**Тема: Виды изменчивости и виды мутаций у человека. Факторы мутагенеза.**

План лекции

1. Изменчивость и ее формы.

2. Мутагенные факторы и мутагенез.

3. Репарация наследственного материала.

4. Биологические основы канцерогенеза.

**Изменчивость и ее формы**

**Изменчивость** – это свойство живых организмов приобретать в процессе онтогенеза признаки, отличающие их от родителей.

Полученная от родителей генетическая информация определяет потенции ( возможности) развития признаков. Реализация их зависит от определенных условий среды. Одинаковая генетическая информация в разных условиях может проявляться по-разному (пример: монозиготные близнецы, которые живут в разных условиях). Наследуется тип реакции на воздействия внешней среды, а не конкретный признак.

Степень фенотипического проявления данного гена называется экспрессивностью, а частота его проявления называется пенетрантностью. Пенетрантность выражается в процентах: отношение числа особей, имеющих данный признак, к числу особей, имеющих данный ген.

С изменчивостью связаны явления фенокопий и генокопий.

Генокопии – это одинаковые фенотипические проявления мутаций разных генов (пример: различные виды гемофилии, связанные с недостаточностью VIII-го и IX-го факторов свертывающей системы).

При фенокопиях измененный под действием внешних факторов признак копирует признаки другого генотипа (пример: прием алкоголя во время беременности приводит к комплексу нарушений, которые могут копировать симптомы болезни Дауна).

**Модификационная изменчивость** ( или модификация) связана с изменением фенотипа, без изменения структуры генотипа. Поэтому она ненаследственная. Модификации происходят под действием факторов окружающей среды, изменения можно предсказать для целой группы особей.

Как правило, модификации имеют адаптивный ( приспособительный) характер.

Формы изменчивости

Фенотипическая Генотипическая (ненаследственная, (наследственная,

групповая или определенная) индивидуальная или неопределенная) модификационная комбинативная мутационная

Границы модификационной изменчивости определяет норма реакции. Она контролируется генотипом и наследуется. Если признак имеет узкую норму реакции, он изменяется незначительно (например, жирность молока у крупного рогатого скота). Признак с широкой нормой реакции изменяется в широких пределах (например, масса тела).

**Комбинативная изменчивость** – это перекомбинация генов родителей у потомков без изменения структуры генетического материала. Механизмы комбинативной изменчивости:

1. Свободное комбинирование хромосом и хроматид при расхождении их в мейозе:

2. Кроссинговер при мейозе (рекомбинация генов):

3. Случайная встреча гамет разного типа при оплодотворении.

**Мутагенные факторы и мутагенез**

Мутационная изменчивость, или мутации, – внезапное изменение генетического материала под влиянием факторов среды.

Мутации наследуются, их нельзя предсказать, они индивидуальны и являются материалом для естественного отбора.

**Мутагены** – факторы, вызывающие мутации:

экзомутагены – факторы внешней среды,

эндомутагены – метаболиты организма человека.

Мутагенные факторы подразделяют на физические, химические и биологические.

**Физические мутагены** – различные виды излучений, температура, влажность и другие.

Они вызывают:

- нарушения структуры генов и хромосом;

- образование свободных радикалов, взаимодействующих с ДНК;

- разрывы нитей веретена деления;

- образования димеров соседних пиримидиновых оснований одной цепи ДНК (Т–Т, Т–Ц) и другие.

**Химические мутагены**:

- природные органические и неорганические соединения (алкалоиды, нитриты, нитраты);

- продукты промышленной переработки угля и нефти;

- синтетические вещества, не встречавшиеся ранее в природе (бытовая химия, химические соединения для сельского хозяйства, пищевые консерванты);

- различные лекарства ( некоторые антибиотики, наркотические вещества, гормональные препараты), способные вызывать у человека врожденные пороки развития.

**Супермутагены (иприт, этиленимин)** – вещества химической природы, которые действуют сильнее проникающей радиации.

**Химические мутагены** действуют в период репликации ДНК и обычно являются причиной генных мутаций. Они вызывают дезаминирование и алкилирование нуклеотидов, замену азотистых оснований их аналогами, ингибируют синтез предшественников нуклеиновых кислот.

**Биологические мутагены** – это продукты метаболизма различных паразитических агентов:

- паразиты невирусной природы (риккетсии, микоплазмы, бактерии);

- вирусы краснухи, гриппа, кори, оспы;

- метаболиты протистов (токсоплазма) или многоклеточных (кошачий сосальщик) паразитов.

Невирусные и вирусные агенты являются причиной инфекционного мутагенеза. Они вызывают нарушения синтеза ДНК, процесса кроссинговера, расхождения хромосом и хроматид в анафазе мейоза и митоза. Продукты жизнедеятельности паразитов действуют как химические мутагены. Они разрушают теломеры хромосом, нарушают процесс кроссинговера.

Процесс образования мутаций называется мутагенезом. Мутагенез может быть спонтанным и индуцированным.

