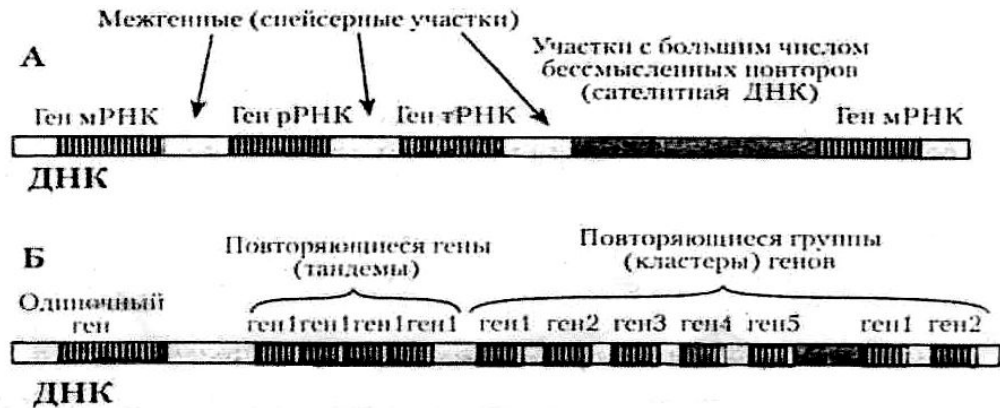


Мутации

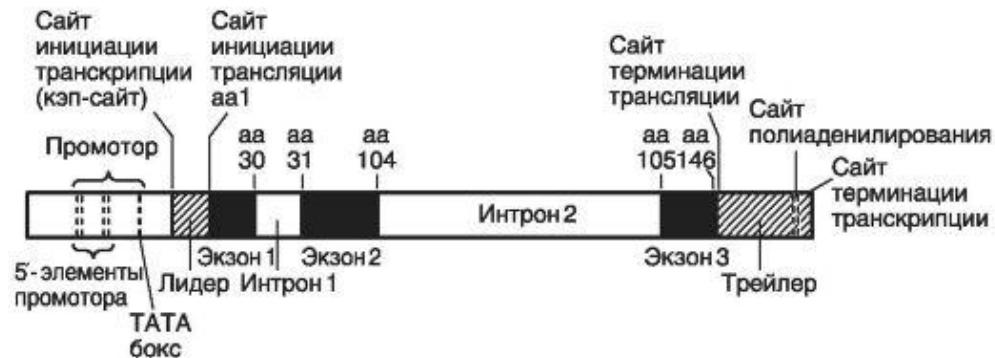
Терминология

- **Геномный импринтинг** — эпигенетический процесс, при котором экспрессия определенных генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели. Наследование признаков, определяемых импринтируемыми генами, происходит не по Менделю. Импринтинг осуществляется посредством метилирования ДНК в промоторах, в результате чего транскрипция гена блокируется. Обычно импринтируемые гены образуют кластеры в геноме.
- **Плейотропия** (от греч. πλείων — «больше» и греч. τρίτεiv — «поворачивать, превращать») — явление множественного действия гена. **Выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков.** Таким образом, новая мутация в гене может оказать влияние на некоторые или все связанные с этим геном признаки. Этот эффект может вызвать проблемы при селективном отборе, когда при отборе по одному из признаков лидирует один из аллелей гена, а при отборе по другим признакам — другой аллель этого же гена.

Структура гена, общая характеристика генома человека



Структурная организация нуклеотидных последовательностей (генов) в ДНК



Структура бета-глобинового гена человека

Примерно:

2% - гены кодирующие а-ты

73% - однокопийные гены не кодирующие

25% - повторяющиеся элементы:

- Диспергированные последовательности ДНК (мобильные генетические элементы вставочные элементы SINE, LINE)
- Сателлитные ДНК (а-Сателлитная; микросателлитные – STR и VNTR)

Микро- и макросателлитные ДНК используют:

