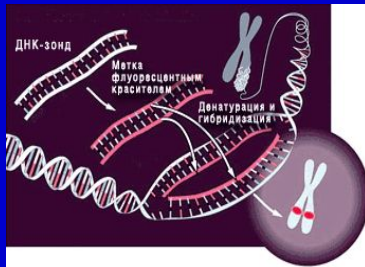




Казахский национальный университет имени аль-Фараби

ЦИТОГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ



Лекция 11. Тема «Естественный и искусственный мутагенез. Структурные и геномные мутации»

Лектор - Колумбаева Сауле Жанабаевна,
д.б.н., профессор кафедры молекулярной биологии и
генетики (к. 526; тел. 8-777-250-91-81)



2024 г.

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ и ИЗМЕНЧИВОСТЬ

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ - это свойство всех организмов обеспечивать в ряду поколений преемственность признаков и особенностей развития (морфологические, физиологические и биохимические).

ИЗМЕНЧИВОСТЬ – это универсальное свойство живых организмов приобретать новые признаки под действием среды (внешней и внутренней).

ВИДЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ

```
graph TD; A[ВИДЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ] --> B[НЕНАСЛЕДСТВЕННАЯ]; A --> C[НАСЛЕДСТВЕННАЯ]; A --> D[КОМБИНАТИВНАЯ]; B --> B1[Модификационная]; B --> B2[Истинная]; C --> C1[Мутационная]; C --> C2[Истинная];
```

НЕНАСЛЕДСТВЕННАЯ

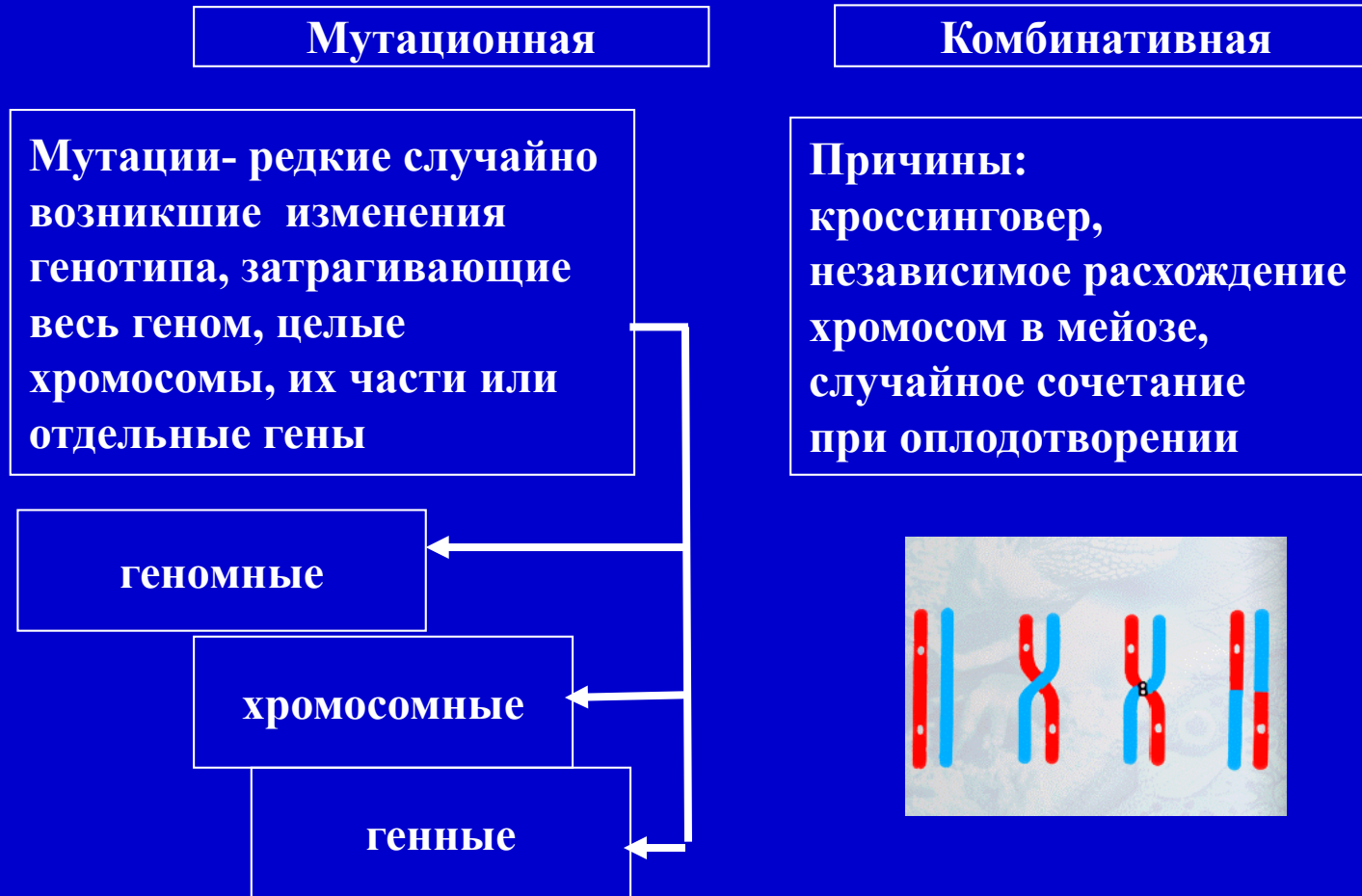
Модификационная (определенная, фенотипическая, групповая). Изменчивость, не связанная с изменением генотипа.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ

Мутационная, неопределенная, индивидуальная, генотипическая. Изменчивость, связанная с изменением генотипа.

КОМБИНАТИВНАЯ

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

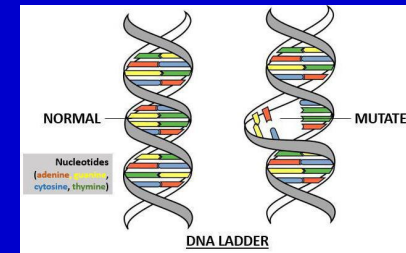


- **Мутагенез** - образование наследственных изменений (мутаций), возникающих спонтанно или под влиянием мутагенных факторов различной природы.

➤ Впервые научное описание явлений **мутагенеза** было сделано в 1899 г. русским ученым **С. И. Коржинским** и в 1900-1901 гг. голландским генетиком **Г. де Фризом**. Г. де Фриз ввел термины **«мутация»** (лат. изменение) и **«мутагенез»**.

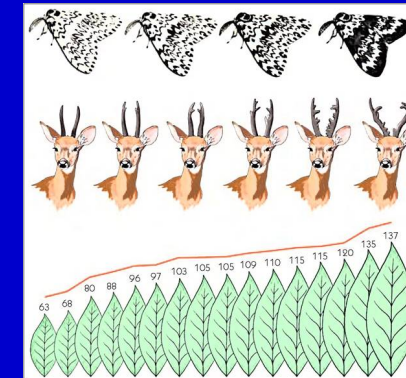


➤ Способность мутировать присуща всем формам жизни на Земле и лежит в основе фундаментального свойства живого - **изменчивости**.



➤ Сущность мутаций состоит в изменении структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), являющейся носителем генетической информации.

➤ Мутации приводят к возникновению нового признака или изменению (или утрате) старого.



➤ Различают спонтанный и индуцированный мутагенез. Первый возникает в естественных условиях без четко регистрируемых внешних воздействий, а второй - в результате искусственных воздействий.

