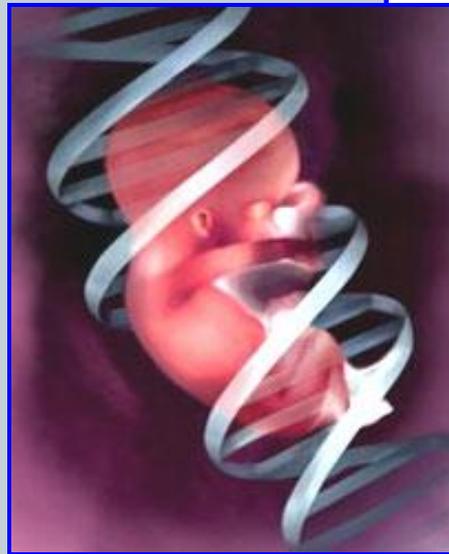
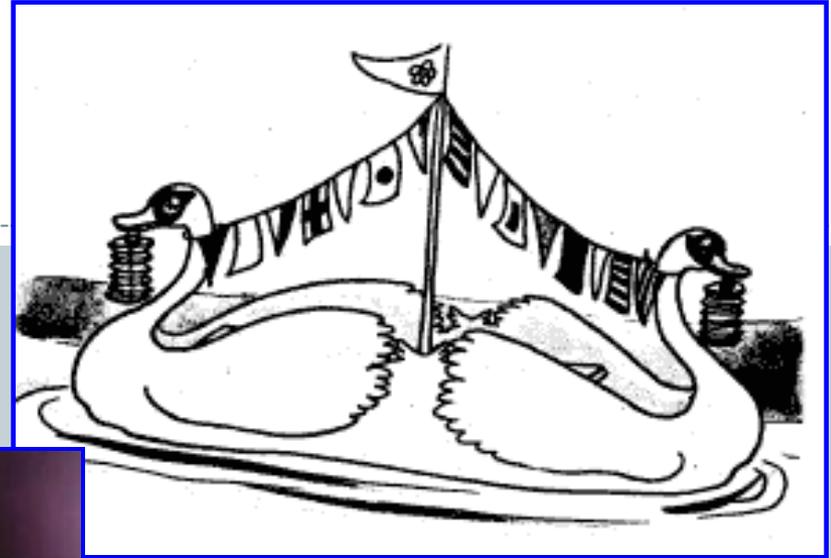
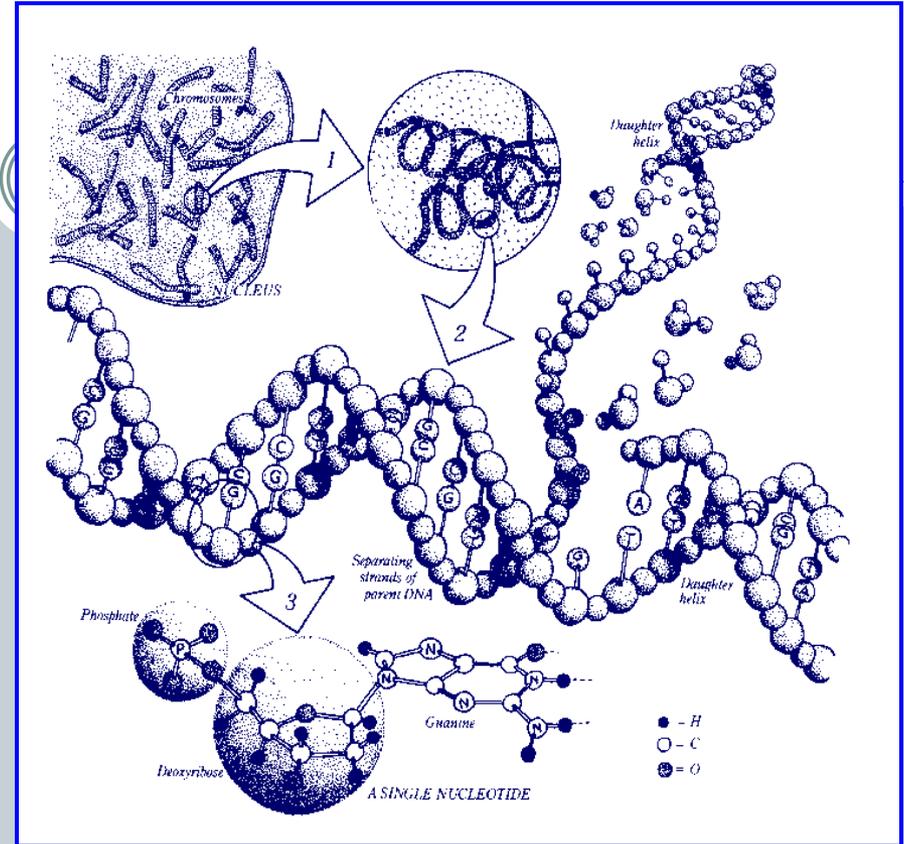
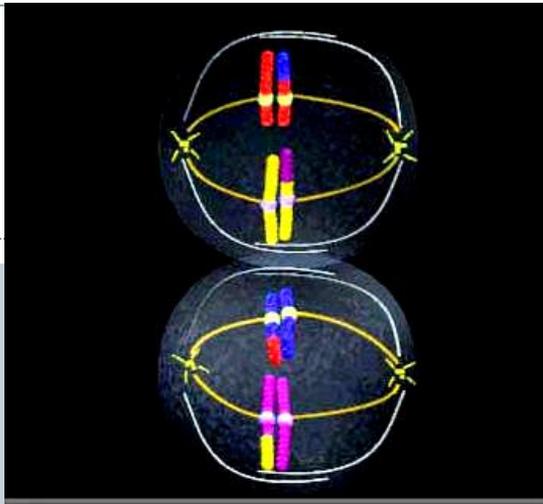


# Наследственность и изменчивость

## Мутации и мутагенные факторы



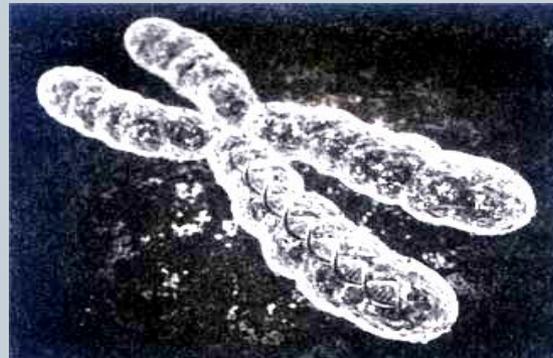
Новицкая И.В.  
2020



# Наследственность

– СВОЙСТВО  
передачи  
наследственной  
информации

Осуществляется  
в соответствии с  
хромосомной  
теорией Моргана



# ИЗМЕНЧИВОСТЬ

## НАСЛЕДСТВЕННАЯ

- КОМБИНАТИВНАЯ
- МУТАЦИОННАЯ

## НЕНАСЛЕДСТВЕННАЯ (МОДИФИКАЦИОННАЯ, ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ)

*Различают изменчивость наследственную и ненаследственную.*

*Под наследственной понимают способность к изменениям самого генетического материала, а под ненаследственной — способность организмов реагировать на условия окружающей среды, изменяться в пределах нормы реакции, заданной генотипом*

# **Наследственная изменчивость: комбинативная и мутационная**

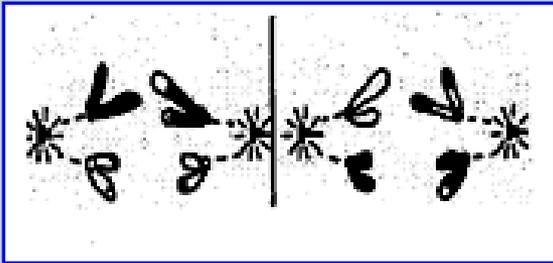
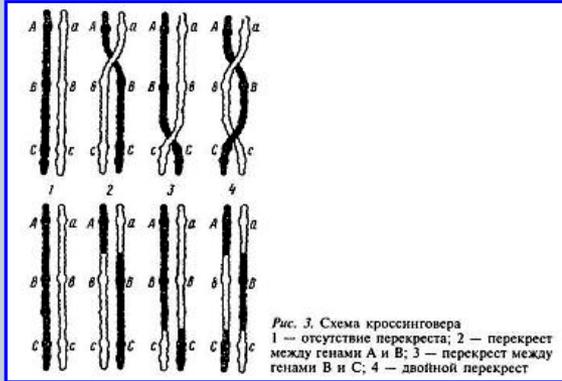
- Комбинативная изменчивость представляет собой результат рекомбинации генов и рекомбинации хромосом, несущих различные аллели, и выражается в разнообразии организмов — потомков, получивших новые комбинации дискретных единиц генетического материала, уже существовавших у родительских форм
- Мутационная изменчивость — это возникновение новых вариантов дискретных единиц генетического материала (в случае генных мутаций - новых аллелей генов)

# Онтогенетическая изменчивость



- *Ряд авторов (С.Г. Инге-Вечтомов) выделяет онтогенетическую изменчивость, под которой подразумевает реализацию нормы реакции генотипа во времени, в ходе индивидуального развития организма (отсюда термин – онтогенетическая) – эти проявления ненаследственные*
- *Однако в ходе онтогенеза могут накапливаться и изменения самого генетического материала, т.е. происходить изменения наследственные*
- *Поэтому онтогенетическая изменчивость занимает промежуточное положение между наследственной и ненаследственной формами изменчивости*

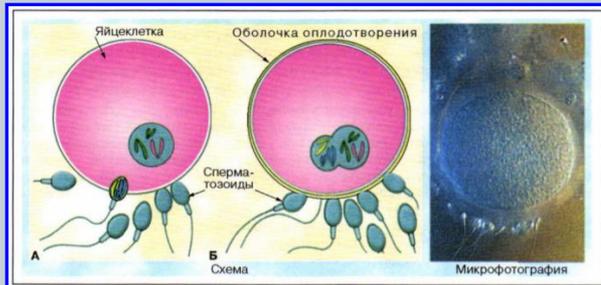
# Причины комбинативной изменчивости:



- **Рекомбинация генов при кроссинговере**

- **Независимое расхождение хромосом в мейозе**

- **Случайное слияние гамет при оплодотворении**



# Мутационная изменчивость



- 1899 г. - русский ботаник, академик Императорской Санкт-Петербургской АН С. И. Коржинский (1861-1900) в труде «Гетерогенезис и эволюция» впервые указал на скачкообразные изменения наследственных признаков
- Г. де Фриз в 1901-1903 г.г. разработал Мутационную теорию изменчивости (на примере растений)
- Г. де Фриз: «*Мутация представляет собой явление скачкообразного, прерывистого изменения наследственного признака*»

# Основные положения мутационной теории Г. де Фриза:

- Мутации возникают внезапно как дискретные изменения признаков
- Новые формы устойчивы в ряду поколений
- В отличие от ненаследственных изменений, мутации не образуют непрерывных рядов и не группируются вокруг какого-либо среднего типа - они представляют собой качественные изменения
- Мутации могут нести как полезные, так и вредные свойства
- Вероятность обнаружения мутаций зависит от числа исследованных особей
- Сходные мутации под влиянием одних и тех же воздействий могут возникать неоднократно
- *Как и многие генетики раннего периода, Г. де Фриз ошибочно считал, что мутации могут сразу давать начало новым видам, т. е. минуя естественный отбор*

# Классификация мутаций



- По характеру изменения генома: Генные, Хромосомные, Геномные
- По проявлению в гетерозиготе: Доминантные и Рецессивные
- По отклонению от дикого типа: Прямые, Обратные, Супрессорные
- По наличию или отсутствию внешнего воздействия: Спонтанные (возникающие без видимой причины) и Индуцированные
- По локализации в клетке: Ядерные и Цитоплазматические
- По отношению к месту возникновения: Генеративные и Соматические
- Другие (по их фенотипическому проявлению): летальные, морфологические, биохимические, поведенческие, устойчивости или чувствительности к повреждающим агентам и т. д.

# МУТАЦИИ:



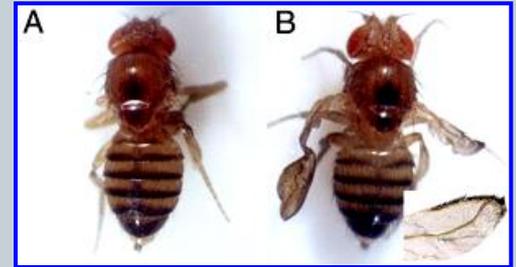
**Генные**

**Хромосомные**

**Геномные**

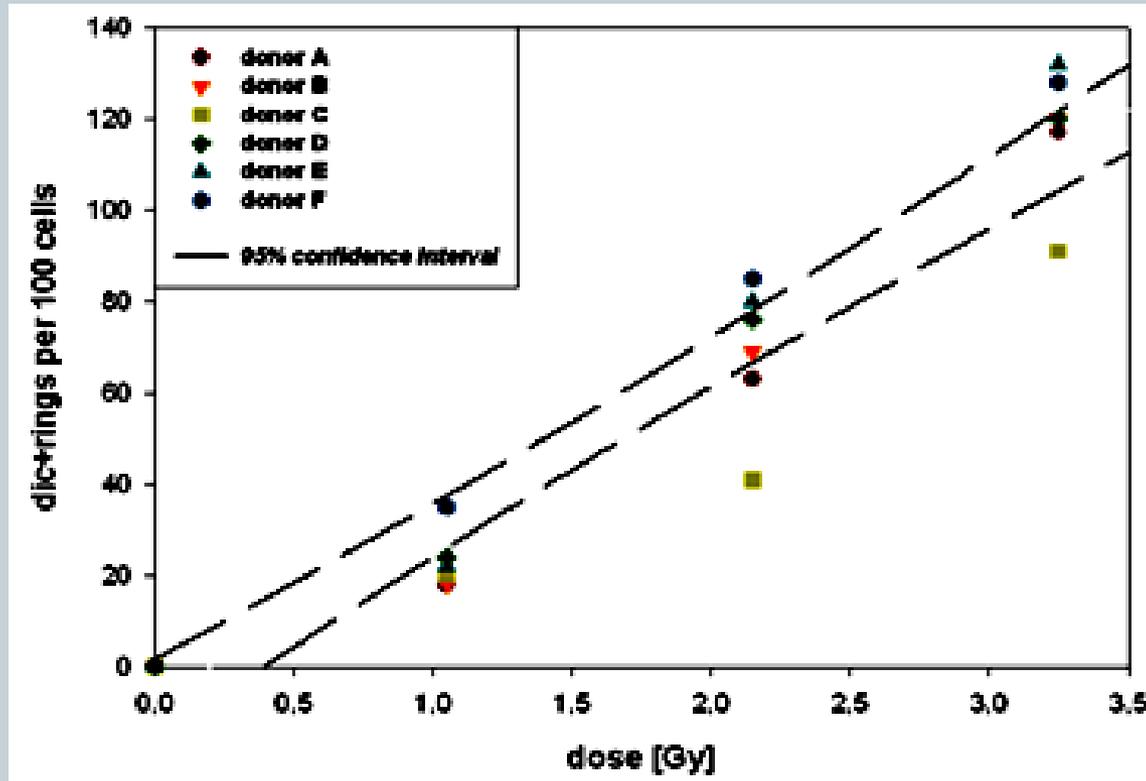
- А. Надсен и Г.С. Филиппов, 1925 г. - Впервые получили искусственные мутации у дрожжей действием радиоактивного излучения радия

