

**Изменчивость организмов.**

**Мутации.**

**Репарация ДНК.**

# Изменчивость

**Изменчивость** – способность организмов приобретать новые признаки.

## Изменчивость



### **Ненаследственная**

- Модификационная
- Онтогенетическая

### **Наследственная**

- Комбинативная
- Мутационная

# Мутации

(Г. Де Фриз, 1901 г.)

**Мутации** – стойкие, случайные, ненаправленные качественные или количественные изменения ДНК.

# Классификация мутаций

1. По способности наследоваться при половом размножении:
  - Соматические (происходят в соматических клетках, потомкам при половом размножении не передаются)
  - Генеративные (возникают в половых клетках и передаются потомкам)
2. По проявлению в гетерозиготе:
  - Доминантные
  - Рецессивные

### 3. По отклонению от нормы (дикого типа):

- Прямые (дикий тип → мутантный фенотип)
- Обратные (реверсии) (мутантный фенотип → дикий тип)
- Супрессорные (мутантный фенотип → дикий тип)

### 4. По локализации в клетке:

- Ядерные
- Цитоплазматические

### 5. По фенотипическому проявлению:

- Летальные
- Морфологические
- Биохимические
- Поведенческие и др.

6. По причинам возникновения:

- Спонтанные
- Индуцированные (обусловленные мутагенами)

7. По действию на организм:

- Полезные
- Нейтральные
- Вредные

8. По характеру изменения генома:

- Генные
- Хромосомные
- Геномные

# Мутагены

**Мутагены** – факторы, являющиеся причиной возникновения мутаций и повышающие их частоту.

Классификация мутагенов:

## 1. Физические мутагены

- Ионизирующие излучения
- Ультрафиолетовое излучение
- Температура

## 2. Химические мутагены

- Аналоги азотистых оснований
- Алкилилирующие агенты (этилметансульфонат, иприт)
- Азотистая кислота, нитриты
- Диоксин и др.

## 3. Биологические мутагены

- Мобильные генетические элементы
- Вирусы
- Чистая ДНК

# Генные мутации

**Генная мутация** – изменение структуры ДНК в пределах одного гена.

## 1. Замена нуклеотида

Простая замена (транзиция):  $A \leftrightarrow G$ ,  $T \leftrightarrow C$

Сложная замена (трансверсия):  $A \leftrightarrow C$ ,  $A \leftrightarrow T$ ,  $G \leftrightarrow C$ ,  $G \leftrightarrow T$

## 2. Инсерция (вставка) нуклеотидов

## 3. Делеция (выпадение) нуклеотидов

## 4. Внутригенная инверсия (поворот участка гена на $180^\circ$ )

## 5. Динамические мутации (экспансия тринуклеотидных повторов)



**Миссенс-мутации** приводят к замене  
аминокислоты

**Нонсенс-мутации** приводят к появлению  
СТОП-КОДОНОВ

**Сеймсенс-мутации** – мутации без замены  
аминокислотного остатка. Обусловлены  
вырожденностью генетического кода.

# Динамические мутации

**Динамические мутации** обусловлены увеличением количества тринуклеотидных повторов.

Характеризуются:

1. Антиципацией (усугублением проявлений в каждом последующем поколении)
2. Переходом от премутации (увеличение повторов, не проявляющееся фенотипически) к мутации
3. Увеличением количества повторов во время гаметогенеза.

Могут затрагивать регуляторные области гена (синдром ломкой X-хромосомы), кодирующие участки (хорея Гентингтона) или 3'-нетранслируемую область гена (атрофическая миотония).

# Молекулярные механизмы возникновения генных мутаций

1. Ошибки ДНК-полимеразы
2. Таутомеризация азотистых оснований - обратимый переход из одной изомерной формы в другую, обусловленный перемещением протонов.
3. Действие аналогов азотистых оснований
4. Дезаминирование азотистых оснований
5. Апуринизация
6. Образование тиминных димеров
7. Алкилирование азотистых оснований
8. Действие интеркалирующих веществ
9. Разрыв фосфодиэфирных связей

# Репарация

**Репарация** – исправление повреждений ДНК. Обеспечивает сохранение генетической информации.

## Виды репарации:

1. Прямая репарация
2. Эксцизионная репарация
3. Рекомбинационная репарация
4. SOS-репарация

# Прямая репарация

- Прямая репарация** – восстановление поврежденного звена ДНК в результате обратной реакции (реверсия).
- **Коррекция, осуществляемая ДНК-полимеразой** во время репликации.
  - **Фотореактивация** (А. Кельнер, 1949 г.) – расщепление пиримидиновых димеров с помощью активируемого видимым светом фермента фотолиазы. У млекопитающих отсутствует.
  - **Репарация алкилированного гуанина** – ферменты метилтрансферазы удаляют алкильную группу, возвращая основание в исходную форму.
  - **Репарация однонитевых разрывов ДНК** с помощью фермента полинуклеотидлигазы.
  - **Репарация AP-сайтов** – ферменты инсертазы осуществляют прямую вставку потерянных азотистых оснований.

# Эксцизионная репарация

**Эксцизионная репарация** – вырезание поврежденных участков из цепи ДНК с последующим заполнением образовавшейся бреши.

1. Замена модифицированных нуклеотидов
2. Темновая репарация тиминовых димеров
3. Мисмэтч-репарация

# Замена модифицированных оснований

1. Фермент **гликозилаза** распознает и удаляет модифицированное азотистое основание (гидролизует N-гликозидную связь)
2. Ферменты **АП-эндонуклеаза** и **фосфодиэстераза** вырезают лишённый основания нуклеотид.
3. **ДНК-полимераза** застраивает брешь.
4. **Полинуклеотидлигаза** сшивает одноцепочечный разрыв.

# Эксцизионная репарация тиминовых димеров (прокариоты)

1. Комплекс **эндонуклеаз UvrABC (эксцинуклеаза)** распознает повреждение ДНК.
2. **Эксцинуклеаза** разрезает цепь ДНК на расстоянии 8 нуклеотидов с 5'-конца и 4 нуклеотида с 3'-конца от повреждения.
3. **Геликаза UvrD** вытесняет вырезанный фрагмент.
4. **ДНК-полимераза I** застраивает брешь.
5. **Полинуклеотидлигаза** сшивает одноцепочечный разрыв.

# Мисмэтч-репарация

**Мисмэтч репарация** – удаление некомплементарных нуклеотидов.

1. Белки **MutS** и **MutL** распознают мисмэтч.
2. **Эндонуклеаза MutH** разрезает цепь вблизи мисмэтча.
3. **Геликаза** расплетает ДНК.
4. **Экзонуклеаза** вырезает участок, включающий некомплементарный нуклеотид.
5. **ДНК-полимераза** застраивает брешь.
6. **Полинуклеотидлигаза** сшивает одноцепочечный разрыв.

# Рекомбинационная репарация (пострепликативная репарация)

Происходит замещение поврежденного участка одной из нитей молекулы ДНК на неповрежденный в результате встраивания нити из гомологичной хромосомы или сестринской хроматиды.

Принимают участие белок **RecA**, ДНК-полимераза, полинуклеотидлигаза.

# SOS-репарация

(М. Радман, 1974 г.)

Запускается в клетках с большим количеством повреждений ДНК.

1. Белок **RecA** связывается с белком **LexA** и разрушает его.
2. Активируется транскрипция генов **umuC** и **umuD**.
3. Белковый комплекс **UmuCD** обеспечивает синтез на поврежденной ДНК-матрице.