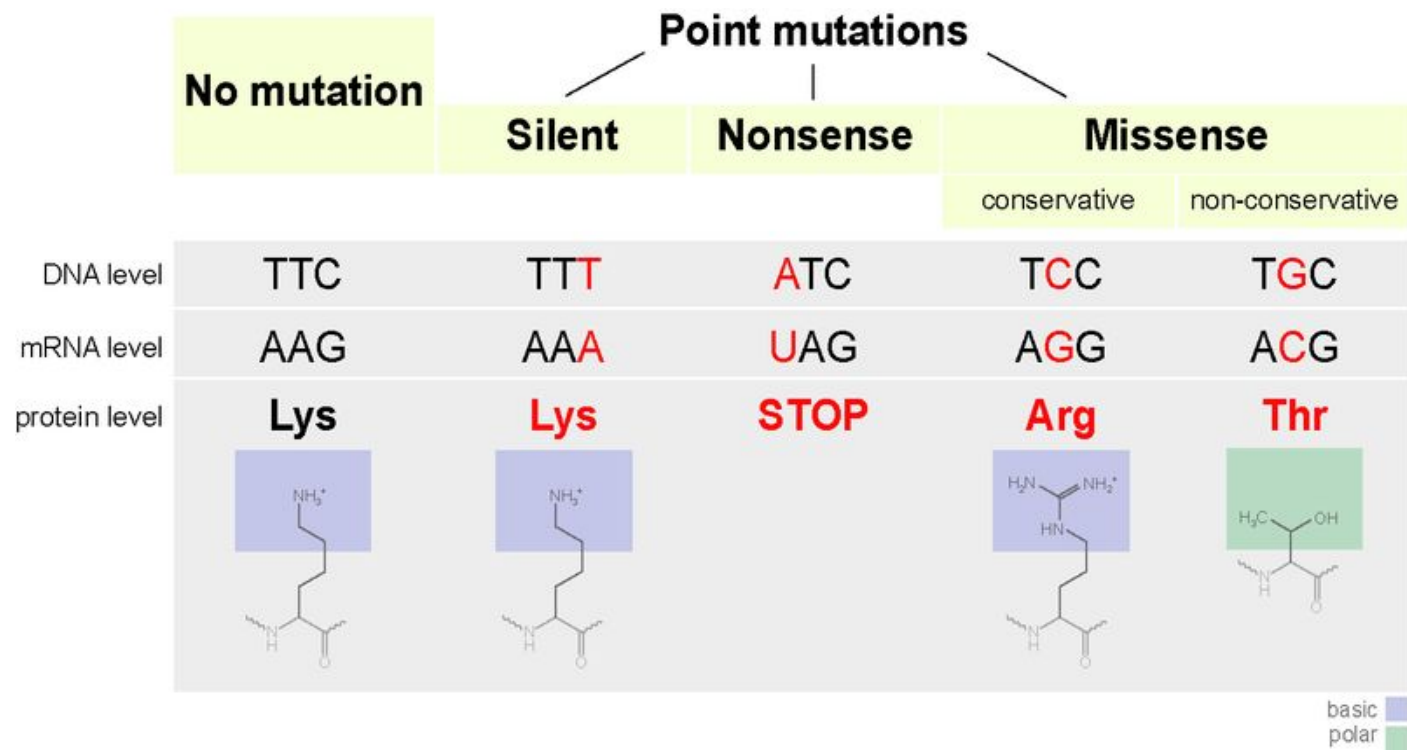
1. Для диагностики генных болезней;
2. В судебно-медицинской экспертизе для идентификации личностей;
3. Для установления отцовства и в других ситуациях.