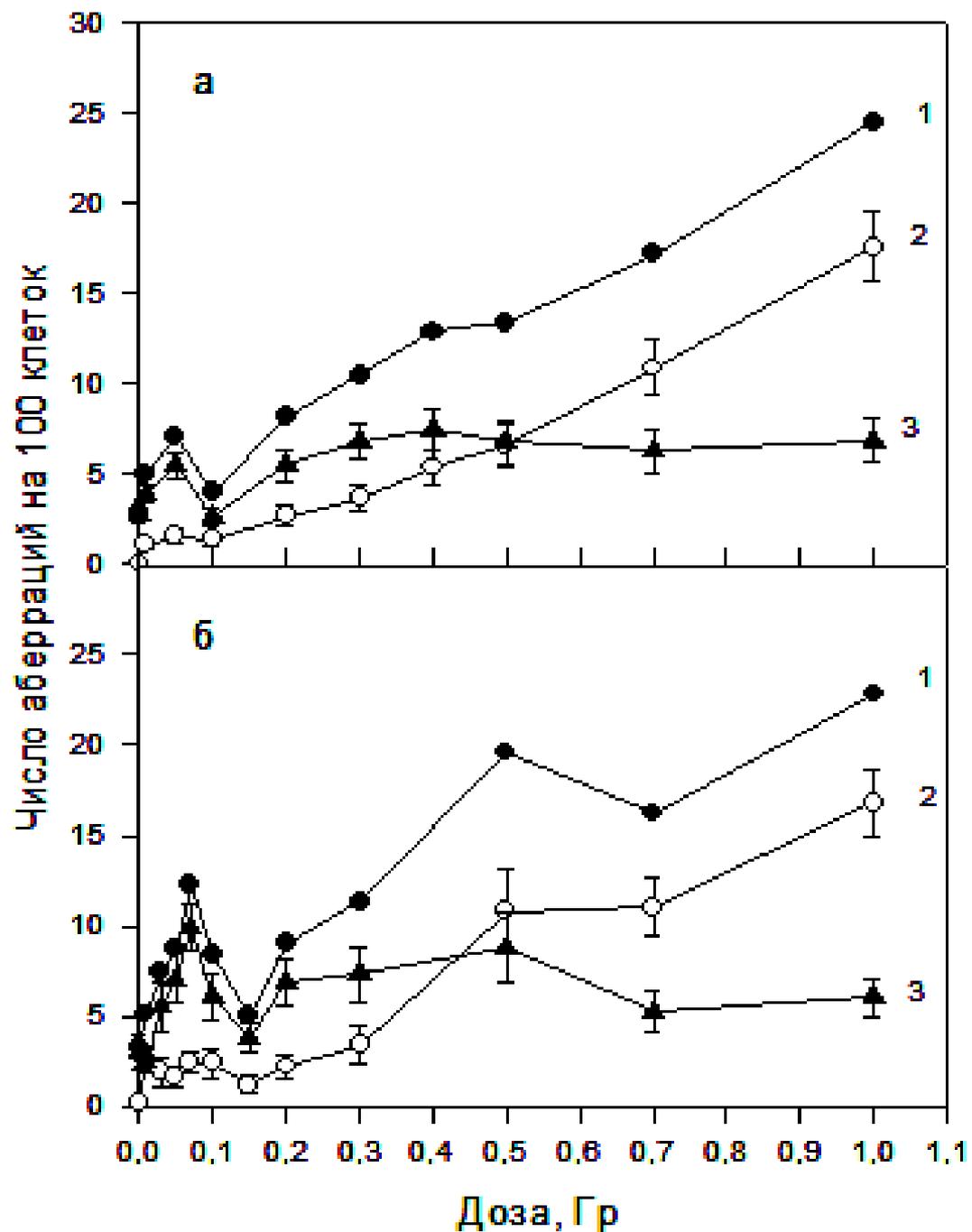
- Г. Мёллер, 1927 г. - получил мутации у дрозофилы под воздействием рентгеновских лучей



- В.В. Сахаров и М.Е. Лобашев в 1932 г. действием йода на дрозофилы продемонстрировали у химических веществ способность вызывать мутации

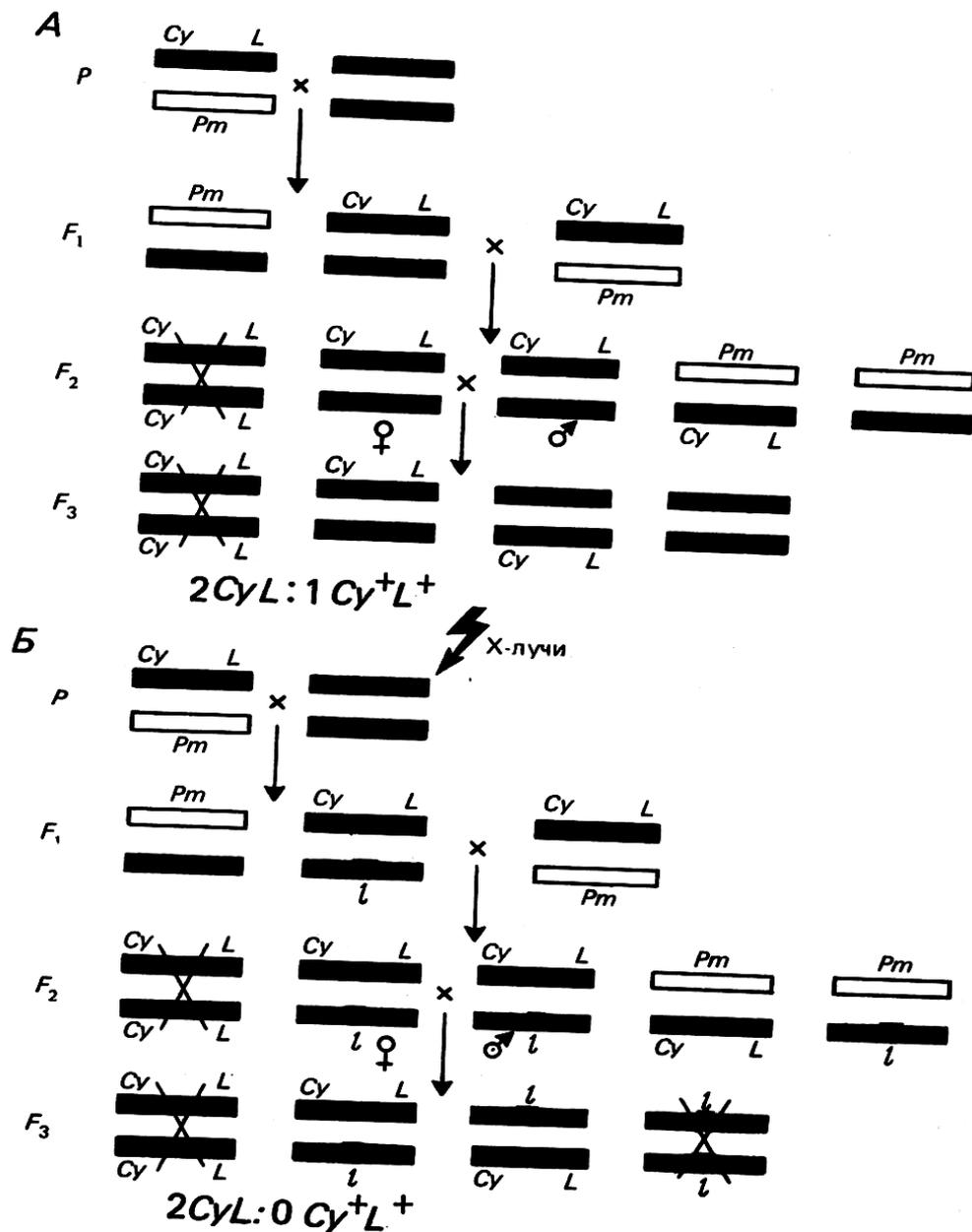
# Частота нестабильных хромосомных аберраций в лимфоцитах доноров после облучения ионами $^{12}\text{C}$ 480 МэВ/нуклон





**Хромосомные  
абerrации,  
индуцированные  
малыми дозами  $\gamma$ -  
излучения в  
лимфоцитах  
человека двух  
доноров**

# Учет доминантных мутаций с рецессивным летальным эффектом



# Учет рецессивных летальных мутаций

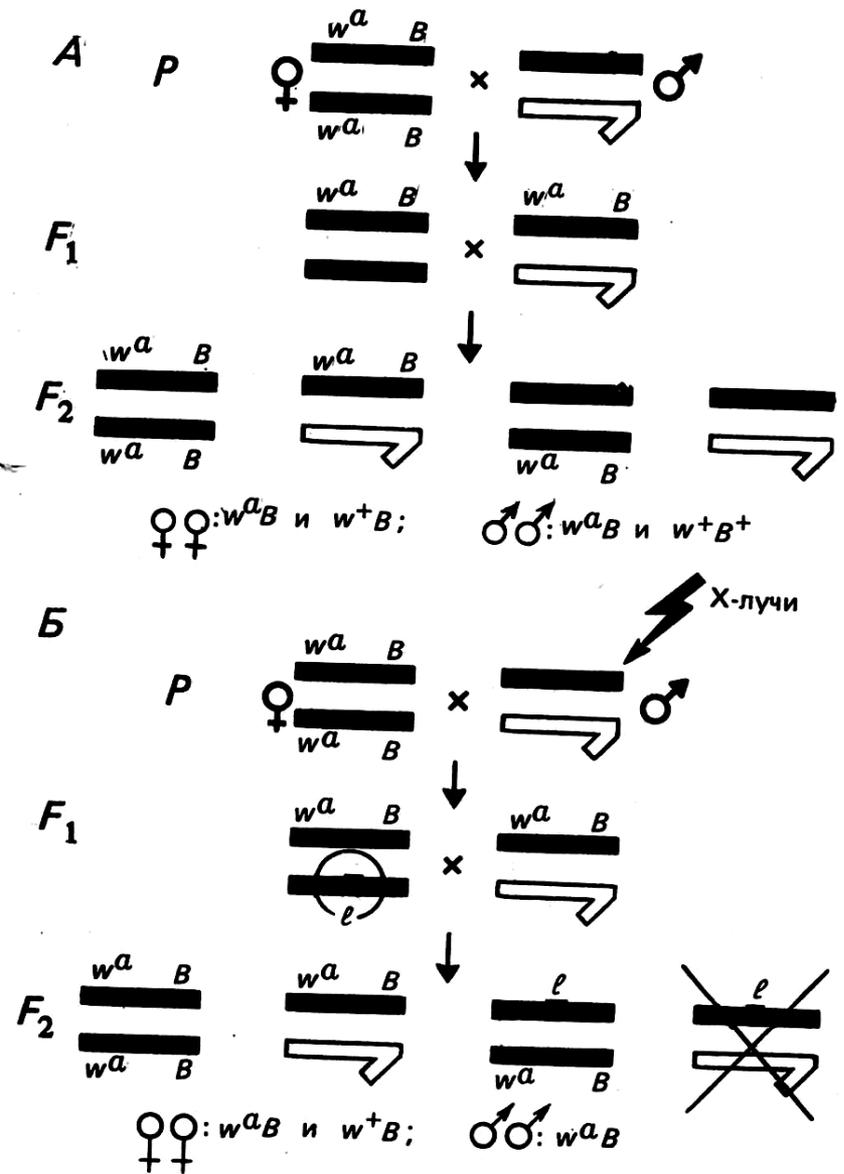


Рис. 12.5. Метод Меллер-5 для учета рецессивных, сцепленных с полом летальных мутаций у *D. melanogaster*. Рecessивная летальная мутация ( $l$ ): А — отсутствует; Б — появилась

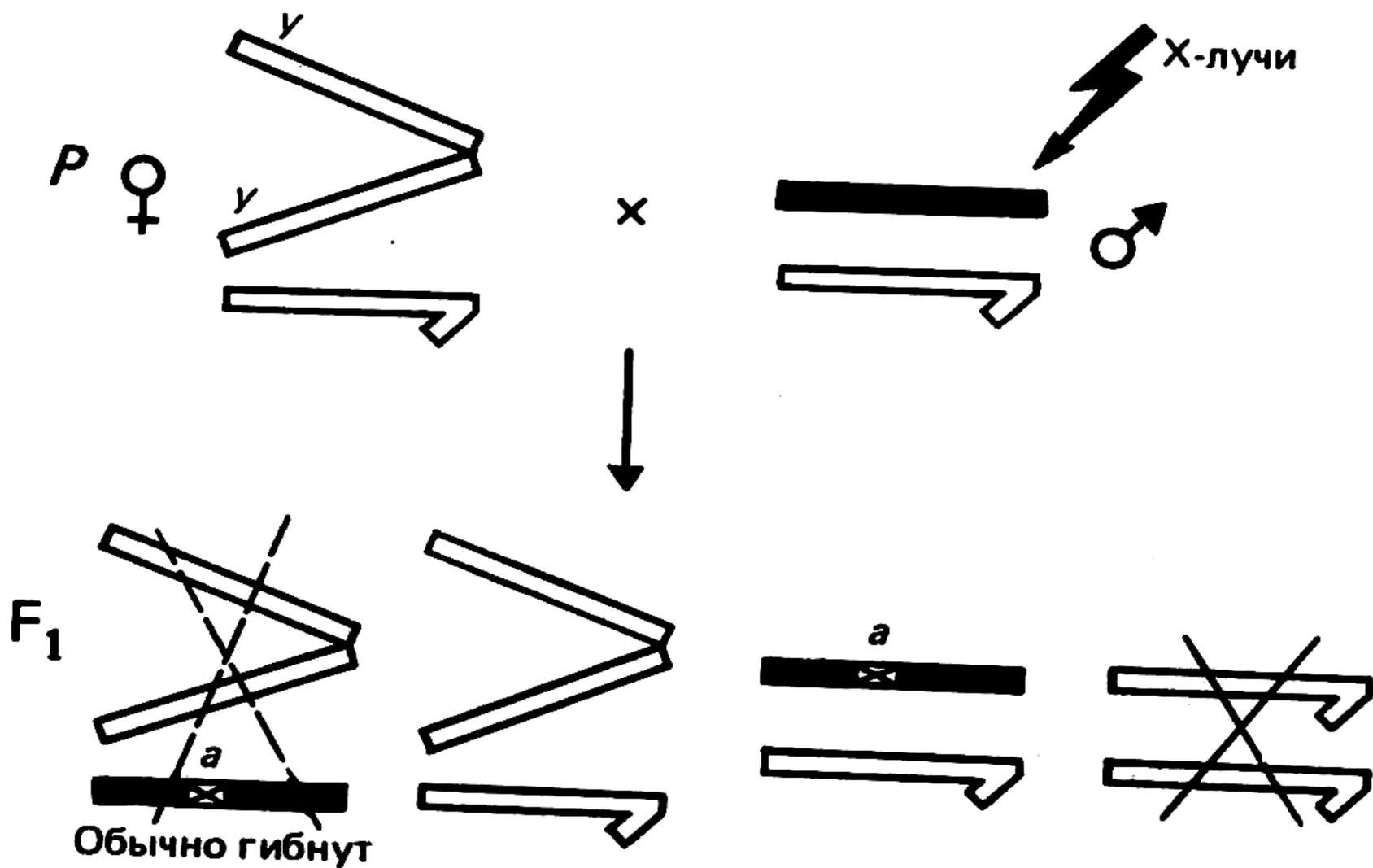


Рис. 12.6. Использование метода double yellow для учета рецессивных мутаций в X-хромосоме с видимым проявлением в  $F_1$  у дрозофилы