➤ Мутационный процесс является важнейшим *фактором эволюции*.

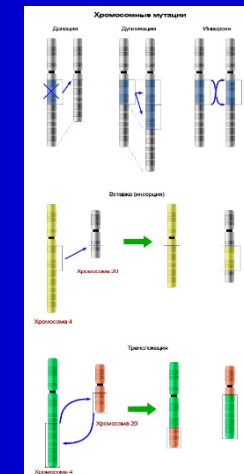
➤ Мутационный процесс изменяет гены и порядок их расположения в хромосомах и тем самым увеличивает *генетическое разнообразие* популяций.

➤ Мутационный процесс создает избыточные копии генов и тем самым открывает *возможность усложнения организмов*.

➤ Мутации возникают *случайно и не направлены*.

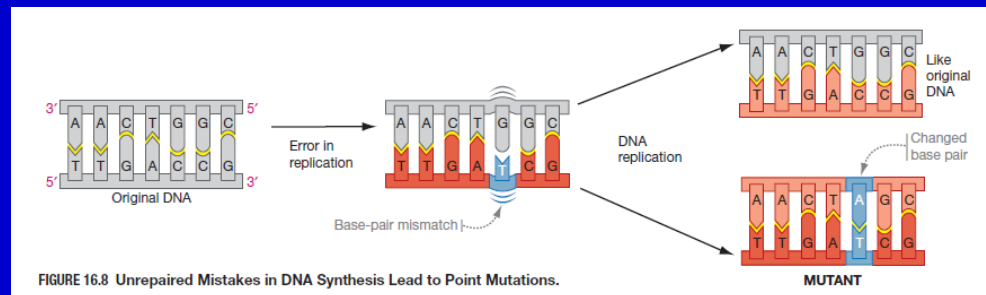
➤ Мутационная изменчивость:

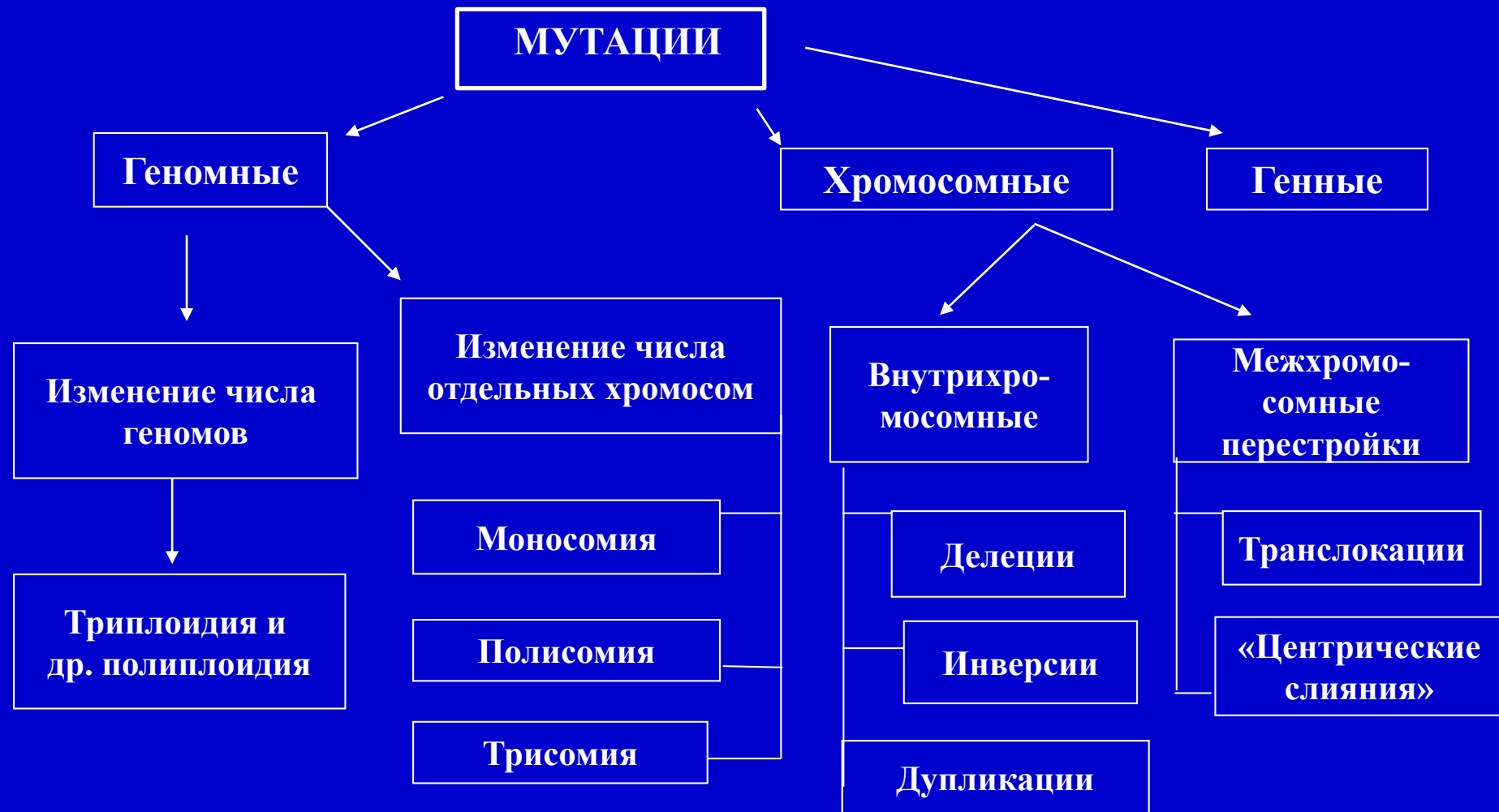
- связана с качественными изменениями генотипа (структур генов, хромосом);
- не имеет приспособительного значения;
- для вида может быть вредна, бесполезна, редко полезна.
- является важным фактором эволюции – *поставляет материал для естественного отбора*.

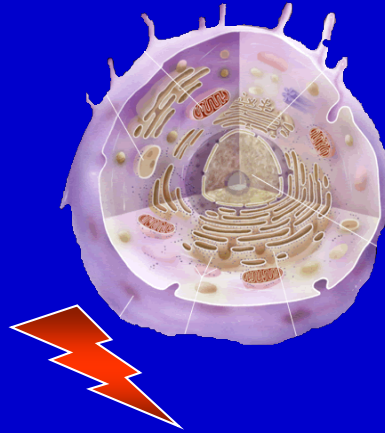


ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МУТАЦИЙ

- Различают спонтанные и индуцированные мутации:
 - спонтанные (*самопроизвольные*) мутации возникают без видимых причин;
 - индуцированные мутации возникают под действием *мутагенов*.
- Спонтанные мутации иногда рассматривают как ошибки трех Р: процессов **репликации, репарации и рекомбинации ДНК**.
- Это означает, что процесс возникновения новых мутаций находится под генетическим контролем организма.
- Известны мутации, которые повышают или понижают частоту других мутаций; следовательно, существуют *гены-мутаторы* и *гены-антимутаторы*.







