

Цитологические основы хромосомных и геномных мутаций

Презентацию подготовили:

студентки **1** курса **13** группы

Уланова Е., Шатилова Е.

Мутации (от лат. **mutatio** – перемена) – изменение генетического материала, и, как следствие, наследуемого признака.

Мутация – естественное природное явление, закрепленное отбором.



Мутации влияют на структуру белков, которые определяются измененными генами.

Мутация

Нейтральная

- Не нарушает функциональные способности белков.
- Увеличивают разнообразие человеческой популяции.
- Индивиды, имеющие нейтральные мутации, не подвергаются отбору.
- Примеры: гемоглобин, антигены тканей и т.д.

Полезная

- Приводит к изменениям в функции белка.
- Повышает приспособленность организма к окружающей среде.
- Примеры: антибиотико-резистентность, устойчивость тараканов к ядохимикатам.

Патологическая

- Приводит к нарушениям функции белка.
- Организм гибнет или приобретает наследственные заболевания.
- Примеры: Синдром Дауна и т. д.



Мутагенез

Спонтанный

Индукцированный

Мутагенез – процесс приобретения мутаций.

Мутагены – причины, вызывающие различные мутации.

Физические мутагены

Химические мутагены

Биологические мутагены

Генные

Мутации по уровню
изменения генетического
материала

Хромосомны
е

Геномные

Генные мутации

Генные (точечные) мутации - мутации, возникающие в результате изменения гена, т. е. структуры молекулы ДНК.

При нарушении репликации может произойти изменение последовательности нуклеотидов в каком-нибудь участке ДНК:

- замена нуклеотида;
- вставка нуклеотида;
- выпадение нуклеотида.



Хромосомные мутации

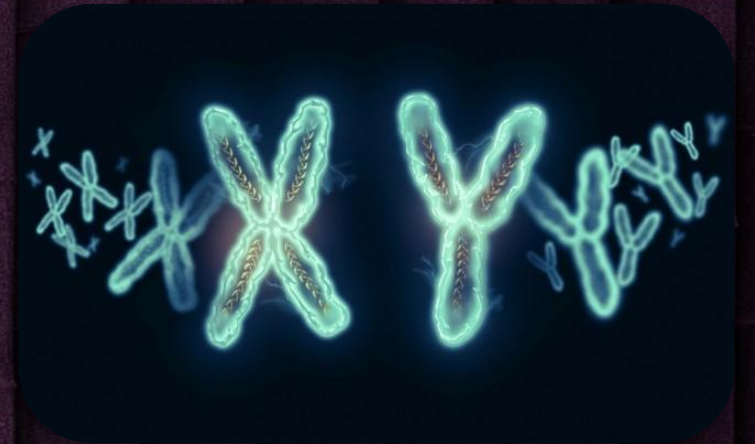
Хромосомные мутации - это мутации, обусловленные изменением структуры хромосом.

Внутрихромосомные мутации:

- **Утрата** — потеря хромосомой своей концевой части.
- **Делеция** — выпадение участка средней части хромосомы.
- **Дупликация** — удвоение фрагмента хромосомы.
- **Инверсия** — поворот участка хромосомы на 180° .

Межхромосомные мутации:

- **Транслокация** — перенос участка одной хромосомы на другую.



