

Хромосомные перестройки и
вопрос о природе мутаций,
механизмах их возникновения.

План лекции:

1. Хромосомные перестройки (абберрации).

2. Изменение числа хромосом:
автополиплоидия, аллополиплоидия,
анеуплоидия.

3. Механизмы геномных мутаций

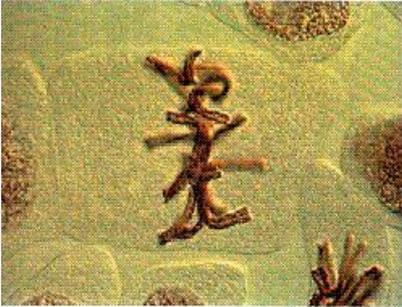
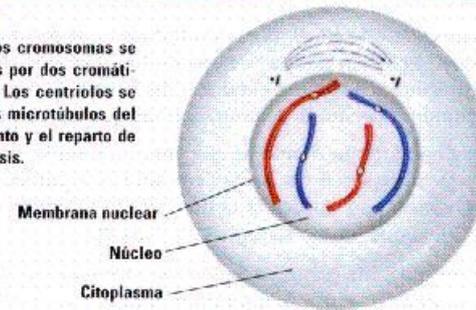
Хромосомные перестройки, или хромосомные aberrации – видимые изменения структуры хромосом.

- всегда уникальны, неповторимы;
- встречаются только в гетерозиготном состоянии: в сочетании с нормальными хромосомами или в компаунде с другими aberrациями.
- при инбридинге возможно образование гомозигот.



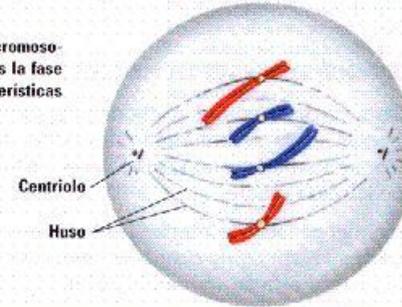
PROFASE

La cromatina se condensa y los cromosomas se hacen visibles; están formados por dos cromátidas unidas por el centrómero. Los centriolos se van separando y se forman los microtúbulos del huso, que permiten el movimiento y el reparto de los cromosomas durante la mitosis.



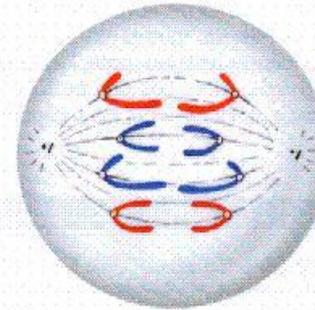
METAFASE

La membrana nuclear desaparece y los cromosomas se disponen en el centro del huso. Es la fase en la que mejor se distinguen las características de los cromosomas.