Разрывы в ДНК

**Повреждение веретена
клеточного деления**



**Структурные
хромосомные
абerrации**



**Числовые
хромосомные нарушения:
анeуплоидия, полиплоидия**

ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ

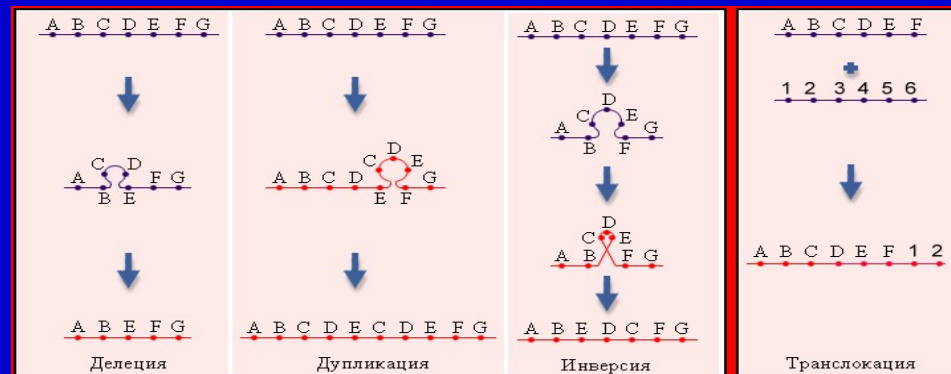
- *Хромосомные мутации* - это мутации, вызывающие изменения структуры хромосом.
- Перестройки хромосом бывают *внутрихромосомные* и *межхромосомные*.

Внутрихромосомные мутации:

- *делеция* — утрата части хромосомы (ABCD → AB);
- *инверсия* — поворот участка хромосомы на 180° (ABCD → ACBD);
- *дупликация* — удвоение одного и того же участка хромосомы (ABCD → ABCBCD).

Межхромосомные мутации:

- *транслокация* — обмен участками между негомологичными хромосомами (ABCD → AB34);
- присоединение участка хромосомы или целой хромосомы (ABCД1234).



МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

- Средняя частота мутаций у бактерий оценивается как 10^{-9} на ген на клетку за поколение.
- У человека и других многоклеточных она выше и составляет 10^{-5} на ген на гамету за поколение. То есть только в одной из 100 тысяч гамет ген оказывается измененным.
- По современным оценкам геном человека содержит около 30 тысяч генов. Следовательно, в каждом поколении около трети человеческих гамет несут новые мутации по какому-нибудь гену.
- Несмотря на чрезвычайную редкость каждой отдельной мутации, в каждом поколении появляется огромное количество носителей мутантных генов.
- Благодаря мутационному процессу генотипы всех организмов, населяющих Землю, постоянно меняются; появляются все новые и новые варианты генов (аллели), создается огромное генетическое разнообразие, которое служит материалом для эволюции.



МУТАЦИОННАЯ ТЕОРИЯ

	ПОЛОЖЕНИЯ МУТАЦИОННОЙ ТЕОРИИ Гуго де Фриза	СОВРЕМЕННЫЕ УТОЧНЕНИЯ
1	Мутации возникают внезапно, без всяких переходов.	Существует особый тип мутаций, накапливающихся в течение ряда поколений .
2	Успех в выявлении мутаций зависит от числа проанализированных особей.	Без изменений
3	Мутантные формы вполне устойчивы.	При условии 100%-ной пенетрантности (фенотипическое проявление аллеля а популяции) и 100%-ной экспрессивности.
4	Мутации характеризуются дискретностью (прерывистостью); это качественные изменения, которые не образуют непрерывных рядов.	Существуют ликовые мутации - замена аминокислотных остатков в пассивной части белка: такие замены не оказывают существенного влияния на структуру и функции белка.
5	Одни и те же мутации могут возникать повторно.	Это касается генных мутаций; хромосомные aberrации уникальны и неповторимы
6	Мутации возникают в разных направлениях, они могут быть вредными и полезными.	Сами мутации не носят адаптивный характер; в ходе эволюции (отбора) оценивается «полезность», «нейтральность» или их «вредность».

МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

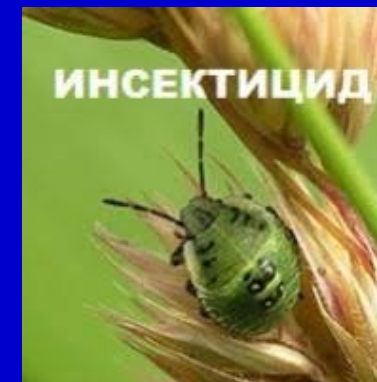
➤ Принципиальным положением мутационной теории является утверждение, что мутации *случайны и не направлены*, мутации изначально *не адаптивны*.

Пример:

➤ Применение инсектицидов не ведет к направленному возникновению мутаций устойчивости к ним у насекомых.

➤ Инсектициды могут приводить к общему повышению частоты мутаций, в том числе и мутаций в генах устойчивости к ним, в том числе и таких мутаций, которые эту устойчивость повышают.

➤ На одну такую «адаптивную» мутацию в «нужном» гене возникают десятки тысяч любых других – нейтральных и вредных - мутаций в генах, которые не имеют никакого отношения к устойчивости к инсектицидам.



ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ МУТАГЕНОВ

➤ **ФИЗИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ:** ионизирующие излучения, тепловое излучение, ультрафиолетовое излучение.

➤ **ХИМИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ:** аналоги азотистых оснований (например, 5-бромурацил), альдегиды, нитриты, метилирующие агенты, гидроксилламин, ионы тяжелых металлов, некоторые лекарственные препараты и средства защиты растений.

➤ **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ:** чистая ДНК, вирусы, антивирусные вакцины, биологически активные вещества, растительные яды.

➤ **АУТОМУТАГЕНЫ** – промежуточные продукты обмена веществ. Например, этиловый спирт сам по себе мутагеном не является. Однако в организме человека он окисляется до ацетальдегида, а это вещество уже является мутагеном.

➤ *Воздействие совершенно разных мутагенов может приводить к сходным результатам.*



ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ

ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМНОГО ТИПА

- Перестройки хромосомного типа возникают в **предсинтетической фазе** клеточного цикла (**G₁**).
- В метафазе митоза перестройки хромосомного типа проявляются в виде гомологичных перестроек в обеих хроматидах после удвоения возникшей aberrации в синтетической фазе (**S**) клеточного цикла.
- Перестройки этого типа могут быть следствием простого разрыва в хромосоме, после удвоения которого во время синтеза ДНК появляются парные концевые делеции (парные фрагменты).
- Если происходит разрыв в двух и более хромосомах или более одного разрыва в одной и той же хромосоме, то возникают обменные перестройки:
 - **внутрихромосомные** - центрические и ацентрические кольца, интерстициальные делеции и инверсии;
 - **межхромосомные** – дицентрические и полицентрические хромосомы (дицентрики и полицентрики), симметричные обмены.