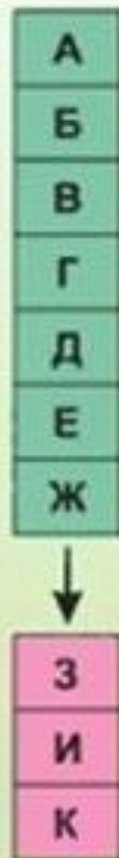
Внутрихромосомные мутации

Межхромосомная мутация

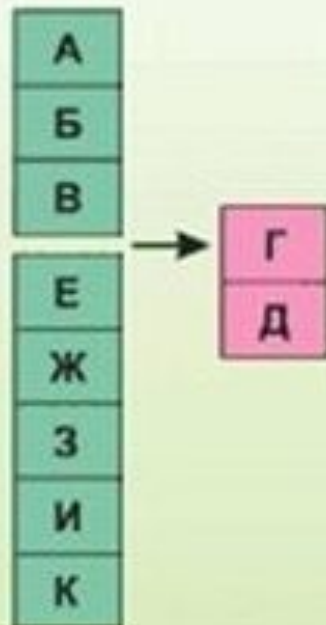
Нормальная хромосома



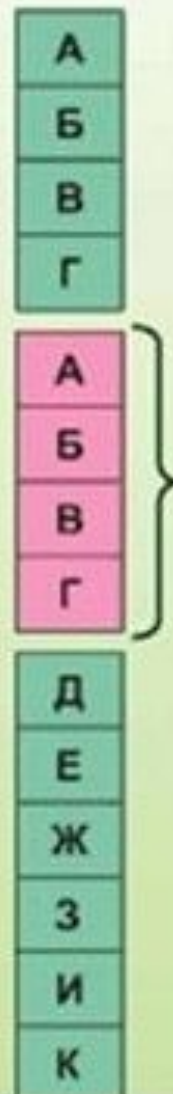
Утрата



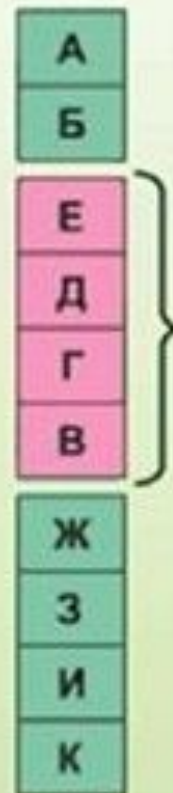
Делеция



Дупликация



Инверсия

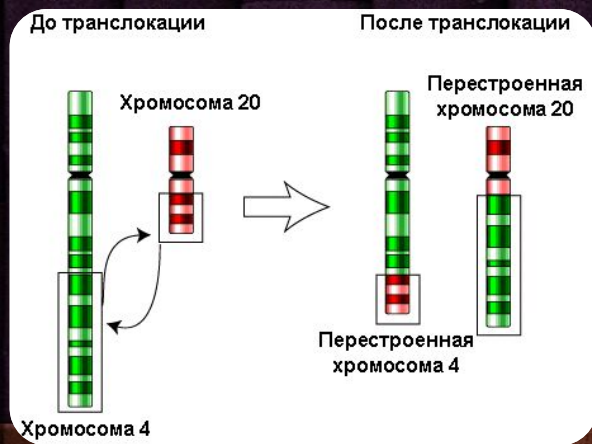


Транслокация



Транслокация

Транслокация — тип хромосомных мутаций, при которых происходит перенос участка хромосомы на негомологичную хромосому.



Необходимое условие - повреждение ДНК в виде двунитевых разрывов с последующей ошибкой репарации: неправильным воссоединением разрывов при репарации путём негомологичной рекомбинации или ошибочным выбором негомологичной последовательности ДНК.