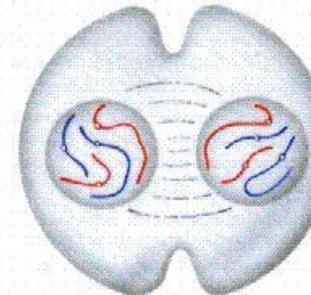
ANAFASE

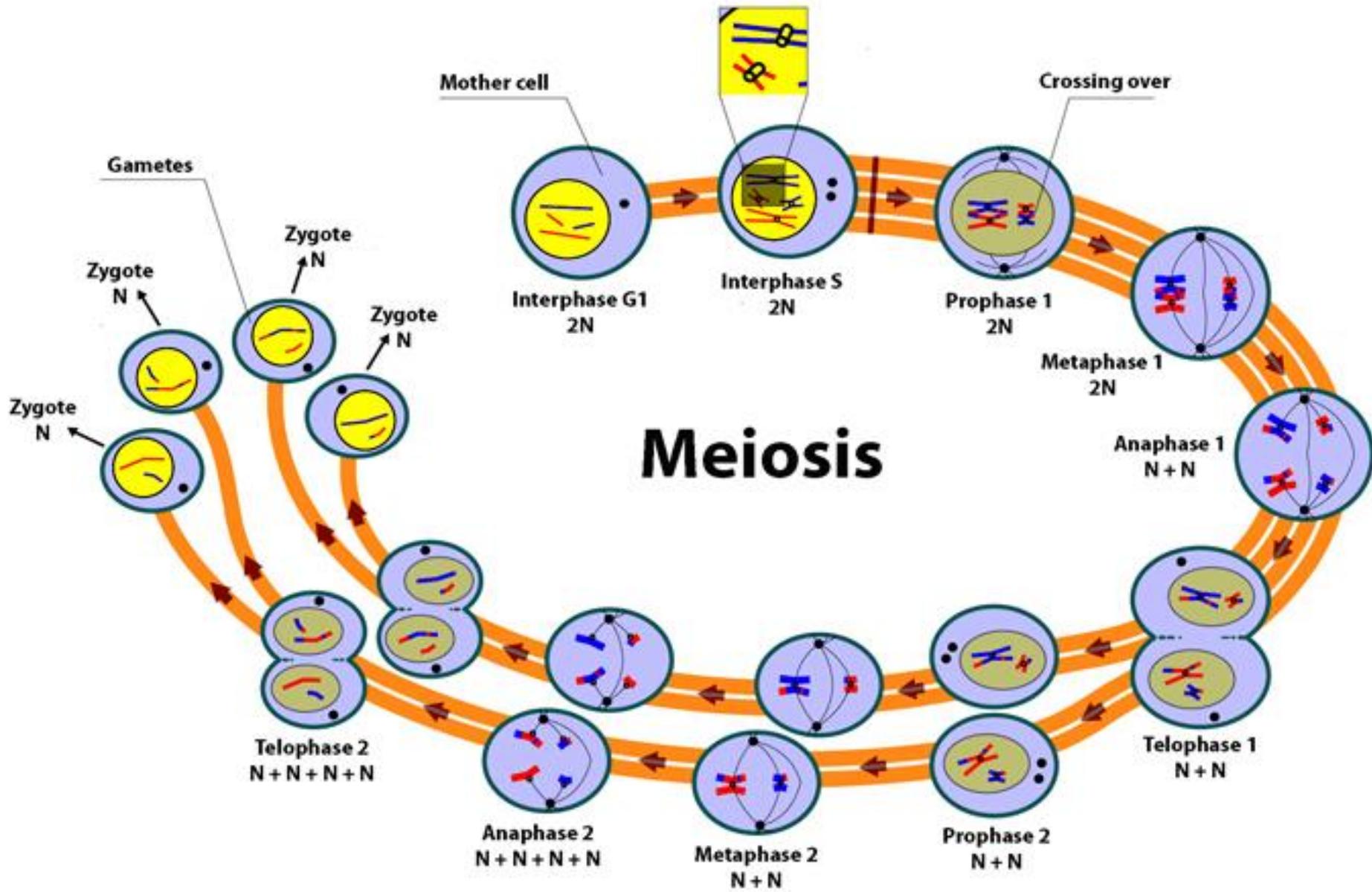
El centrómero de cada cromosoma se divide, los microtúbulos se contraen y arrastran a las cromátidas hacia los dos polos de la célula.



TELOFASE

Las cromátidas se separan completamente, poco a poco dejan de ser visibles, se forma la membrana nuclear y desaparece el huso. Al final de esta etapa, el ADN se descondensa y las cromátidas dejan de ser visibles.





ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ

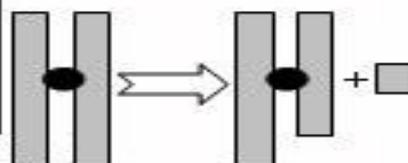
ВНУТРИХРОМОСОМНЫЕ –

структурные изменения, происходящие в пределах одной хромосомы

МЕЖХРОМОСОМНЫЕ –

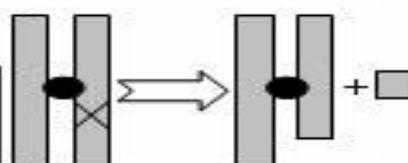
структурные изменения, происходящие между двумя и более хромосомами

Дефишенсии – потеря хромосомой ее концевой участка

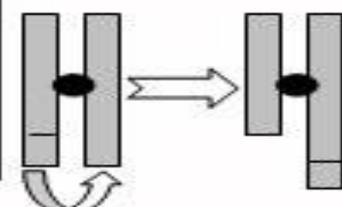


НЕХВАТКИ

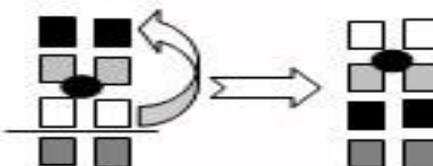
Делеции – потеря хромосомой ее внутреннего участка



Дупликация – удлинение одной хроматиды за счет встраивания участка другой, сестринской

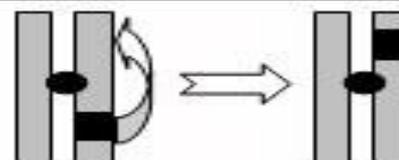


Инверсии – переворот внутреннего участка хромосомы на 180°

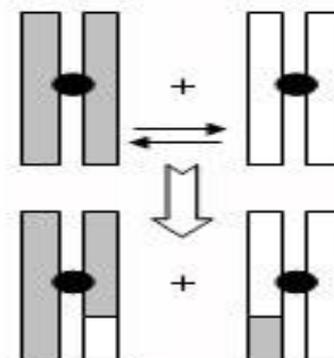


Транспозиция – перемещение генов в пределах одной или между разными хромосомами.

Занимает промежуточное положение между внутрихромосомными и межхромосомными перестройками. Осуществляется с помощью особых подвижных генетических элементов.