Современное состояние теории гена

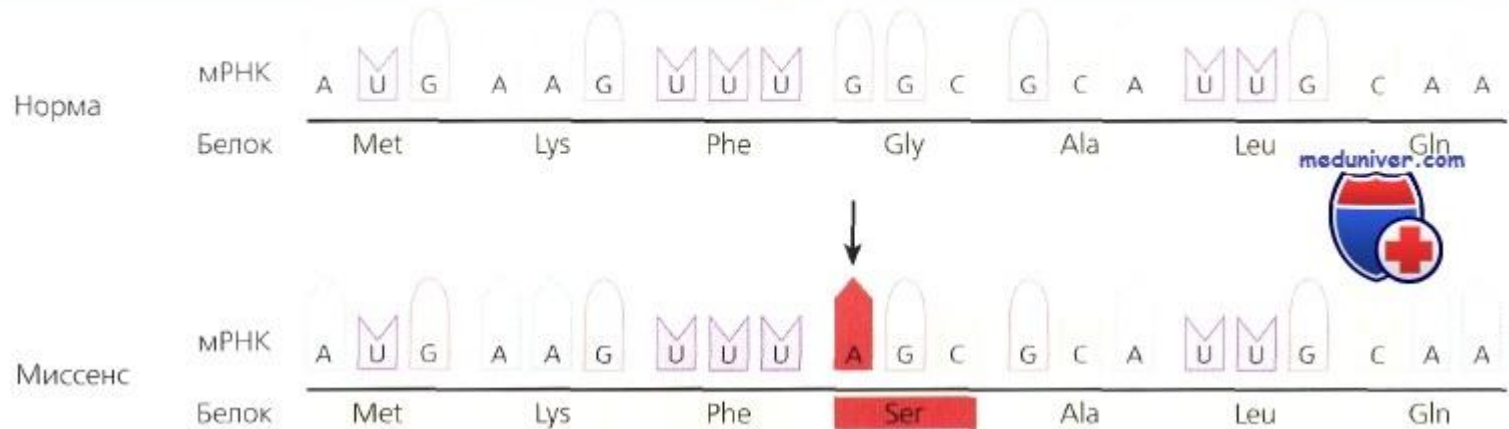
- 1) ген(цистрон) – функциональная неделимая единица наследственного материала (ДНК у организмов и РНК у некоторых вирусов), определяющая проявление наследственного признака или свойства организма.
- 2) Большинство генов существует в виде двух или большего числа альтернативных (взаимоисключающих) вариантов аллелей. Все аллели данного гена локализуются в одной и той же хромосоме в определенном ее участке, которую назвали локусом.
- 3) Внутри гена могут происходить изменения в виде мутаций и рекомбинаций; минимальные размеры мутона равны одной паре нуклеотидов.
- 4) Существуют структурные и регуляторные гены.
- 5) Структурные гены несут информацию о последовательности аминокислот в определенном полипептиде и нуклеотидов в рРНК, тРНК
- 6) Регуляторные гены контролируют и направляют работу структурных генов.
- 7) Ген не принимает непосредственного участия в синтезе белка, он является матрицей для синтеза различных видов РНК, которые непосредственно принимают участие в синтезе белка.
- 8) Существует соответствие (колиннеарность) между расположением триплетов из нуклеотидов в структурных генах и порядком аминокислот в молекуле полипептида.
- 9) Большинство мутаций гена не проявляются в фенотипе, так как молекулы ДНК способны к репарации (восстановлению своей нативной структуры)
- 10) Генотип являет собой систему, которая состоит из дискретных единиц – генов.
- 11) Фенотическое проявление гена зависит от генотипической среды, в которой находится ген, влияние факторов внешней и внутренней среды.

Генные мутации. Причины, примеры , классификация

- Наиболее частыми моногенными заболеваниями являются: муковисцидоз, гемохроматоз, адрено-генитальный синдром, фенилкетонурия, нейрофиброматоз, миопатии Дюшенна-Беккера и ряд других заболеваний. Клинически они проявляются признаками нарушений обмена веществ (метаболизма) в организме.
- Мутация может заключаться:
 - 1) в замене основания в кодоне - **миссенсмутация** (от англ. mis - ложный, неправильный + лат. sensus - смысл) - замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к **замене аминокислоты в белке**;
 - 2) в таком изменении кодона, которое приведет к остановке считывания - **нонсенсмутация** (от лат. non - нет + sensus - смысл) — замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводит к образованию **стоп-кодона** и прекращению трансляции;
 - 3) нарушению считывания информации - **сдвиге рамки считывания**, называемом **фреймшифтом** (от англ. frame - рамка + shift: - сдвиг, перемещение), когда молекулярные изменения приводят к изменению триплетов в процессе трансляции полипептидной цепи



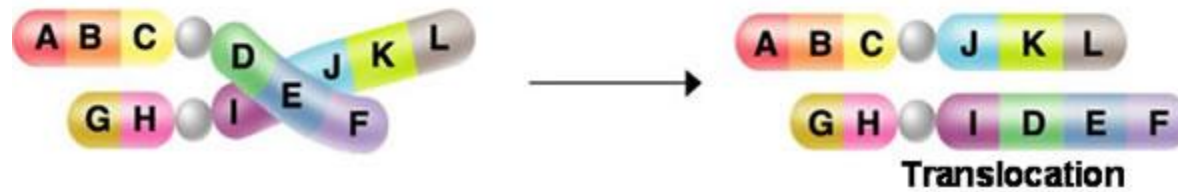
Миссенс-мутация



Другие типы мутаций

- **делеции** (от лат. deletio - уничтожение), когда происходит утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена;
- **дупликации** (от лат. duplicatio - удвоение), т.е. удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов;
- **инверсии** (от лат. inversio - перевертывание), т.е. поворот на 180° сегмента ДНК размерами от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов;
- **инсерции** (от лат. insertio - прикрепление), т.е. вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена.
- «Молчащие» мутации

