

Дополнительный материал по теме «Генетика»
МУТАЦИИ

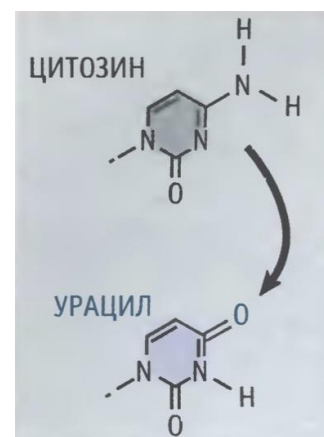
Составитель:
Шлапакова П.С.
5 курс ФФМ МГУ

Термин мутация был введен Хуго де Фризом для обозначения преобразования генотипа под воздействием внешней или внутренней среды. Явление мутации основано на изменении последовательности пар нуклеотидов, слагающей ДНК-спираль и кодирующей признаки организма. Мутации, затрагивающие одну пару нуклеотидов, называют точечными.

Причины мутаций:

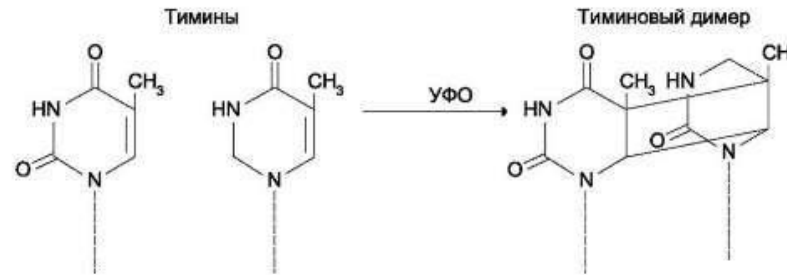
- Внешние: УФ-излучение, химические мутагены (азотистая кислота, акридин), мобильные элементы (*транспозоны, ретровирусы*)
- Внутренние: ошибки ДНК-полимеразы, системы репарации, неправильное спаривание оснований

Нуклеотид может вступить в химическую реакцию, ДНК-полимераза может ошибиться и подставить некомплементарный нуклеотид. Так возникают спонтанные **точечные мутации**. Наиболее распространенным видом спонтанных точечных мутаций является *транзция* – замена пары G-C на A-T и наоборот. Это следствие окислительного дезаминирования цитозина и аденина, имеющих аминогруппы, с образованием урацила и гуанина, соответственно. Считается, что на ранних этапах эволюции, когда ДНК-цепь становилась инструментом наследственной памяти, дезаминирование цитозина до урацила было столь частым и вредным для организмов, что кодирующая роль урацила перешла к тимину. Поэтому присутствие урацила в ДНК-цепи быстро опознается системой репарации и устраняется.



Явление *трансверсии* – замены пурина на пиримидин и наоборот – чаще всего вызвано ошибкой ДНК-полимеразы. Идеальной ДНК-полимеразы не существует, так же как не существует вечного двигателя, однако известно, что ДНК-полимеразы архей ошибаются реже, чем ДНК-полимеразы эубактерий. Контроль изменчивости позволил археям выжить в очень узком диапазоне сред, эубактериям же высокая частота мутаций позволила осваивать обширные территории.

