



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**



**КОМБИНАТИВНОМ
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 5×10^{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 (3×10^9 п.н. в 5×10^{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

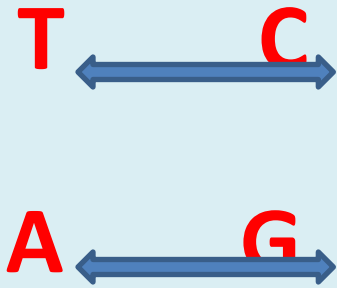
Мутации замены оснований.

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

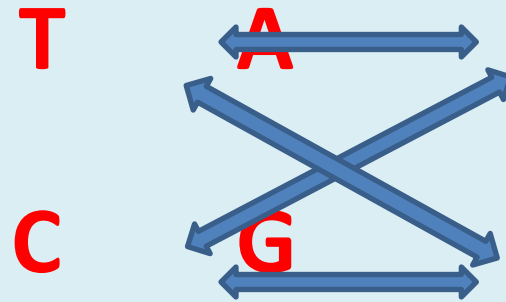
Транзиции – это замена пуриновых оснований на пуриновые или пиримидиновых на пиримидиновые.

Трансверсии – это замена пуриновых оснований на пиримидиновые или

СХЕМА ПОЯВЛЕНИЯ ТРАНЗИЦИЙ И ТРАНСВЕРСИЙ



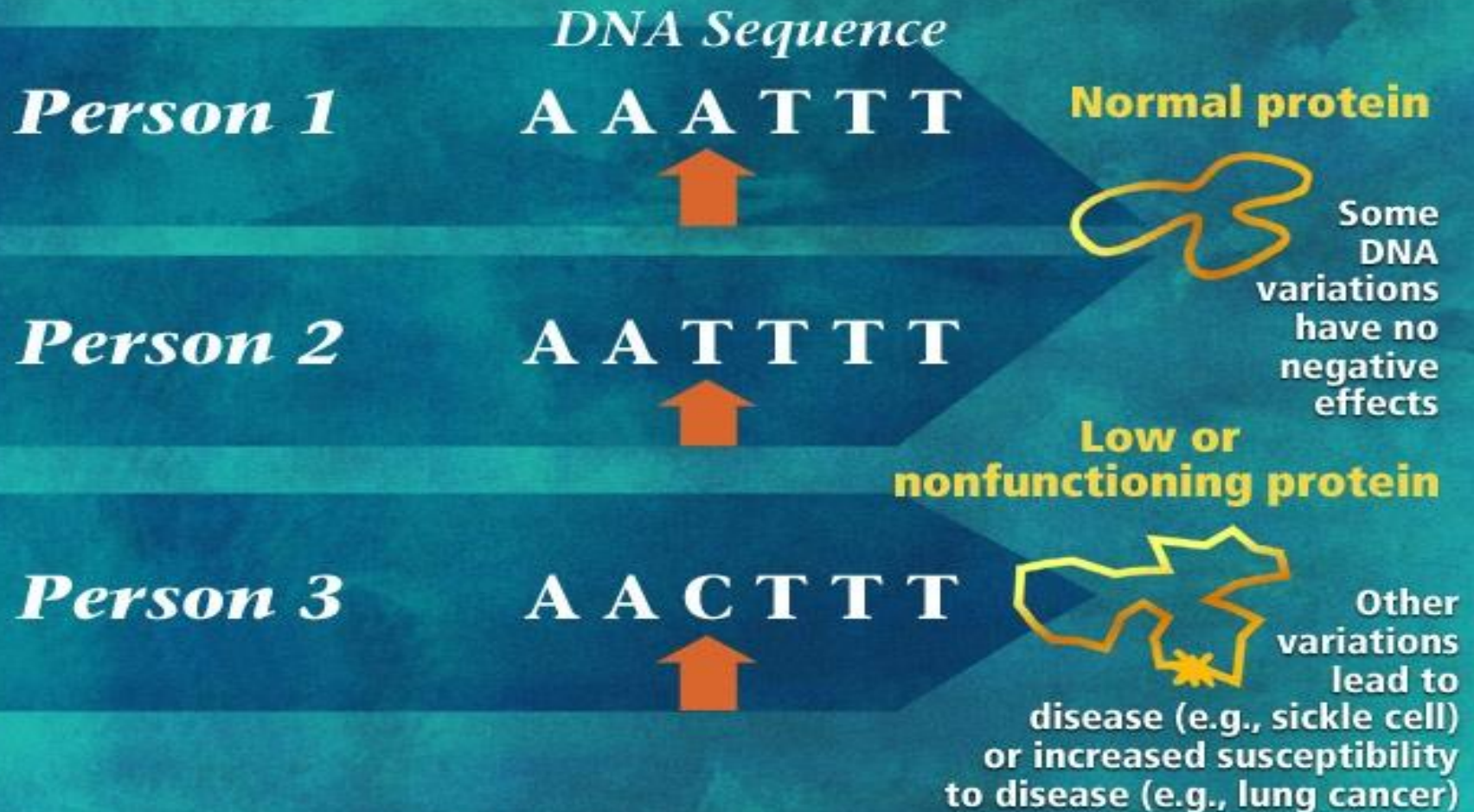
a) transitions



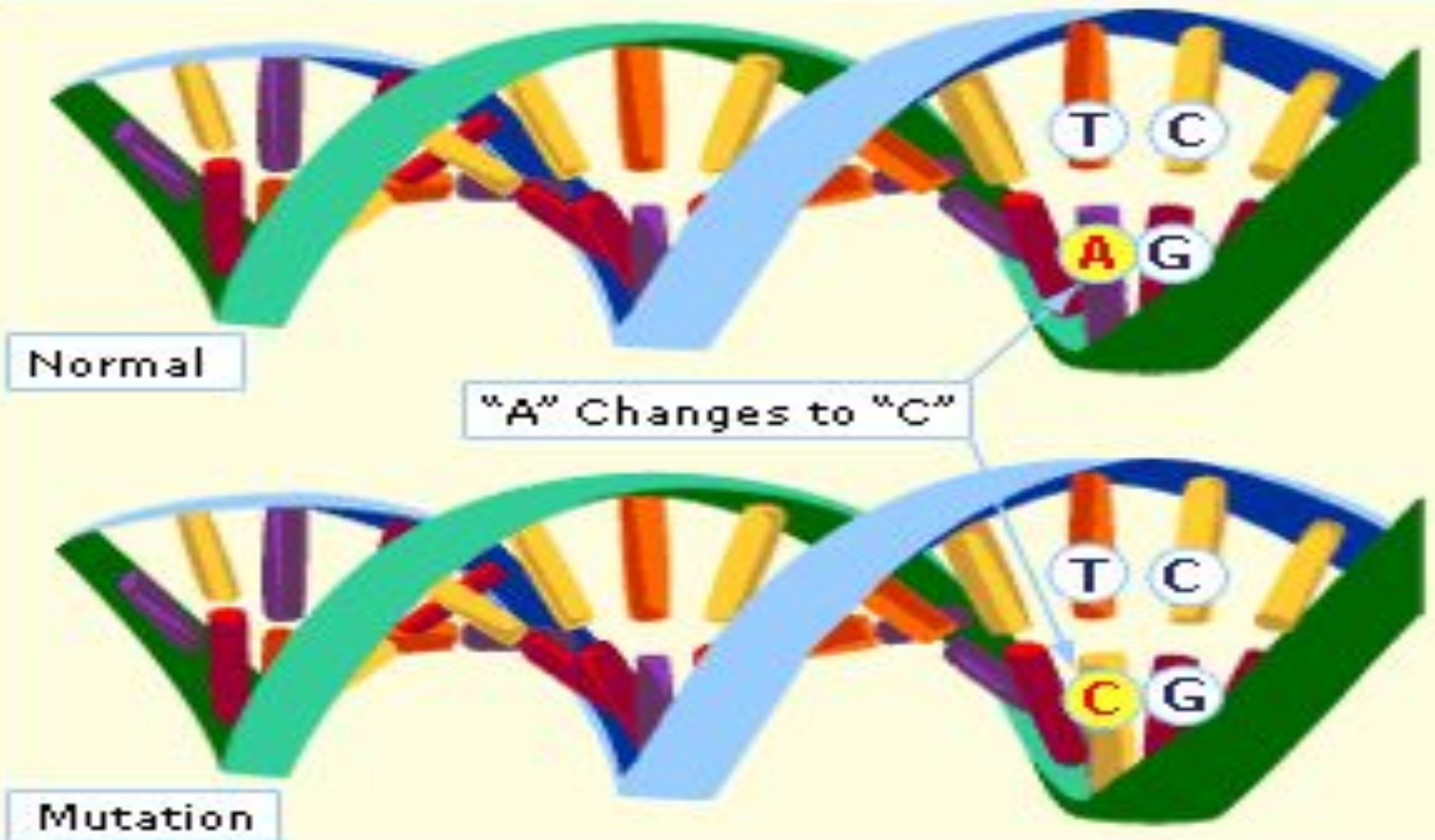
b) transversions

ЗДОРОВЬЕ ИЛИ БОЛЕЗНЬ

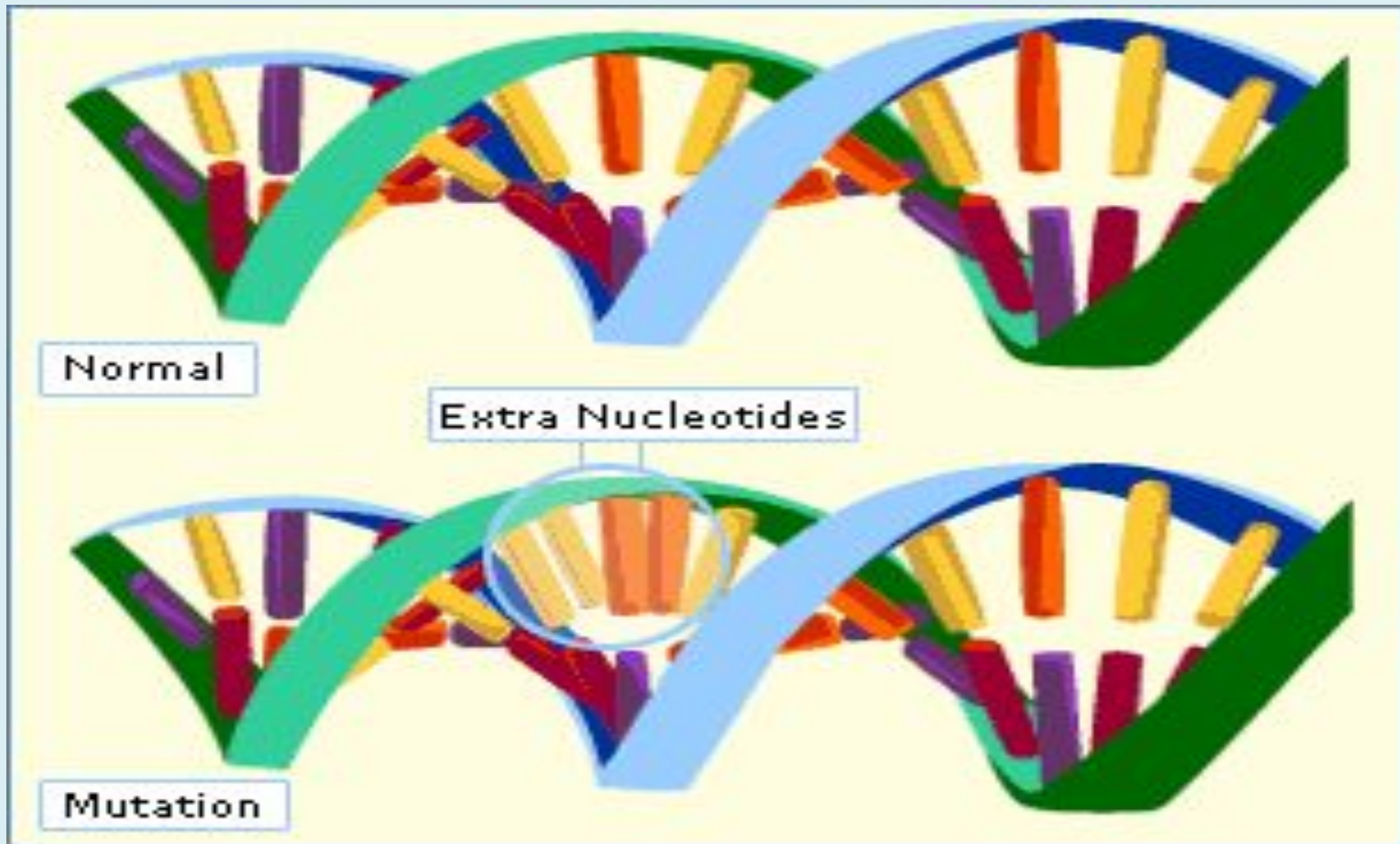
Health or Disease?