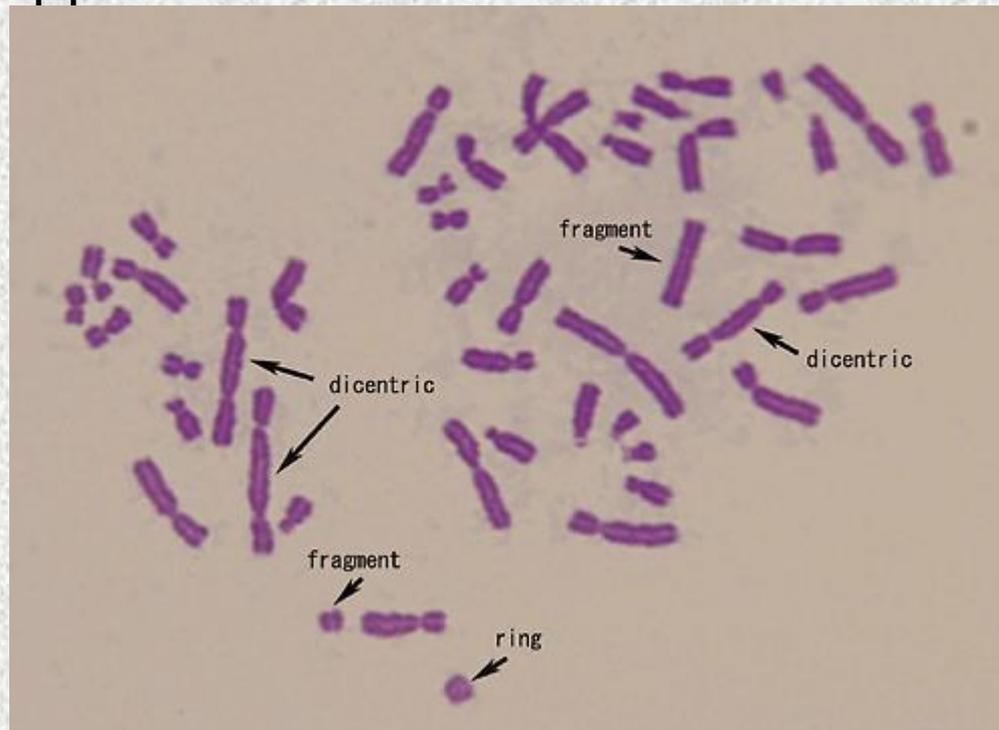


Транслокация – перемещение участка одной хромосомы в другую

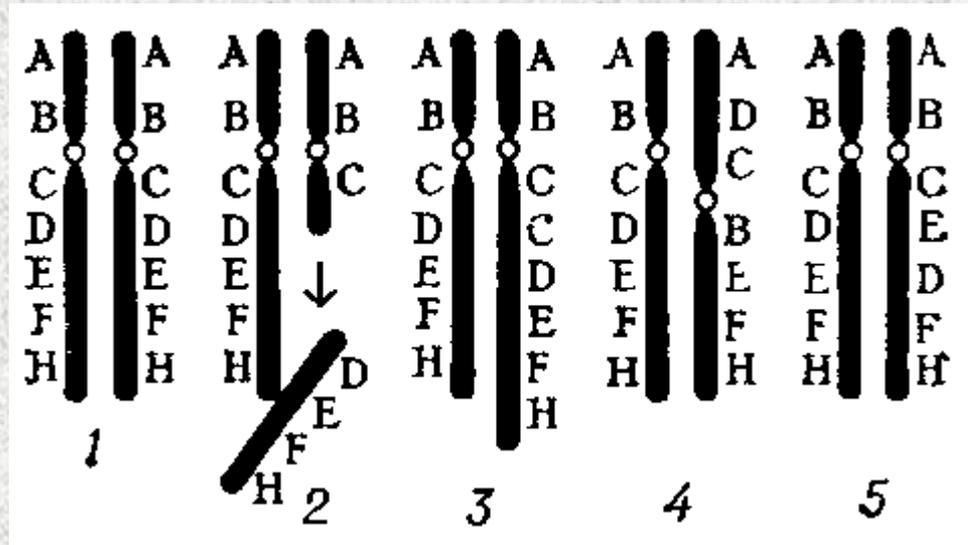
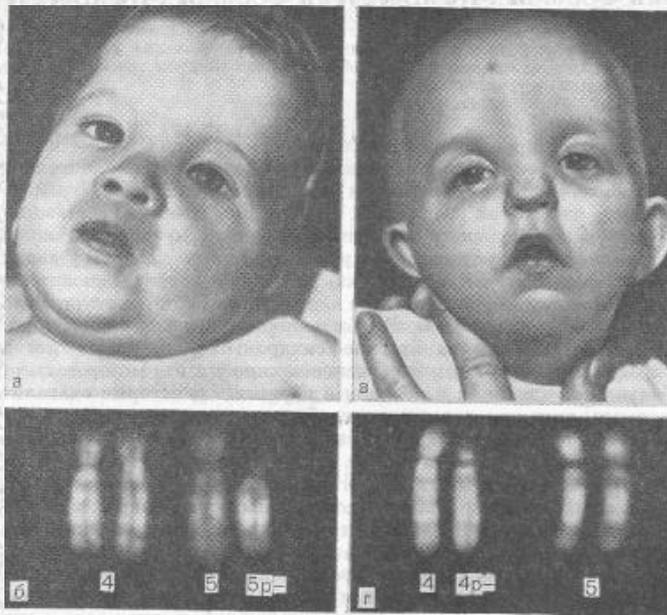


