**Тема: Генетические основы наследственной изменчивости.**

**Основные вопросы, выносимые на обсуждение семинара.**

1. Понятие о мутационной изменчивости.
2. Типы мутаций.
3. Обратимость изменения структуры ДНК.
4. Эффекты, оказываемые мутациями.

**Краткое содержание темы:**

Мутация (лат. mutatio — изменение) — стойкое (то есть такое, которое может быть унаследовано потомками данной клетки или организма) преобразование генотипа, происходящее под влиянием внешней или внутренней среды. Термин предложен Хуго де Фризом. Процесс возникновения мутаций получил название мутагенеза.

Причины мутаций

Мутации делятся на спонтанные и индуцированные. Спонтанные мутации возникают самопроизвольно на протяжении всей жизни организма в нормальных для него условиях окружающей среды с частотой около 10-9 – 10-12 на нуклеотид за клеточную генерацию организма.

Индуцированными мутациями называют наследуемые изменения генома, возникающие в результате тех или иных мутагенных воздействий в искусственных (экспериментальных) условиях или при неблагоприятных воздействиях окружающей среды.

Мутации появляются постоянно в ходе процессов, происходящих в живой клетке. Основные процессы, приводящие к возникновению мутаций — репликация ДНК, нарушения репарации ДНК, транскрипции и генетическая рекомбинация.

Многие спонтанные химические изменения нуклеотидов приводят к мутациям, которые возникают при репликации. Например, из-за дезаминирования цитозина напротив него в цепь ДНК может включаться урацил (образуется пара У-Г вместо канонической пары Ц-Г). При репликации ДНК напротив урацила в новую цепь включается аденин, образуется пара У-А, а при следующей репликации она заменяется на пару Т-А, то есть происходит транзиция (точечная замена пиримидина на другой пиримидин или пурина на другой пурин).

Из процессов, связанных с рекомбинацией, наиболее часто приводит к мутациям неравный кроссинговер. Он происходит обычно в тех случаях, когда в хромосоме имеется несколько дуплицированных копий исходного гена, сохранивших похожую последовательность нуклеотидов. В результате неравного кроссинговера в одной из рекомбинантных хромосом происходит дупликация, а в другой — делеция.

Спонтанные повреждения ДНК встречаются довольно часто, такие события имеют место в каждой клетке. Для устранения последствий подобных повреждений имеется специальные репарационные механизмы (например, ошибочный участок ДНК вырезается и на этом месте восстанавливается исходный). Мутации возникают лишь тогда, когда репарационный механизм по каким-то причинам не работает или не справляется с устранением повреждений. Мутации, возникающие в генах, кодирующих белки, ответственные за репарацию, могут приводить к многократному повышению (мутаторный эффект) или понижению (антимутаторный эффект) частоты мутирования других генов. Так, мутации генов многих ферментов системы эксцизионной репарации приводят к резкому повышению частоты соматических мутаций у человека, а это, в свою очередь, приводит к развитию пигментной ксеродермы и злокачественных опухолей покровов. Мутации могут появляться не только при репликации, но и при репарации — эксцизионной репарации или при пострепликативной.

Классификации мутаций

Геномные: — полиплоидизация (образование организмов или клеток, геном которых представлен более чем двумя (3n, 4n, 6n и т. д.) наборами хромосом) и анеуплоидия (гетероплоидия) — изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору (см. Инге-Вечтомов, 1989). В зависимости от происхождения хромосомных наборов среди полиплоидов различают аллополиплоидов, у которых имеются наборы хромосом, полученные при гибридизации от разных видов, и аутополиплоидов, у которых происходит увеличение числа наборов хромосом собственного генома, кратное n.

При хромосомных мутациях происходят крупные перестройки структуры отдельных хромосом. В этом случае наблюдаются потеря (делеция) или удвоение части (дупликация) генетического материала одной или нескольких хромосом, изменение ориентации сегментов хромосом в отдельных хромосомах (инверсия), а также перенос части генетического материала с одной хромосомы на другую (транслокация) (крайний случай — объединение целых хромосом, т. н. Робертсоновская транслокация, которая является переходным вариантом от хромосомной мутации к геномной).

На генном уровне изменения первичной структуры ДНК генов под действием мутаций менее значительны, чем при хромосомных мутациях, однако генные мутации встречаются более часто. В результате генных мутаций происходят замены, делеции и вставки одного или нескольких нуклеотидов, транслокации, дупликации и инверсии различных частей гена. В том случае, когда под действием мутации изменяется лишь один нуклеотид, говорят о точечных мутациях.