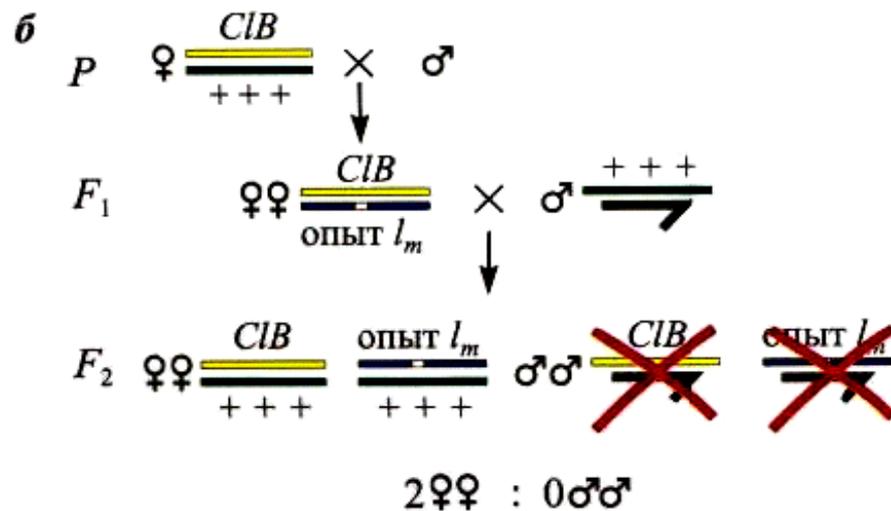
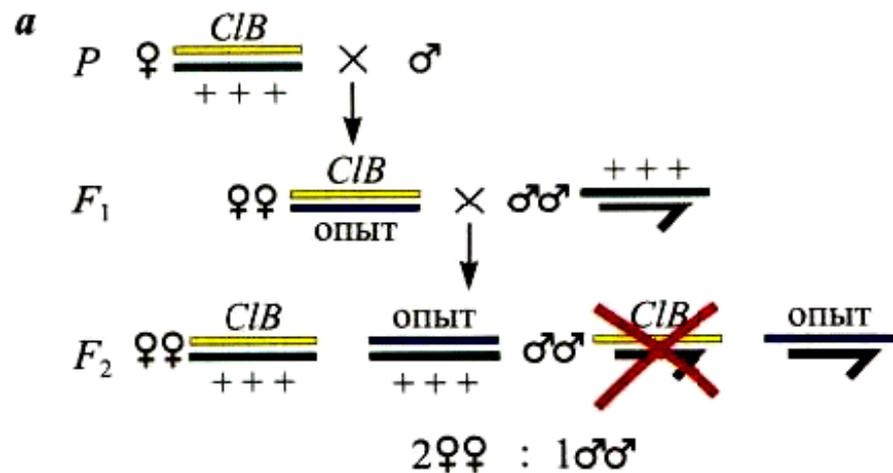
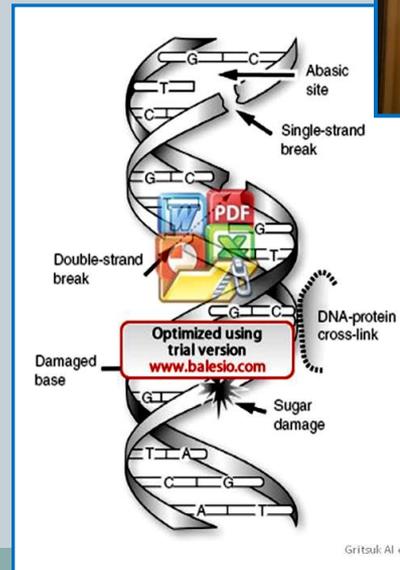


Схема скрещиваний для выявления летальных мутаций в X-хромосоме дрозофилы:

*a* — в отсутствие, *б* — при наличии летальной мутации

# Мутагены (от лат. *mutatio* + *genos* — происхождение) — вещества, которые МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ МУТАЦИИ

Наркотики – сильные мутагены



# МУТАГЕНЫ



- Физические
- Химические
- Биологические

# Физические мутагены:

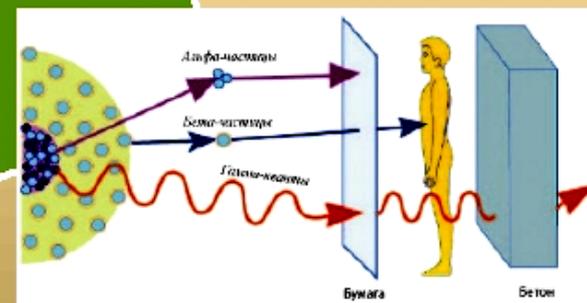
Ультрафиолетовые  
лучи



Повышенная  
температура



Ионизирующие  
излучения





# SAR – что это такое?

**SAR - Specific Absorption Rate - энергия электромагнитного поля, выделяющаяся в тканях за 1 сек**

Ученые Европейского союза показали, что электромагнитное излучение с SAR от 0,3 до 2 ватт/кг повреждает ДНК.  
(Временной эксперимент длился 4 года)

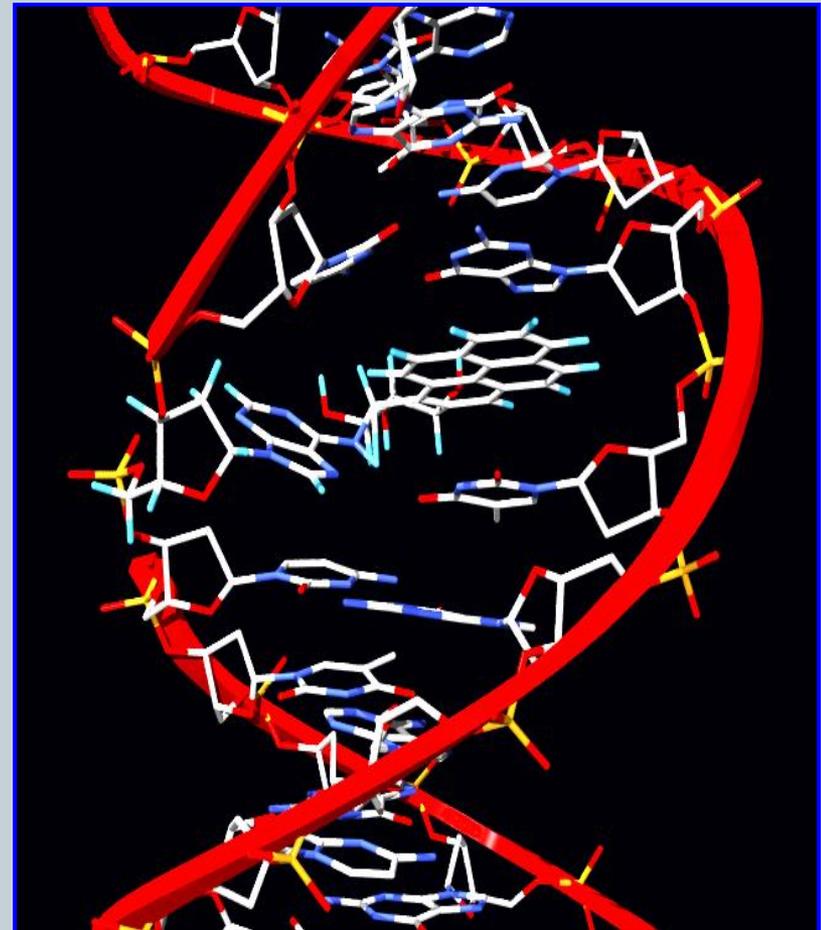
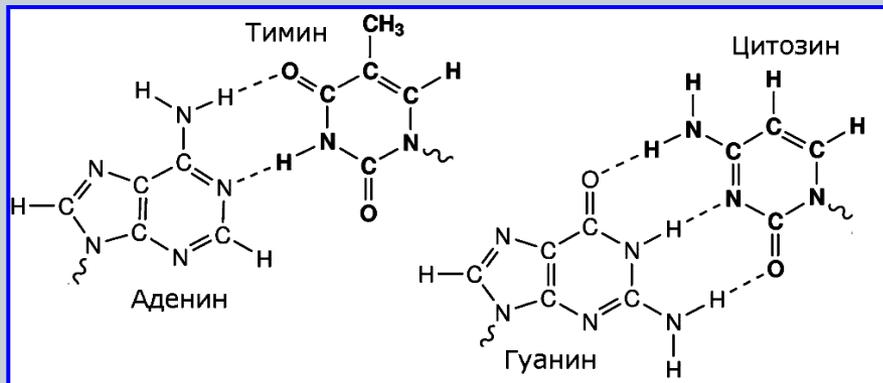
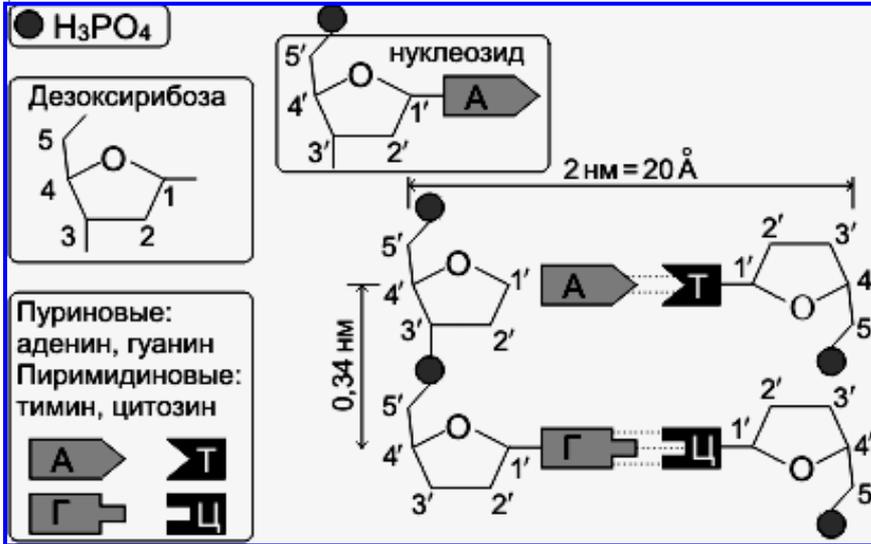
**В Российской системе измерений излучение измеряют в ватт/см<sup>2</sup> за 1 сек входящей энергии**



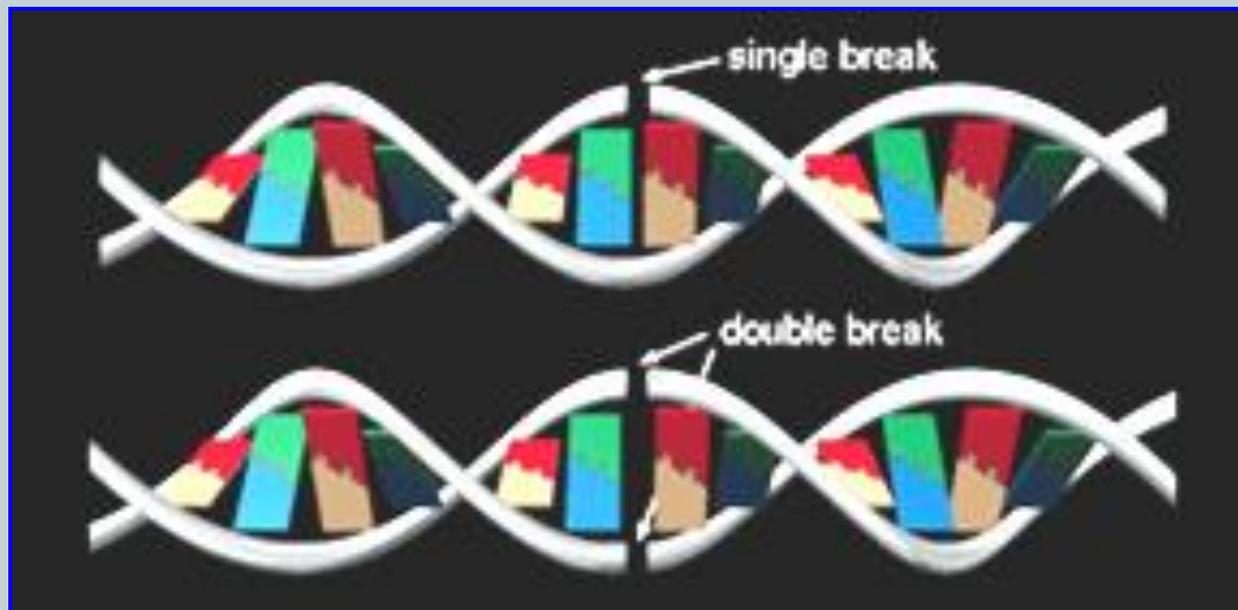
Максимальная мощность излучается сотовым телефоном во время установления связи - основные акустические помехи. Поэтому **разговоры по 3 секунды, возможно, бесплатны для кошелька, но не для Вас!**



# Повреждения ДНК:

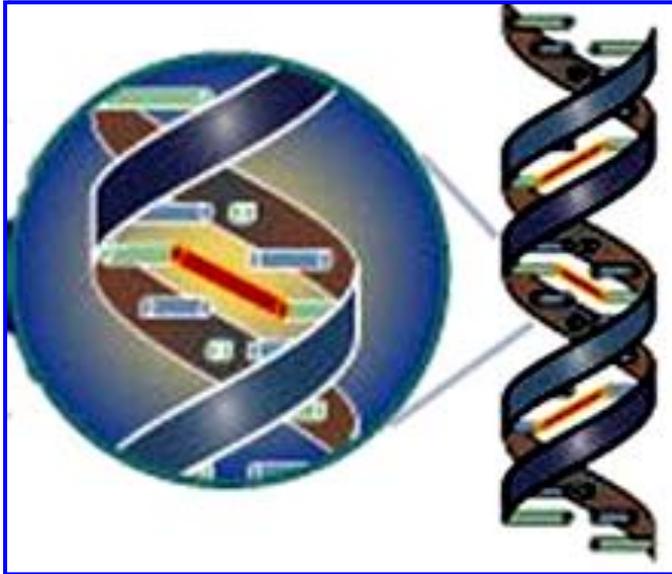


Первичный эффект физических излучений заключается в образовании одиночных или двойных разрывов в молекуле ДНК:



После разрывов происходят различные «сшивки»

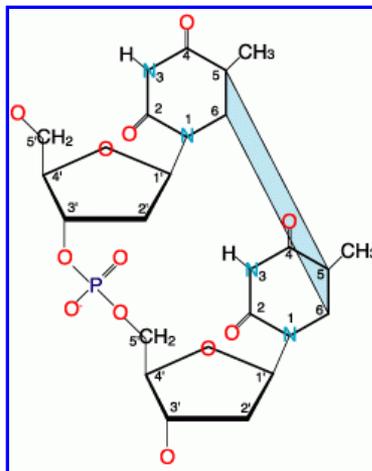
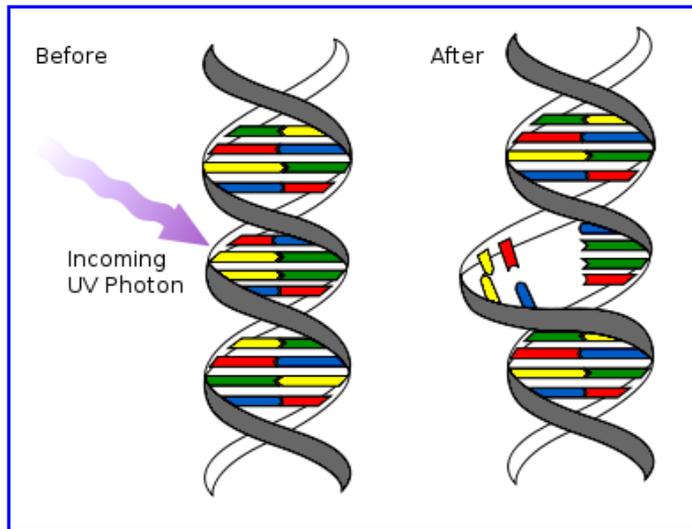
# «Сшивки» ДНК-ДНК:



- Это ковалентные связи, которые могут образовываться между основаниями двух разных нитей ДНК, в результате чего формируются
- межнитевые сшивки ("crosslinking")
- Это - один из наиболее опасных типов повреждений