Хромосомные мутации



Геномные и хромосомные мутации

- **Анеуплоидия** — изменение (уменьшение — моносомия, увеличение — трисомия) числа хромосом в диплоидном наборе, не кратное гаплоидному ($2n + 1$, $2n - 1$ и т.д.).
- **Полиплоидия** — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному ($3n$, $4n$, $5n$ и т.д.).
- У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидии являются летальными мутациями.
- К наиболее частым геномным мутациям относятся:
- **трисомия** — наличие трех гомологичных хромосом в кариотипе (например, по 21-й паре, при синдроме Дауна, по 18-й паре при синдроме Эдвардса, по 13-й паре при синдроме Патау; по половым хромосомам: XXX, XXУ, ХУУ);
- **моносомия** - наличие только одной из двух гомологичных хромосом. При моносомии по любой из аутосом нормальное развитие эмбриона невозможно. Единственная моносомия у человека, совместимая с жизнью, - моносомия по X-хромосоме - приводит к синдрому Шерешевского-Тернера ($45, X0$).
- Причиной, приводящей к анеуплоидии, является нерасхождение хромосом во время клеточного деления при образовании половых клеток или утрата хромосом в результате анафазного отстаивания, когда во время движения к полюсу одна из гомологичных хромосом может отстать от всех других негомологичных хромосом. Термин «нерасхождение» означает отсутствие разделения хромосом или хроматид в мейозе или митозе. Утрата хромосом может приводить к мозаицизму, при котором имеется одна **эуплоидная** (нормальная) клеточная линия, а другая — **моносомная**.

Схема нерасхождения хромосом

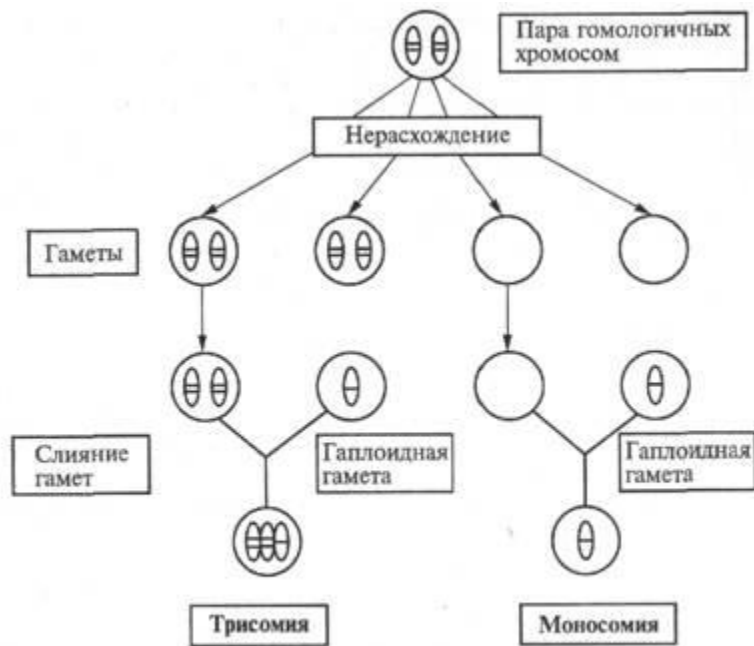
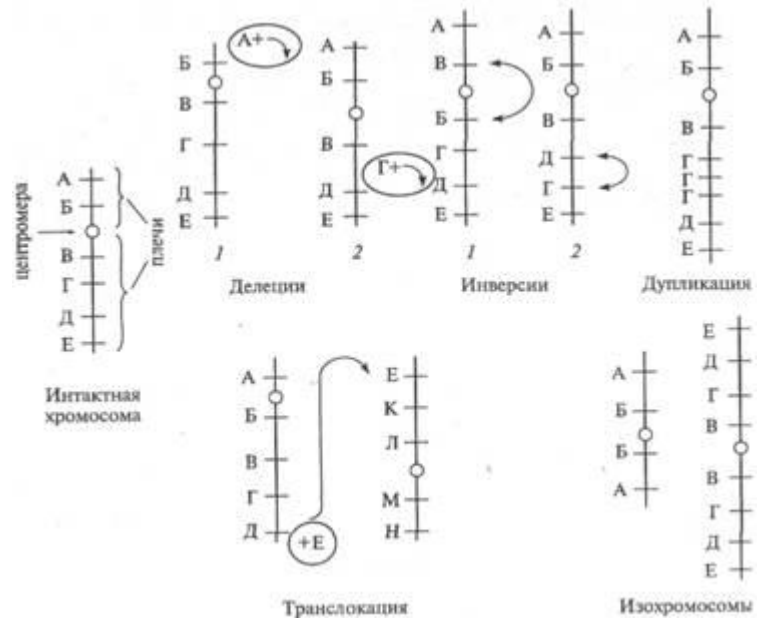