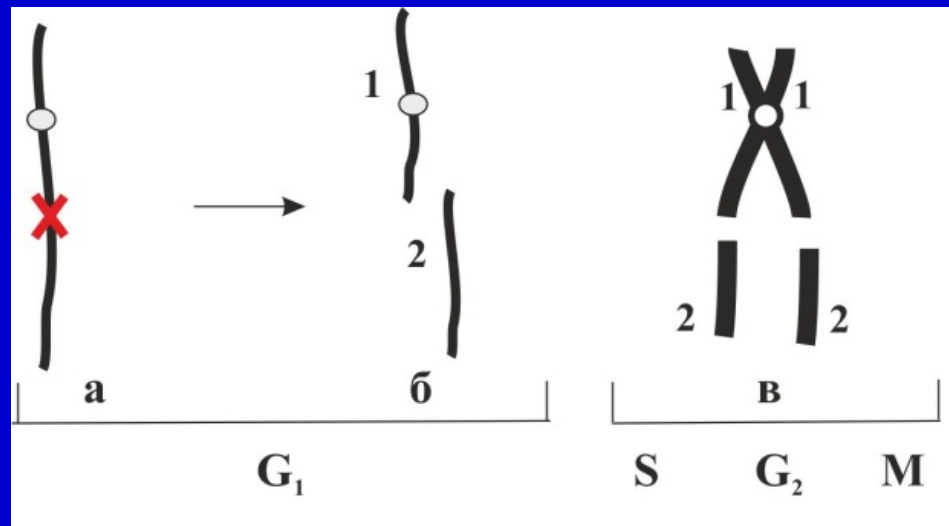


Рис. 1 - Парная концевая делеция (по Л.Г. Дубининой, 1978)

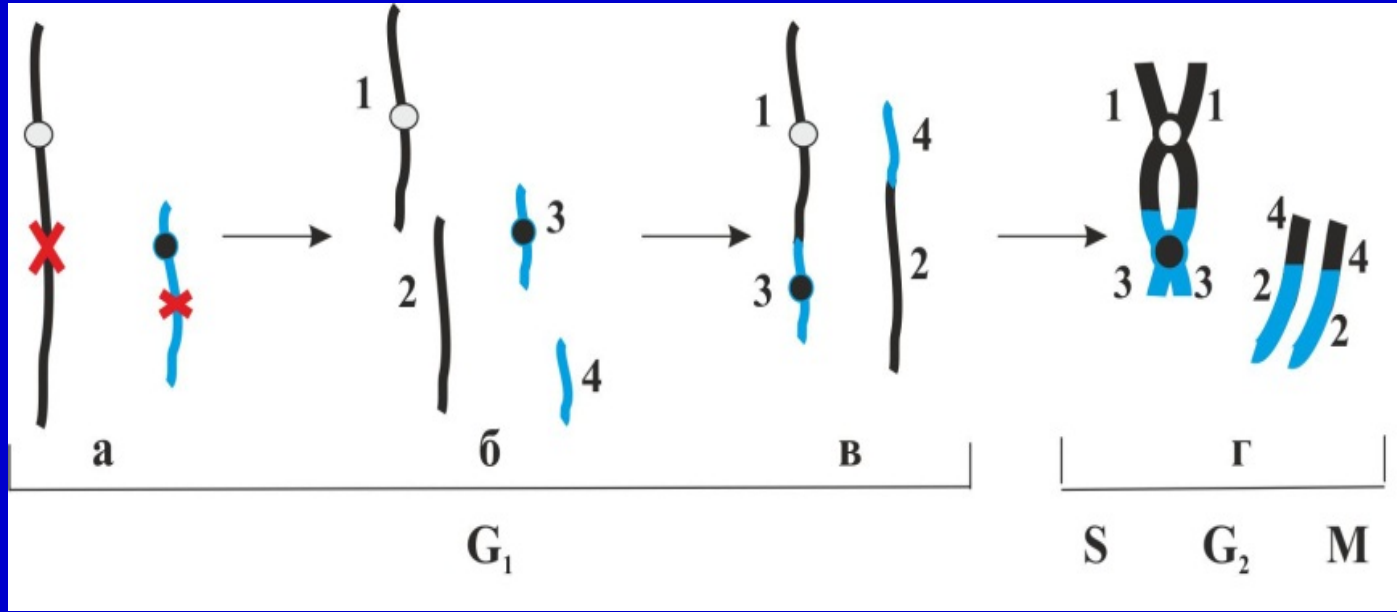


Рис. 2 – Асимметричные хромосомные транслокации - дицентрическая хромосома (по Л.Г. Дубининой, 1978)

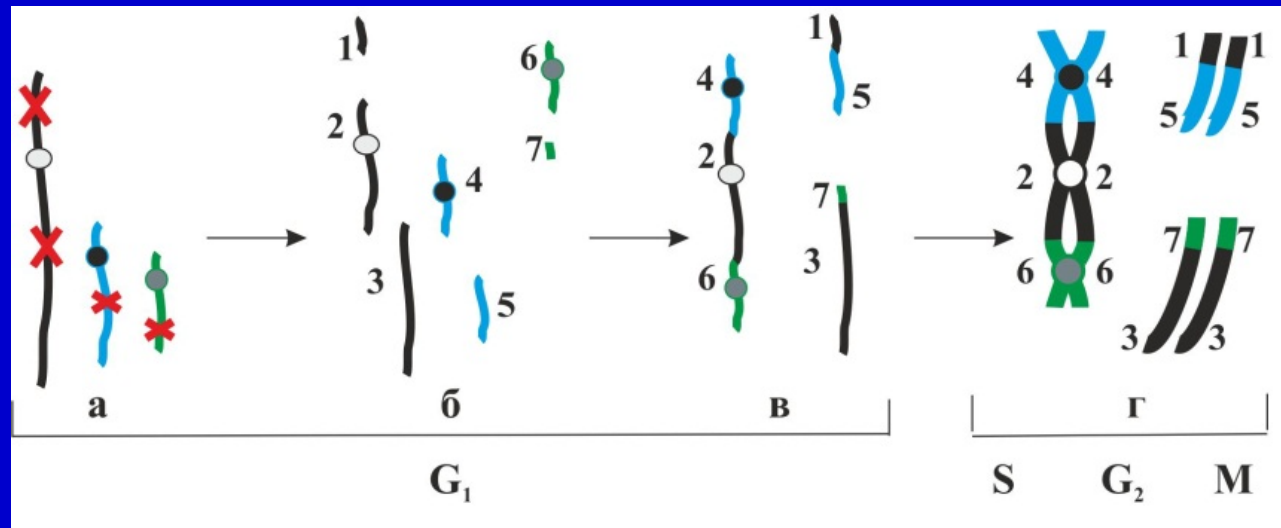


Рис. 3 – Асимметричные хромосомные транслокации - полицентрическая хромосома (по Л.Г. Дубининой, 1978)

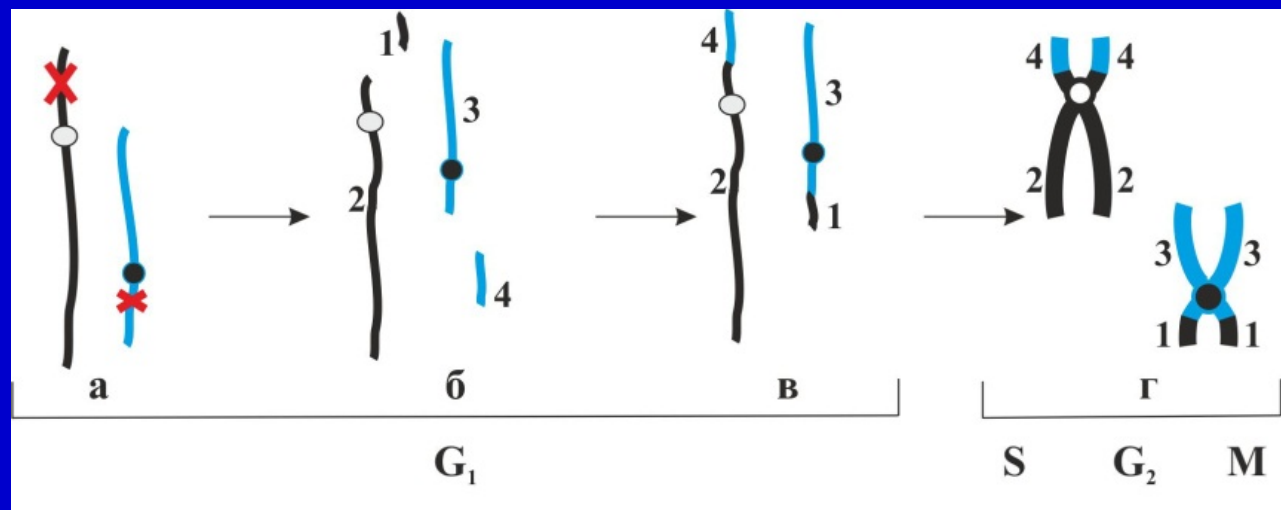


Рис. 4 – Симметричные хромосомные транслокации (по Л.Г. Дубининой, 1978)