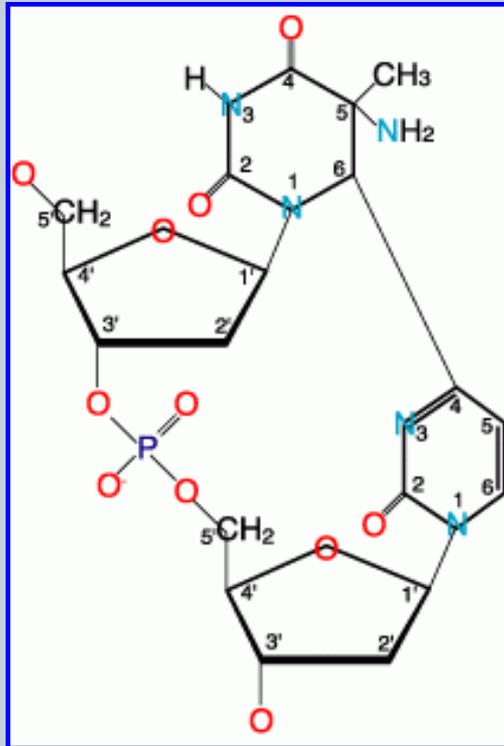


# Появление циклобутановых димеров:



- Если в последовательности ДНК два пиримидиновых нуклеотида находятся рядом, возможно образование ковалентных связей («сшивок») между азотистыми основаниями этих пиримидинов (по 5'-6')
- В цепи ДНК под влиянием фотонов света появляется **пиримидиновый (циклобутановый) димер**
- Наиболее распространенными являются **ТИМИНОВЫЕ димеры** (ТТ-димеры)

# Образование пиридин-(6-4)- пиридиновых фотопродуктов

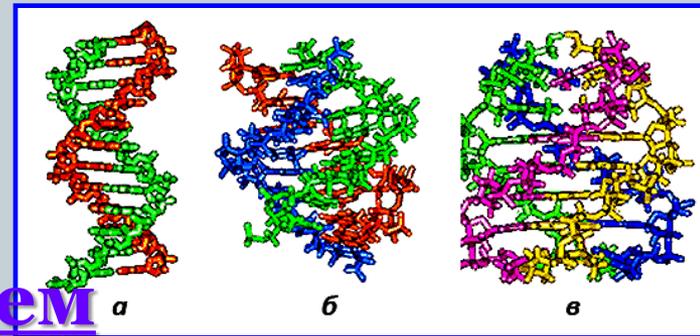


- Помимо циклобутановых димеров, воздействие ультрафиолета может вызывать формирование пиридин-(6-4)-пиридиновых фотопродуктов
- В этом случае образуется связь между 6 и 4 атомами соседствующих пиридиновых колец
- Такие фотопродукты менее распространены, чем циклобутановые димеры, и чаще встречаются в последовательностях 5'-ТС и 5'-СС

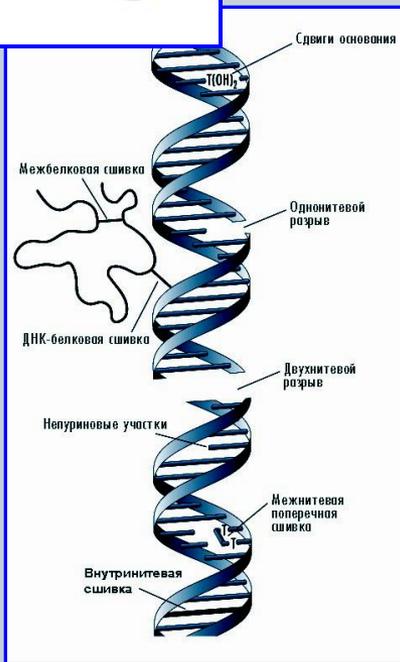
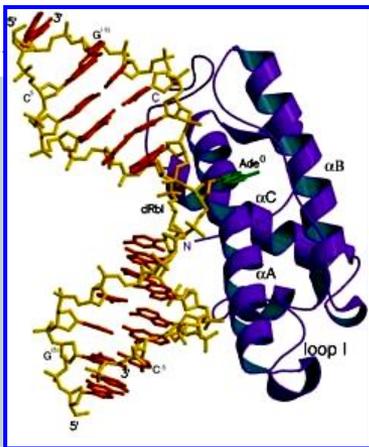
# КОВАЛЕНТНЫЕ СШИВКИ МЕЖДУ ОСНОВАНИЯМИ ДНК и РНК:

- При воздействии АФК, УФО или радиации в ДНК и РНК могут образовываться сшивки между соседними основаниями не только в пределах *одной молекулы*, но и между *разными молекулами* (ДНК и РНК)

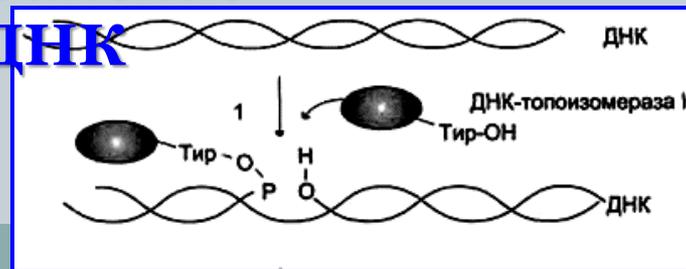
- Возникновение сшивок в структуре нуклеиновых кислот служит препятствием для нормального протекания процессов репликации, транскрипции, трансляции



# Ковалентные связи ДНК-белок:



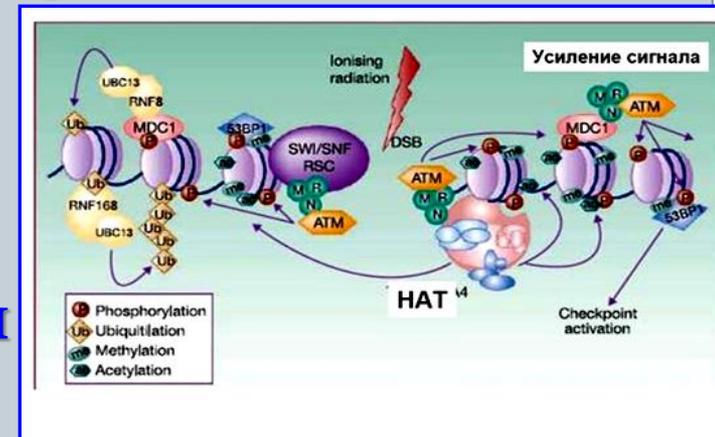
- Сшивки «ДНК-белок» возникают, например, при образовании **топоизомеразой** в ходе ее ферментативной деятельности ковалентных связей с основаниями ДНК
- Обычно эти связи кратковременны и обратимы. Однако когда какие-либо факторы (УФИ длиной волны 260 нм) мешают разрушению установленной связи, образуется **устойчивое соединение топоизомераза-ДНК**



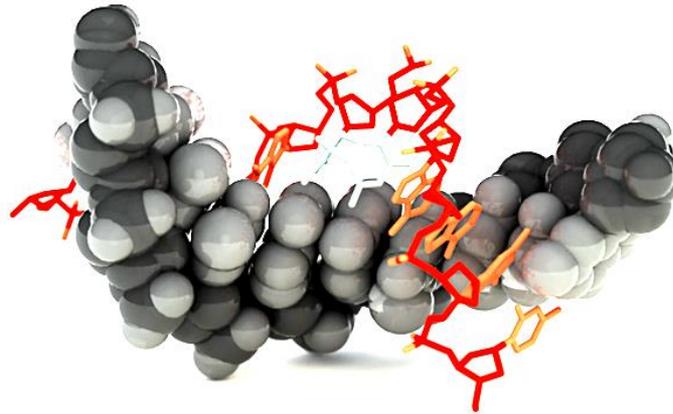
- **Сшивки «ДНК-белок» могут образовываться между цепью ДНК и каким-либо белком хромосомы**

- **Такие сшивки блокируют в данном локусе синтез ДНК и РНК, поскольку в обоих этих процессах требуется расхождение цепей ДНК**

- **Если нарушение вовремя не репарируется, репликация прекращается и возможно наступление клеточной смерти**



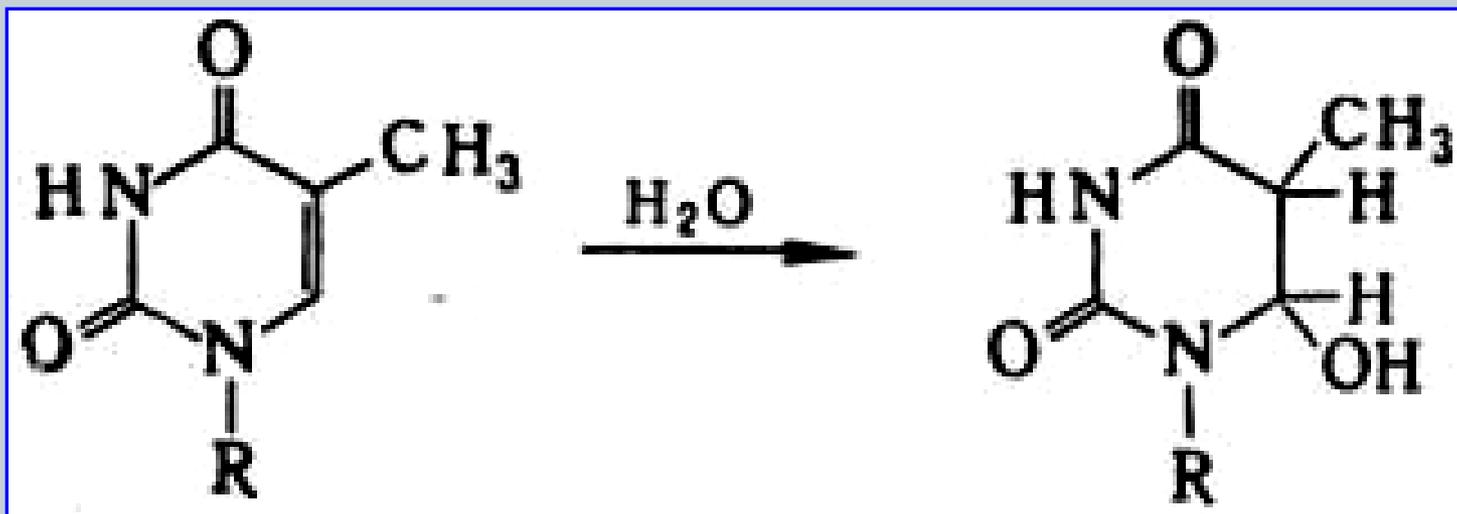
**В целом, все образующиеся под воздействием УФО димеры нарушают правильную работу ДНК-полимеразы:**



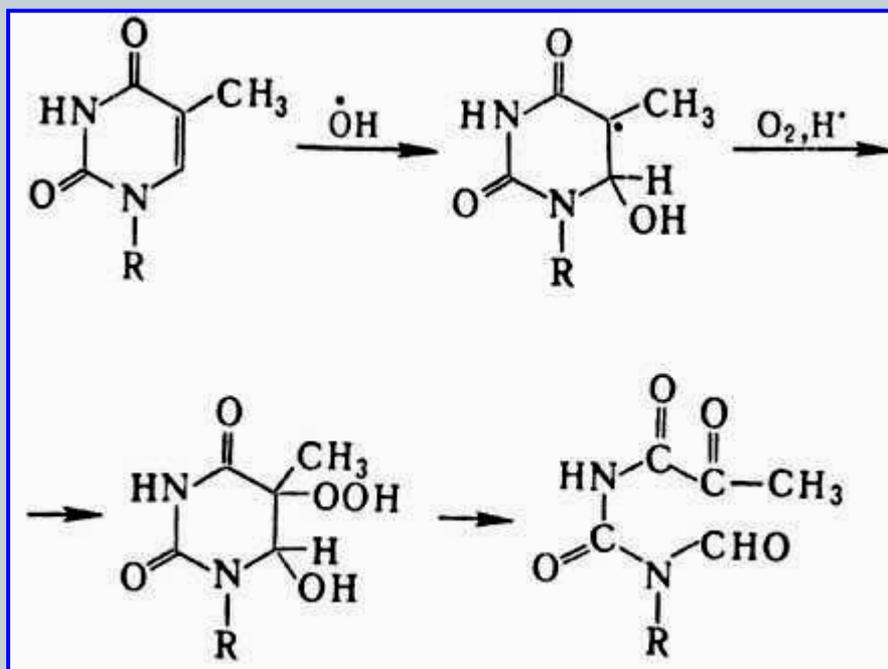
[www.vsb.cz](http://www.vsb.cz)

**Это приводит к возникновению точковых мутаций**

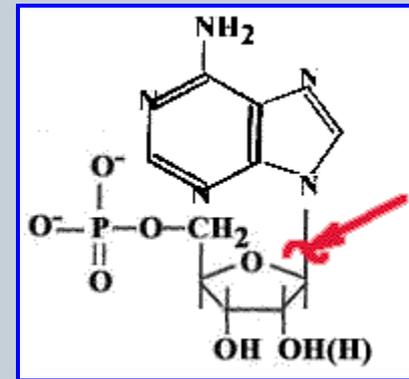
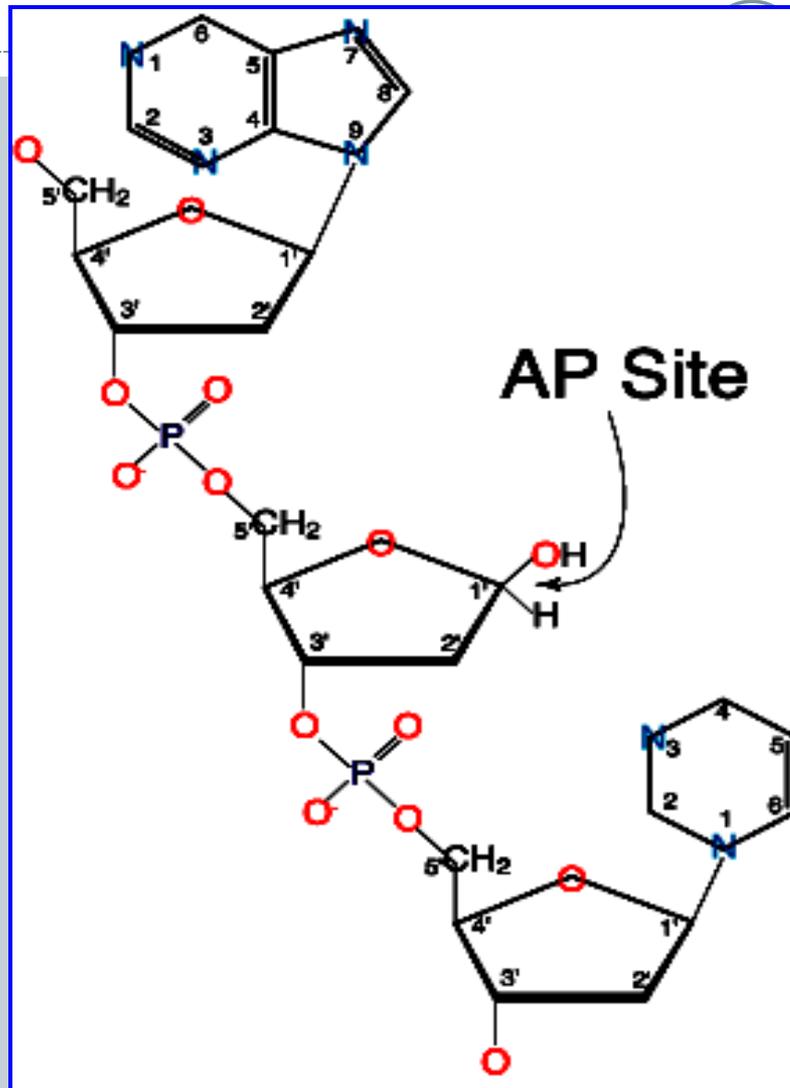
- **Возбужденная двойная связь способна также присоединять нуклеофилы с образованием, например, *гидрата тимина*:**