Двунитевые разрывы ДНК могут возникать вследствие воздействия

- экзогенными факторами (ионизирующее излучение, химиотерапия),

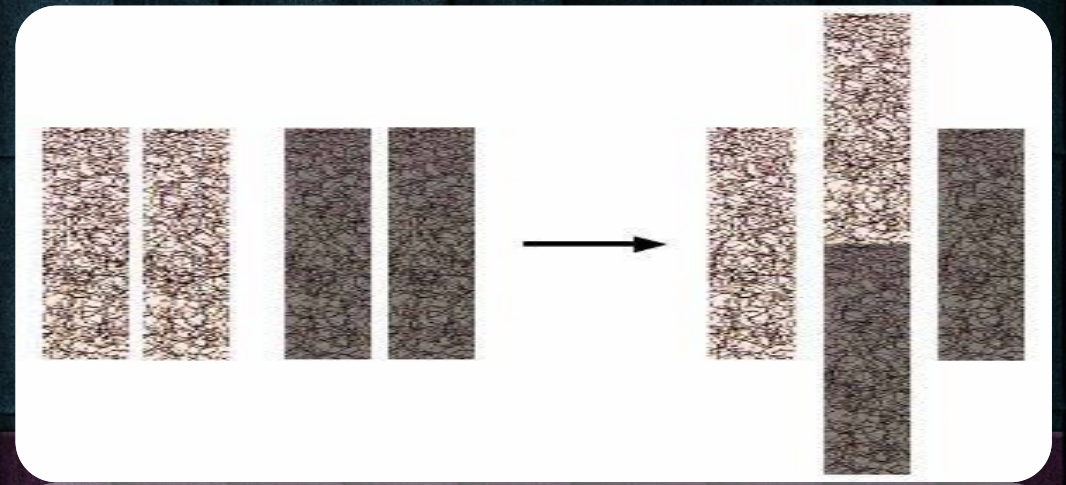
Двунитевые разрывы ДНК возникают запрограммировано во время профазы I мейоза, а также при созревании Т- и В-лимфоцитов. Двунитевой разрыв ДНК может также возникнуть в клетке, если репликационная вилка встретит какое-либо препятствие, например, в виде однонитевого разрыва ДНК.

Реципрокные транслокации

Реципрокные транслокации являются сбалансированной хромосомной перестройкой, при их формировании не происходит потери генетического материала. Они являются одной из самых распространенных хромосомных аномалий в человеческой популяции. Носители, как правило, фенотипически нормальны, при этом имеют повышенную вероятность бесплодия, сниженной фертильности, спонтанных выкидышей и рождения детей с врождёнными наследственными заболеваниями, так как половина гамет у них генетически несбалансирована из-за неравновесного расхождения перестроенных хромосом в мейозе. Примерно пять процентов носителей сбалансированных транслокаций имеют врождённые аномалии развития или задержку развития, причём в половине таких случаев наблюдается умственная отсталость. Чаще всего патология связана с тем, что точка разрыва находится внутри гена. Аномальный фенотип может формироваться также за счёт измене



Различные транслокации в соматических клетках приводят к развитию лимфом, сарком, лейкозов