ТРАНСВЕРСИЯ



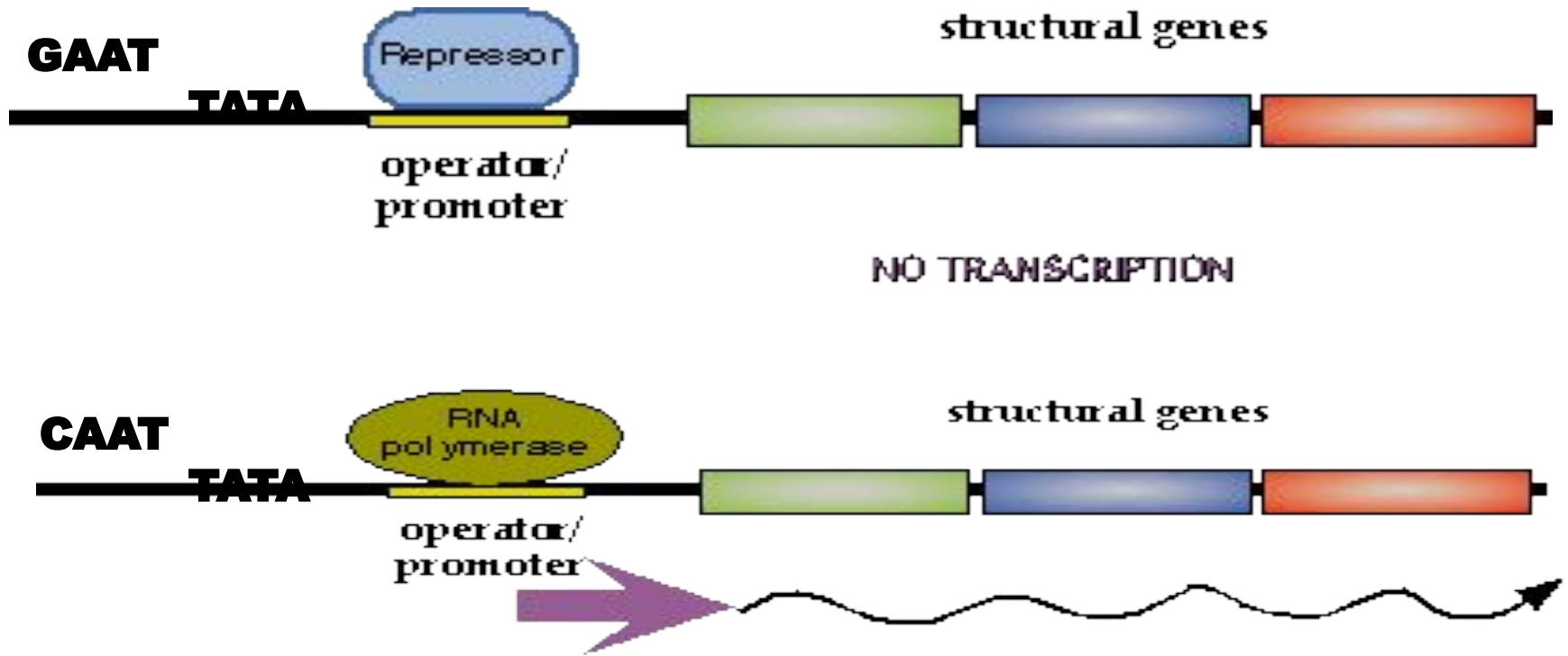
ИНСЕРЦИЯ (ВСТАВКА)