Фрагментация – это дробление хромосом с образованием множества различных фрагментов.

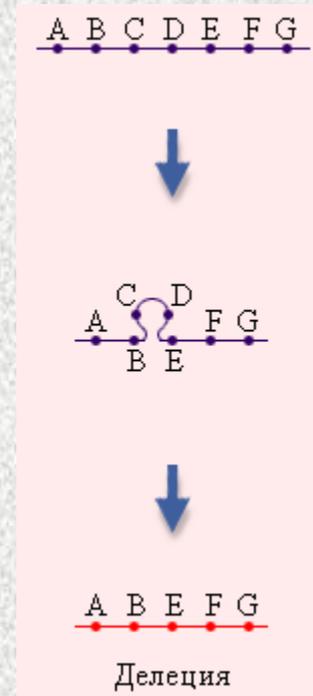
У некоторых организмов существуют полицентрические хромосомы, и при фрагментации каждый из фрагментов получает центромеру, тогда он может нормально реплицироваться и участвовать в делении клетки.



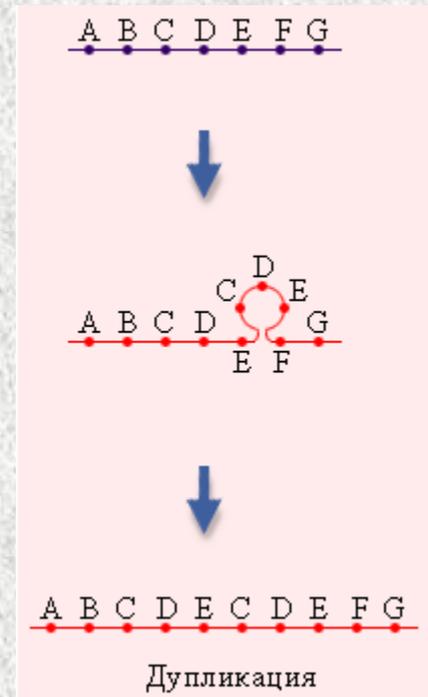
Концевые нехватки, или дефишенси – потери концевых, теломерных участков хромосом. В результате образуются линейные фрагменты, лишённые центромеры (линейные ацентрики). Ацентрики не участвуют в делении клетки и утрачиваются.



Нехватки внутренних участков, или делеции – потери участков хромосом, не затрагивающие теломеры. Утраченные участки, лишённые центромер, обычно образуют кольцевые ацентрики, которые также утрачиваются.



Дупликации – это удвоения участков хромосом. В результате возникают *тандемные последовательности* генов, например: *abcabc*. Дупликации – один из путей возникновения **НОВЫХ ГЕНОВ**.



- [Ген](#) хантингтин, кодирует [белок](#) хантингтин, расположен на [коротком плече 4-й хромосомы](#) (4p16.3).
- Этот ген состоит из последовательности трёх [азотистых оснований](#) — [цитозин-аденин-гуанин](#), которые повторяются множество раз (т.е. ... ЦАГЦАГЦАГ ...) и известны как тринуклеотидные повторы. Триплет ЦАГ кодирует [аминокислоту](#) [глутамин](#), поэтому синтезируемый белок хантингтин состоит из цепочки глутаминовых аминокислот, называемых полиглутаминовый тракт.
- Если ЦАГ становится больше 36, то синтезируется удлинённый полиглутаминовый тракт и происходит образование мутантного белка хантингтина, который оказывает токсичное действие на клетки и вызывает болезнь Хантингтона.

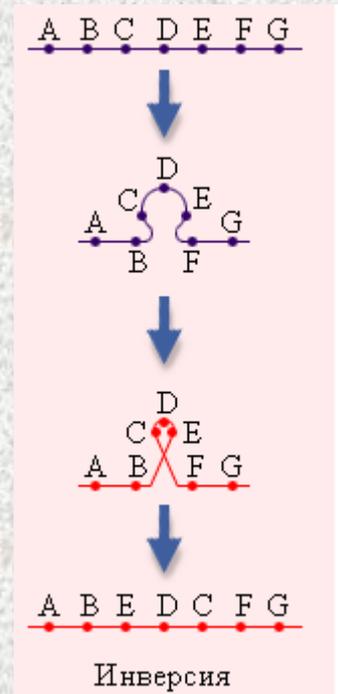


Инверсии – повороты участков хромосом на 180°.

