

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°)

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 тиминовых 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.