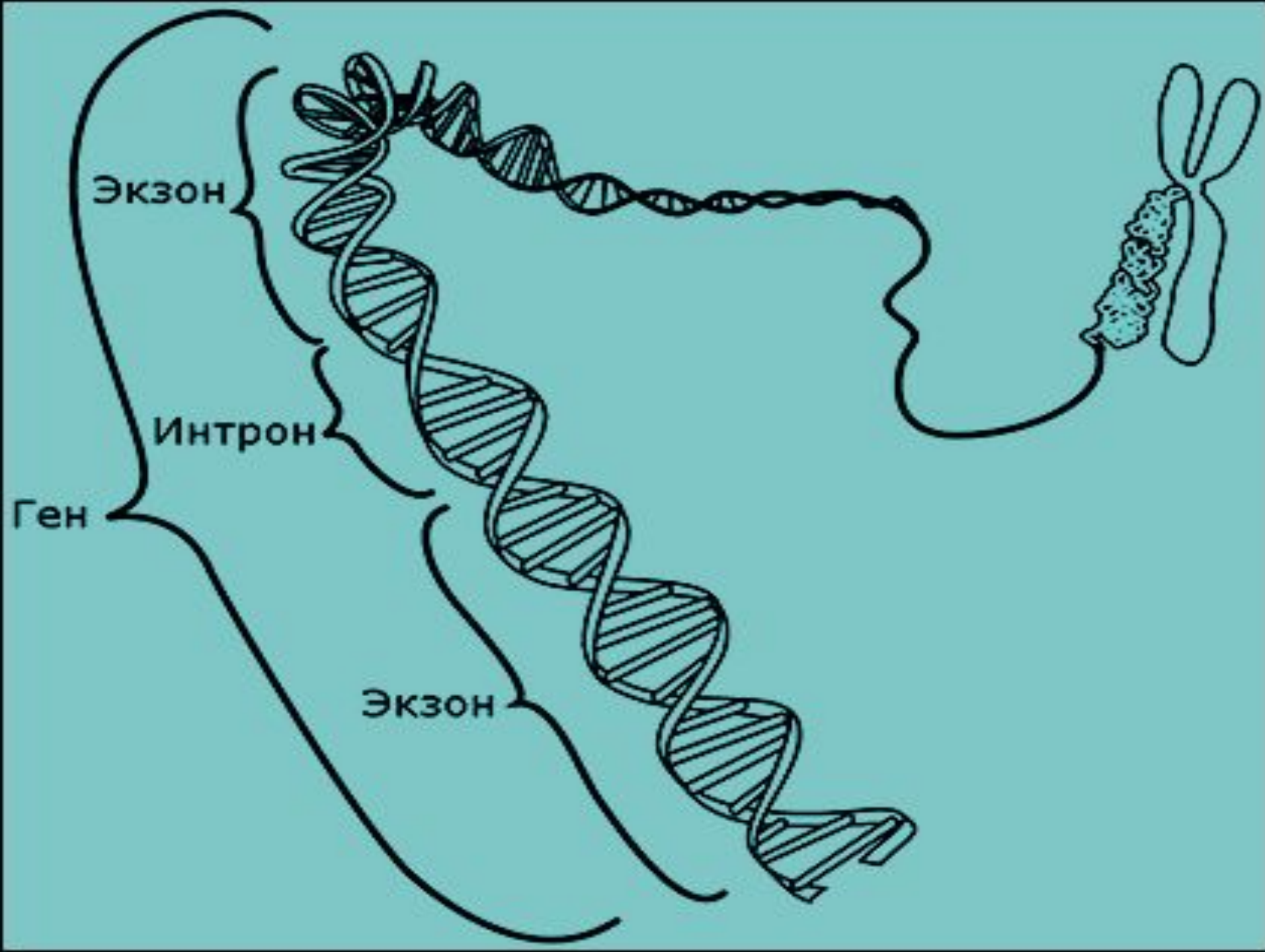


МУТАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕНОВ

- 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:

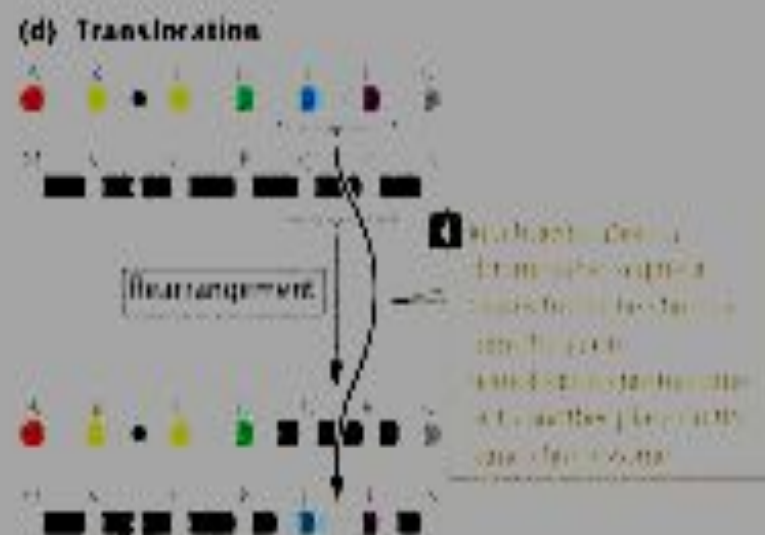
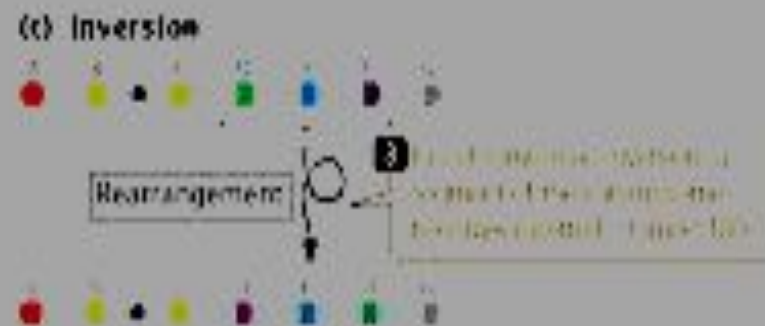
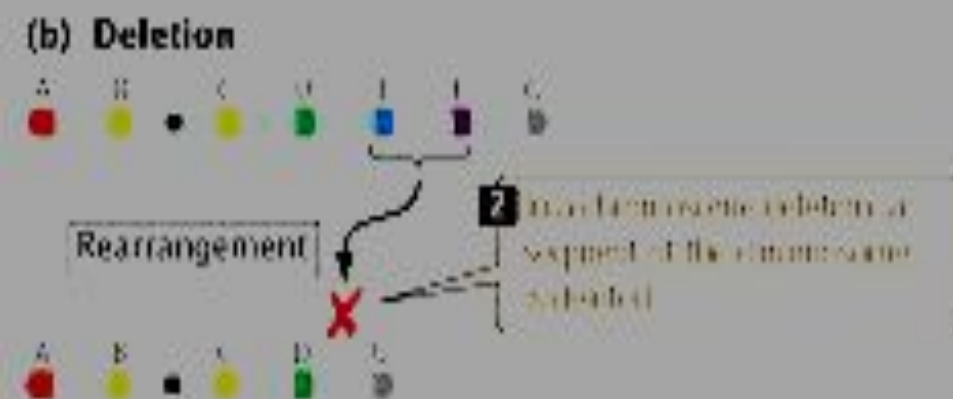
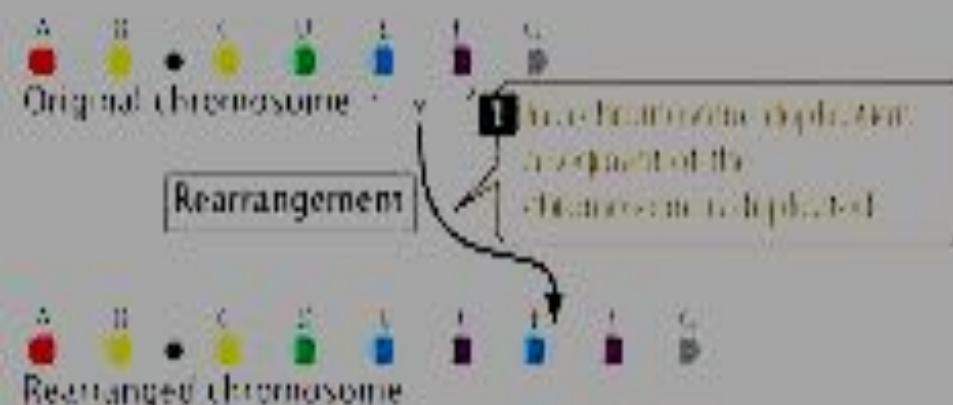
Транслокации