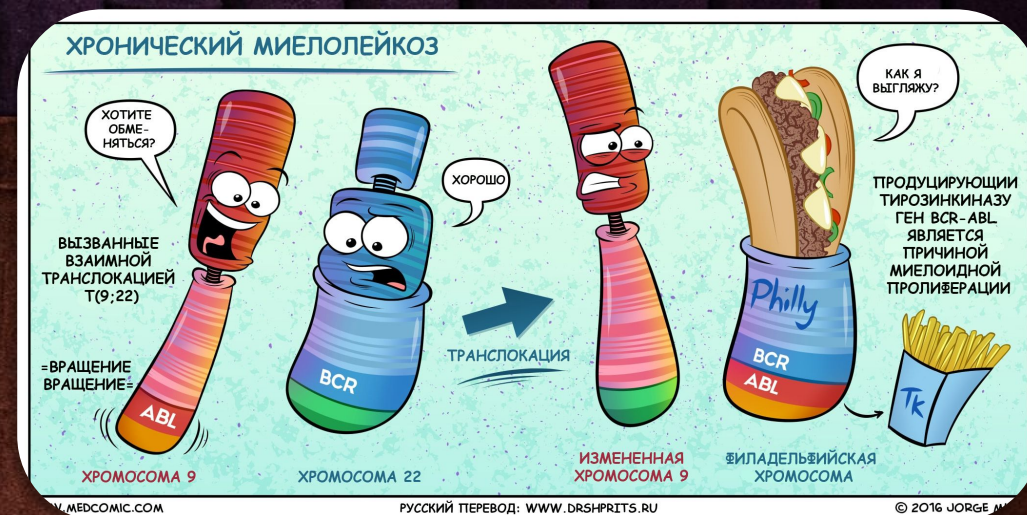
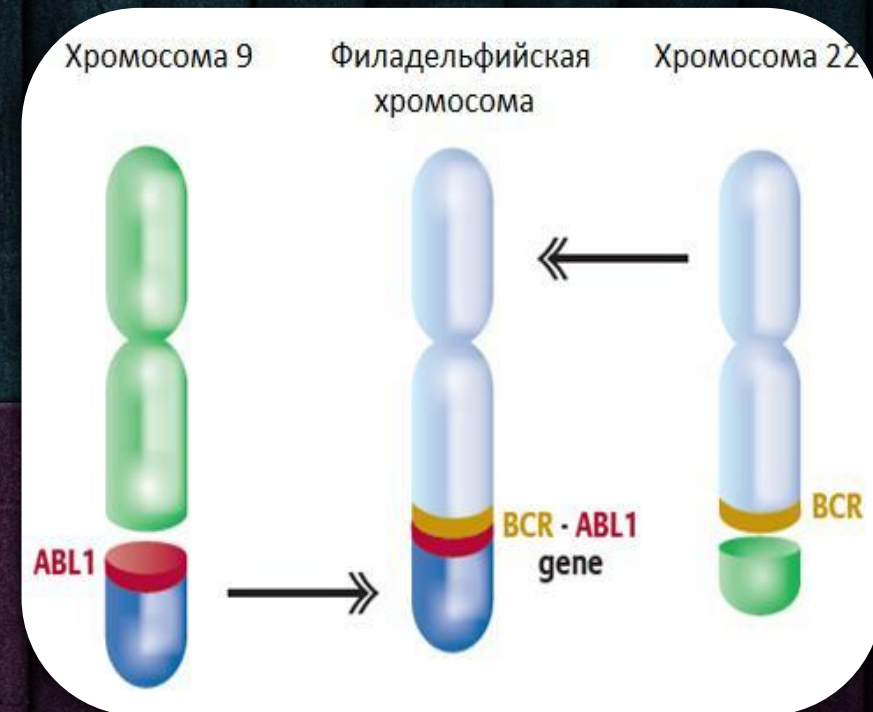


Робертсоновские транслокации

Робертсоновские транслокации являются одним из наиболее распространенных типов врождённых хромосомных аномалий у человека, их частота составляет 1:1000 новорождённых. Носители фенотипически нормальны, однако у них существует риск самопроизвольных выкидышей и рождения детей с несбалансированным кариотипом, который существенно варьирует в зависимости от хромосом, вовлеченных в слияние, а также от пола носителя. Большинство Робертсоновских транслокаций затрагивают 13-ю и 14-ю хромосомы. В структуре обращаемости на пренатальную диагностику лидерами оказываются носители $der(13;14)$ и $der(14;21)$. Последний случай, а именно Робертсоновская транслокация с участием 21-й хромосомы, приводит к так называемому «семейному» наследственному синдрому Дауна.

Филадельфийская хромосома

Первой описанной структурной геномной перестройкой в соматических клетках, которая вызывает онкологическое заболевание, является так называемая филадельфийская хромосома, которая согласно Международной цитогенетической номенклатуре человека имеет собственное обозначение — Ph. Эта хромосома была названа в честь города в США, где работали её первооткрыватели П. Новелл и Д. Хангерфорд, сообщившие в 1960 г. о необычной маленькой хромосоме в лейкоцитах двух больных хроническим миелолейкозом. Сейчас известно, что филадельфийская хромосома возникает вследствие реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22, и эта мутация