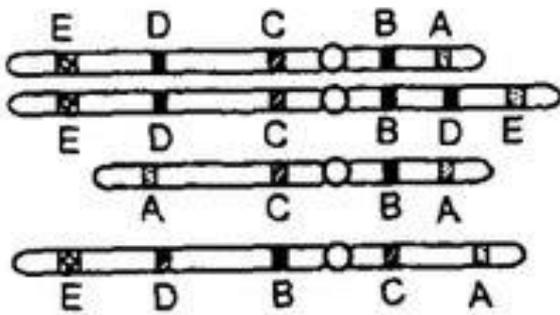
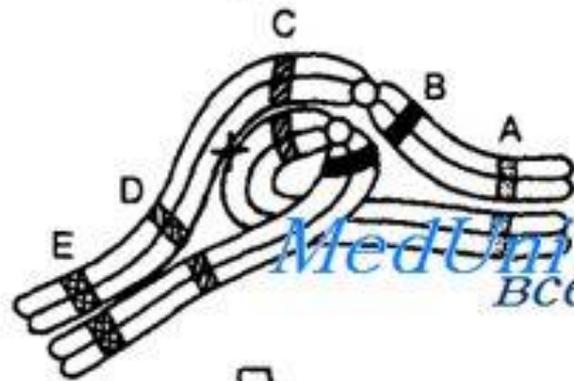
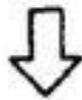
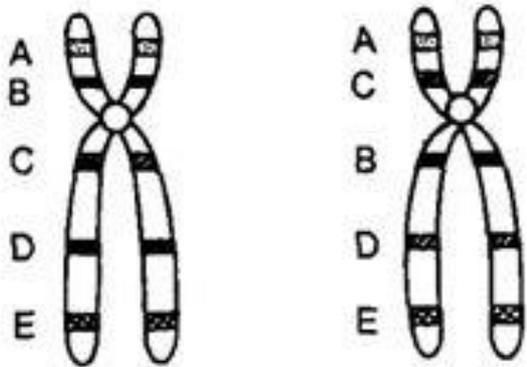
- *перичентрические инверсии* (инвертированный участок включает центромеру)
- *парацентрические* (инвертированный участок лежит в одном из плеч хромосомы вне центромеры).

У гетерозигот при перекресте нормальных и инвертированных хромосом возникают ацентрики и дицентрики; в результате возникают неполноценные клетки, и продукты кроссинговера не переходят в последующие поколения (поэтому инверсии образно называют «запирателями кроссинговера»).

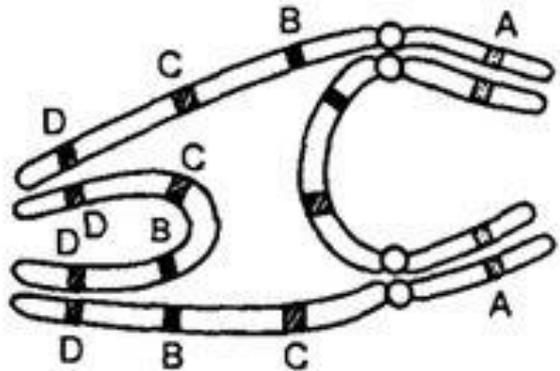
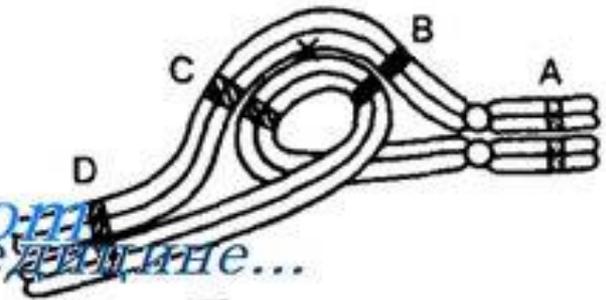
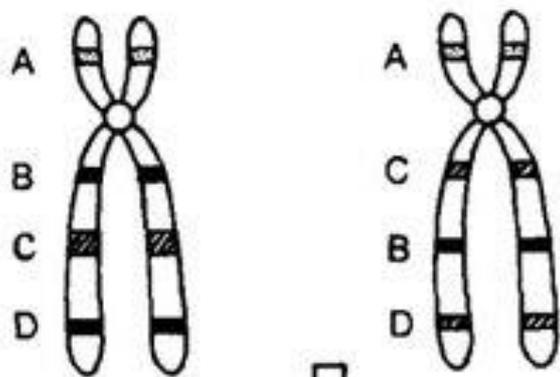
Таким образом, инверсии способствуют сохранению целых блоков генов – *супергенов*. Если инверсии сочетаются с дупликациями, то могут возникать *палиндромы*, например: *abcсba*.