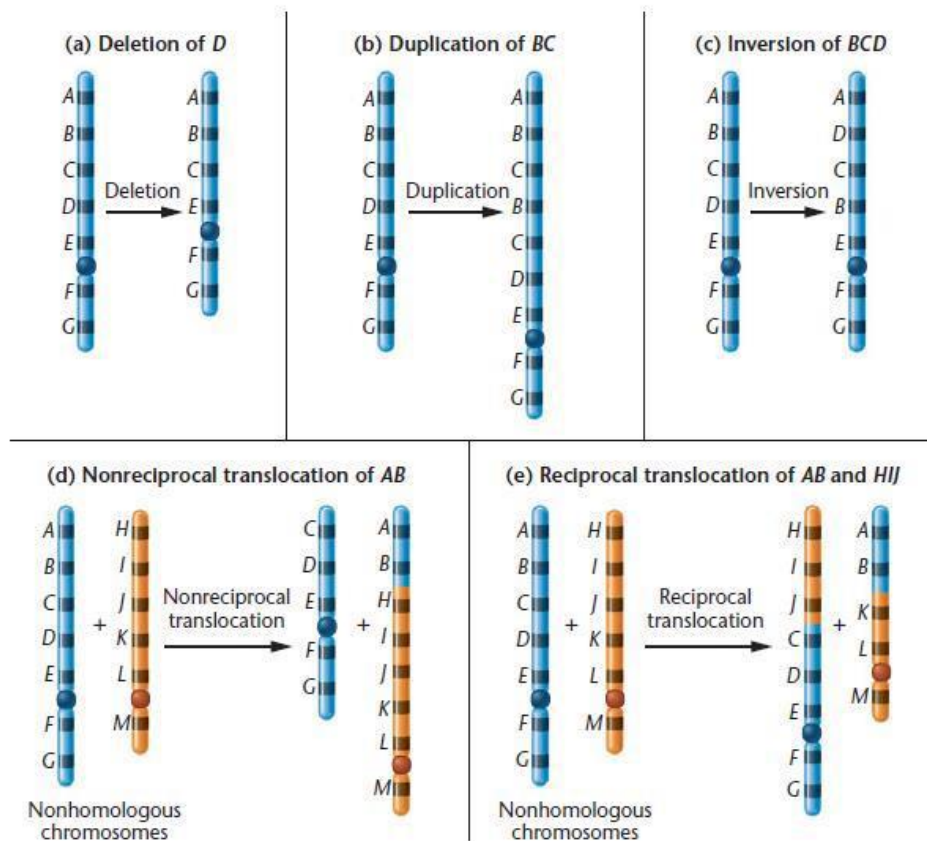
Помимо спонтанных мутаций существуют мутации индуцированные. Некоторые мутагены (например, бромурацил) встраиваются в цепь ДНК. Енольный сдвиг в их структуре меняет количество водородных связей и, как следствие, нарушает комплементарность и структуру двойной спирали.



Мутации индуцирует также ультрафиолетовое излучение. При этом образуются свободные радикалы, окисляющие аминогруппы нуклеотидов, а образующиеся тиминовые димеры также нарушают структуру ДНК-спирали. Нарушенная структура ДНК тормозит репликацию, способствует разрывам цепи и оказывает новый эпигенетический эффект на транскрипцию гена.

Получается, что локусы генома, подвергающиеся частым мутациям, состоят из переменных нуклеотидов. Число переменных нуклеотидов гораздо меньше общего числа нуклеотидов в геноме каждого организма. Это объясняется большим числом консервативных последовательностей, они инвариантны. В них зашифрована информация о специфических высокоупорядоченных структурах (активные центры ферментов, РНК-шпильки и др.). Малейшие мутации в данных локусах летальны и не закрепляются в генофонде популяции.

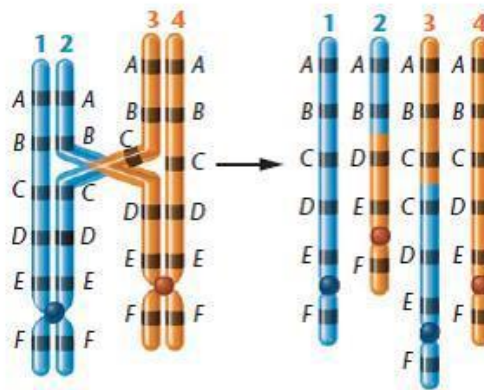
Нередко мутации задевают не одиночные нуклеотиды, а целые их последовательности в составе хромосом. Так возникают **хромосомные мутации**.



