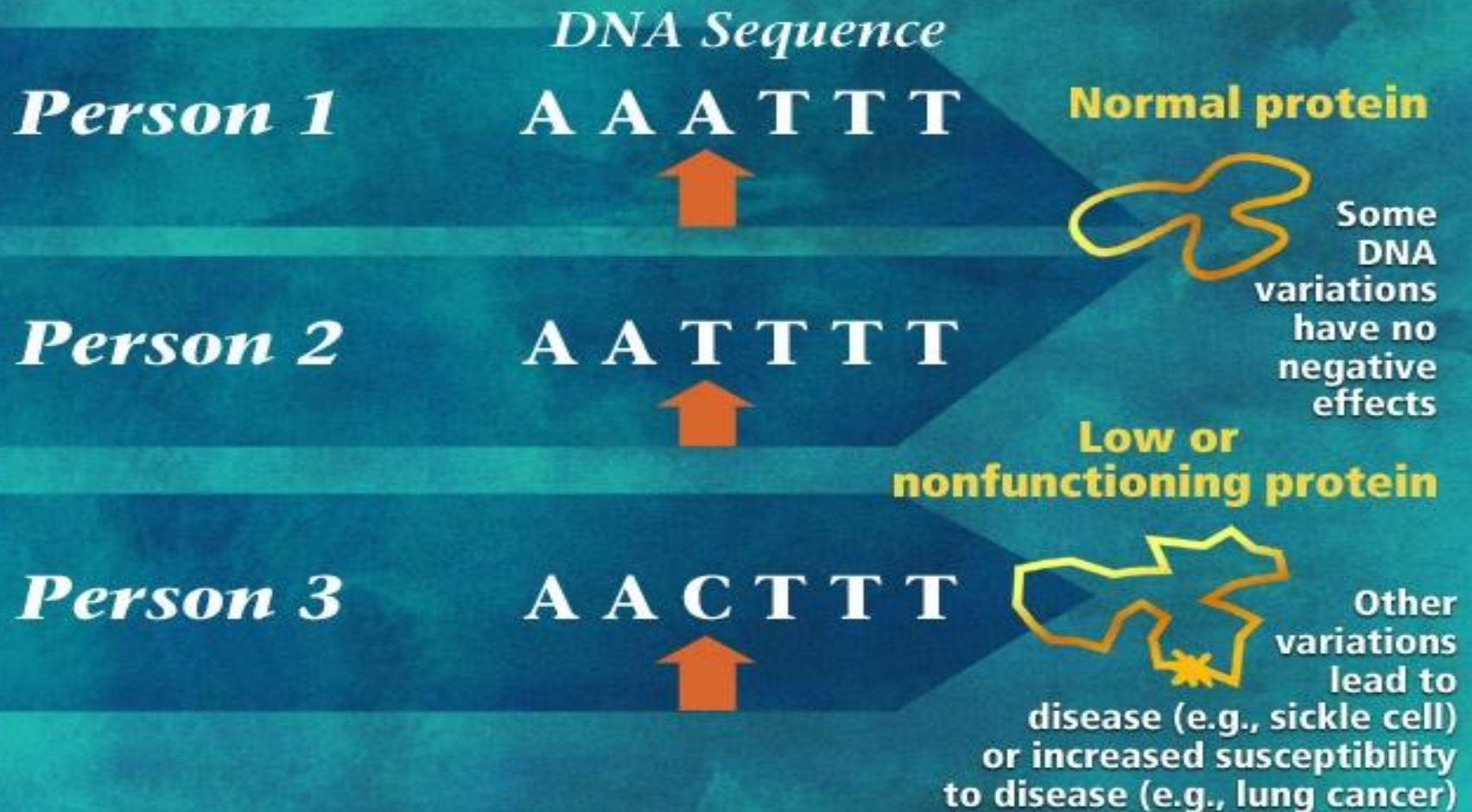
a) transitions



b) transversions

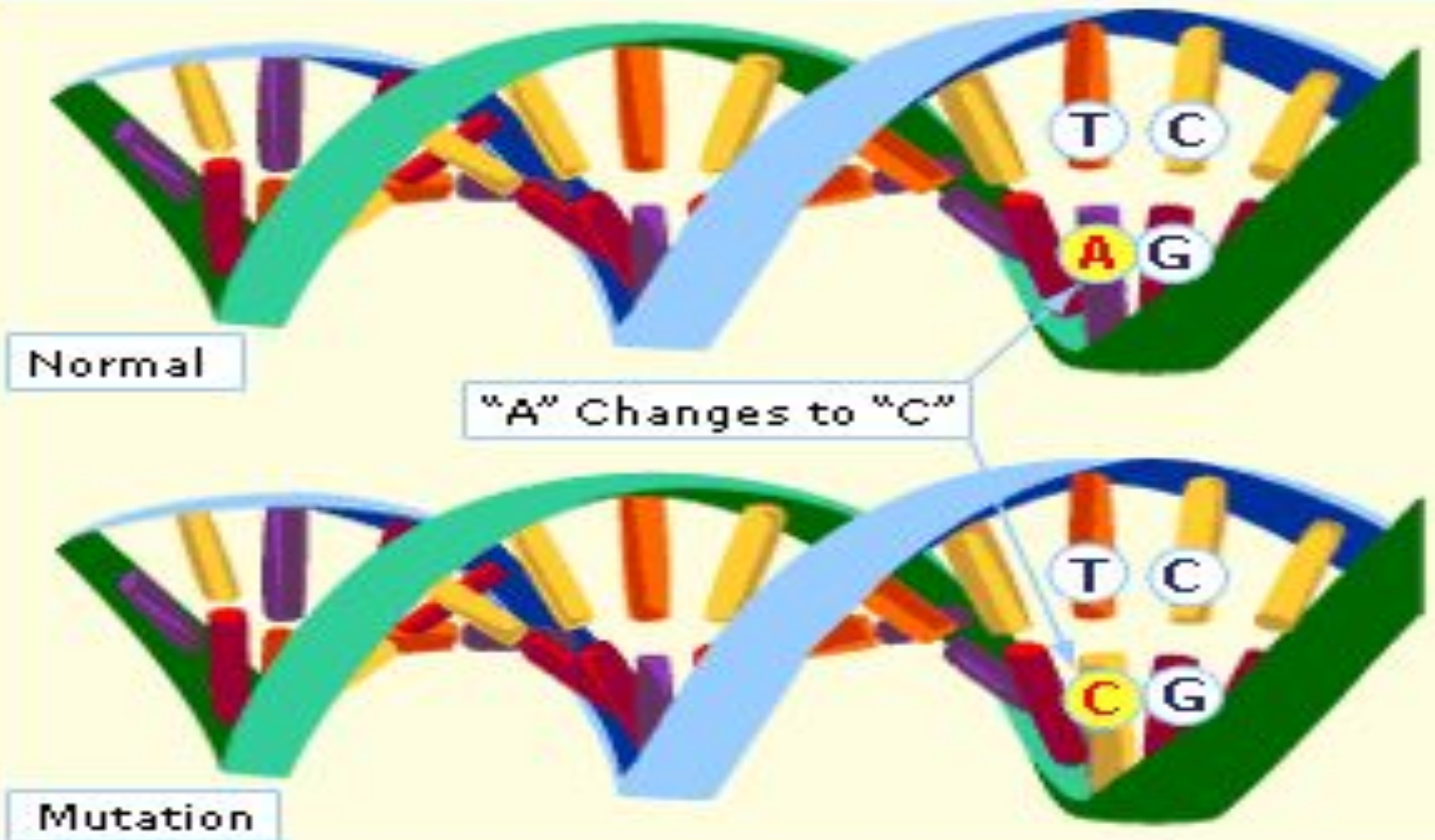
# ЗДОРОВЬЕ ИЛИ БОЛЕЗНЬ

## Health or Disease?

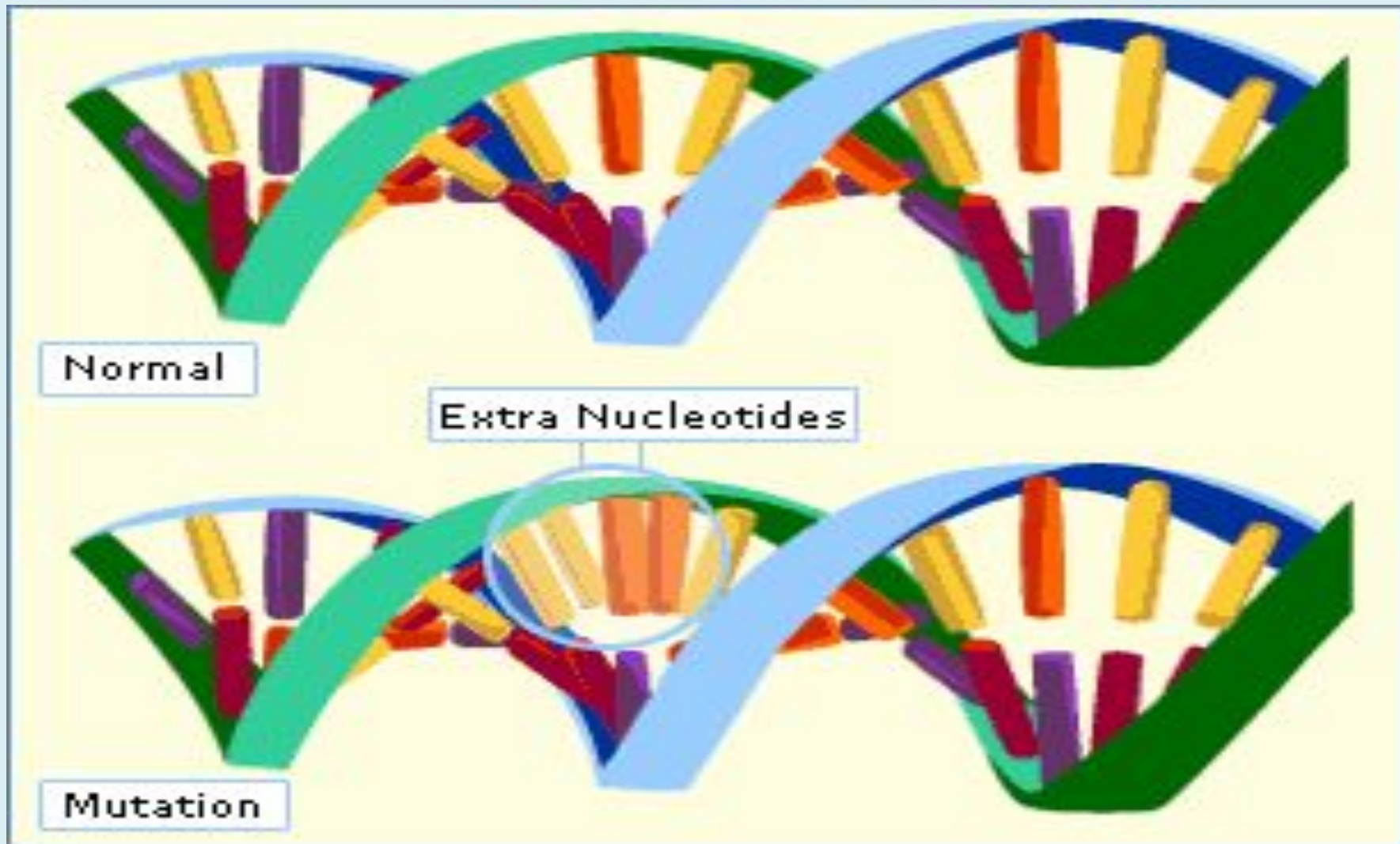




# ТРАНСВЕРСИЯ



# ИНСЕРЦИЯ (ВСТАВКА)

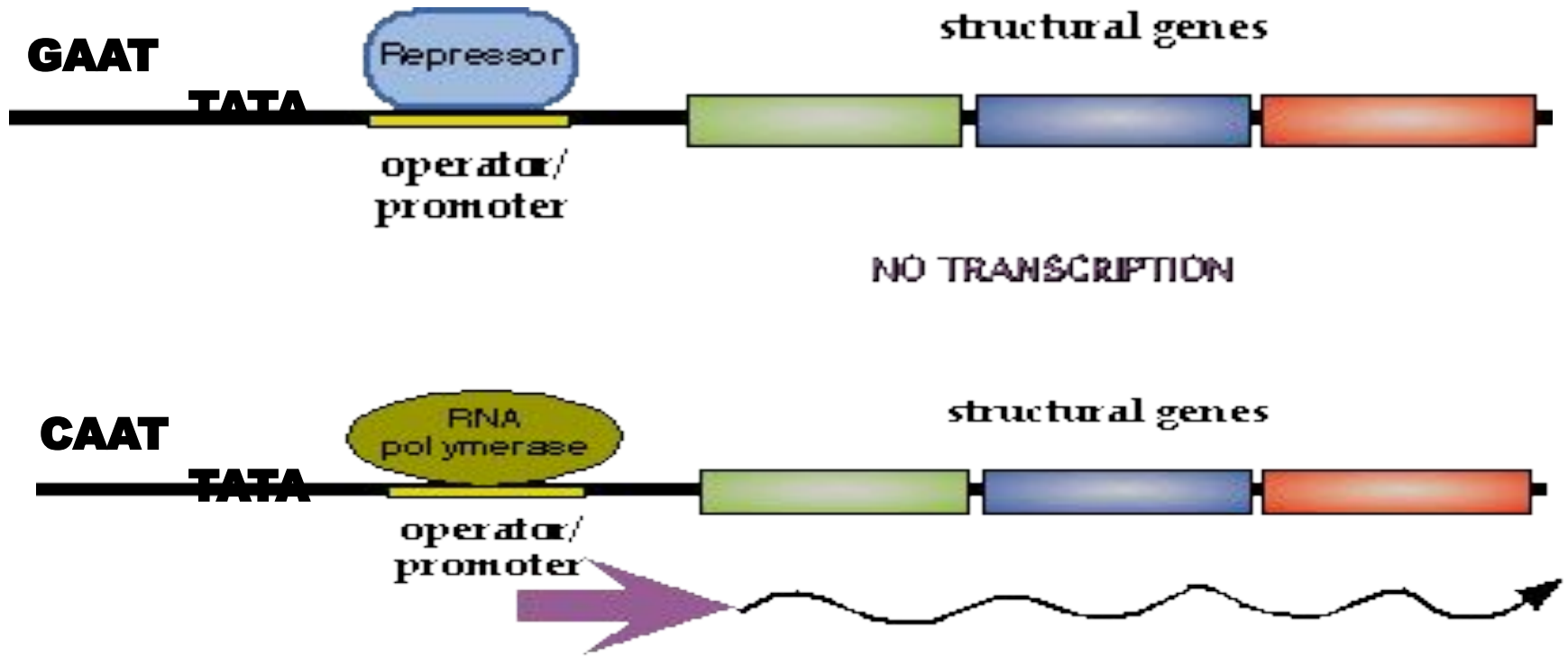


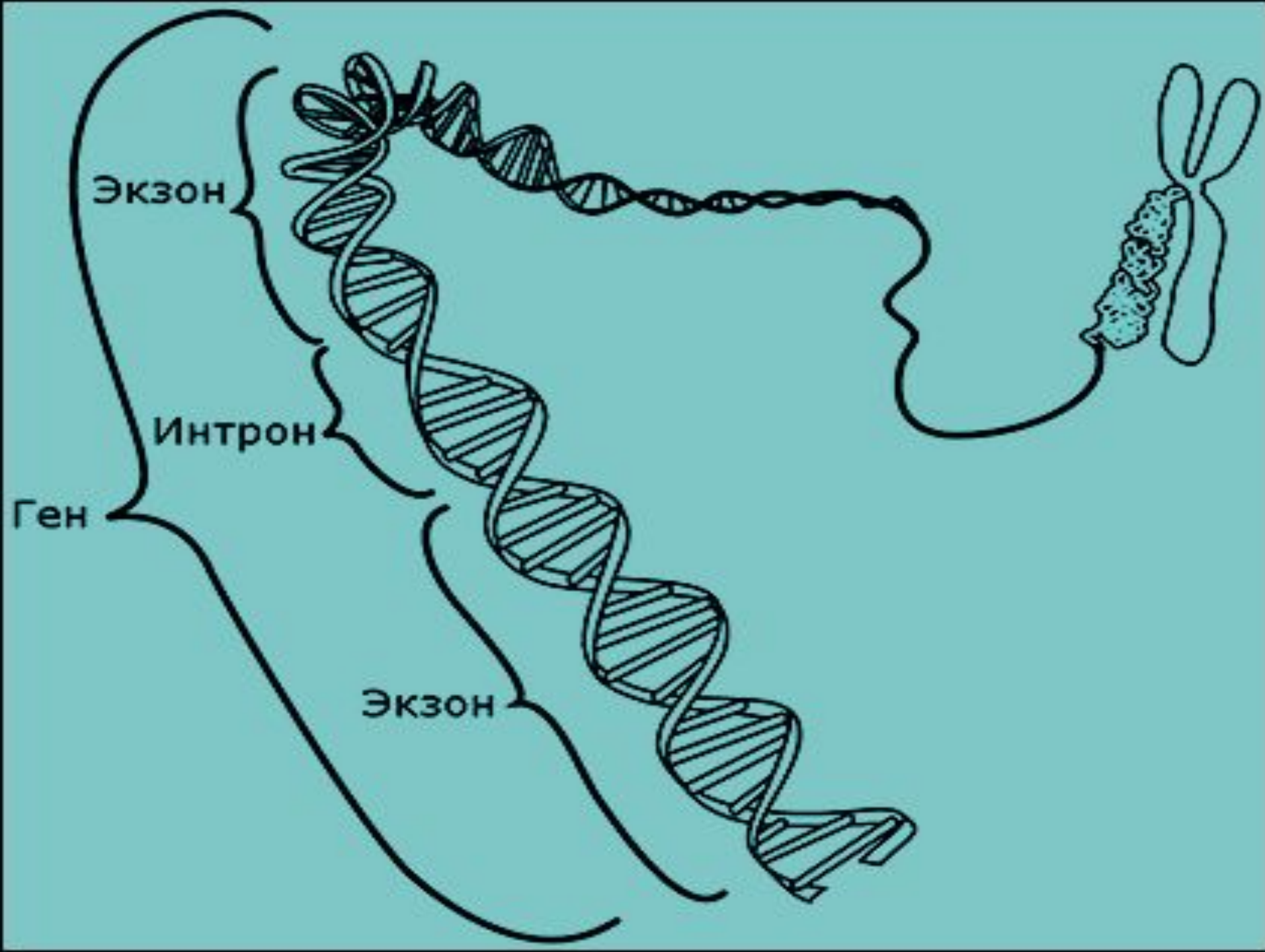
# МУТАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕНОВ

- В клетках человека есть структурные гены и регуляторные участки. Сигналы начала транскрипции находятся в регуляторных участках ДНК: **промоторе** и **операторе**.
- В промоторах сигналом начала транскрипции служат последовательности нуклеотидов ЦААТ и ТАТА.
- **ЦААТ** – *сайт узнавания* для РНК-полимеразы
- **ТАТА** – *сайт инициации транскрипции*
- Мутации в промоторе приводит к тому, что структурный ген не поврежден, но его транскрипция невозможна. К примеру, изменения в ТАТА участке приводят к тому, что транскрипция иницируется на других нуклеотидах и с гораздо более низкой частотой.



# МУТАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕНОВ





# ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ

**К хромосомным мутациям относятся:**

- 1) изменения *структуры* хромосом (*хромосомные aberrации*);**
- 2) изменения *числа* хромосом (*геномные мутации*).**



# **ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ХРОМОСОМ (ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ)**

## **Внутрихромосомные:**

**Делеция**

**Инверсия**

**Дупликация**

## **Межхромосомные:**

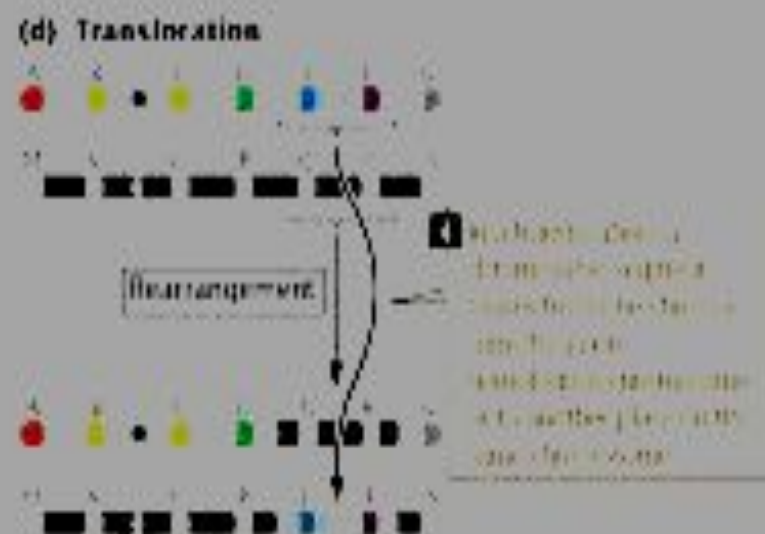
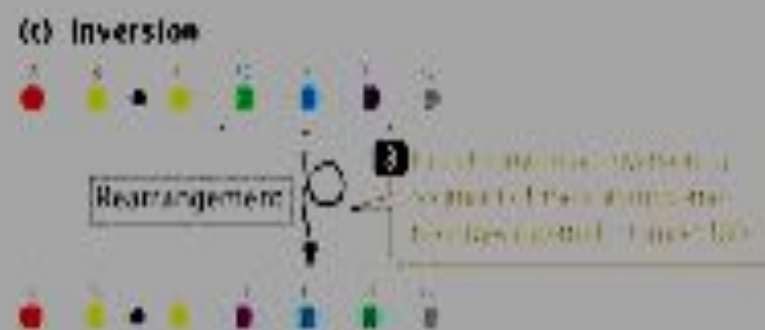
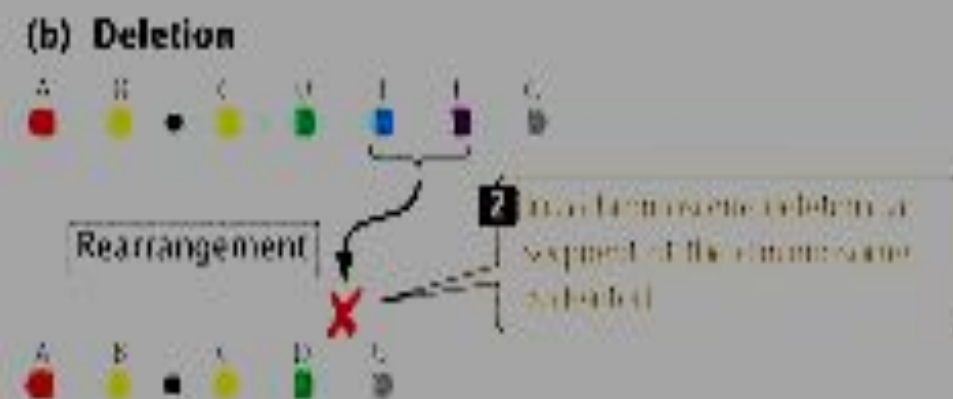
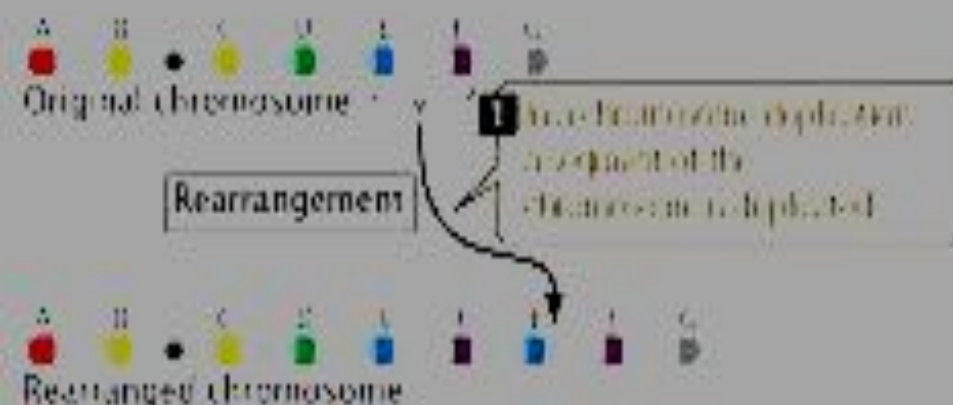
**Транслокации**