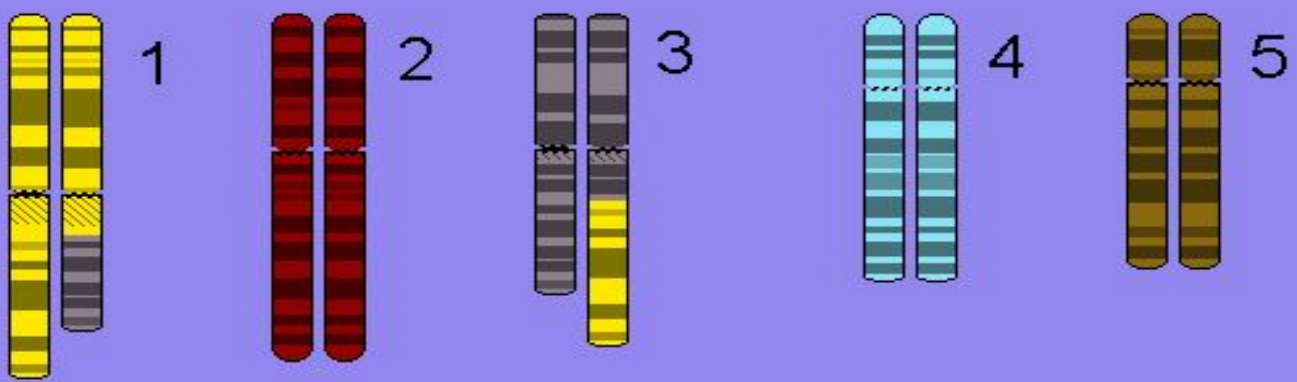
**ХРОМОСОМН
ЫЕ
АБЕРРАЦИИ С
ОБРАЗОВАНИ
ЕМ
НЕПАРНЫХ
ФРАГМЕНТОВ**



Основные типы хромосомных перестроек:

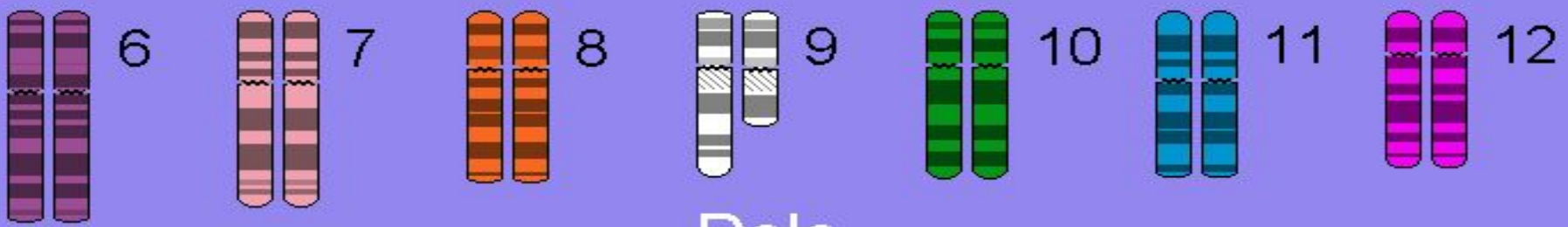
1. дупликация – удвоение сегмента
2. делеция – утрата сегмента,
3. инверсия – переворот сегмента,
4. транслокация – перенос сегмента на другую хромосому