Схема нерасхождения хромосом в гаметогенезе и результаты оплодотворения



Схемы наиболее частых хромосомных aberrаций:

Делеции: 1 - концевая; 2 - интерстициальная.

Инверсии: 1 - перичесентрическая (с захватом центромеры); 2 - парацентрическая (в пределах одного плеча хромосомы)

Межхромосомные мутации

- **Межхромосомные мутации, или мутации перестройки** — обмен фрагментами между негомологичными хромосомами. Такие мутации получили название транслокации.
- - реципрокная транслокация, когда две хромосомы обмениваются своими фрагментами;
- - нереципрокная транслокация, когда фрагмент одной хромосомы транспортируется на другую;
- - «центрическое» слияние (робертсоновская транслокация) - соединение двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч.
- При поперечном разрыве хроматид через центромеры «сестринские» хроматиды становятся «зеркальными» плечами двух разных хромосом, содержащих одинаковые наборы генов. Такие хромосомы называют изохромосомами. Как внутрихромосомные (делеции, инверсии и дупликации), так и межхромосомные (транслокации) aberrации и изохромосомы связаны с физическими изменениями структуры хромосом, в том числе с механическими разломами.

Пример неравного кроссинговера

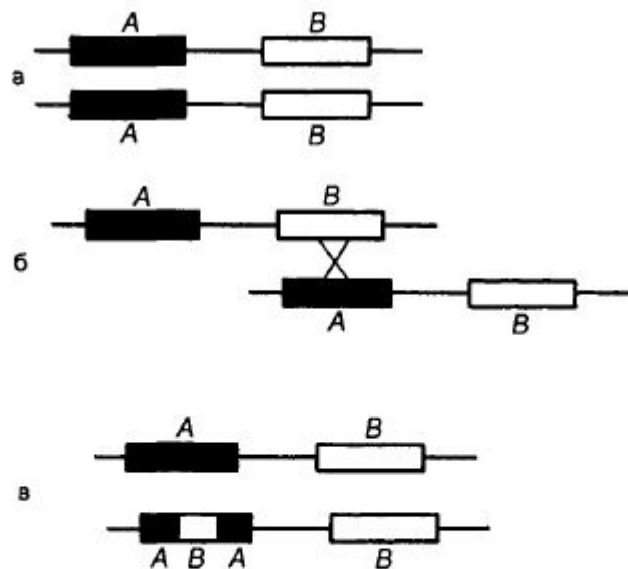


Рис. 4.2. Механизм генной конверсии.

Ген *A* и псевдоген *B* обладают высокой гомологией, однако в псевдогене *B* накоплено значительное количество мутаций. а — спаривание гомологичных хромосом в мейозе; б — нарушение спаривания гомологичных хромосом: из-за высокой гомологии ген *A* «незаконно» выстраивается против псевдогена *B*; в — в результате генной конверсии происходит внедрение части псевдогена *B* в ген *A*.

Неравный кроссинговер или генная конверсия – может быть причиной мутаций в тех генах,
для которых известны высокогомологичные копии в геноме - псевдогены.