Гидропероксид, образовавшийся из тимина, уже при комнатной температуре **разлагается с раскрытием цикла:**

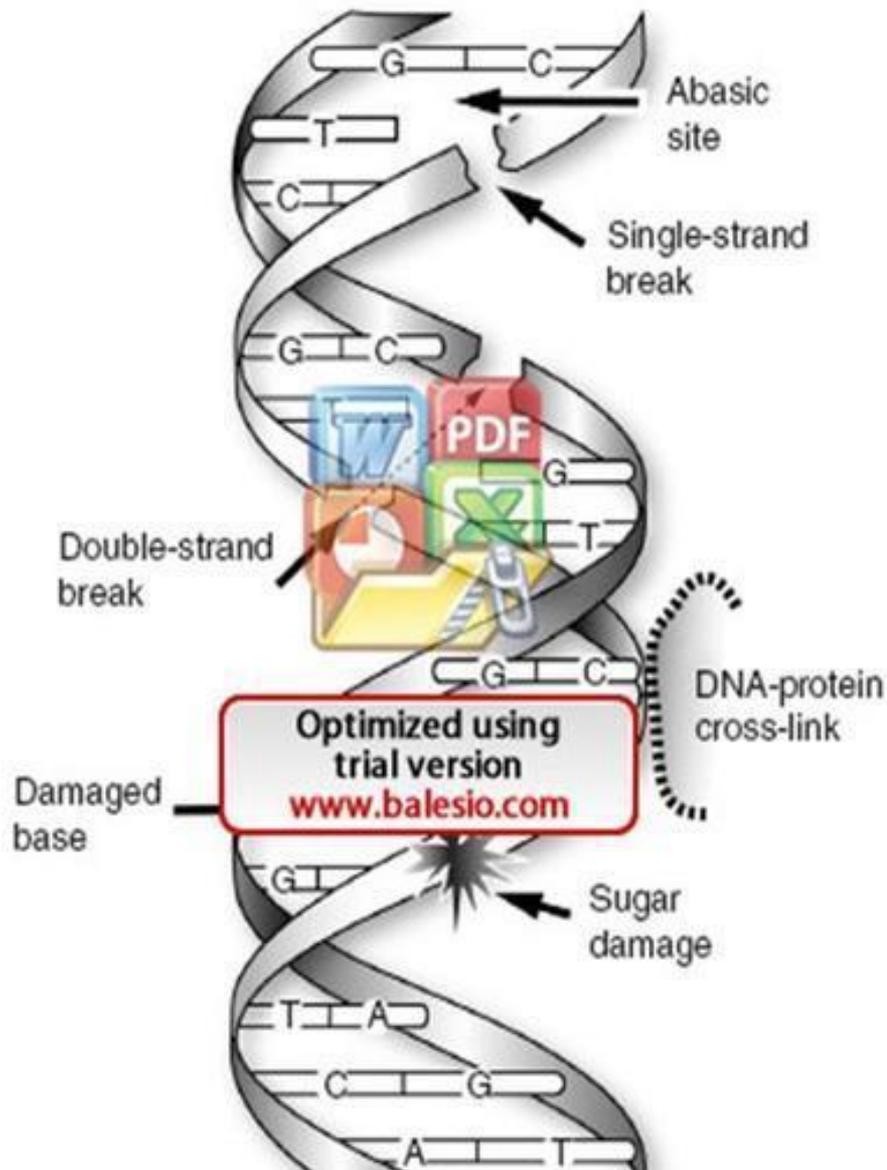


# Образование AP – сайтов:



Разрыв N-гликозидной связи между пуриновым основанием и дезоксирибозой

## Радиационные повреждения ДНК



- Потеря оснований
- Единичные разрывы ДНК
- Двойные разрывы ДНК
- ДНК-белковые сшивки
- Повреждение оснований
- Повреждение дезоксирибозы

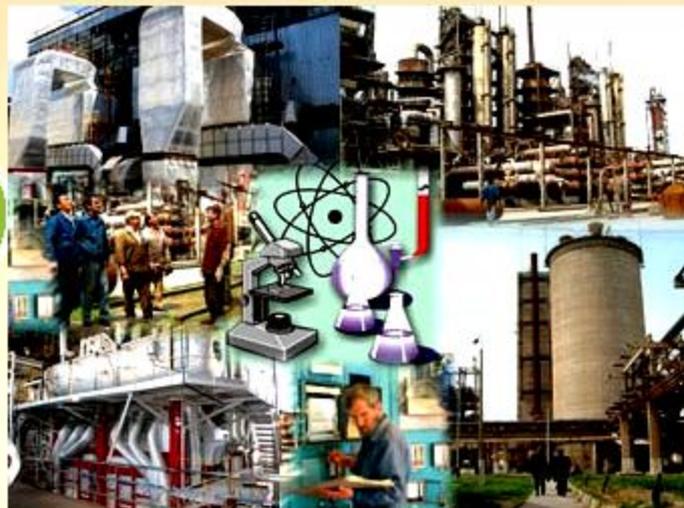
# Радиация как излучение более высокой энергии приводит к радиолизу воды в клетке

- **ОН-радикалы** - атакуют (80%) основания ДНК, остальные 20% - дезоксирибозную часть молекулы
- **Разнообразные изменения структуры ДНК:** измененные основания, апуриновые и апиримидиновые (АР) сайты, разрывы связей в дезоксирибозе, 1- и 2-нитевые разрывы цепей ДНК

- Мутагенное действие ионизирующих излучений может быть и **косвенным**, т. к. прохождение их через цитоплазму или питательную среду, в которой культивируют микроорганизмы, вызывает радиолиз воды, что приводит к возникновению **свободных радикалов и перекисей**, обладающих мутагенным действием
- Мутагены могут нарушать цитоплазматический аппарат митоза, следствием чего является **нерасхождение всех разделившихся хромосом** или неправильность в распределении их между дочерними клетками; в первом случае возникает **полиплоидия**, во втором — **анеуплоидия**

# Химические мутагены

Химические  
вещества  
промышленности



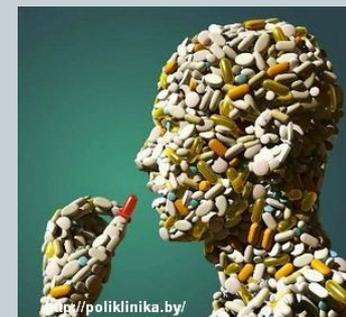
Минеральные  
удобрения

Пестициды,  
гербициды



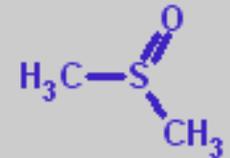
# Химические мутагены :

- Активные химические вещества, которые могут переносить алкильные группы на другие молекулы – алкилирующие мутагены
- Перекиси, которые образуют свободные радикалы ( $OH$ ,  $H$ ,  $NO_2$  и др.)
- Метаболит–аналоги, которые замещают нормальные метаболиты в клетке
- Вещества с невьясненным механизмом действия

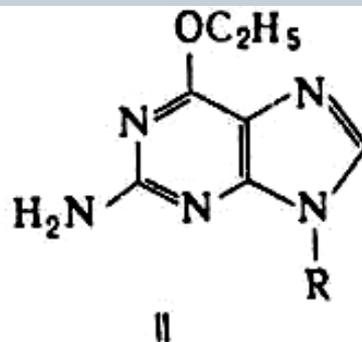
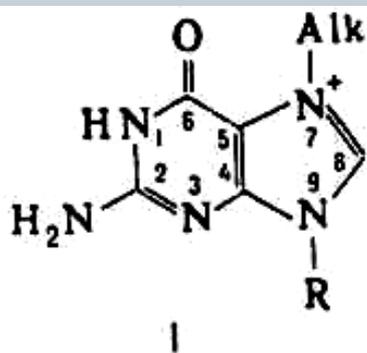


# Активные алкилирующие химические мутагены:

- Иприт (бис-бета-хлорэтилсульфид)
- Формальдегид
- Этилметансульфонат
- Метилметансульфонат
- Диметилсульфат
- Этиленимин
- Глицидол
- Диэтилсульфат
- Бисульфит натрия
- О-метилгидроксиламин и др.

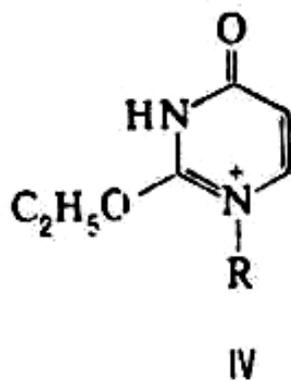
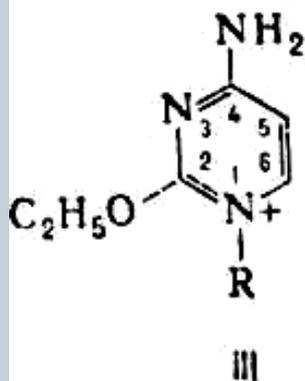


# Алкилирование ДНК диметилсульфатом (I) и N-нитрозо-N-этилмочевинной (II-V):

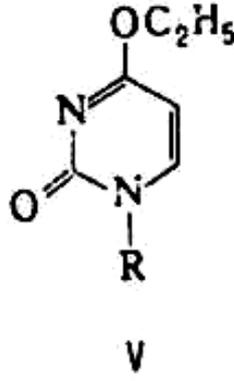


II – 06-этилгуанин

III – 02-этилцитозин



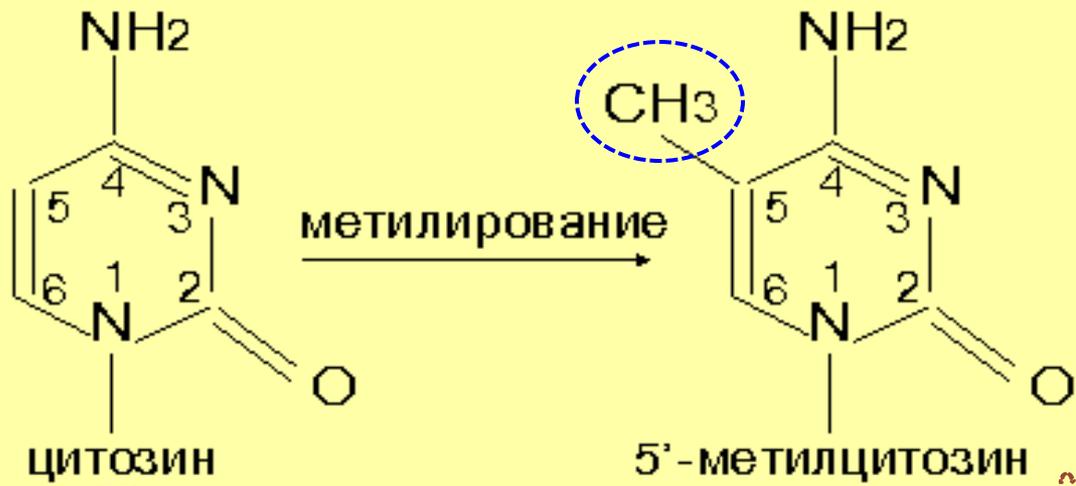
IV – 02-этилтимин



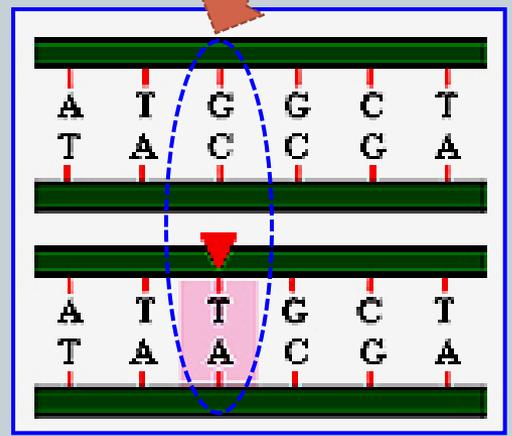
V – 06-этилтимин

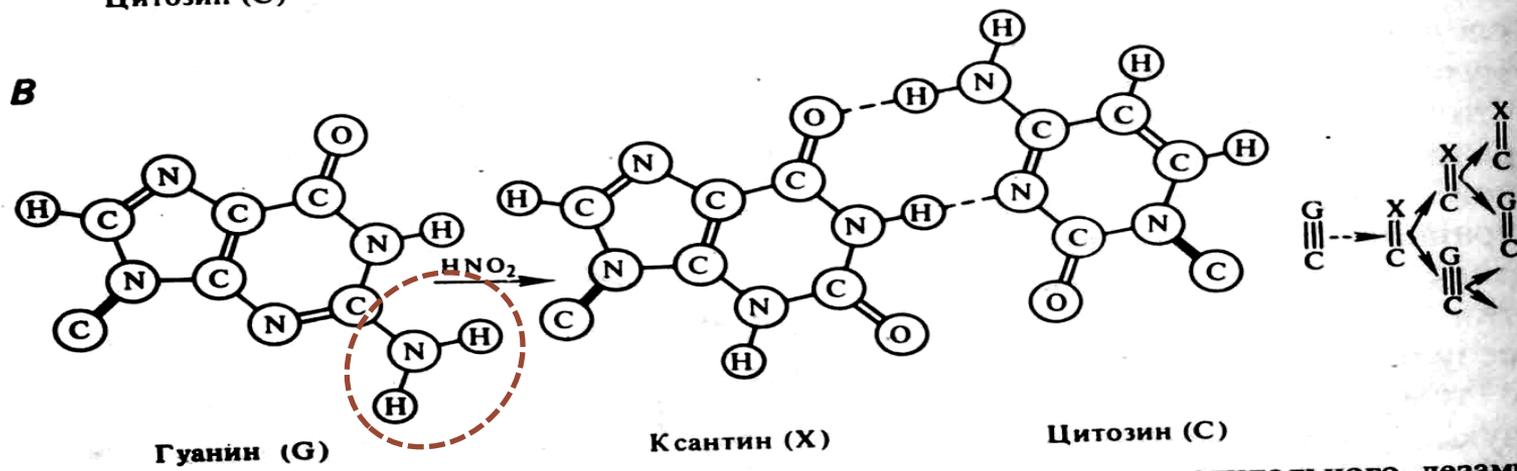
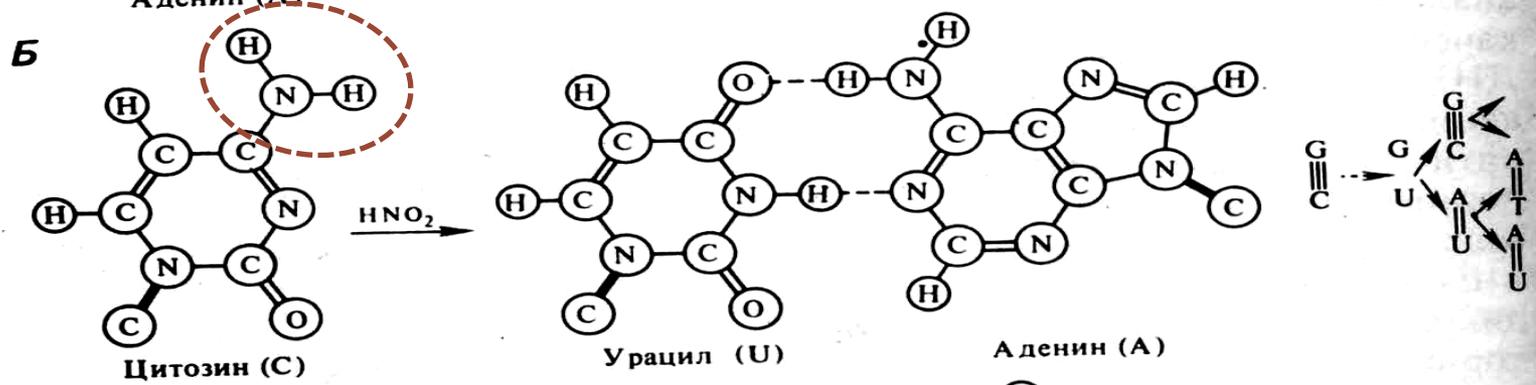
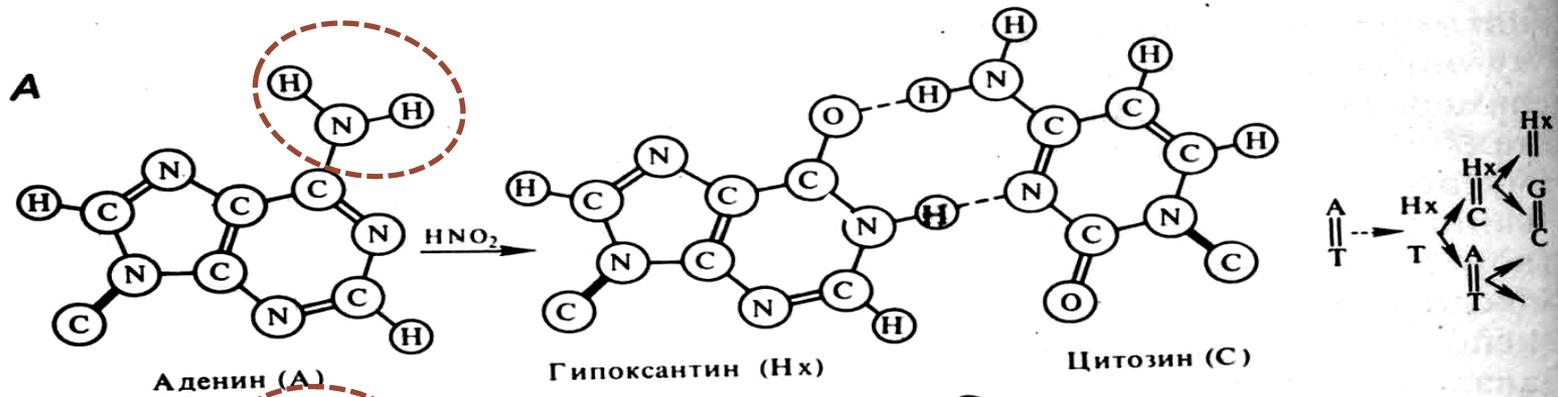
Помимо оснований, алкилированию (метилованию) подвержены и остатки фосфорной кислоты