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

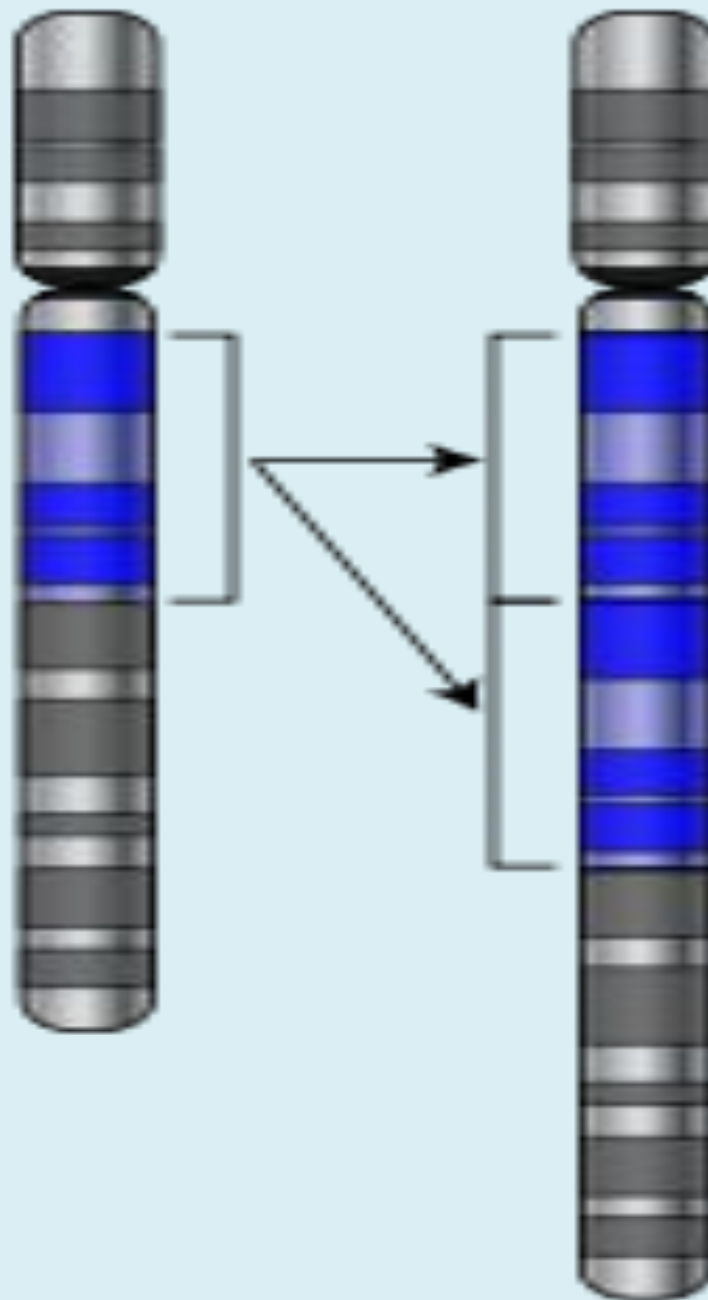
A B C D E

ДУПЛИКАЦИЯ

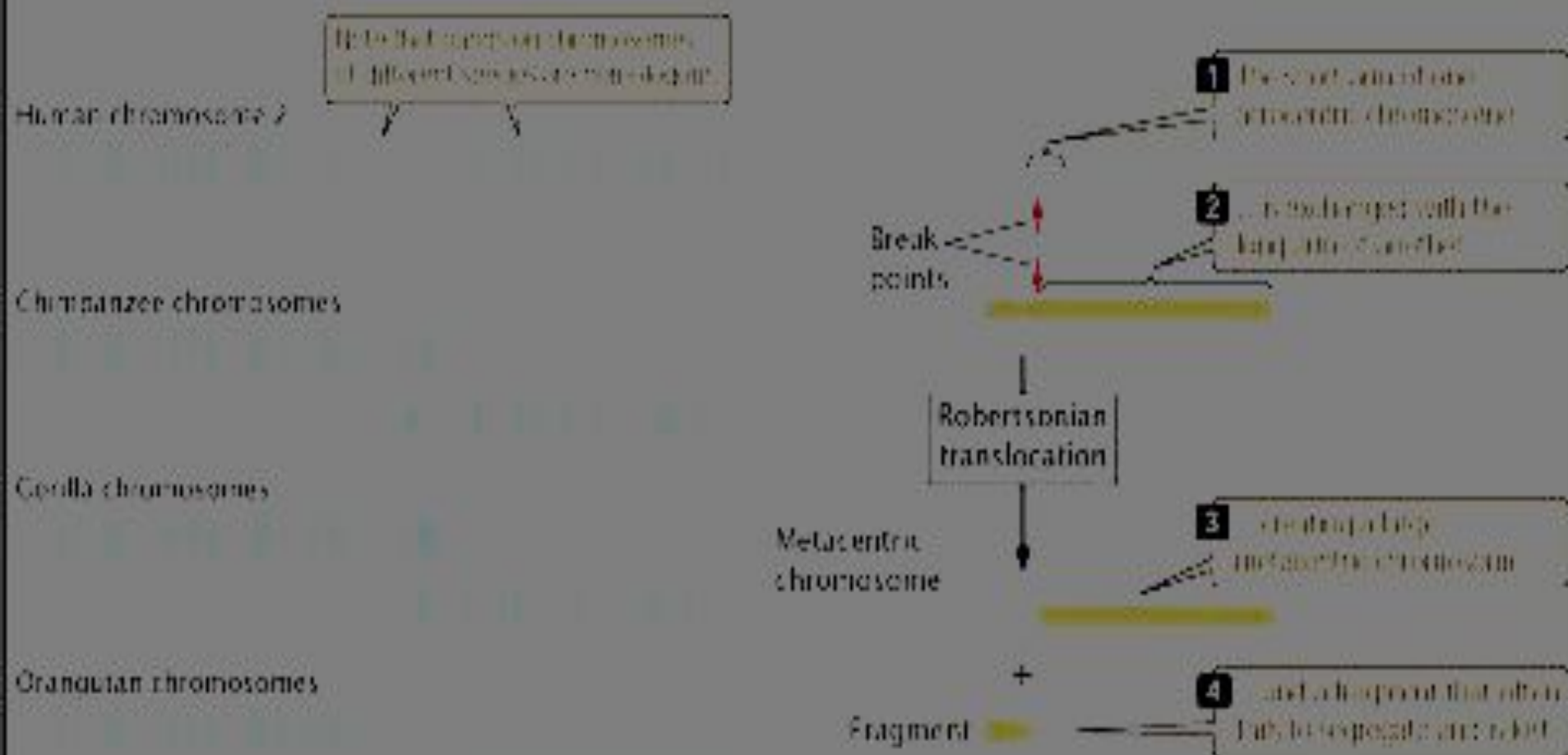
A B C D E E

ПРИМЕР

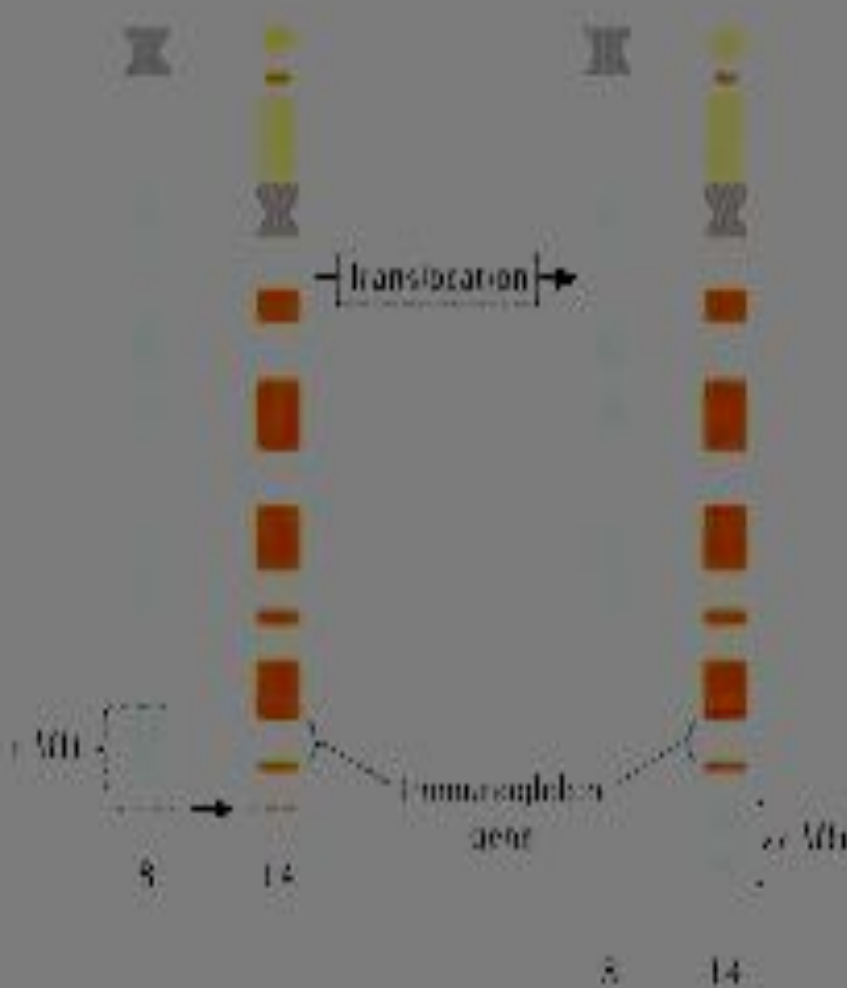