Делеция – это одна из самых распространенных хромосомных мутаций, при которой часть хромосомы оказывается утерянной. Делеции бывают интерстициальные (внутри хромосомы) или терминальные (с конца хромосомы). Часто она возникает при разрыве хромосомы во время анафазы, при этом все фрагменты, не содержащие в своем составе центромер, неизбежно теряются, так как не имеют возможности адекватно прикрепиться к веретену деления. При кроссинговере хромосомы с делецией и нормальной гомологичной хромосомы у последней формируется компенсаторная петля, образованная неспаренным фрагментом. Делеция, как и любая мутация, может быть как полезной, так и вредной. Например, тяжелый синдром кошачьего крика обусловлен терминальной делецией в коротком плече 5 хромосомы. У русского населения один из самых высоких показателей устойчивости к ВИЧ (16%), обусловленный

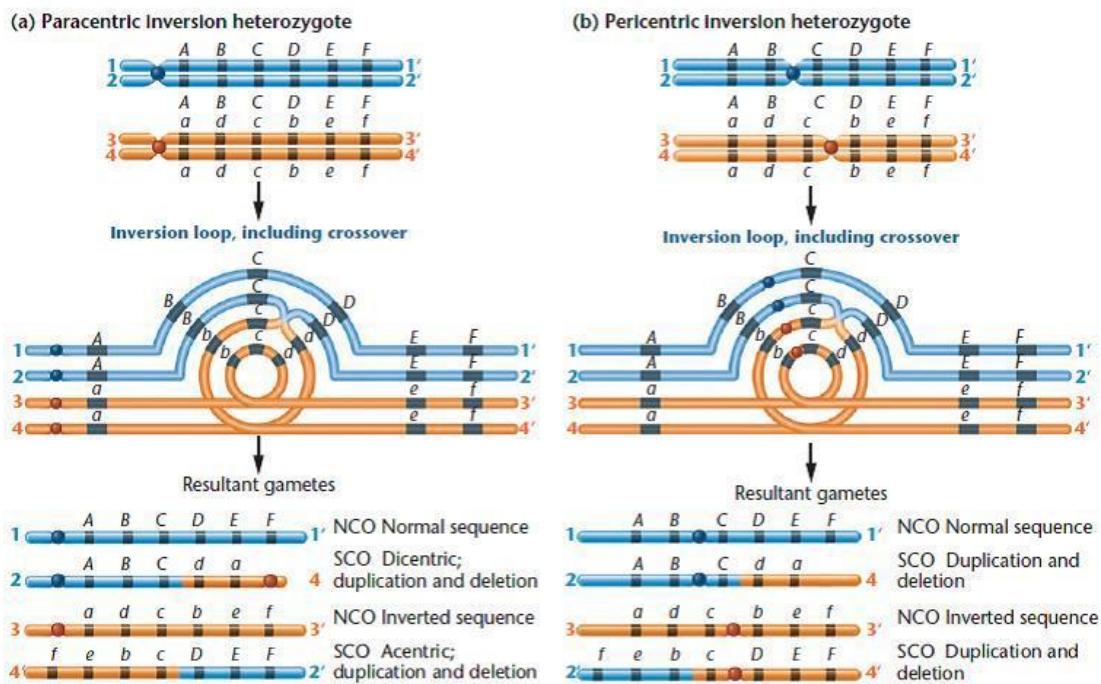
интерстициальной делецией по гену белка CCR5-δ32 (рецептор, используемый вирусом для внедрения в Т-лимфоцит).

Дупликация – еще одна распространенная хромосомная aberrация, при которой фрагмент хромосомы увеличивает число своих копий в геноме. Дупликация в хромосоме часто сопутствует делеции в гомологичной хромосоме. Причина кроется в явлении **неравного кроссинговера**, который возникает при смещенном спаривании гомологов в области многокопийных последовательностей (кластеры генов, области теломер и др.). В итоге происходит неравносильный обмен фрагментами, и в одной хромосоме возникает дупликация, а в другой – делеция.