**Спонтанный, или самопроизвольный**, мутагенез возникает при ошибках репликации и репарации ДНК и под действием метаболитов организма ( например, перекиси и альдегиды).

**Индуцированный, или направленно вызванный**, мутагенез происходит под действием определенного мутагена – ультрафиолетового или ионизирующего излучения.

**Классификация мутаций**

**По мутировавшим клеткам** мутации могут быть соматические (например, разный цвет глаз у одного человека) и генеративные ( или гаметические). Генеративные мутации передаются потомству, соматические проявляются у самой особи. Они передаются по наследству только при вегетативном размножении.

**По исходу (значению)** для организма выделяют мутации положительные, нейтральные и отрицательные.

**Положительные** мутации появляются редко. Они повышают жизнеспособность организма и имеют значение для эволюции ( например, мутации, приводящие к появлению четырехкамерного сердца в процессе эволюции хордовых).

**Нейтральные** мутации практически не влияют на процессы жизнедеятельности (например, мутации, приводящие к наличию веснушек).

**Отрицательные мутации** делят на полулетальные и летальные. Полулетальные мутации снижают жизнеспособность организма, сокращают срок его жизни (например, мутации, приводящие к болезни Дауна).

Летальные мутации вызывают смерть организма до рождения или в момент рождения ( например, мутации, приводящие к отсутствие головного мозга).

**По изменению фенотипа** мутации бывают морфологические (например, уменьшенные глазные яблоки, шесть пальцев на руке) и биохимические (например, альбинизм, гемофилия).

**По изменению генотипа** выделяют мутации геномные, хромосомные и генные.

**Геномные мутации** – это изменение числа хромосом под действием факторов среды.

Гаплоидия – набор хромосом 1n. В природе она встречается у трутней (самцов) пчел. Жизнеспособность таких организмов снижена, так как у них проявляются все рецессивные гены.

Полиплоидия – увеличение гаплоидного набора хромосом (3n, 4n, 5n). Полиплоидия используется в растениеводстве. Она приводит к повышению урожайности. Для человека гаплоидия и полиплоидия это летальные мутации.

Анеуплоидия – это изменение числа хромосом в отдельных парах (2n±1, 2n±2 и так далее).

Трисомия: например, если к паре половых хромосом женского организма добавляется Х-хромосома, развивается синдром трисомии Х (47, ХХХ), если она добавляется к половым хромосомам мужского организма, развивается синдром Клайнфельтера (47, ХХY).

Моносомия: отсутствие одной хромосомы в паре – ♀45, Х0 – синдром Шерешевского-Тернера.

Нулисомия: отсутствие пары гомологичных хромосом (для человека – летальная мутация).

**Хромосомные мутации** ( или хромосомные аберрации) – это изменения структуры хромосом (межхромосомные или внутрихромосомные). Перестройки внутри одной хромосомы называются инверсии, нехватки (дефишенси и делеции), дупликации.

Межхромосомные перестройки называются транслокации

Инверсия (отрыв участка и его поворот на 180 о )

Нехватка Делеция (выпадение среднего участка)

Дефишенси (отрыв концевого участка) А B Е C D E

Дупликация (удвоение участка)

Транслокация (перенос участка на негомологичную хромосому)

**Изменения структуры хромосом**

Примеры: делеция – синдром кошачьего крика у человека;

дупликация – появление полосковидных глаз у дрозофилы;

инверсия – изменение порядка расположения генов.

Транслокации могут быть: реципрокные – две хромосомы обмениваются сегментами; нереципрокные – сегменты одной хромосомы переносятся на другую; робертсоновские – две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными участками.

Нехватки и дупликации всегда проявляются фенотипически, так как изменяется набор генов.

Не всегда проявляются инверсии и транслокации.

В этих случаях затрудняется конъюгация гомологичных хромосом и нарушается распределение генетического материала между дочерними клетками.

**Генные мутации называются точковые, или трансгенации**.

Они связаны с изменениями структуры генов и вызывают развитие болезней обмена веществ (их частота 2-4%).

Изменения структурных генов.

1. Сдвиг рамки считывания происходит в случае выпадения или вставки одной или нескольких пар нуклеотидов в молекулу ДНК.

2. Транзиция – мутация, при которой происходит замена пуринового основания на пуриновое или пиримидинового на пиримидиновое (А↔ Г или Ц↔ Т). Такая замена приводит к изменению кодонов.

3. Трансверсия – замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое (А↔Ц; Г↔Т) – приводит к изменению кодонов.

Изменение смысла кодонов приводит к мисценс-мутациям. Если образуются бессмысленные кодоны ( УАА, УАГ, УГА), они вызывают нонсенс-мутации. Эти кодоны не определяют аминокислоты, а являются терминаторами – они определяют конец считывания информации.

**Изменения функциональных генов**

1. Изменен белок-репрессор, он не подходит к гену-оператору. В этом случае структурные гены не выключаются и работают постоянно.

2. Белок-репрессор плотно присоединяется к гену-оператору и не «снимается» индуктором. Структурные гены постоянно не работают.