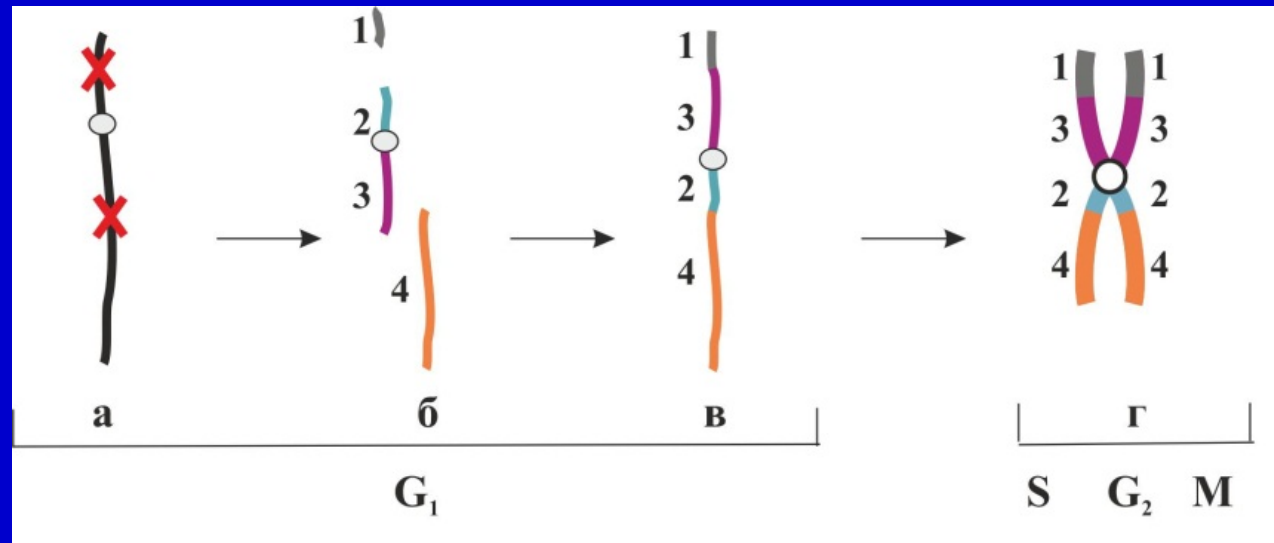


Рис. 5 – Инверсия (по Л.Г. Дубининой, 1978)

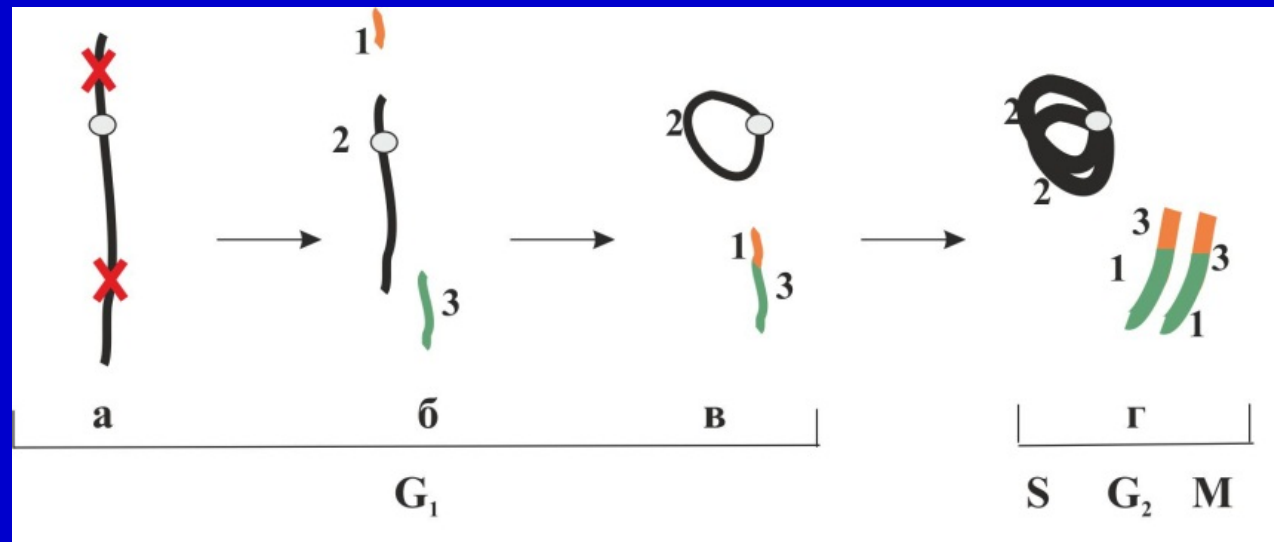


Рис. 6– Центрические кольца
(по Л.Г. Дубининой, 1978)

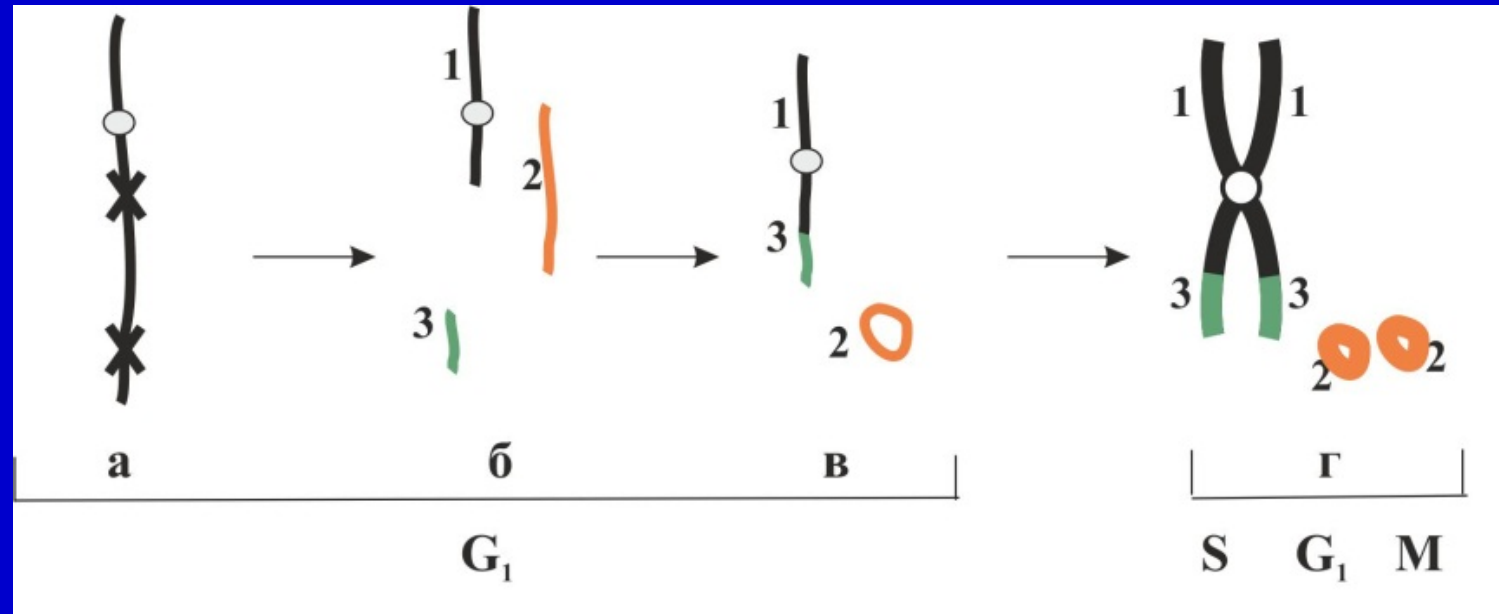


Рис. 7 – Ацентрические кольца
(по Л.Г. Дубининой, 1978)

ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМАТИДНОГО ТИПА

- Этот тип структурных aberrаций возникает в хромосомах, представленных одной или двумя хроматидами (поздняя S-фаза, G₁-фаза и профаз митоза).
- Перестройки хроматидного типа, как и хромосомного типа, представлены делециями и обменными перестройками.
- Число типов хроматидных перестроек больше по сравнению с перестройками хромосомного типа.
- При возникновении перестроек хроматидного типа, как правило, не происходит слияния образовавшихся фрагментов.

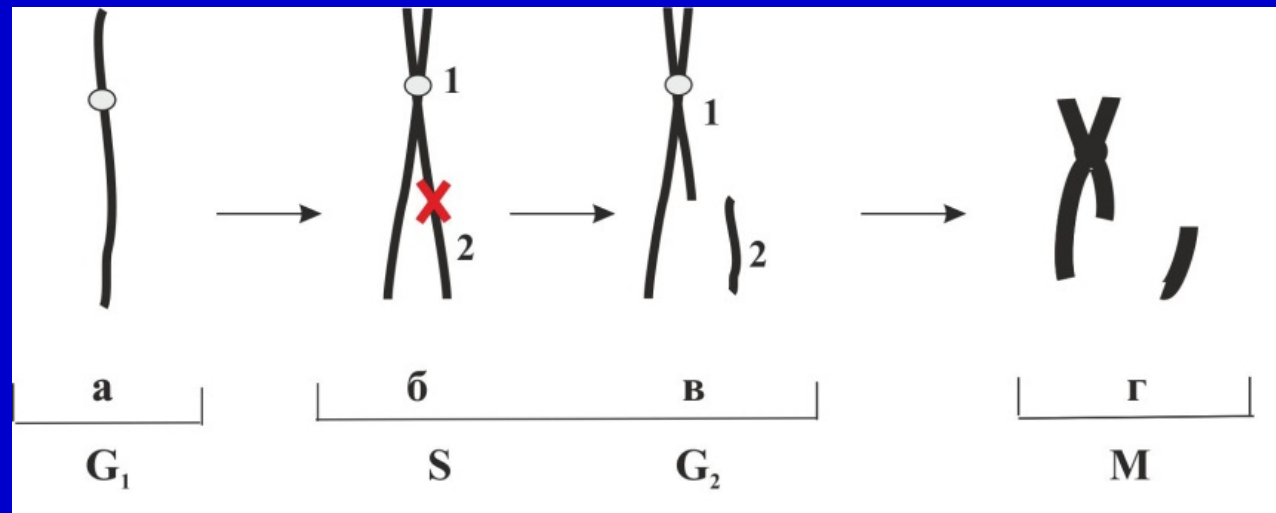


Рис. 8 - Хроматидная концевая делеция
(по Л.Г. Дубининой, 1978)

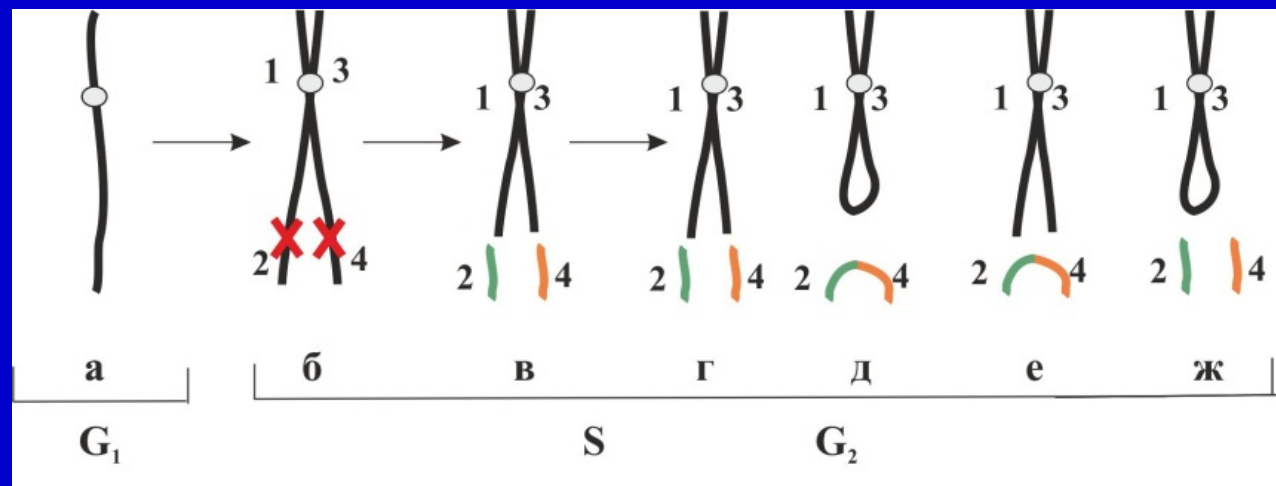


Рис. 9 – Изохроматидная делеция
(по Л.Г. Дубининой, 1978)

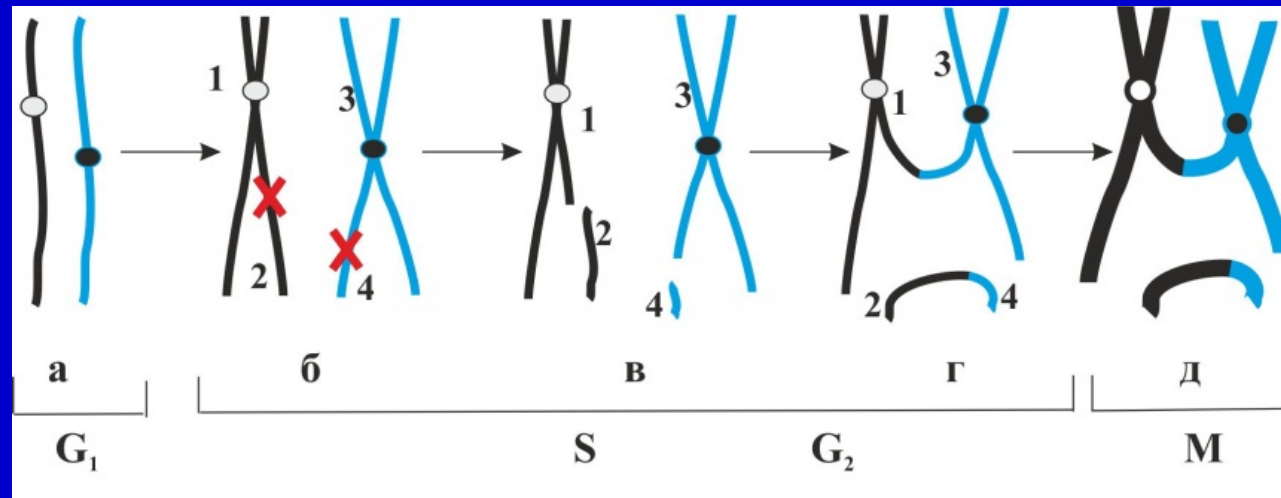


Рис. 10 – Асимметричная хроматидная транслокация (по Л.Г. Дубининой, 1978)