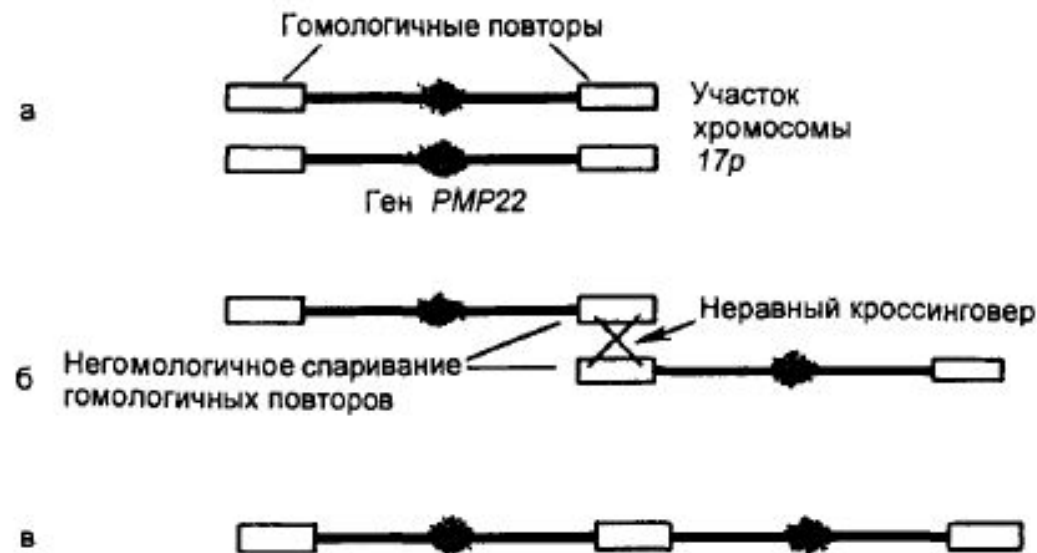


Рис. 4.1. Механизм возникновения дупликации или делеции гена *PMP22*.

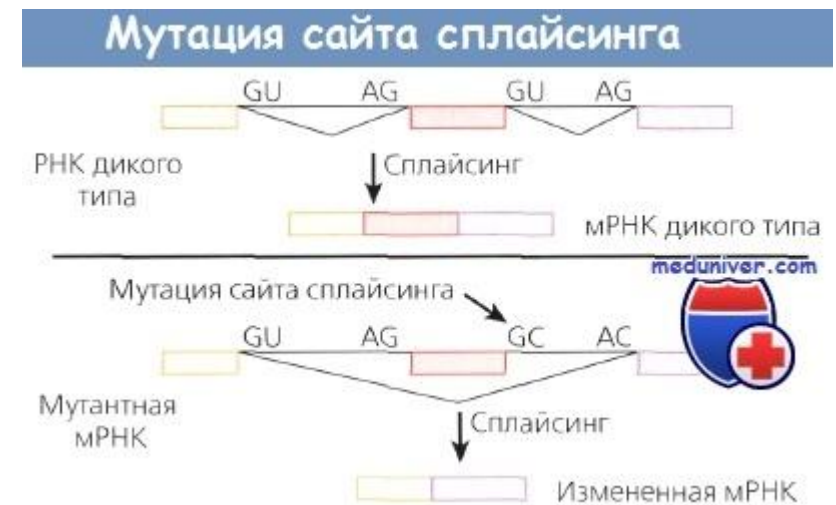
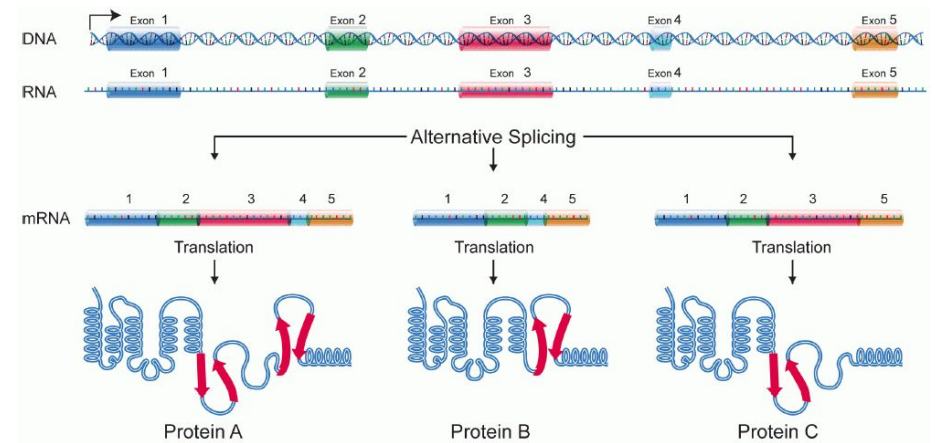
а — нормальное спаривание гомологичных участков хромосомы *17p*, в которых расположен ген *PMP22*. По краям участка расположены гомологичные повторы длиной около 30 тыс. п.н.; б — негомологичное спаривание участков хромосомы *17p* за счет гомологичных повторов и неравный кроссинговер в спаренных гомологичных участках; в — в результате неравного кроссинговера происходят удвоение гена *PMP22* в одном из гомологов и его делеция во втором гомологе (на рис. 4.1 делеция не показана).