3. Нарушение чередования процессов репрессии и индукции. Если индуктор отсутствует, специфический белок синтезируется, в присутствии индуктора он не синтезируется. Такие нарушения работы транскриптонов наблюдаются при мутациях гена-регулятора или гена-оператора. В настоящее время описано около 5 000 болезней обмена веществ, причиной которых являются генные мутации.

Примерами их могут быть фенилкетонурия, альбинизм, галактоземия, различные гемофилии, серповидно-клеточная анемия, ахондроплазия и др. В большинстве случаев генные мутации проявляются фенотипически.

**Репарация наследственного материала**

Антимутагенез – это, воздействие на клетку и организм, которое блокирует или уменьшает вероятность возникновения мутаций. Устойчивость генетического материала обеспечивают антимутационные механизмы.

1. Естественные барьеры: диплоидный набор хромосом ( парность хромосом), двойная спираль ДНК, избыточность ( вырожденность) генетического кода, повтор некоторых генов.

2. Репарация структуры ДНК- это внутриклеточный процесс восстановления поврежденной молекулы ДНК. Повреждениями могут быть разрывы нитей ДНК, сшивание (соединение) нитей ДНК или ДНК – гистон, нарушения структуры азотистых оснований.

Репарация может происходить:

а) до удвоения молекулы ДНК ( дорепликативная);

б) в процессе удвоения молекулы ( репликативная) и в) после удвоения молекулы ДНК (пострепликативная).

В 1962г. К.Руперт описал фотореактивацию, или световую репарацию. Он установил, что при облучении ультрафиолетом фагов, бактерий и протистов резко снижается их жизнеспособность. Но если на них действовать видимым светом, жизнеспособность восстанавливается. При действии ультрафиолета в молекуле ДНК образуются димеры (химические связи между основаниями Т-Т одной цепочки). Это тормозит считывание информации. Видимый свет активирует ферменты, которые разрушают связи димеров.

Чаще встречается репарация темновая, или эксцизионная ( описана А.Герреном в 50-е годы ХХ века). Она заключается в том, что ферменты находят и « вырезают» поврежденный участок нити ДНК и на его место вставляют синтезированный неизмененный участок.

В этих процессах участвуют четыре группы ферментов:

а) эндонуклеаза « узнает» поврежденный участок и рядом с ним разрывает нить ДНК;

б) экзонуклеаза удаляет поврежденный участок;

в) ДНК-полимераза по принципу комплементарности синтезирует фрагмент ДНК на месте разрушенного;

г) лигаза соединяет концы вставленного участка с основной нитью ДНК.

Нарушение процесса репарации может привести к развитию болезней, примерами которых являются пигментная ксеродерма и анемия Фанкони. При пигментной ксеродерме под действием солнечных лучей на коже появляются ожоги, развиваются язвы, ороговение эпидермиса, поражения глаз и появление раковых опухолей.

Анемия Фанкони связана с нарушением функций красного костного мозга, что приводит к снижению содержания форменных элементов крови и развитию гиперпигментации.

3. Наличие антимутагенов. Это вещества различной природы, которые в небольших концентрациях способны стабилизировать мутационный процесс. Примерами могут быть биологически активные соединения гистамин и серотонин, антиоксиданты, сульфаниламидные препараты, свежие овощные соки и некоторые другие. Наиболее эффективным антимутагеном является α- токоферол, который снижает число как генных, так и хромосомных мутаций. Чем больше токоферолов содержалось в растениях, тем больше была устойчивость их генетического аппарата к действию мутагенных факторов.

**Биологические основы канцерогенеза (генетические концепции)**

Канцерогенез – процесс образования и развития опухолей. Изменения происходят на молекулярно-генетическом уровне. В их основе лежат механизмы, которые контролируют рост, размножение и дифференцировку клеток.

В 1901г. впервые Г.де Фриз высказал предположение, что опухоль образуется в результате мутации в соматических клетках. Это – мутационная концепция канцерогенеза.

Основы вирусо-генетической концепции представлены в работах А.Борреля и Ф.Боска (1903г.). Они считали, что вирусы являются причиной лейкозов и саркомы кур. Л.А.Зильбер (1945г.) называл вирусы универсальной причиной злокачественного роста.

Мутагены и канцерогены активируют вирусы, их геном включается в ДНК клетки и изменяет ее свойства. Ю.М.Оленов (1967г.) и А.Ю.Броновицкий (1972г.) предложили эпигеномную концепцию.

Они считали, что в основе превращения нормальной клетки в опухолевую лежат нарушения структуры функциональных генов. Последней по времени является генная концепция – концепция протоонкогенов (Р.Хюбнер, 1969г.; Г.И.Абелев, 1975г.).

В составе ДНК любой клетки содержатся неактивные участки – протоонкогены. Они могут быть получены от родителей или внесены в клетку вирусом. Активируются протоонкогены при мутациях или при попадании в клетку промотора вируса и переходят в активную форму – онкогены. Нормальная клетка преобразуется в опухолевую клетку.