**ХРОМОСОМН  
ЫЕ  
АБЕРРАЦИИ С  
ОБРАЗОВАНИ  
ЕМ  
НЕПАРНЫХ  
ФРАГМЕНТОВ**

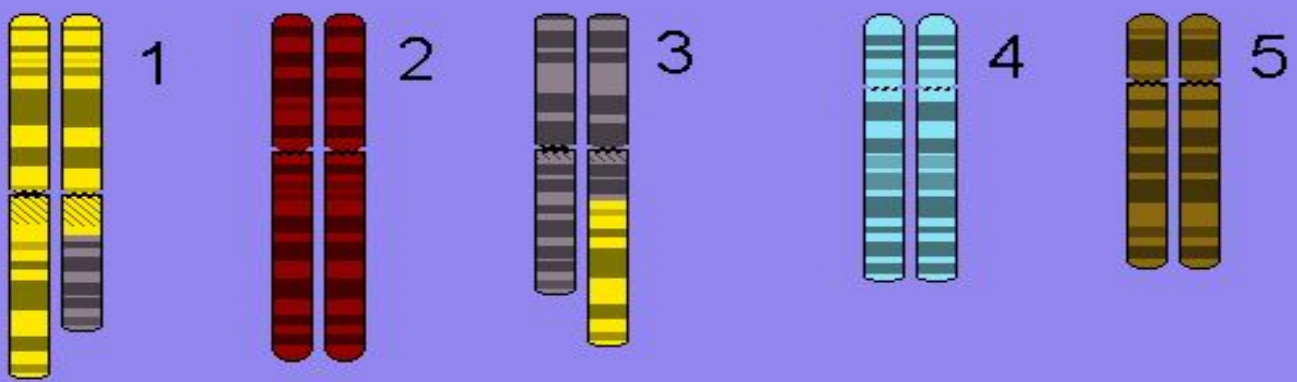


## Основные типы хромосомных перестроек:

1. дупликация – удвоение сегмента
2. делеция – утрата сегмента,
3. инверсия – переворот сегмента,
4. транслокация – перенос сегмента на другую хромосому