Еще одна причина дупликаций – нетипичная репликация, когда матричная цепь проходит ДНК-полимеразой несколько раз. Явление дупликации очень плодотворно сказалось на процессе эволюции. Увеличение числа копий генов и их последующая *дивергенция* (грубо говоря, после дупликации каждая копия гена «живет своей жизнью» и индивидуально накапливает в себе мутации) стали основой для процессов изменчивости и развития биологического разнообразия. Более того, массовая дупликация фрагментов, кодирующих рРНК, сопряженная с амплификацией ядрышек и активизацией наработки белка, стала жизненно важным процессом для клеток эмбриона и секретирующих клеток.

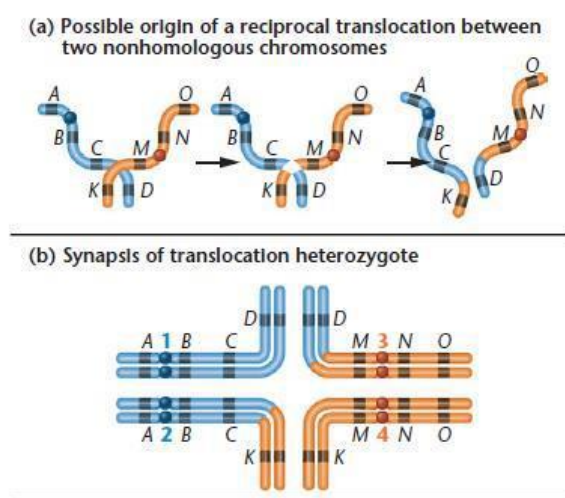
Инверсия – разворот фрагмента хромосомы на 180 градусов – встречается реже, чем предыдущие мутации, так как она предполагает не только разрыв фрагмента в двух местах, но и его повторную вставку(инсерцию) на предыдущее место. Инверсия влечет собой изменения не количественные, но качественные, говоря точнее, изменения *эпигенетического характера*, ведь взаимное расположение генов на хромосоме влияет на характер их экспрессии. Хромосомная центромера может как быть, так и отсутствовать в инверсионном фрагменте. В соответствии с этим, выделяют перичесентрические и парацентрические инверсии.



Если у хромосомы с инверсией имеется нормальный гомолог, то в случае кроссинговера внутри инвертированных фрагментов возникают серьезные хромосомные aberrации, приводящие к нежизнеспособным гаметам и, как следствие, сниженной фертильности. В процессе кроссинговера инвертированный фрагмент образует инверсионную петлю, но так как концы петли продолжают быть связаны с фрагментами по бокам противоположным нормальным способом, то после кроссинговера в одной хромосоме возникает делеция, а в другой – дупликация.

Самые тяжелые последствия несет кроссинговер в перицентрических инверсионных фрагментах. В этом случае один гомолог становится ацентрическим, а другой – дицентрическим. Естественно, первый в процессе анафазы скорее всего будет полностью утерян за неимением центромера. Второй гомолог чаще всего расходится двумя центромерами к разным полюсам (явление дицентрического мостика в анафазе выявляется цитологически), что приводит к его неизбежному разрыву. Подобная неполноценность генома для гамет летальна. Таким образом, гаметы выживают только в случае отсутствия кроссинговера с инверсионным фрагментом. Эволюция использует это обстоятельство для консервации наиболее выгодных наборов аллелей.

Транслокация – изменение местоположения фрагмента хромосомы в геноме – тоже является весьма специфической мутацией. При реципрокной транслокации две нехомологичные хромосомы, возможно, вследствие достаточного сближения, взаимно обмениваются фрагментами (чаще всего терминальными). Реципрокная транслокация одного из гомологов приводит к нетипичному крестообразному кроссинговеру, в котором две пары гомологов связаны друг с другом посредством спаренных транслоцированных участков.