ДУПЛИКАЦИИ



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)

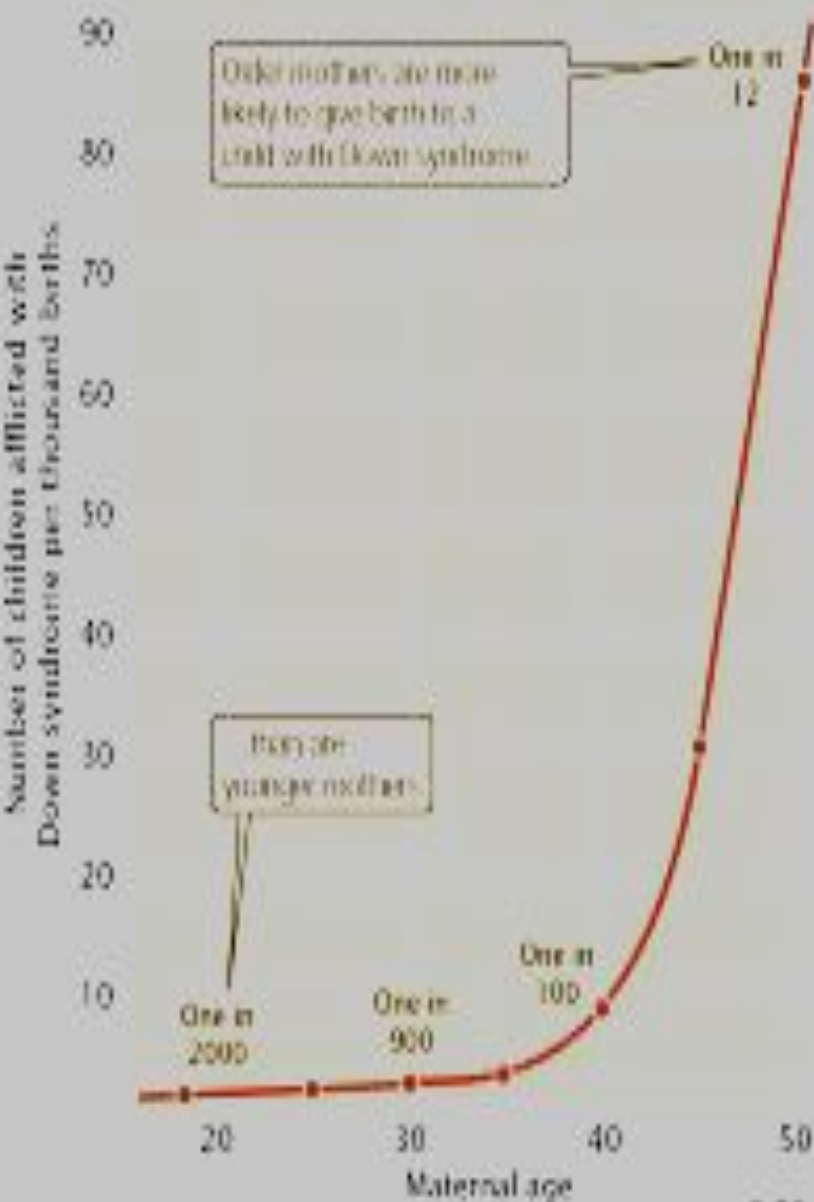
2n-2 – нуллисомик всего 44 хромосомы

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)