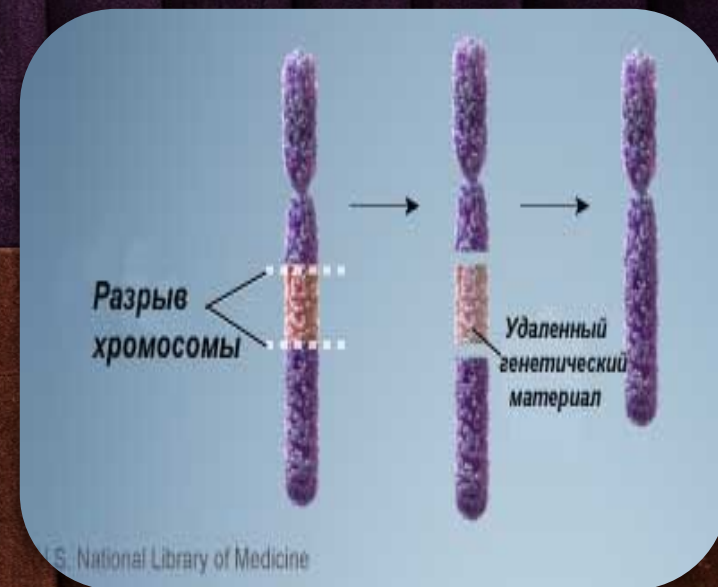


Делеция

Делеции (от лат. deletio — уничтожение) — хромосомные перестройки, при которых происходит потеря участка хромосомы. Делеция может быть следствием разрыва хромосомы или результатом неравного кроссинговера.

В зависимости от локализации утерянного участка хромосомы делеции классифицируют на:

- Интерстициальные — отсутствует внутренний участок, не затрагивающий теломеры;
- Концевые — отсутствует теломерный район и прилежащий к нему участок.



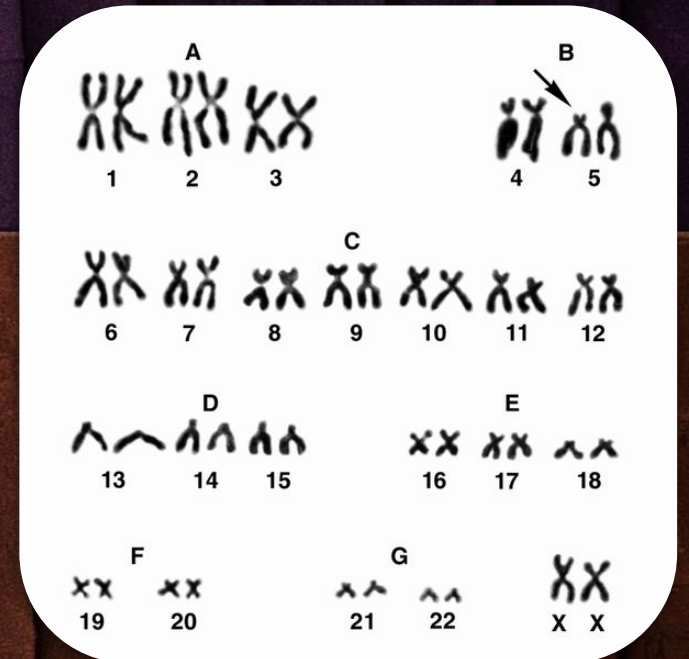
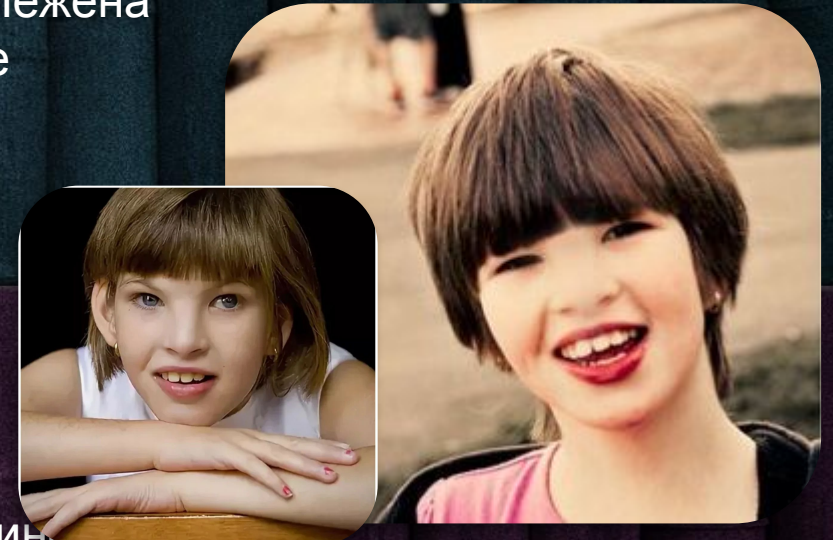
Синдром кошачьего крика

Синдром кошачьего крика (также болезнь кошачьего крика, синдром Лежёна — по имени описавшего его в 1963 году французского учёного) — редкое генетическое расстройство, вызываемое отсутствием фрагмента 5-й хромосомы.