Точечная мутация, или единственная замена оснований, — тип мутации в ДНК или РНК, для которой характерна замена одного азотистого основания другим. Термин также применяется и в отношении парных замен нуклеотидов. Термин точечная мутация включает так же инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов. Выделяют несколько типов точечных мутаций.

Точечные мутации замены оснований. Поскольку в состав ДНК входят азотистые основания только двух типов — пурины и пиримидины, все точечные мутации с заменой оснований разделяют на два класса: транзиции и трансверсии. Транзиция — это мутация замены оснований, когда одно пуриновое основание замещается на другое пуриновое основание (аденин на гуанин или наоборот), либо пиримидиновое основание на другое пиримидиновое основание (тимин на цитозин или наоборот. Трансверсия — это мутация замены оснований, когда одно пуриновое основание замещается на пиримидиновое основание или наоборот). Транзиции происходят чаще, чем трансверсии.

Точечные мутации сдвига рамки чтения. Они делятся на делеции и инсерции. Делеции — это мутация сдвига рамки чтения, когда в молекуле ДНК выпадает один или несколько нуклеотидов. Инсерция — это мутация сдвига рамки чтения, когда в молекулу ДНК встраивается один или несколько нуклеотидов.

Встречаются также сложные мутации. Это такие изменения ДНК, когда один её участок заменяется участком другой длины и другого нуклеотидного состава.

Точечные мутации могут появляться напротив таких повреждений молекулы ДНК, которые способны останавливать синтез ДНК. Например, напротив циклобутановых пиримидиновых димеров. Такие мутации называются мишенными мутациями. Иногда точечные мутации образуются на, так называемых, неповрежденных участках ДНК, часто в небольшой окрестности от фотодимеров. Такие мутации называются немишенными мутациями замены оснований или немишенными мутациями сдвига рамки.

Точечные мутации образуются не всегда сразу же после воздействия мутагена. Иногда они появляются после десятков циклов репликаций. Это явление носит название задерживающихся мутаций. При нестабильности генома, главной причине образования злокачественных опухолей, резко возрастает количество немишенных и задерживающихся мутаций.

Возможны четыре генетических последствия точковых мутаций: 1) сохранение смысла кодона из-за вырожденности генетического кода (синонимическая замена нуклеотида), 2) изменение смысла кодона, приводящее к замене аминокислоты в соответствующем месте полипептидной цепи (миссенс-мутация), 3) образование бессмысленного кодона с преждевременной терминацией (нонсенс-мутация). В генетическом коде имеются три бессмысленных кодона: амбер — UAG, охр — UAA и опал — UGA (в соответствии с этим получают название и мутации, приводящие к образованию бессмысленных триплетов — например амбер-мутация), 4) обратная замена (стоп-кодона на смысловой кодон).

По влиянию на экспрессию генов мутации разделяют на две категории: мутации типа замен пар оснований и типа сдвига рамки считывания (frameshift). Последние представляют собой делеции или вставки нуклеотидов, число которых не кратно трём, что связано с триплетностью генетического кода.

Первичную мутацию иногда называют прямой мутацией, а мутацию, восстанавливающую исходную структуру гена, — обратной мутацией, или реверсией. Возврат к исходному фенотипу у мутантного организма вследствие восстановления функции мутантного гена нередко происходит не за счет истинной реверсии, а вследствие мутации в другой части того же самого гена или даже другого неаллельного гена. В этом случае возвратную мутацию называют супрессорной. Генетические механизмы, благодаря которым происходит супрессия мутантного фенотипа, весьма разнообразны.

Последствия мутаций для клетки и организма

Мутации, которые ухудшают деятельность клетки в многоклеточном организме, часто приводят к уничтожению клетки (в частности, к программируемой смерти клетки, — апоптозу). Если внутри- и внеклеточные защитные механизмы не распознали мутацию и клетка прошла деление, то мутантный ген передастся всем потомкам клетки и, чаще всего, приводит к тому, что все эти клетки начинают функционировать иначе.

Мутация в соматической клетке сложного многоклеточного организма может привести к злокачественным или доброкачественным новообразованиям, мутация в половой клетке — к изменению свойств всего организма-потомка.

В стабильных (неизменных или слабо изменяющихся) условиях существования большинство особей имеют близкий к оптимальному генотип, а мутации вызывают нарушение функций организма, снижают его приспособленность и могут привести к смерти особи. Однако в очень редких случаях мутация может привести к появлению у организма новых полезных признаков, и тогда последствия мутации оказываются положительными; в этом случае они являются средством адаптации организма к окружающей среде и, соответственно, называются адаптационными.