I



II



MedUniver.com
 Все по медицине...

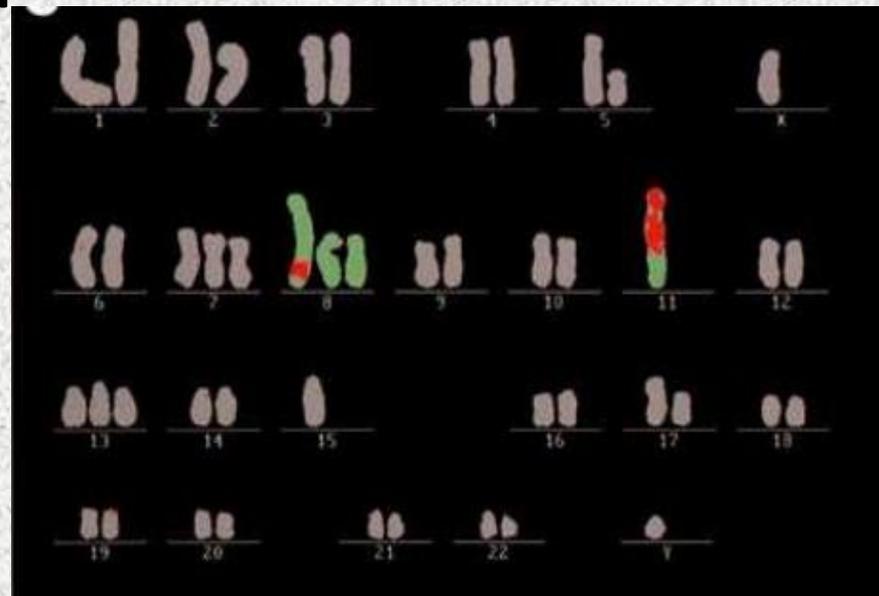
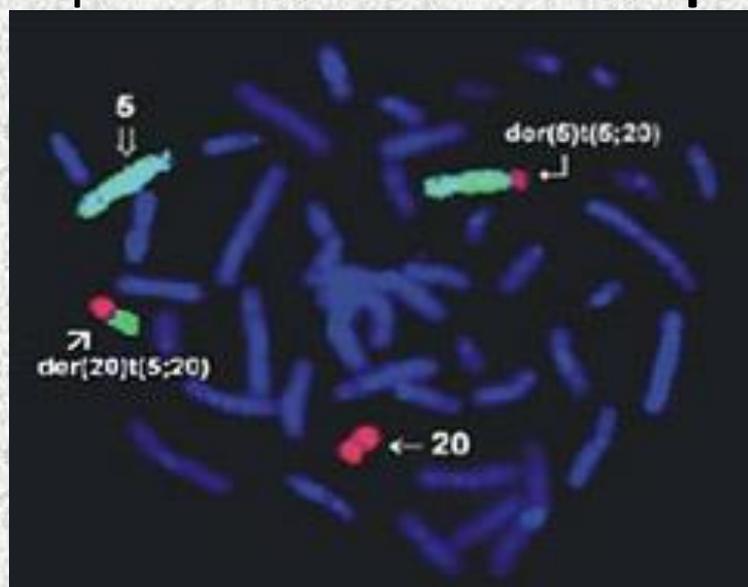
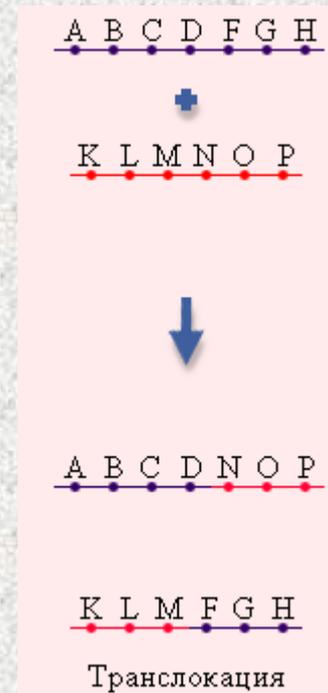
Транспозиции – это перемещения участков хромосомы в другие локусы (точки) этой же хромосомы.

Существуют **участки хромосом, склонные к транспозициям**, их называют «прыгающими генами», мобильными генетическими элементами, или **транспозонами**.

При транспозициях гены, изменившие свое положение, могут изменять свою активность – такое явление называется **эффектом положения**. В результате эффекта положения гены изменяют свои первоначальные функции, что приводит, в сущности, к появлению новых генов.

Транслокации – это перемещения участков хромосомы или всей хромосомы в другую хромосому.

- В некоторых случаях происходит полное слияние гомологичных хромосом с образованием двуцентромерных структур – дицентриков.
- В других случаях из двух акроцентрических хромосом образуется одноцентромерная двуплечая хромосома. Такое слияние хромосом называется **робертсоновской**



Последствия хромосомных aberrаций

- У относительно низкоорганизованных организмов (у растений, насекомых, грызунов) приводят к появлению новых признаков, но могут и не проявляться фенотипически.
- У человека хромосомные перестройки в гетерозиготном состоянии снижают плодовитость, а в гомозиготном – летальны.