Trans

Trans



Dele



# СХЕМА ХРОМОСОМНЫХ МУТАЦИЙ

A B C D E



ИНВЕРСИЯ

A B E D C



A B C D E



ТРАНСЛОКАЦИЯ

A B E C D



A B C D E



ДЕЛЕЦИЯ

A B C D



A B C D E



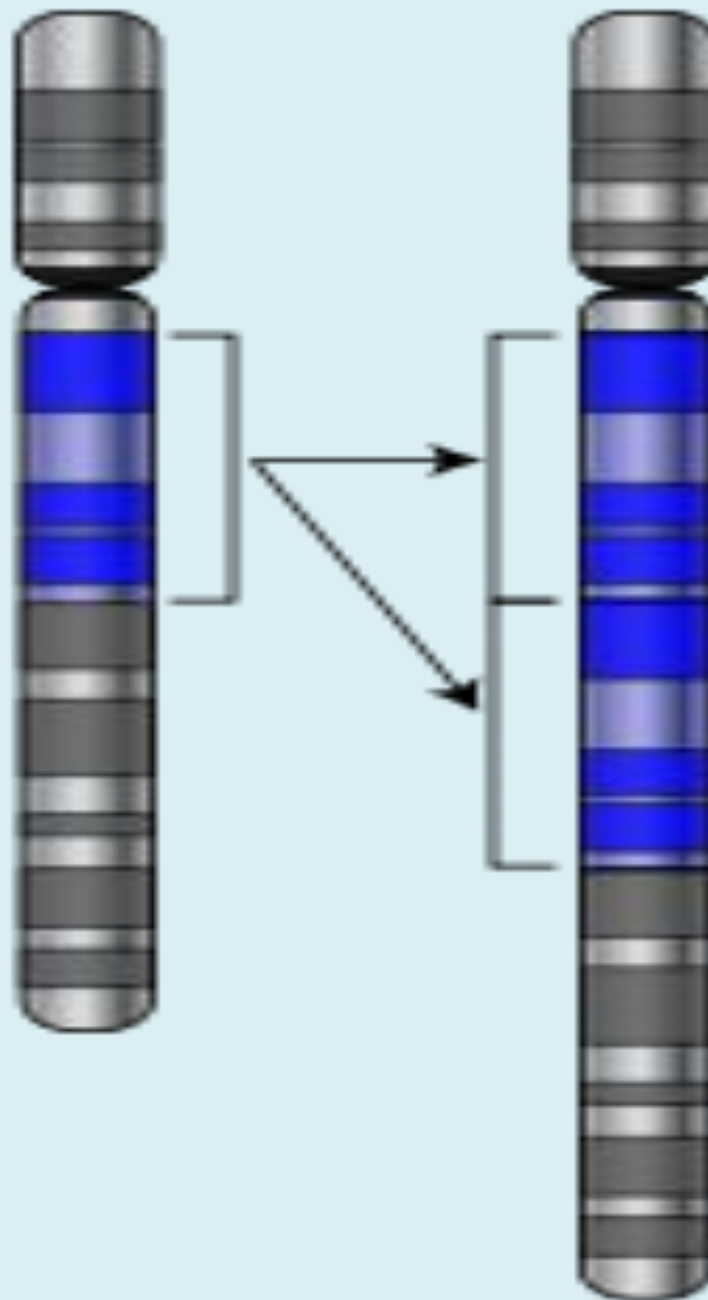
ДУПЛИКАЦИЯ

A B C D E E



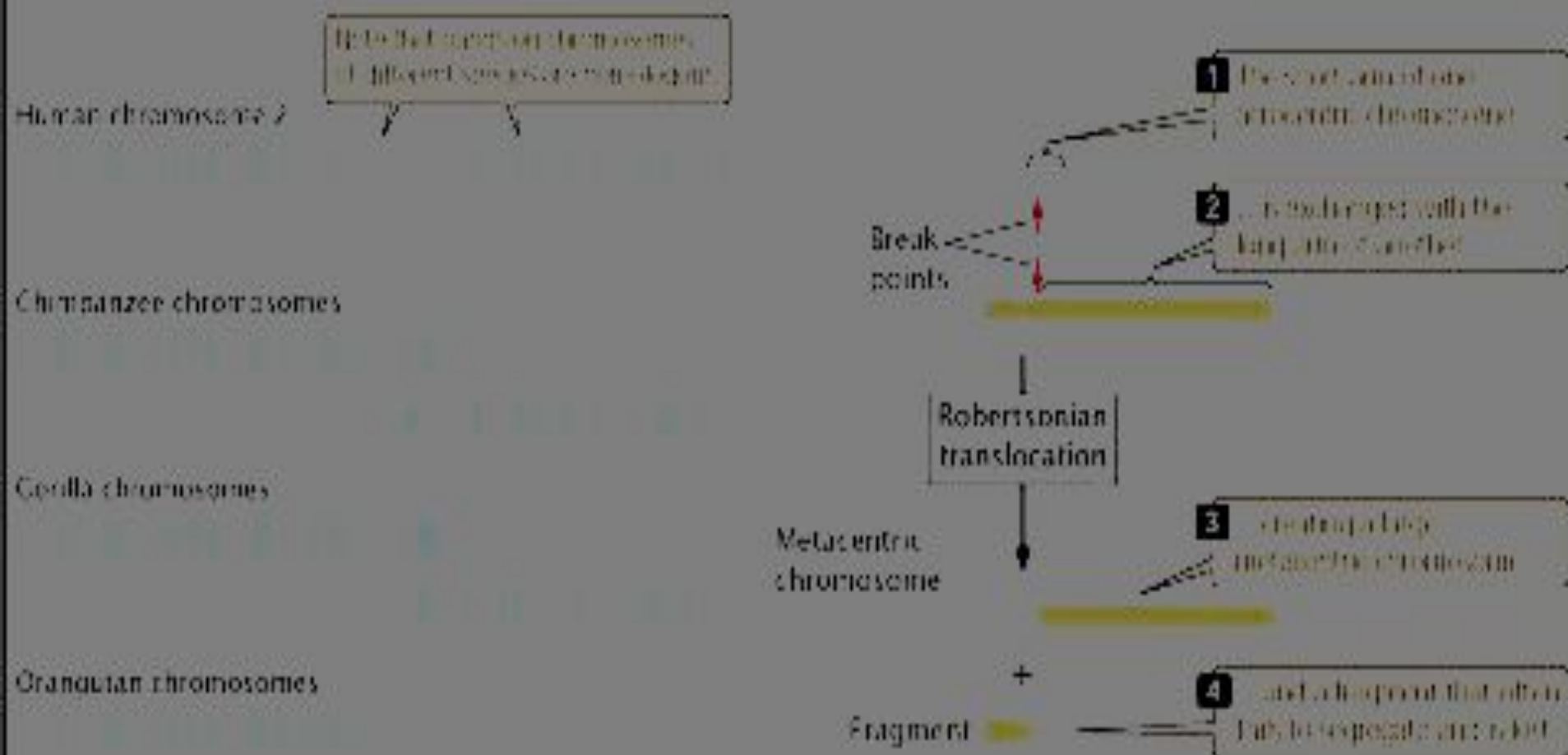
**ПРИМЕР**

**ДУПЛИКАЦИИ**

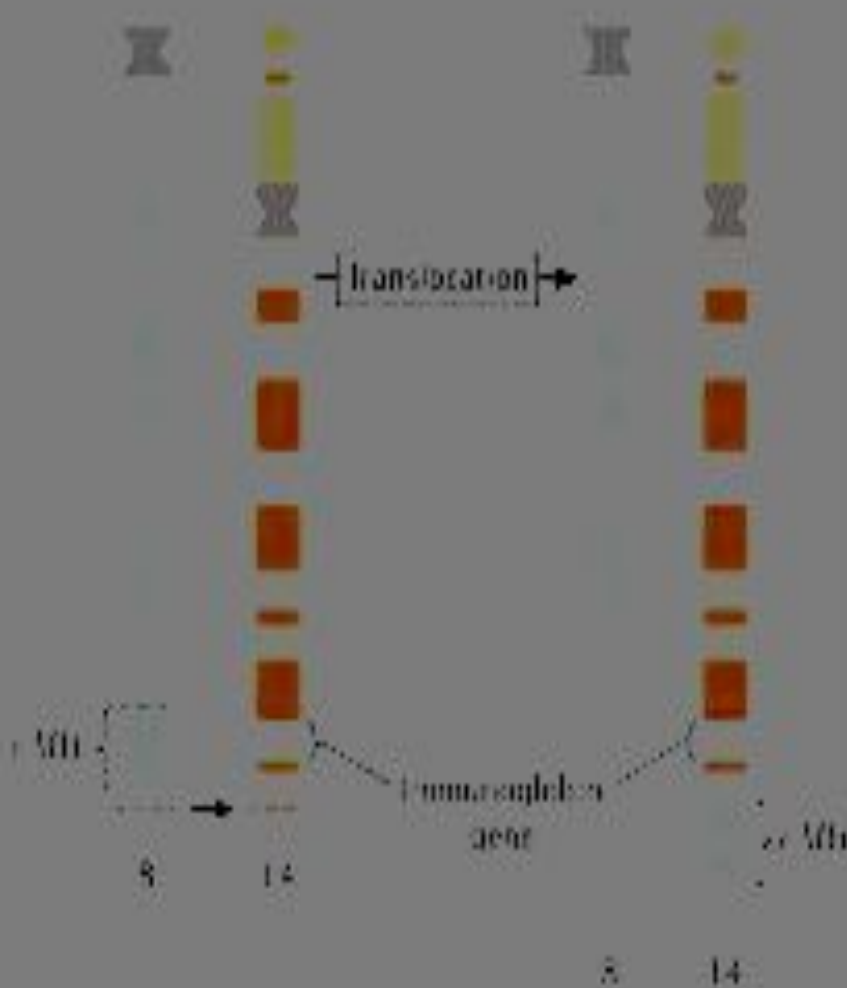




Хромосома №2 человека образована при транслокации, произошедшей у наших предков после отхождения от ствола всех приматов: у оранга, гориллы и даже шимпанзе (5 млн лет расхождения) две разных хромосомы соответствуют хромосоме 2 человека. Все люди на Земле имеют общего предка, у которого произошла эта транслокация.



**Геномные и хромосомные мутации  
в соматических клетках человека и животных  
часто связаны с развитием рака.**



Реципрокная транслокация хромосом 8 и 14 в лимфоцитах человека приводит к лимфоме Бёркита: К гену иммуноглобинов присоединяется ген онкогена *c-MYC* меняя его регуляцию.