a



б





... символического дезами-

# Активные формы кислорода – АФК:

## К активным формам кислорода относят:



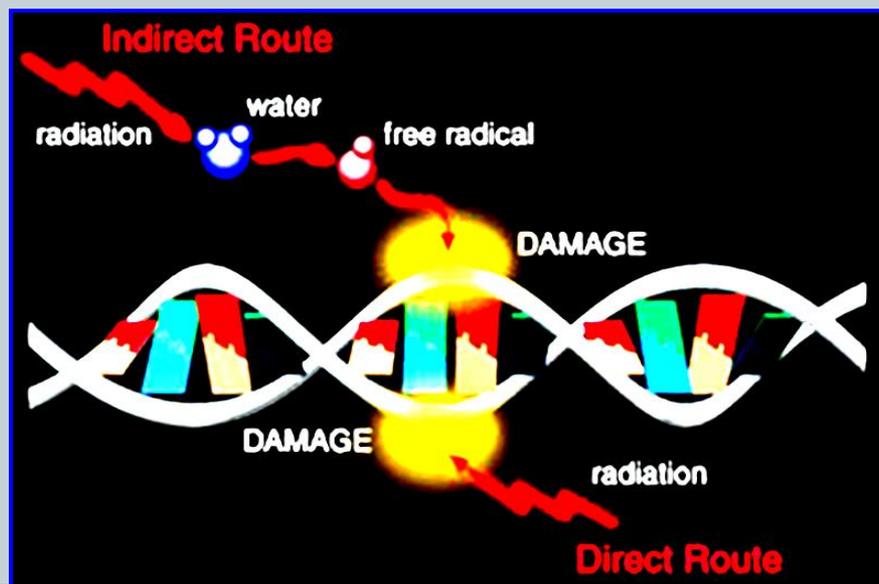
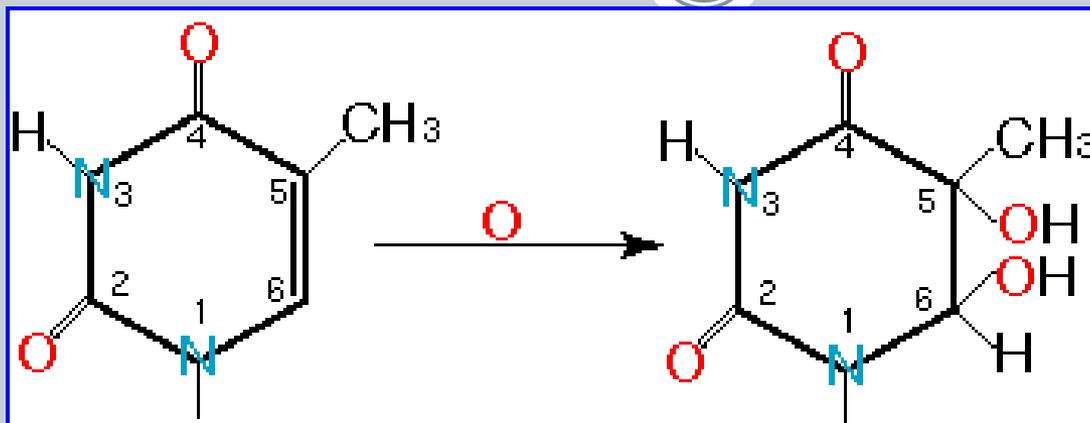
### Основные АФК:

**ОН** - радикал,  
гидроксильный радикал;  
**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** - супероксидный анион;  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** - пероксид водорода.

### Важнейшими АФК также считаются :

- синглетный кислород (**<sup>1</sup>O<sub>2</sub>**),
- пергидроксил (**HO<sub>2</sub>**),
- гипохлорит анион (**ClO<sup>-</sup>**),
- пероксинитрат (**ONOO<sup>-</sup>**).

# Воздействие АФК на азотистые основания и сахара в ДНК:



# Метаболит-аналоги оснований ДНК:

- *5-бром-урацил*
- *5-хлор-урацил*
- *2-аминопурин*
- *и др.*

**Имеют таутомерные формы**

**Встраиваются в цепь ДНК на место стандартных азотистых оснований**

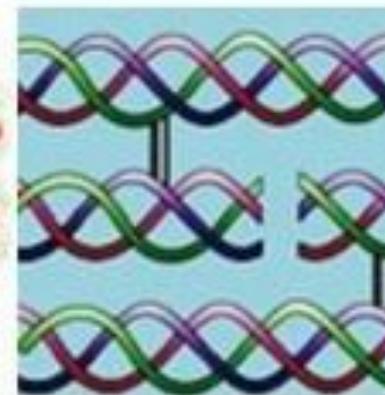
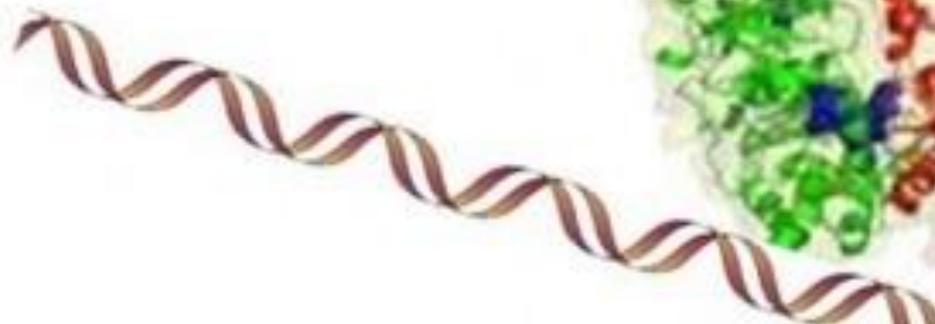


## Причины возникновения сшивок

Внутренние  
(ошибки репликации, транскрипции, трансляции)

Химические агенты  
(эндогенные – свободные радикалы, экзогенные – химические мутагены)

Радиация  
(ультрафиолет, ионизирующая)



**Соединения, вызывающие формирование сшивок, например, циклофосфамиды, используют в химиотерапии рака**

# Биологические мутагены

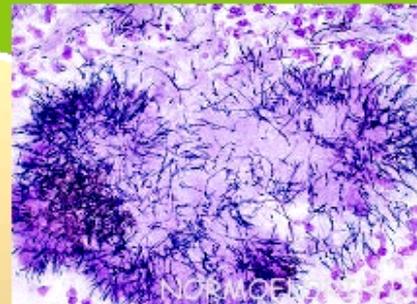
Вирусы, бактерии



Гельминты



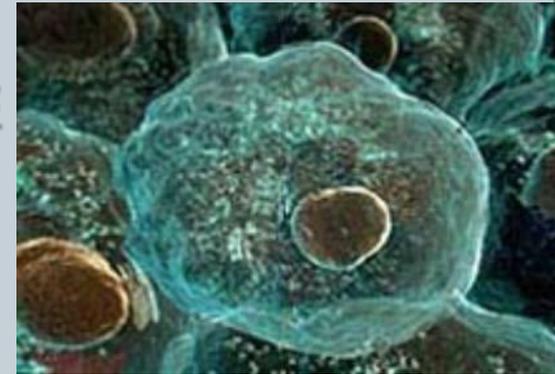
Актиномицеты



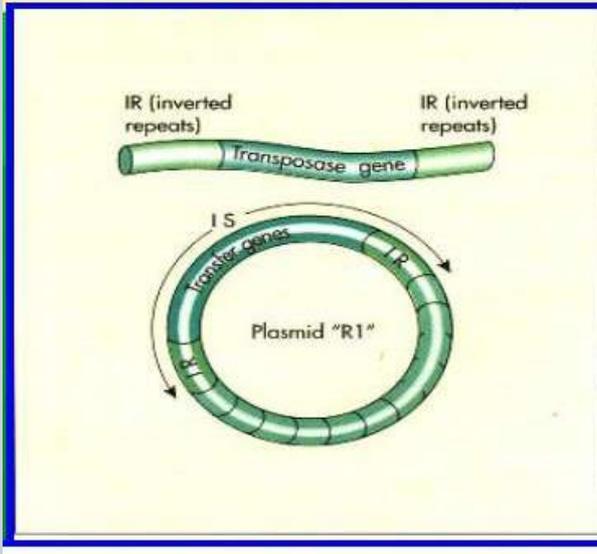
# Биологические мутагены:



- Мигрирующие генетические элементы: транспозоны; Is-элементы
- Некоторые вирусы (вирусы кори, краснухи, гриппа)
- Продукты обмена веществ (продукты окисления липидов)
- Антигены микроорганизмов
- И т.д.



# Мигрирующие генетические элементы: *Is-элементы и транспозоны (Tn)*



- *Is-элемент*

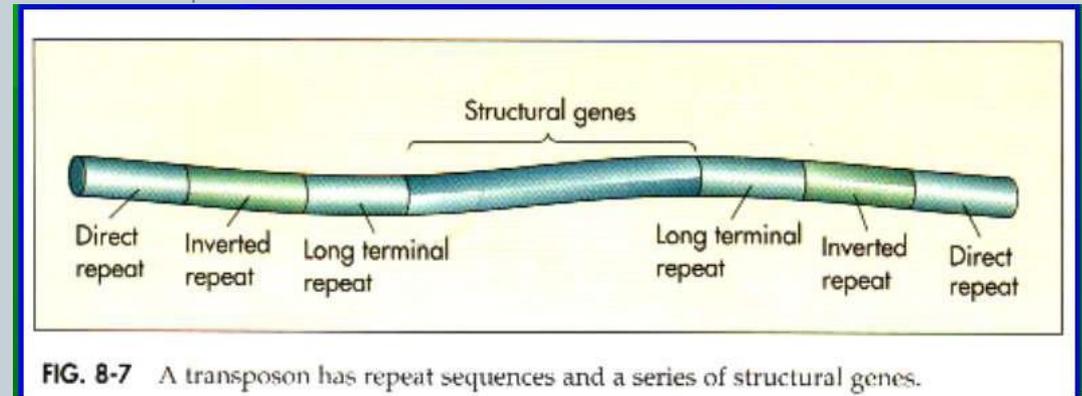
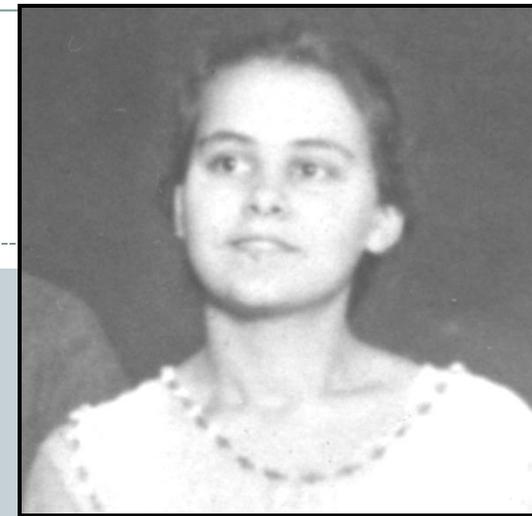


FIG. 8-7 A transposon has repeat sequences and a series of structural genes.