Разумеется, жизнеспособность гамет в данном случае будет зависеть от того, как разойдется эта тетрада: транслокация может безопасно унаследоваться или же превратиться в дупликацию. При нереципрокной транслокации фрагмент однонаправленно переносится от одной хромосомы к другой. Нереципрокной является и так называемая Робертсоновская транслокация, при которой плечо некоторой хромосомы теряется вместе с центромерой, а оставшееся длинное плечо своим «липким концом» присоединяется к другой хромосоме. Подобная транслокация вполне наследуется, так как короткое плечо чаще всего содержит гены рРНК, и их частичная утрата не является летальной. Известный пример –

наследуемый синдром Дауна, специфическая трисомия по 21 хромосоме, возникающая при Робертсоновской транслокации между 14 и 21 хромосомой. Робертсоновские транслокации являются одним из наиболее распространенных типов врожденных хромосомных аномалий у человека (1:1000 новорожденных). Их носители фенотипически нормальны, однако у них существует риск самопроизвольных выкидышей и рождения детей с несбалансированным кариотипом. Некоторые ученые полагают, что Робертсоновские транслокации в геноме шимпанзе положили начало дивергенции обезьяны и человека.

Геномные мутации влияют на хромосомный состав и ploидность генома, они возникают, как правило, при нарушении расхождения хромосом в митозе или мейозе. Это могут быть патологии веретена деления, неправильное расположение центромер, ошибки регуляции клеточного цикла и т.п. Моносомия возникает, когда в диплоидном геноме остается только одна из гомологичных хромосом ($2n-1$). Самый известный пример моносомии у человека – синдром Шерешевского-Тернера (моносомия по X-хромосоме у женщин, низкорослость и бесплодие). Обширную делецию в 5 хромосоме (синдром кошачьего крика) нередко для удобства обозначают как частичная моносомия.

Трисомия возникает при наличии дополнительной гомологичной хромосомы в диплоидном геноме ($2n+1$). Самые известные примеры у человека – синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме), в отличие от трисомии по 13 хромосоме (синдром Патау) и по 18 хромосоме (синдром Эдвардса), синдром Дауна возникает чаще, но у этих детей меньше ранняя постнатальная смертность. Возникновение дополнительной X-хромосомы у мужчин приводит к синдрому Клайнфельтера (евнухоидное телосложение, умственная отсталость).

Анеуплоидия, т.е. расхождение разных хромосом в составе генома по кратности гаплоидному набору (включает в себя моносомии и полисомии), нередко является признаком ракового перерождения клеток, в которых веретено деления может иметь многополюсное строение (больше двух полюсов). *Полিপloidия* – увеличение кратности всего генома гаплоидному набору (триплоидия, тетраплоидия и т.д.) характерна для клеток с высоким уровнем метаболической

активности (например, клетки печени), полиплоидия нередко возникала в процессе эволюции, а также создавалась искусственно для получения высокоурожайных сельскохозяйственных культур.

Как клетка реагирует на возникшую мутацию?

Мутация может закрепиться в геноме, при этом она может не проявляться в фенотипе (*молчащая мутация*, чаще в составе интронов или при избыточности генетического кода аминокислоты, в составе кодона которой возникла мутация). Мутация может положительно сказаться на взаимодействии организма с окружающей средой (*положительная мутация*), тогда она закрепится уже не в единичном геноме, а генофонде популяции. Если же мутация приводит к дефектам (*патологическая мутация*), она либо не закрепляется в генофонде популяции совсем, либо сохраняется в виде аллели с низкой частотой.

В клетке существует специальная *система репарации* для восстановления первичной структуры генома – в этом случае происходит *реверсия мутации*. Если реверсия произошла непосредственно в локусе, подвергшемся мутации, то она первична. Если дополнительная мутация в другом локусе компенсирует эффект исходной мутации, то реверсия вторична.

Для более подробного ознакомления с клеточными механизмами репарации ДНК, рекомбинации ДНК, а также роли мобильных элементов в эволюционировании генома, рекомендуем обратиться к книге **Б.Льюина «Гены»**.