При этом синдроме наблюдается:

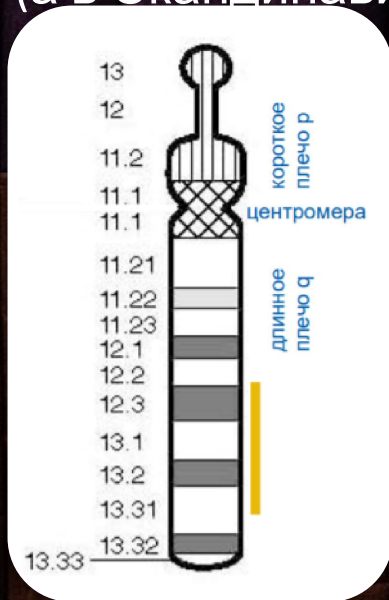
- Общее отставание в развитии,
- Низкая масса при рождении и мышечная гипотония,
- Лунообразное лицо с широко расставленными глазами,
- Характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого является изменение гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки) или недоразвитие гортани. Признак исчезает к концу первого года жизни.
- Врождённые пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, кожные складки впереди уха, гипертелоризм (увеличенное расстояние между какими-либо парными органами), эпикантус.

Клиническая картина синдрома и продолжительность жизни людей с этим синдромом довольно сильно варьируются по сочетанию врождённых пороков развития органов.



Влияние на жизнеспособность

- Делеция в гене CCR5, приводит к невосприимчивости её носителя к ВИЧ. Предполагается, что эта мутация возникла примерно две с половиной тысячи лет назад и со временем распространилась по Европе.
- Сейчас к ВИЧ устойчиво в среднем 10 % европейцев, однако в Скандинавии эта доля достигает 14-15 %. Среди финнов и русских доля устойчивых людей еще выше — 16 %, а в Сардинии — всего 4 %.
- Учёные Ливерпульского университета объясняют такую неравномерность тем, что мутация CCR5 увеличивает сопротивляемость к бубонной чуме («чёрной смерти»). Поэтому после эпидемий 1347 года (а в Скандинавии ещё и 1711 года) доля этого генотипа выросла.