- *Tn - транспозон*

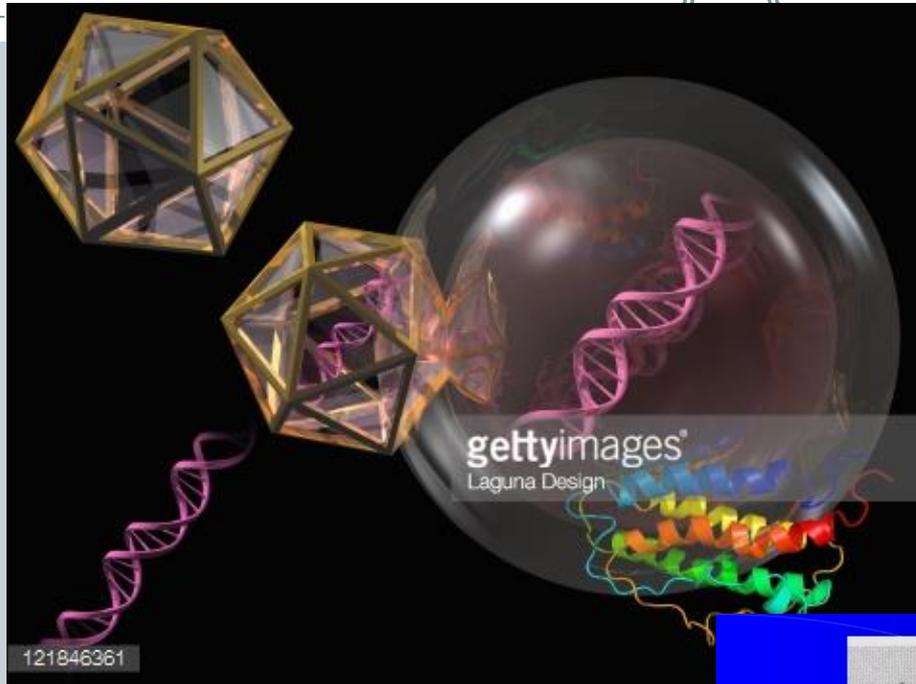
# «Прыжки» транспозонов по геному:



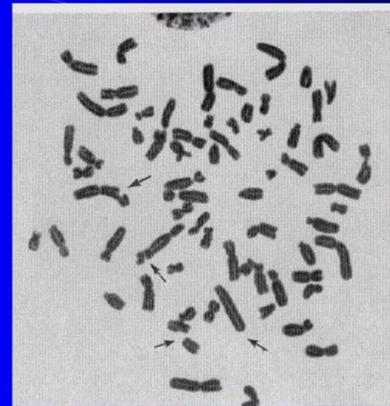
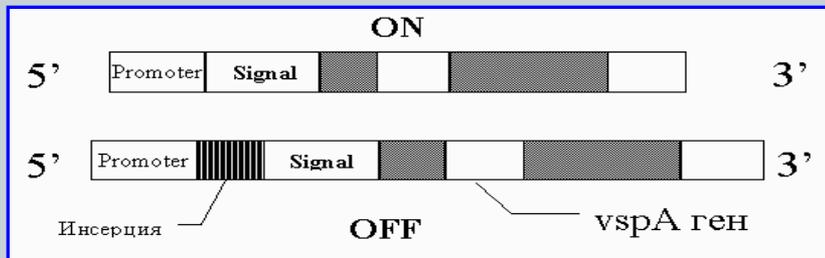
Барбара Мак-Клинток

**Транспозоны могут играть важную роль в геноме организма. В частности, гены-регуляторы, обеспечивающие адекватную реакцию растений на изменения освещенности, появились в результате встраивания в их геном транспозонов**

# Вирусы как биологические мутагены:



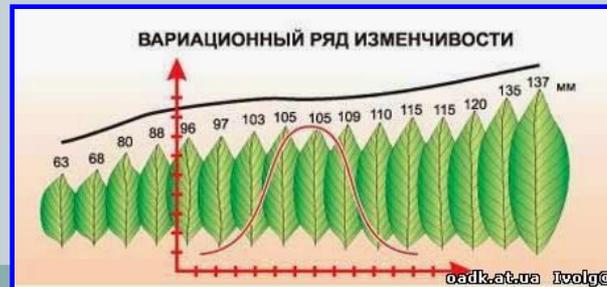
- У ряда вирусов в цикле развития существует стадия интеграции – встраивания вируса в геном хозяина



Действие вируса кори (биологического мутагена) на хромосомы человека (делеции)

# Ненаследственная изменчивость

- Это модификационная изменчивость, т.е.
- Ненаследуемые изменения, возникающие под влиянием условий внешней среды
- Чаще количественного характера, за счет чего
- Образуют непрерывные ряды признаков (вариационный ряд)
- Есть среднее значение (как правило, наиболее часто встречающееся)
- Распределяются в соответствии с кривой Гаусса

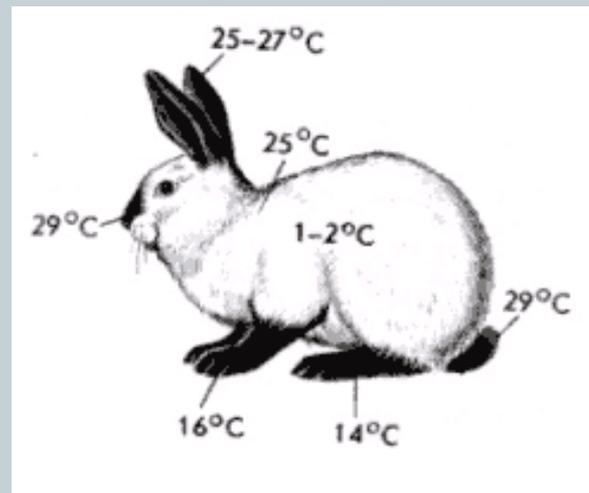
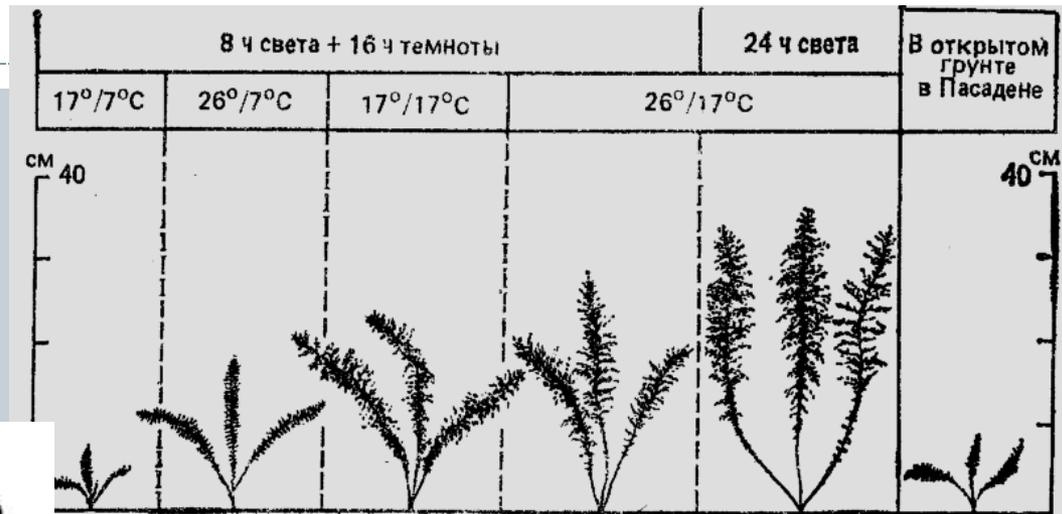
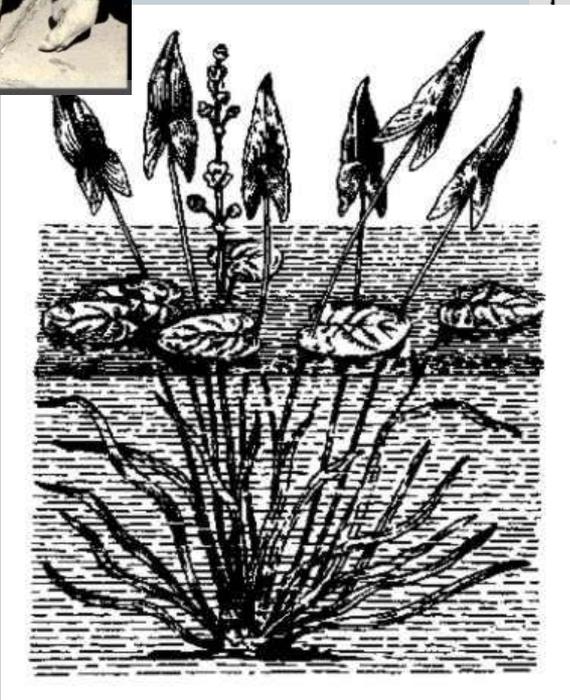


## Обусловленность пределов изменчивости генотипом



- Норма реакции — степень варьирования признака от минимального до максимального значения.

# Модификационная изменчивость:

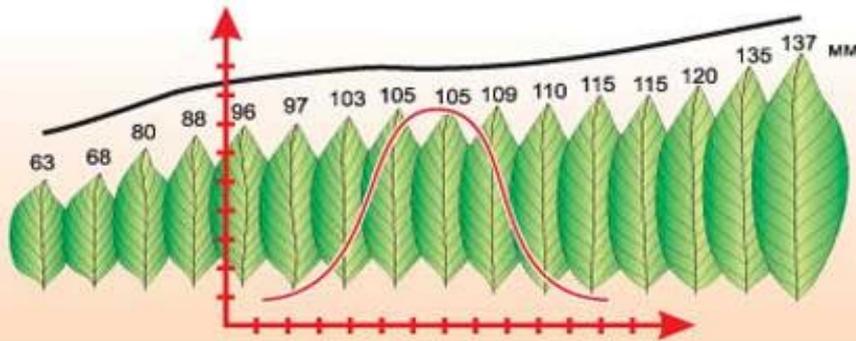


# Формы модификационной изменчивости:

## ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ



## ВАРИАЦИОННЫЙ РЯД ИЗМЕНЧИВОСТИ



## СЕЗОННАЯ

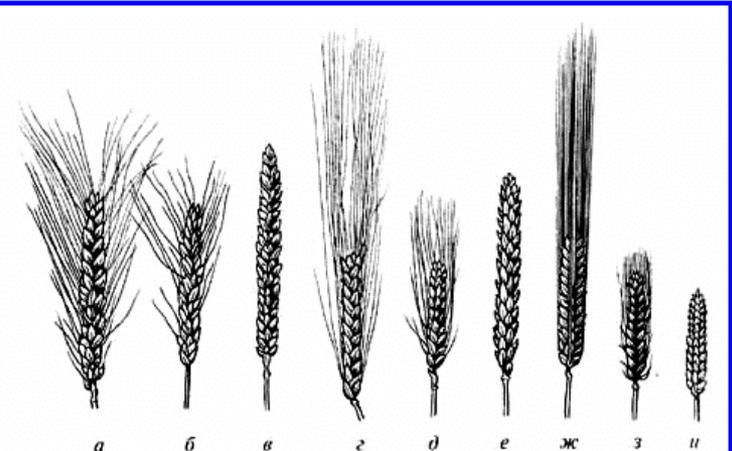


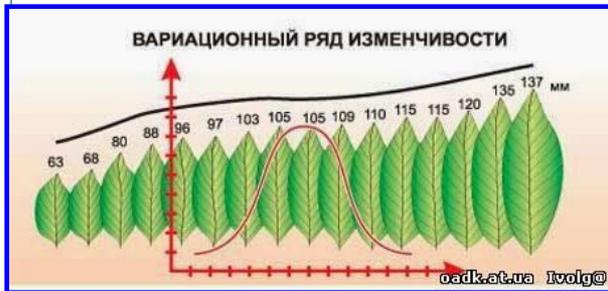
Рис. 9. Гомологические ряды изменчивости у пшеницы и ячменя по признаку остистости:

*а-в* — формы мягких пшениц; *г-е* — формы твердых пшениц; *ж-и* — формы шестирядного ячменя (*а, г, ж* — остистые, *б, д, з* — короткоостые, *в, е, и* — безостые)

# Опыты Иогансон с фасолью:



# Норма реакции генотипа:



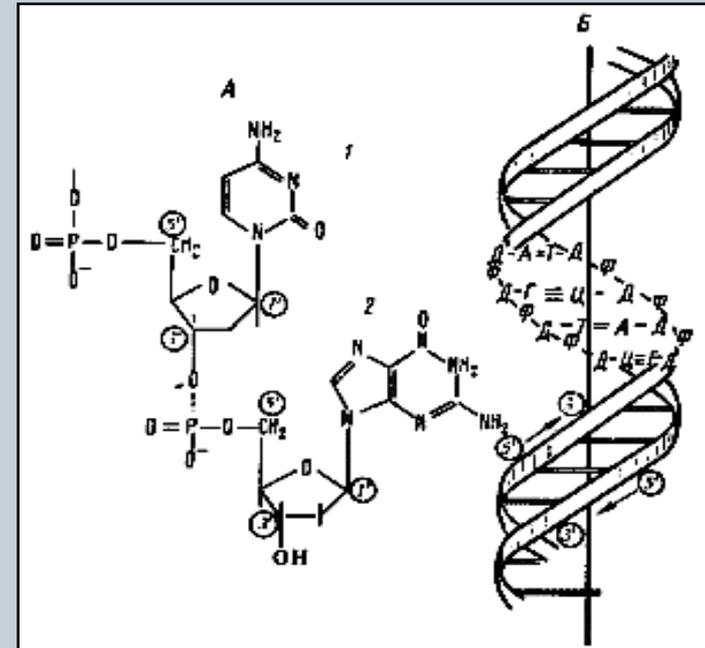
Предел фенотипической изменчивости, обусловленный рамками данного генотипа

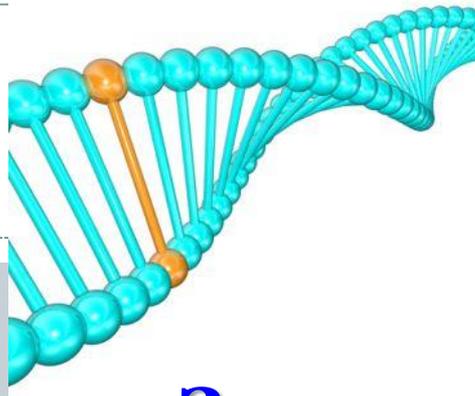


# Генные мутации:

- **Связаны с изменением молекулярной структуры гена, что ведет к изменению программы синтеза белка**
- Результат генных мутаций – появление нового аллеля гена

**Генные Мутации – основа множественного аллелизма генов**





# Генные мутации:



• Замена нуклеотидов  
(точковые)

Сдвиг рамки считывания  
(фрэймшифт)

- миссенс-
- нонсенс-
- нейтральные
- сплайсинга

- инсерции
- делеции
- (инверсии)

Индивид	Последовательность
1	A G <span style="border: 1px solid black;">A</span> G T T <span style="border: 1px solid black;">C</span> T G C <span style="border: 1px solid black;">T</span> C G
2	A G <span style="border: 1px solid black;">G</span> G T T <span style="border: 1px solid black;">A</span> T G C <span style="border: 1px solid black;">G</span> C G
1	C G T T <span style="border: 1px solid black;">C</span> G G <span style="border: 1px solid black;">G</span> A A T C <span style="border: 1px solid black;">C</span>
2	C G T T <span style="border: 1px solid black;">A</span> G G <span style="border: 1px solid black;">A</span> A A T C <span style="border: 1px solid black;">T</span>
1	T C T T <span style="border: 1px solid black;">T</span> G A <span style="border: 1px solid black;">C</span> G A C T C
2	T C T T <span style="border: 1px solid black;">A</span> G A <span style="border: 1px solid black;">G</span> G A C T C

**Рис. 8.1**  
Примеры однонуклеотидного полиморфизма у двух индивидов.  
На рисунке приведены три фрагмента ДНК двух индивидов; выделены однонуклеотидные различия в геномных последовательностях