Механизмы возникновения хромосомных аберраций

- неравный кроссинговер между гомологичными хромосомами (возникают делеции и дупликации) и негомологичными хромосомами (возникают транслокации);
- внутрихромосомный кроссинговер (возникают делеции и инверсии);
- разрывы хромосом (возникают различные фрагменты);
- разрывы хромосом с последующим соединением фрагментов (возникают инверсии, транспозиции, транслокации);
- копирование гена и перенос копии в другой участок хромосомы (возникают транспозиции).

Причины хромосомных aberrаций

- спонтанно, без видимых причин.
- химические вещества, которые не являются мутагенами, но нарушают нормальную жизнедеятельность клеток (ионы тяжелых металлов, альдегиды, окислители и др.) способствуют
- облучение клеток. Одиночные разрывы ведут к появлению концевых нехваток, двойные (множественные) разрывы – к появлению всех остальных типов aberrаций. При разрывах на пресинтетической стадии изменяется вся хромосома, и наблюдаются двойные aberrации; при разрывах на постсинтетической стадии изменяется только одна хроматида, и наблюдаются одиночные aberrации.

Методы выявления хромосомных аберраций.

- **анафазный анализ** позволяет выявить мосты и отставания (дицентрики и другие продукты транслокаций), фрагменты (ацентрики).
- **метафазный и пахитенный анализ** позволяют выявить изменение структуры хромосом, линейные и кольцевые фрагменты.
- **анализ гигантских политенных хромосом**, встречающихся в слюнных железах личинок двукрылых (комаров, мух) и в некоторых клетках других организмов. Этот метод основан на нарушении нормальной соматической конъюгации политенных хромосом у гетерозигот по хромосомным аберрациям; в результате образуются различной формы петли.

Полиплоидия – это цитогенетический феномен, связанный с увеличением геномного числа (числа геномов в клетке).

Псевдополиплоидия (ложная полиплоидия)

В некоторых случаях изменение числа хромосом может произойти без изменения объема генетического материала.

1. **Агматополиплоидия.** Наблюдается в том случае, если крупные хромосомы распадаются на множество мелких. Встречается у некоторых растений и насекомых. У некоторых организмов (например, у круглых червей) происходит фрагментация хромосом в соматических клетках, но в половых клетках сохраняются исходные крупные хромосомы.

2. **Слияние** хромосом. Наблюдается в том случае, если мелкие хромосомы объединяются в крупные. Встречается у грызунов.

Автополиплоидия многократное повторение одного и того же генома.

Характерен для низших эукариот и покрытосеменных растений.

Автополиплоиды у человека и высших позвоночных погибают на ранних стадиях внутриутробного развития.

- **сбалансированные полиплоиды** (с чётным числом хромосомных наборов),
- **несбалансированные** (с нечетным числом хромосомных наборов -сниженная плодовитость или бесплодие, что связано с нарушениями мейоза).

Автополиплоидия сопровождается увеличением размеров клеток, пыльцевых зерен и общих размеров организмов, повышенным содержанием сахаров и витаминов (триплоидная осина ($3x = 57$) достигает гигантских размеров, долговечна, её древесина устойчива к гниению).

Среди культурных растений широко распространены:

- триплоиды (ряд сортов бананов, сахарной свеклы),
- тетраплоиды (ряд сортов ржи, клевера, винограда).

В природных условиях автополиплоидные растения обычно встречаются в экстремальных условиях (в высоких широтах, в высокогорьях); более того, здесь они могут вытеснять нормальные диплоидные формы.

Положительные эффекты полиплоидии связаны с увеличением числа копий одного и того же гена в клетках, и, соответственно, в увеличении дозы (концентрации) ферментов.

Аллополиплоидия многократное повторение двух и более **разных** гаплоидных хромосомных наборов.

Аллополиплоиды бесплодны (каждая хромосома представлена одним гомологом, и образование бивалентов в мейозе оказывается невозможным).

- Плодовитые аллополиплоиды можно получать искусственным путем, например, редечно-капустный гибрид.