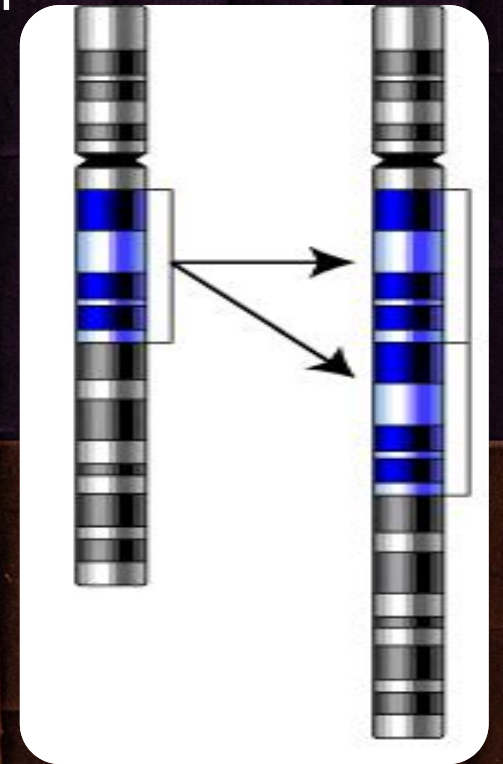


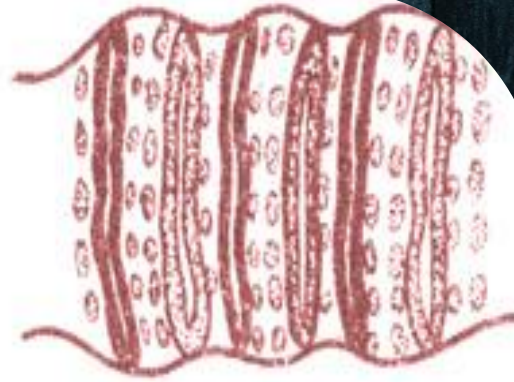
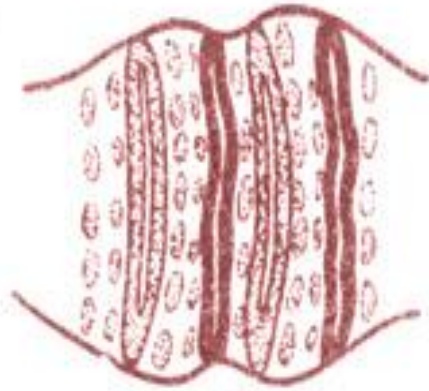
- По исследованиям учёных медицинского центра при Колумбийском университете делеция 22q11 нарушает связь между гиппокампом и префронтальной корой головного мозга и в 30 % случаев приводит к развитию шизофрении.

Дупликация

Дупликация (лат. duplicatio — удвоение) — разновидность хромосомных перестроек, при которой участок хромосомы оказывается удвоенным. Может произойти в результате неравного кроссинговера, ошибки при гомологичной рекомбинации.

- Дупликации могут происходить в пределах одной и той же хромосомы или возникать в результате переноса копии участка хромосомы на другую хромосому.
- Известны случаи многократных повторений участка хромосомы, называемых амплификацией.
- При дупликации гена вторая копия гена часто не подвергается давлению селекции — так, мутация одной из копий гена не несёт вреда организму. Следовательно, копии накапливают мутации быстрее, чем гены, существующие в одном экземпляре.





А



Б



В

Мутация гена
Bar с
образованием
«плосковидны
х глаз» у
дрозофилы.

Инверсия

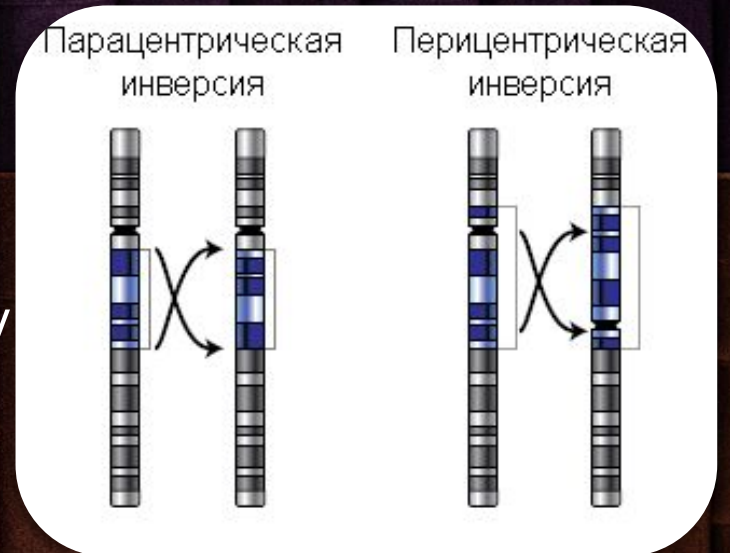
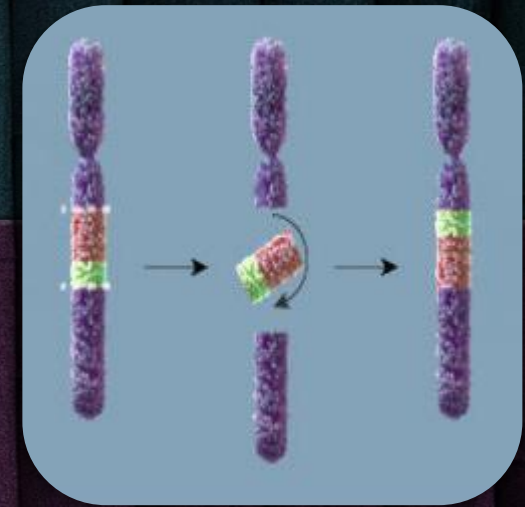
Инверсия — хромосомная перестройка, при которой происходит поворот участка хромосомы на 180° .