# ИЗМЕНЕНИЯ ЧИСЛА ХРОМОСОМ (ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ)

**$2n$** - дисомик (диплоидный набор) 46  
хромосом - это **нормальный кариотип**  
Всего  **$46(XX)$**  или  **$46(XY)$**  хромосом

## Гетероплоидия(анеуплоидия)

**$2n-2$**  – нуллисомик всего 44 хромосомы

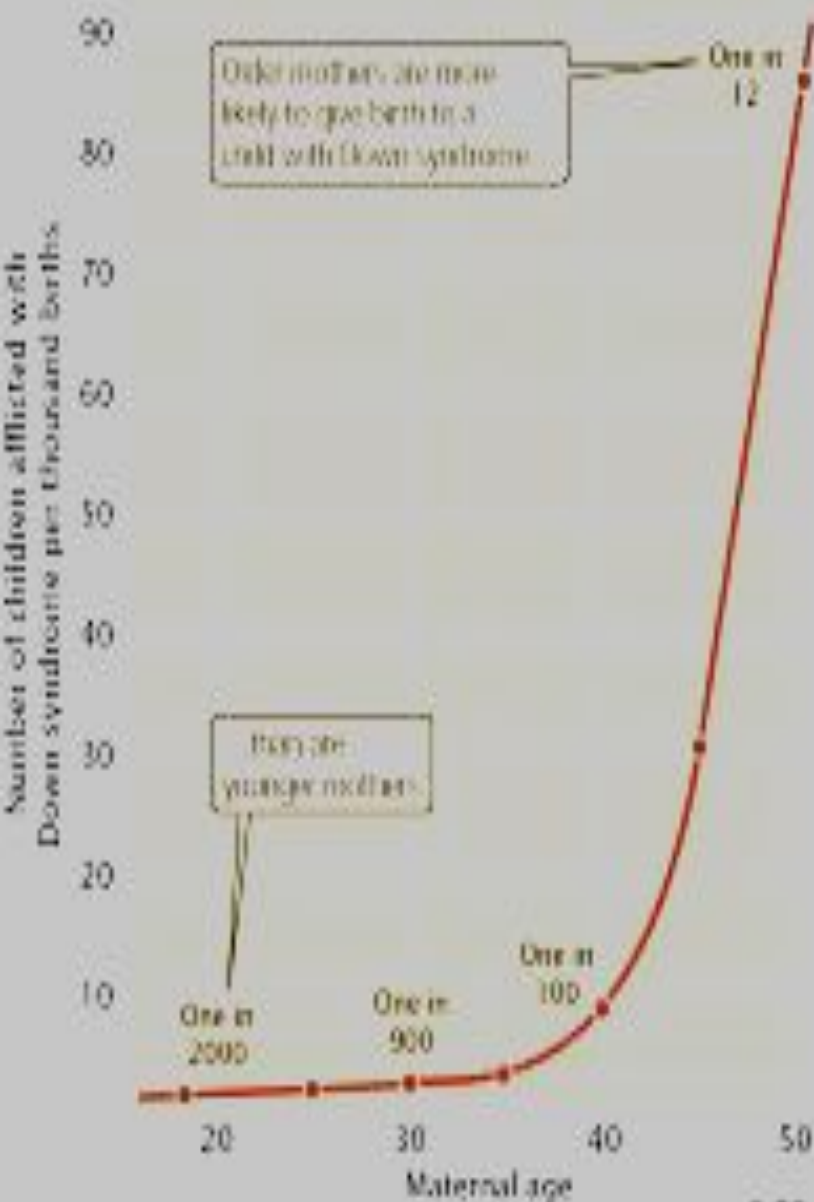
**$2n-1$** - моносомик всего 45 хромосом

**$2n+1$** - трисомик всего 47 хромосом

**$2n+2$** - тетрасомик всего 48 хромосом



# Синдром Дауна - трисомия по хромосоме 21



Подавляющая часть случаев синдрома Дауна вызвана нерасхождением пары хромосом 21 в мейозе у матери (по анализу микросателлитов)

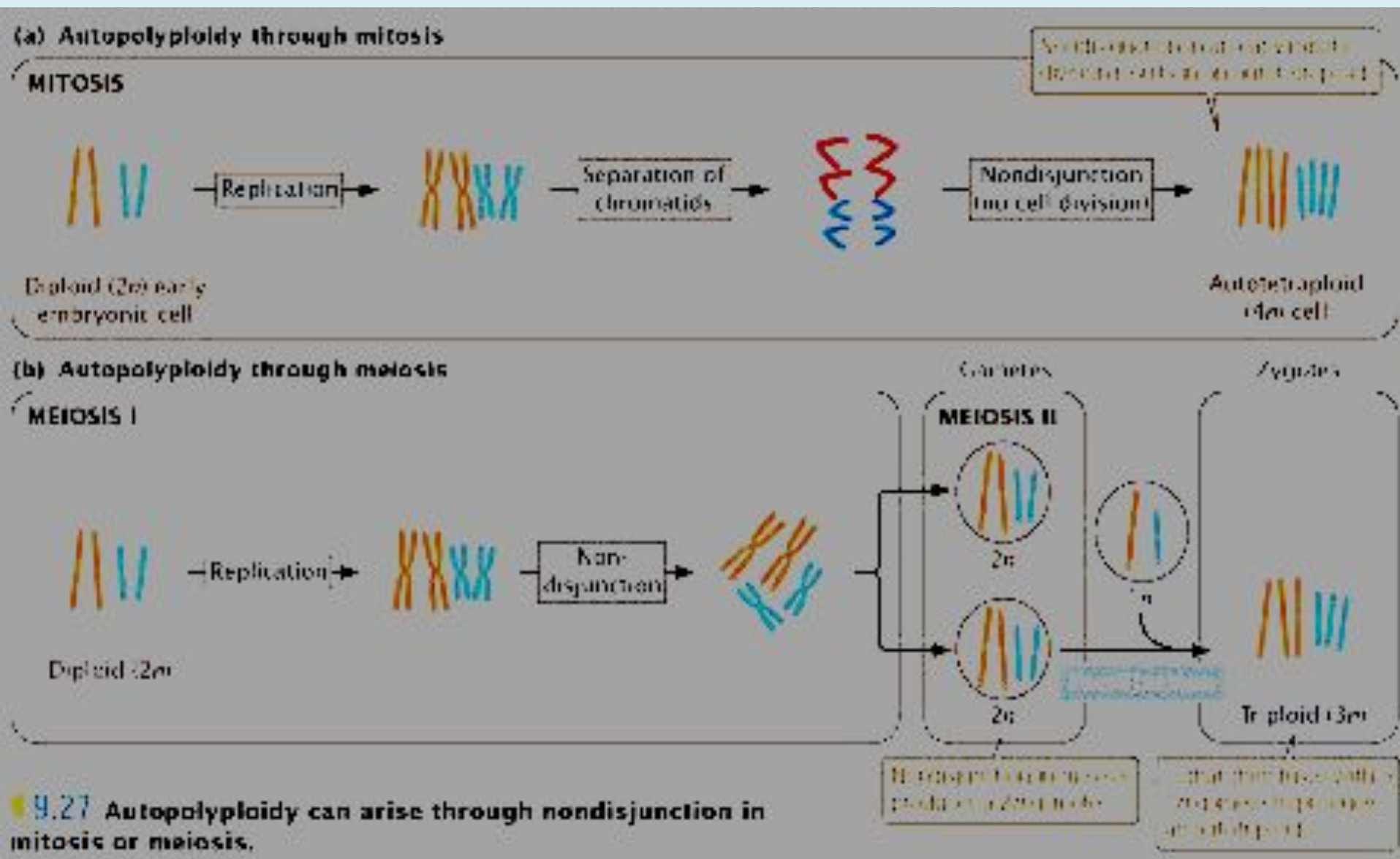
Реже встречаются семейные случаи – транслокация гена из хр21 на другую хромосому