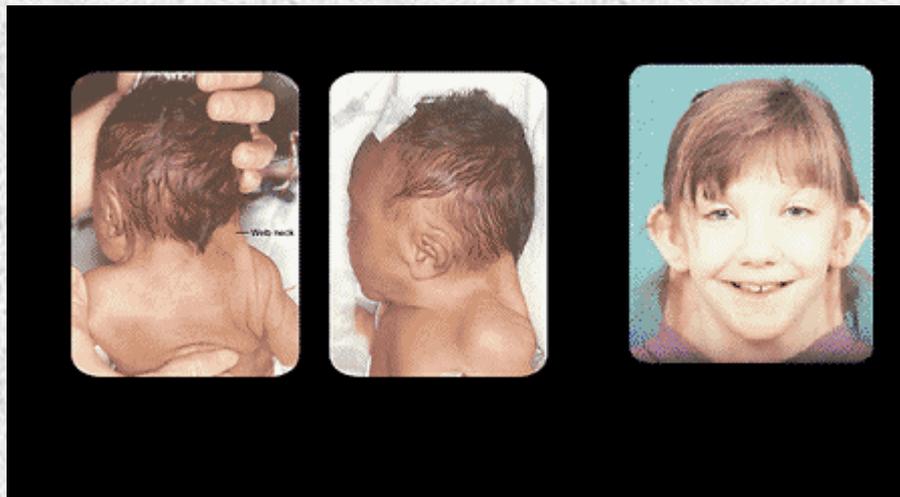
Геном редьки обозначается символом **R** ($2n = 18 R$, $n = 9 R$), а геном капусты – символом **B** ($2n = 18 B$, $n = 9 B$). Первоначально полученный гибрид имел геномную формулу **9 R + 9 B**. Этот организм (амфигаплоид) был бесплодным, поскольку в мейозе образовывалось 18 одиночных хромосом (унивалентов) и ни одного бивалента. Однако у этого гибрида некоторые гаметы оказались нередуцированными. При слиянии таких гамет был получен плодовитый амфидиплоид: $(9 R + 9 B) + (9 R + 9 B) \rightarrow 18 R + 18 B$. У этого организма каждая хромосома была представлена парой гомологов, что обеспечило нормальное образование бивалентов и нормальное расхождение хромосом в мейозе: $18 R + 18 B \rightarrow (9 R + 9 B)$ и $(9 R + 9 B)$.

Анеуплоидия (гетерополиплоидия) – это изменение числа хромосом в клетках, некратное основному хромосомному числу.

Типы анеуплоидии:

- *моносомии* утрачивается одна из хромосом диплоидного набора ($2n - 1$).
- *полисомии* к кариотипу добавляется одна или несколько хромосом. Частным случаем полисомии является *трисомия* ($2n + 1$), когда вместо двух гомологов их становится три.
- *нуллисомии* отсутствуют оба гомолога какой-либо пары хромосом ($2n - 2$).

У человека анеуплоидия приводит к развитию тяжелых наследственных заболеваний.



Уменьшение числа хромосом в соматических клетках до основного числа называется **гаплоидия**.

Существуют организмы – *гапобионты*, для которых гаплоидия – это нормальное состояние (многие низшие эукариоты, гаметофиты высших растений, самцы перепончатокрылых насекомых).

Механизмы возникновения полиплоидии

Автополиплоидия - следствие нерасхождения хромосом при делении клетки: митозе или мейозе.

Митотические полиплоиды обычно возникают вследствие

- нерасхождения хромосом в анафазе: вместо двух ядер образуется одно, в котором число хромосом становится в два раза большим, чем в исходном ядре. Из диплоидной клетки ($2n$, или $2x$) образуется тетраплоидная ($4n$, или $4x$).

Мейотические полиплоиды возникают вследствие нерасхождения хромосом при мейозе.

1. Нерасхождение по всем хромосомам.

а). Сегрегация вообще отсутствует (например, при полном разрушении веретена деления). Из исходной диплоидной клетки образуется одна тетраплоидная клетка.

б). Первое деление мейоза протекает как митоз: из исходной диплоидной клетки образуются две диплоидные клетки с однохроматидными хромосомами.

в). Первое деление происходит нормально (с образованием гаплоидных клеток с двуххроматидными хромосомами), но второе деление блокируется на стадии метафазы II.

В результате происходит диплоидизация гаплоидных клеток: каждая двуххроматидная хромосома расщепляется на две хроматиды, эти хроматиды не расходятся, и диплоидное число хромосом восстанавливается. Конечным результатом такого мейоза также является образование— двух диплоидных клеток.

2. Нерасхождение по отдельным хромосомам. Эти нарушения аналогичны предыдущим, но нарушение сегрегации затрагивает лишь отдельные хромосомы.

Причины нерасхождения хромосом

1. *спонтанная полиплоидизация;*
2. *индуцированная*
 - химическими веществами (эфир, хлороформ), митозными ядами: колхицин, винбластин, аценафтен – разрушают микротрубочки веретена деления, что делает невозможным нормальное расхождение хромосом.
 - рентгеновское облучение,
 - повышенные или пониженные температуры.

Примерная частота новорожденных с хромосомными аномалиями

Тип аномалии	Частота
Анеуплоидия по половым хромосомам у новорожденных мальчиков	1:360
Анеуплоидия по половым хромосомам у новорожденных девочек	1:580
Анеуплоидия по аутосомам у живорожденных	1:700
Структурные аномалии у живорожденных	1:375
Аномалии по всем хромосомам у живорожденных	1:154