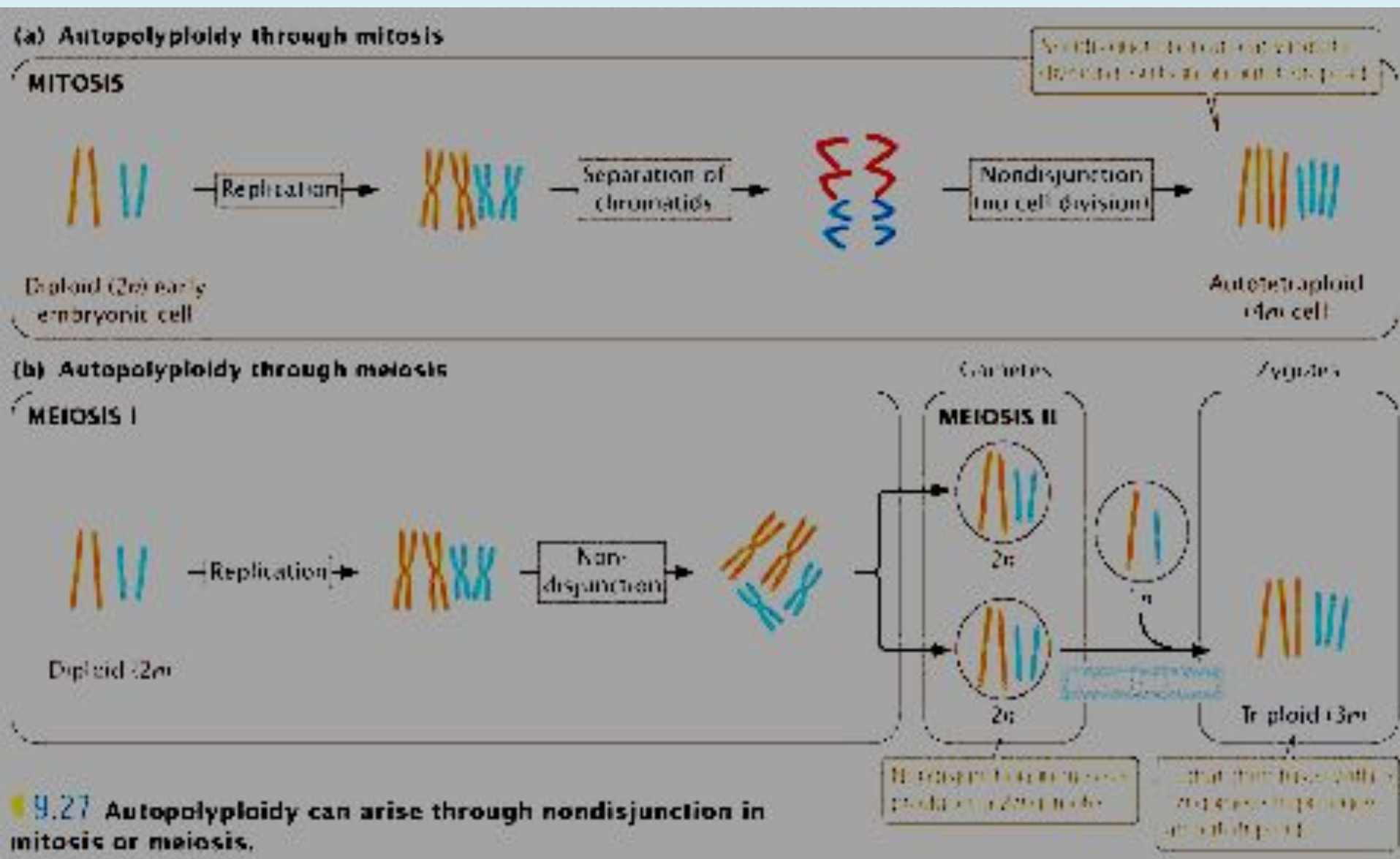
Реже встречаются семейные случаи – транслокация гена из хр21 на другую хромосому

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**.



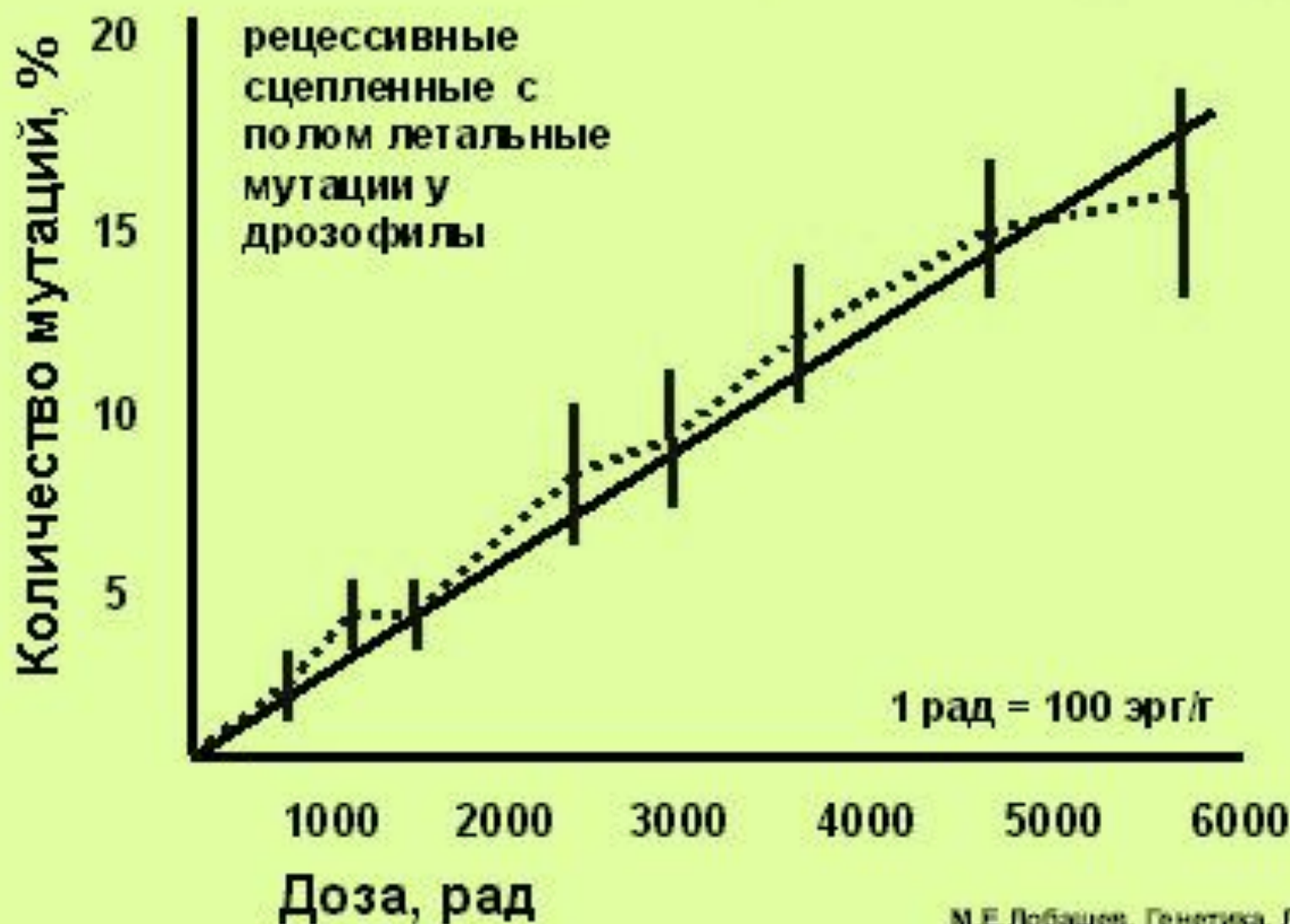
Lung cancer



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