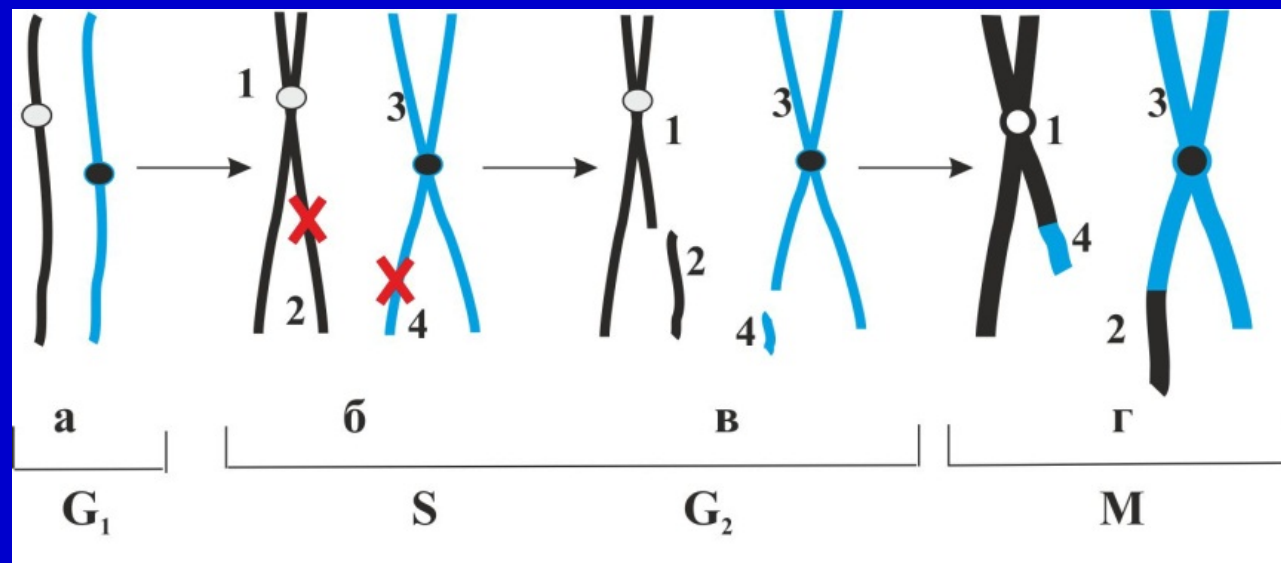


Рис. 11 – Симметричные хроматидные обмены (по Л.Г. Дубининой, 1978)

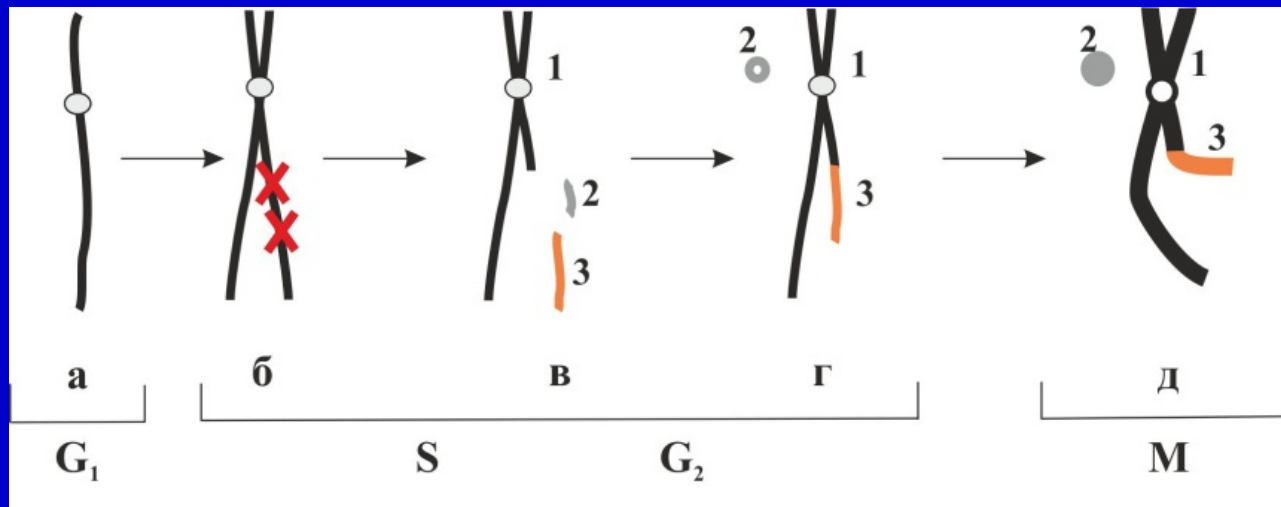


Рис. 12 – Кольцевая интерстициальная хроматидная делеция (по Л.Г. Дубининой, 1978)

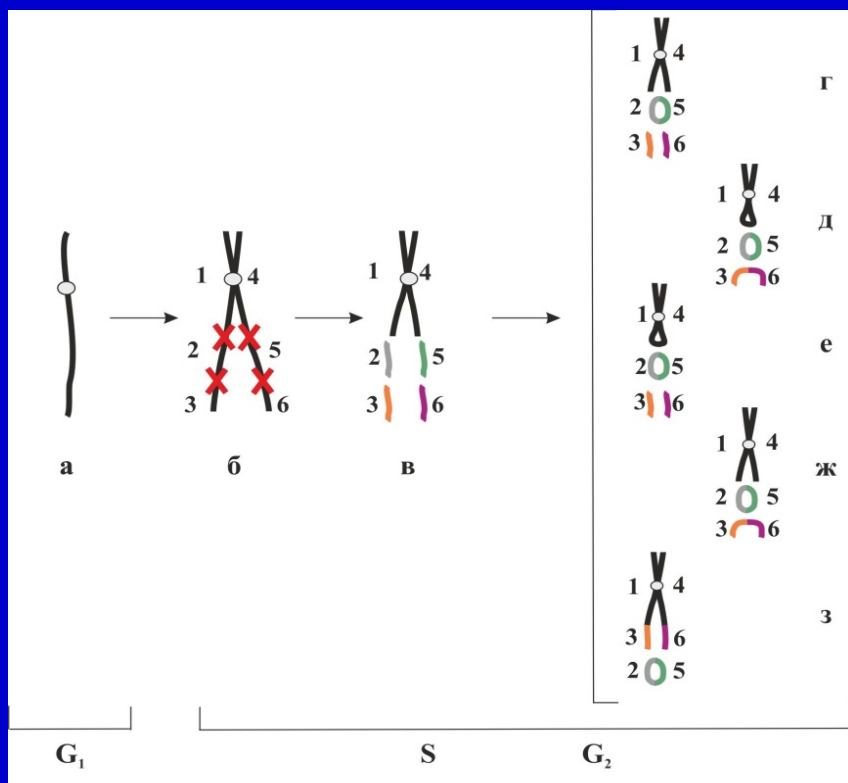


Рис. 13 – Изохроматидные интерстициальные кольца (по Л.Г. Дубининой, 1978)