Мутации сайта сплайсинга

- Нарушают вырезание интронов из первичного транскрипта мРНК во время ее созревания.

Эти мутации наблюдаются на границах интронов и экзонов. Мутации сайта сплайсинга возникают либо в GT-последовательности, характерной для донорского 5'-сайта, либо в AG-последовательности, характерной для акцепторного 3'-сайта сплайсинга, либо в консенсусных последовательностях, которые прилежат к донорскому или акцепторному сайтам. Мутации сайта сплайсинга, изменяя сайт сплайсинга, нарушают вырезание интронов из первичного транскрипта мРНК, так что вырезается либо часть следующего экзона вплоть до той последовательности в экзоне, которая похожа на обычный сайт сплайсинга (криптический сайт сплайсинга), либо весь следующий экзон. В то же время в зрелую мРНК может включаться часть или даже весь интрон

Пример:
муковисцидоз



Динамические мутации

- Увеличение числа повторов – тринуклеотидных, 5-ти, 12-ти (наследственные неврологические заболевания: хорей Гентингтона)
- Наследуется как в поколения, так и при делении соматических клеток
- После преодоления критического порога – расширяются зоны повторов

Функциональные эффекты мутаций

- Фенотипический эффект – утрата/приобретение функции

1. Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний являются следствием утраты функции мутантного гена (уменьшение активности – синтеза или стабильности)

- * нулевой аллель – если функция белка полностью отсутствует
- Проявляют на молекулярном, биохимическом и фенотипическом уровне

2. Доминантно-негативные мутации (нарушение структуры коллагена) эффект в гетерозиготе.

3. Доминантные (избыточная продукция миелина) избыточная экспрессия гена

Наследственные болезни обмена веществ

22 подкласса в зависимости от пораженного метаболического пути

Подклассы/частота:

Аминоацидопатии 31%

Органические ацидурии 27%

Дефекты цикла мочевины 21%

Дефекты дыхательной цепи митохондрий 12%

Гликогенозы 8%

Дефекты митохондриального β -окисления 8%

Пероксисомные заболевания 4%

Терминология

Аллели (от греч. ἀλλήλων — друг друга, взаимно) — различные формы (значения) одного и того же гена, **расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом** и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака. В диплоидном организме может быть два одинаковых аллеля одного гена, в этом случае организм называется гомозиготным, или два разных, что приводит к гетерозиготному организму. Термин «аллель» предложен В. Иогансеном (1909 г.).

Генотип – комбинация аллелей гена или локуса у конкретного организма. в отличие от понятия генофонд, характеризует особь, а не вид. Процесс определения генотипа называют генотипированием. Генотип вместе с факторами внешней среды определяет фенотип организма.

Частоты аллелей и генотипов - Закон Харди-Вайнберга.

В популяции бесконечно большого размера, в которой не действует естественный отбор, не идёт мутационный процесс, отсутствует обмен особями с другими популяциями, не происходит дрейф генов, все скрещивания случайны — частоты генотипов по какому-либо гену (в случае, если в популяции есть два

гена) будут поддерживаться постоянными из поколения в поколение и

Где p^2 — доля гомозигот по одному из аллелей; p — частота этого аллеля; q^2 — доля гомозигот по альтернативному аллелю; q — частота соответствующего аллеля; $2pq$ — доля гетерозигот^[10].

Литература

- Е.К. Гинтер Медицинская генетика
- <http://mol-biol.ru/books/medicinskaya-genetika-e-k-ginter-2003-pdf.html>