Частота рождения детей с синдромом Дауна увеличивается с возрастом матери от 1/2000 в 20 лет до 1/12 в 50 лет.

# ПОЛИПЛОИДИЯ

- Изменение числа хромосом, кратное гаплоидному набору.
- Например:  **$3n=69$  хромосом – триплоид**
- **$4n=92$  хромосом – тетраплоид**
- **$5n=115$  хромосом – пентаплоид**
- У человека полиплоидия **не совместима** с жизнью

# УДВОЕНИЕ ЧИСЛА ХРОМОСОМ В ГЕНОМЕ (автополиплоидия) ВОЗНИКАЕТ ИЗ-ЗА НЕРАСХОЖДЕНИЯ ХРОМОСОМ В МИТОЗЕ ИЛИ МЕЙОЗЕ



# **МУТАГЕННЫЕ ФАКТОРЫ**

- Мутации у человека возникают постоянно, как в процессе нормальной жизнедеятельности, так и вследствие отрицательного воздействия разнообразных факторов среды.
- Факторы, вызывающие генные или хромосомные мутации называются **мутагенами**.





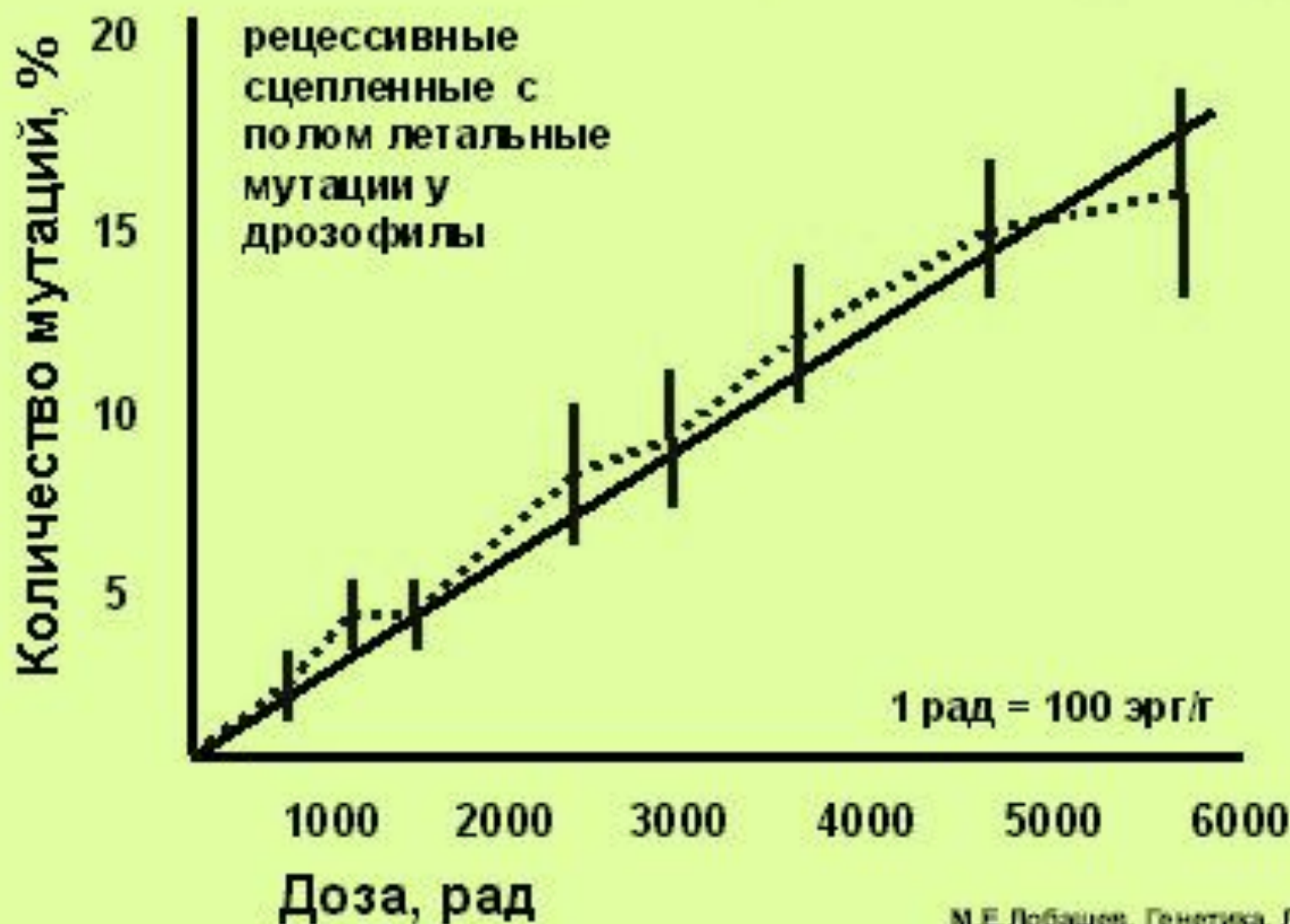
Lung cancer



# ЛЕГКОЕ КУРИЛЬЩИКА



Частота мутаций линейно растёт  
с увеличением дозы радиоактивного облучения  
«Безопасной» дозы облучения нет (нет порога)











**ЕВГЕНИКА - НАУКА БУДУЩЕГО**  
**ЗАЛОГ РАСОВОЙ ЧИСТОТЫ ГРЯДУЩИХ ПОКОЛЕНИЙ**