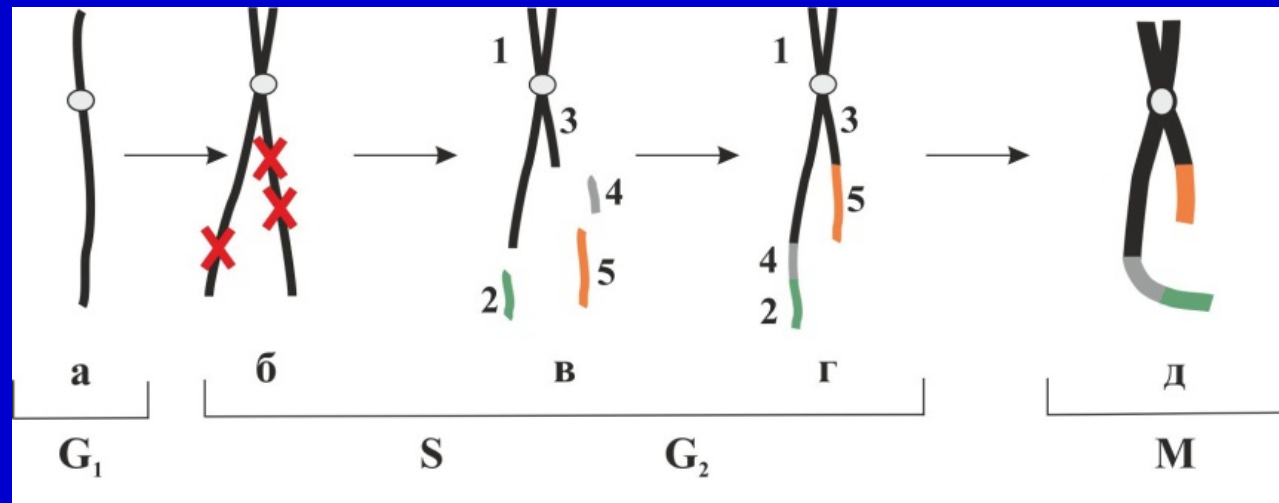


Рис. 14 – Хроматидная интерстициальная дупликация – делеция (по Л.Г. Дубининой, 1978)

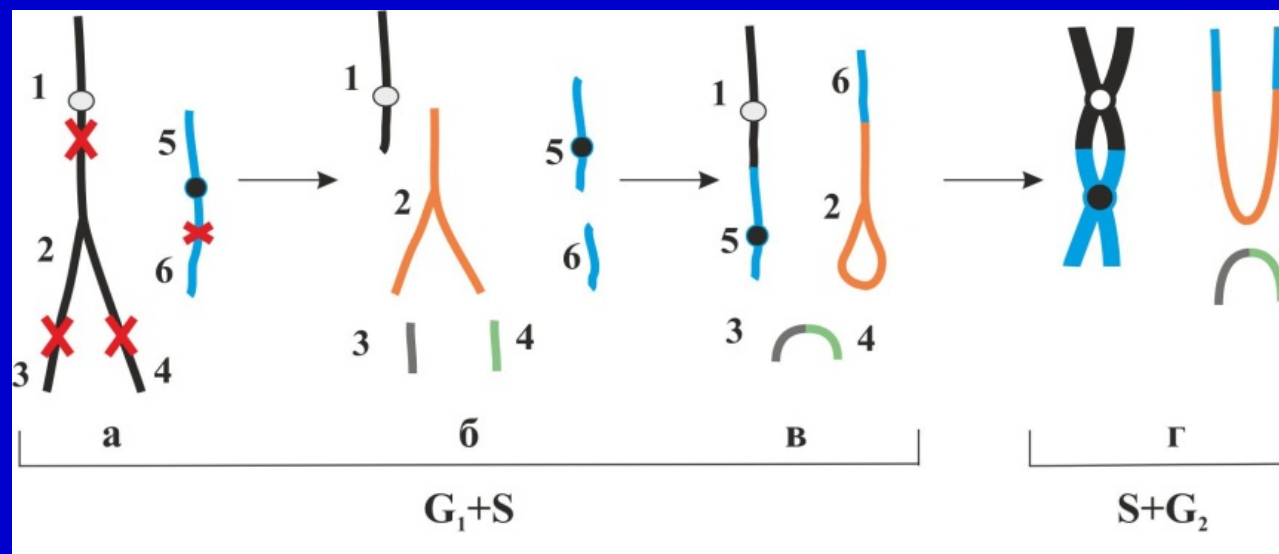
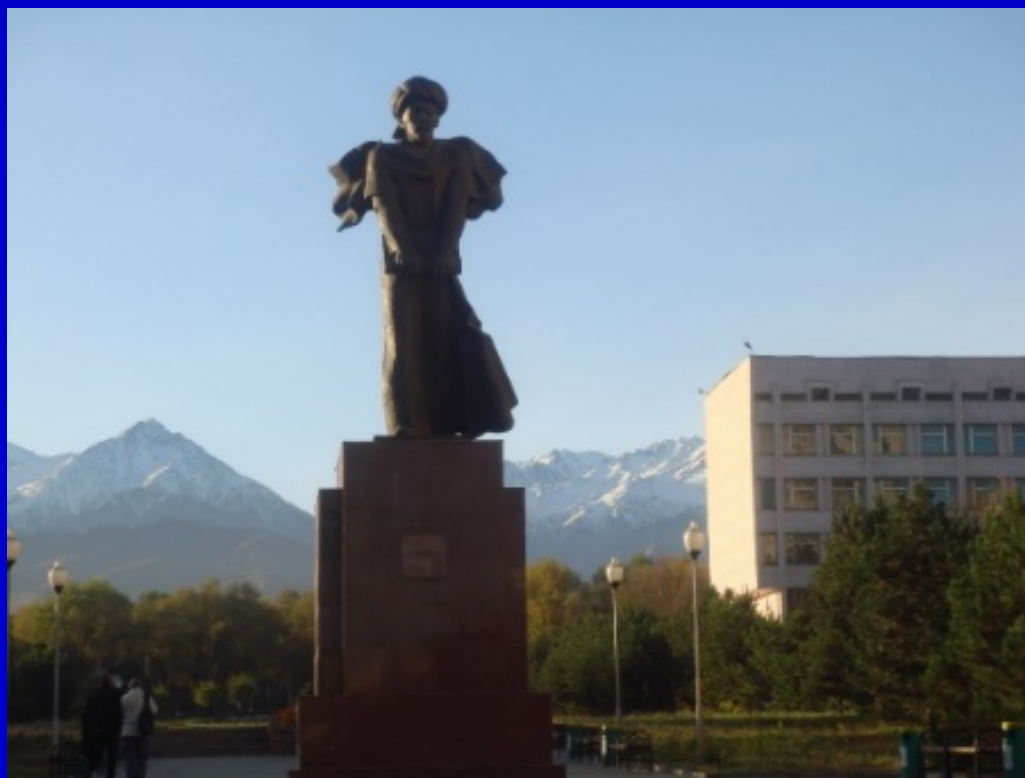


Рис. 15 - Хромосомно-хроматидные перестройки (по Л.Г. Дубининой, 1978)



Спасибо за внимание!