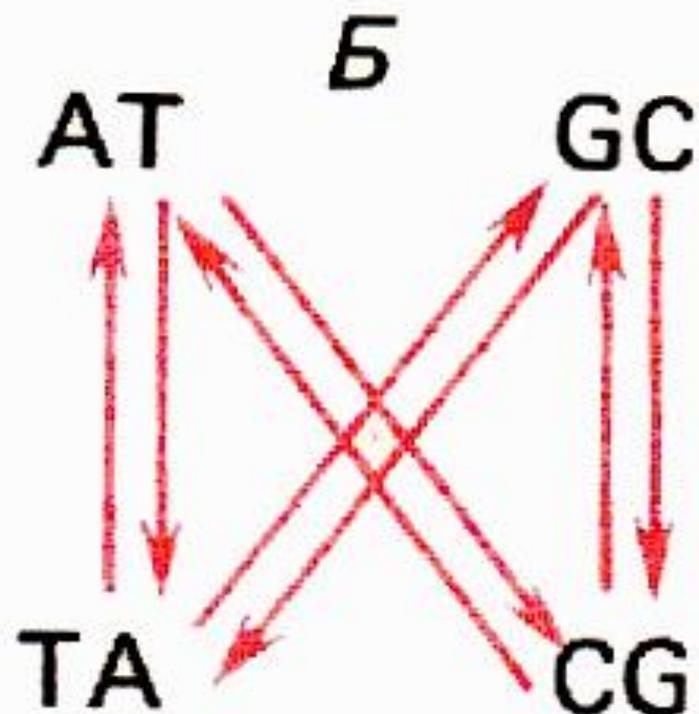
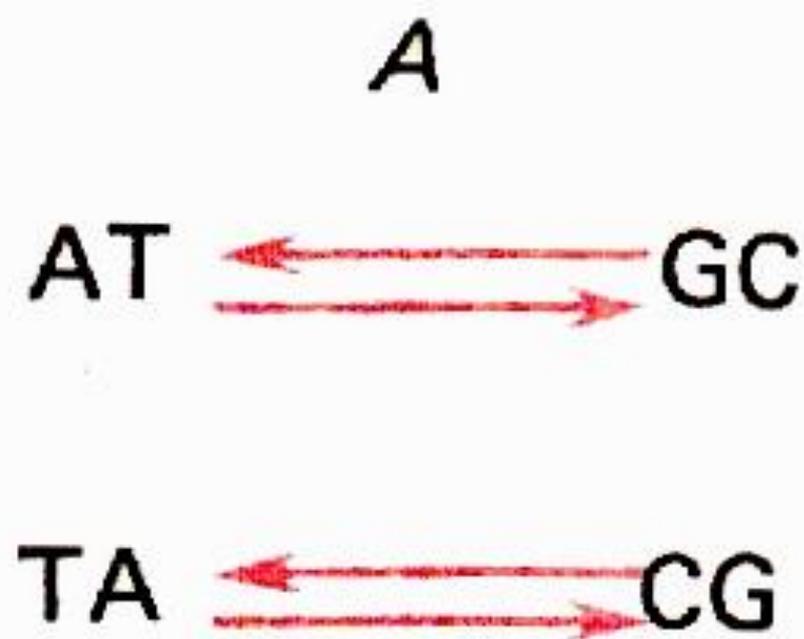
# Точковые мутации - замена одного нуклеотида в цепи ДНК на другой

- Точковые мутации, происходящие в пределах одного кодона, делятся на три типа:
- Нонсенс - мутации, которые приводят к остановке синтеза белка
- Миссенс - мутации, при которых в белке появляется другая аминокислота
- Нейтральные (Молчащие) мутации, при которых происходит кодирование одной и той же аминокислоты

# Frameshift-mutations:

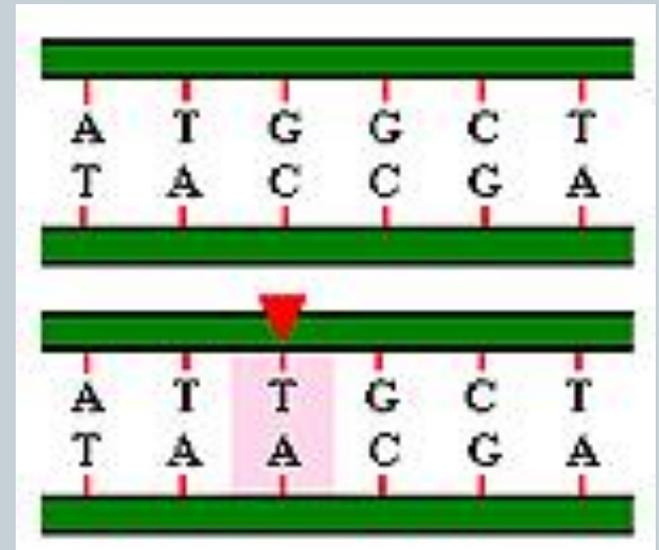
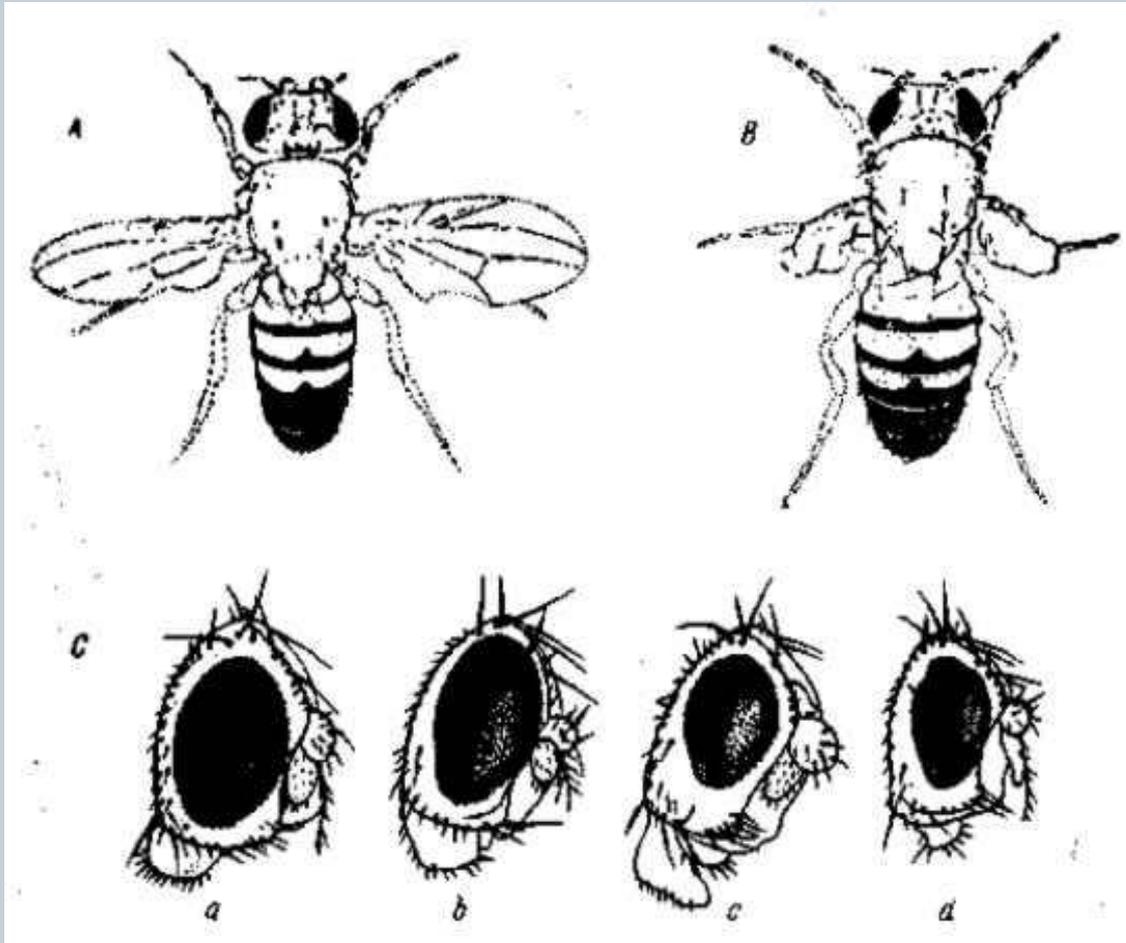


- **Инсерции** - вставка одного или более дополнительных нуклеотидов в молекулу ДНК. Инсерции в кодирующих регионах гена могут вызывать нарушение сплайсинга РНК или смещение рамки считывания, что в любом случае приводит к значительным повреждениям продукта гена
- **Делеции** - утрата одного или нескольких нуклеотидов из молекулы ДНК. Подобно инсерциям, они приводят к сдвигу рамки считывания

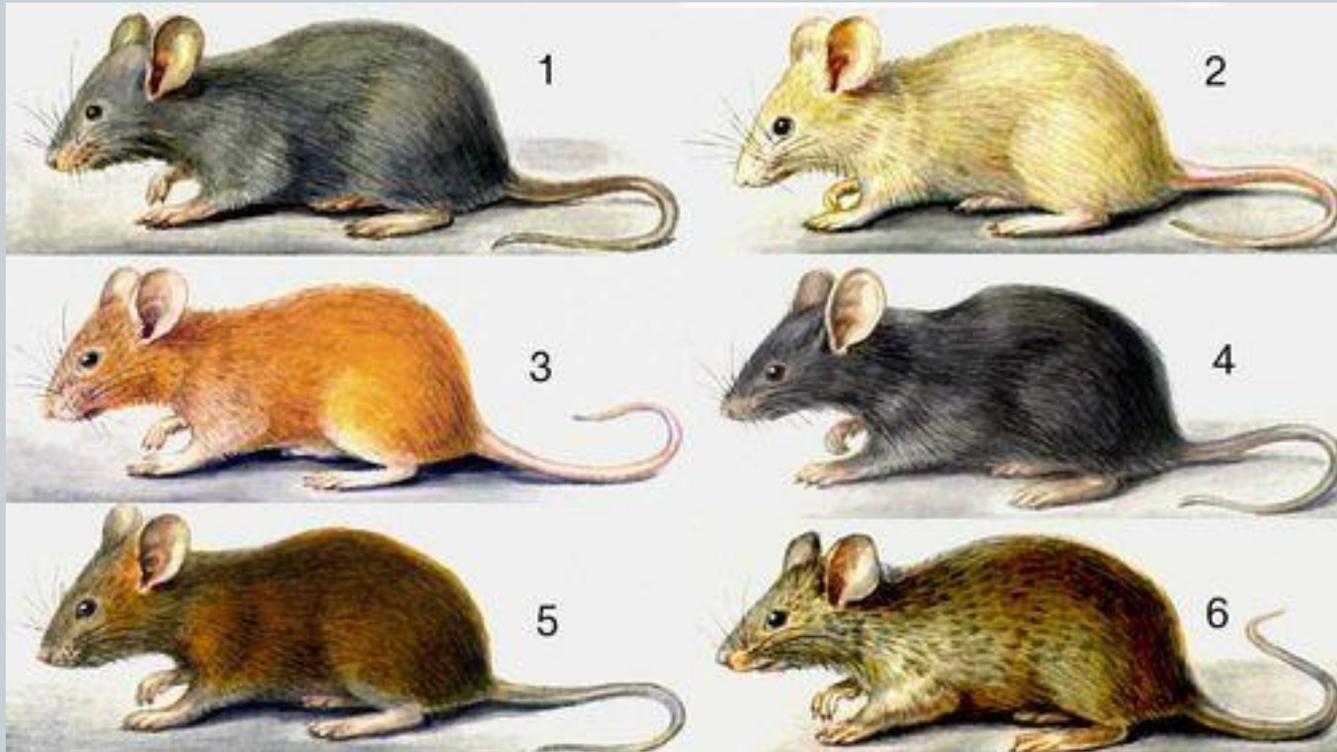


Точковые мутации. А — транзиции;  
 Б — трансверсии

# Генные мутации: *vg* & *Bar*



# Многоаллельность гена окраски шерсти мыши



# Роль генных мутаций в селекционной работе:



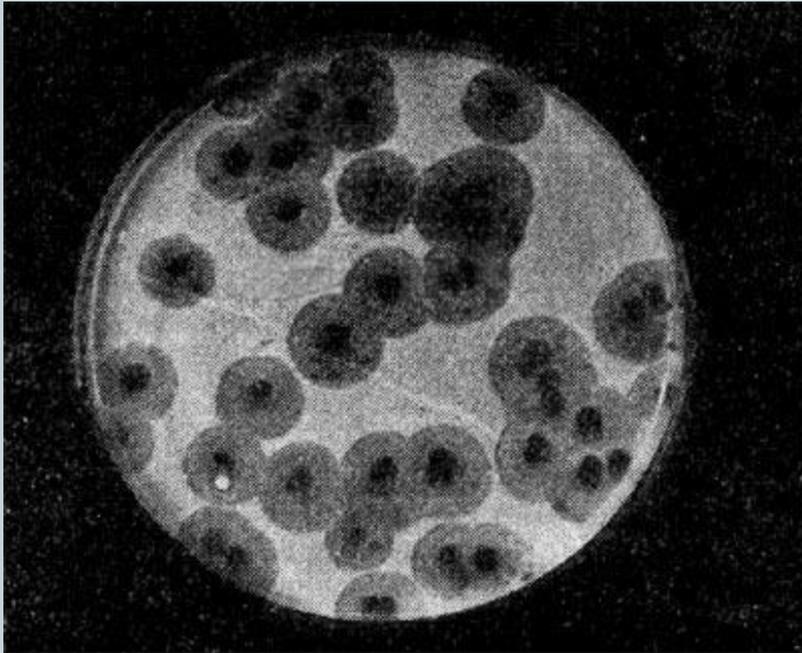
**Норки,**

**выведенные в  
Новосибирском  
НИИ и  
отмеченные  
наградами РФ**

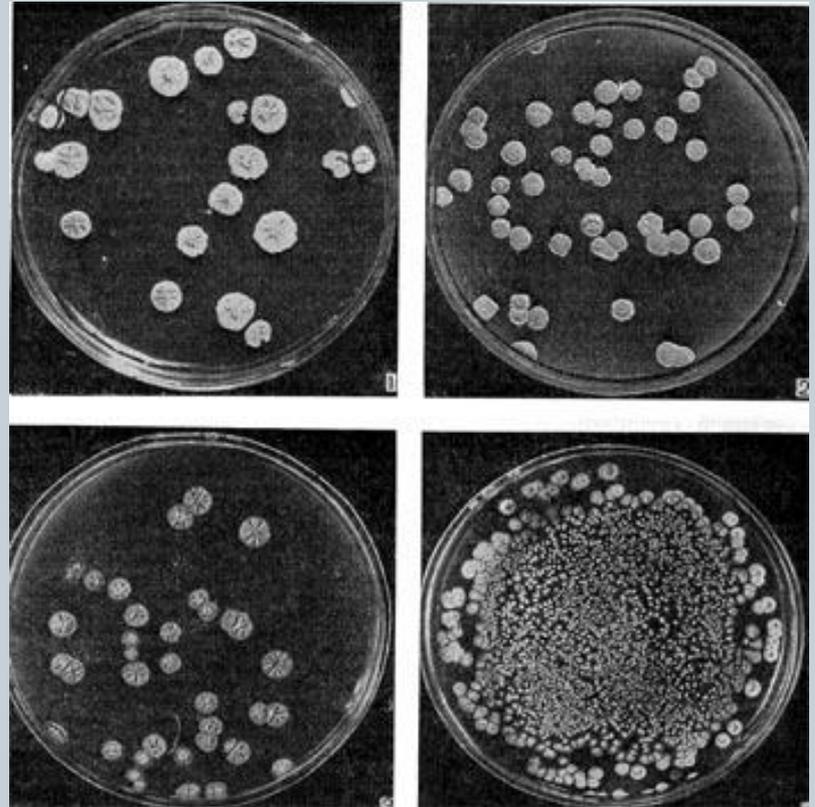




# Тест Эймса на мутагенную активность:



**Негативные колонии сальмонелл**



- В расплавленный полужидкий голодный агар вносят при 43-45° 0,1 мл суспензии бактерий индикаторного штамма ( $2 \cdot 10^8$  клеток *Salmonella typhimurium*), 0,1 мл раствора испытуемого вещества в различных концентрациях и 0,5 мл активирующей смеси

- Содержимое пробирки перемешивают и быстро наслаивают на нижний селективный агар. Чашки инкубируют при 37° в течение 48 ч и учитывают количество колоний-ревертантов от ауксотрофности по гистидину к прототрофности

- Если вещество проявляет мутагенную активность, то количество ревертантов на опытных чашках превышает количество ревертантов в контроле



# Наследственная изменчивость (неопределенная, индивидуальная)

Генотипическая (происходит в хромосомном аппарате ядра клетки)

Цитоплазматическая (связана с изменениями в ДНК и РНК пластид и митохондрий)

Мутационная

Комбинативная (наблюдается при половом размножении)

Геномные мутации

Сопровождаются кратным изменением числа хромосом

Хромосомные мутации

Сопровождаются изменением структуры хромосом

Генные мутации

Сопровождается изменениями внутри гена, в структуре ДНК

Ее причины: рекомбинация генов при кроссинговере; независимое расхождение хромосом в мейозе; случайное слияние гамет при оплодотворении