Инверсии, как правило, не влияют на фенотип носителя.

Патологический фенотип при инверсии может формироваться, если разрыв находится в пределах гена, или если перестройка нарушает регуляцию гена, есть вероятность рождения потомства с аномальным фенотипом.

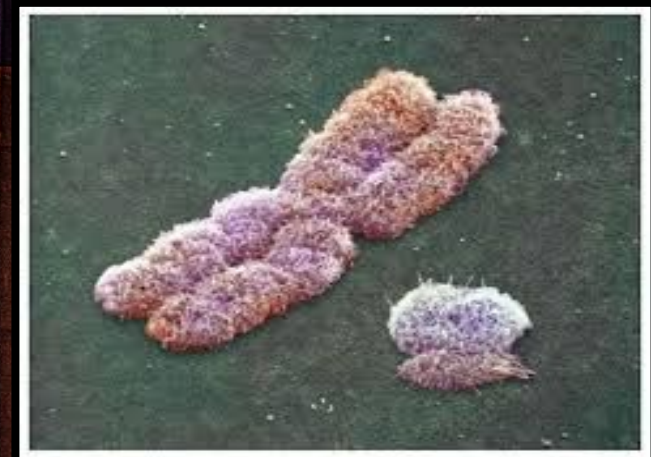
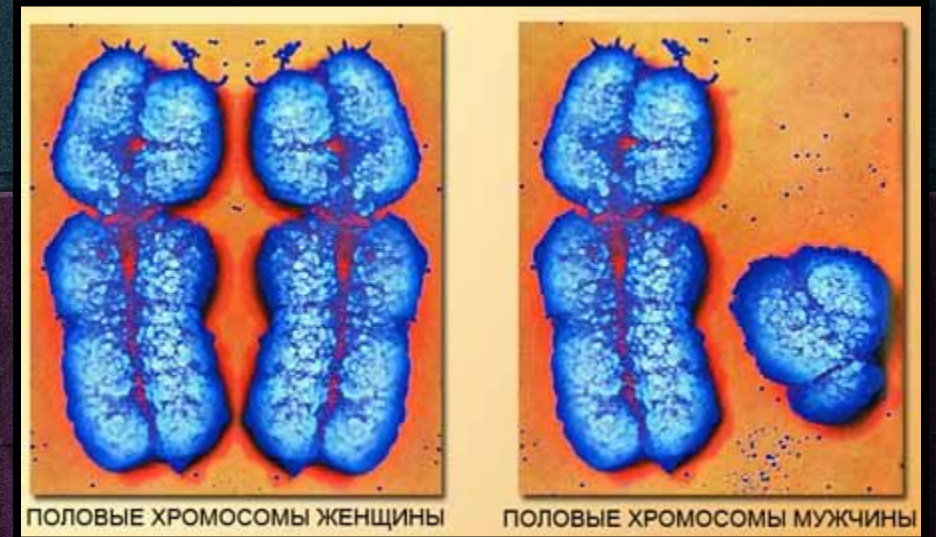
Различают:

- Парацентрические (инвертированный фрагмент лежит по одну сторону от центromеры).
- Перицентрические (центромера находится внутри инвертированного фрагмента).



Инверсия и половые хромосомы

Половые хромосомы X и Y исторически образовались из гомологичных аутосом. В процессе эволюции они практически полностью утратили способность к рекомбинации друг с другом и значительно разошлись в генном составе. Существует модель эволюции половых хромосом, которая предполагает, что первым событием в эволюции половых хромосом являлась хромосомная инверсия.



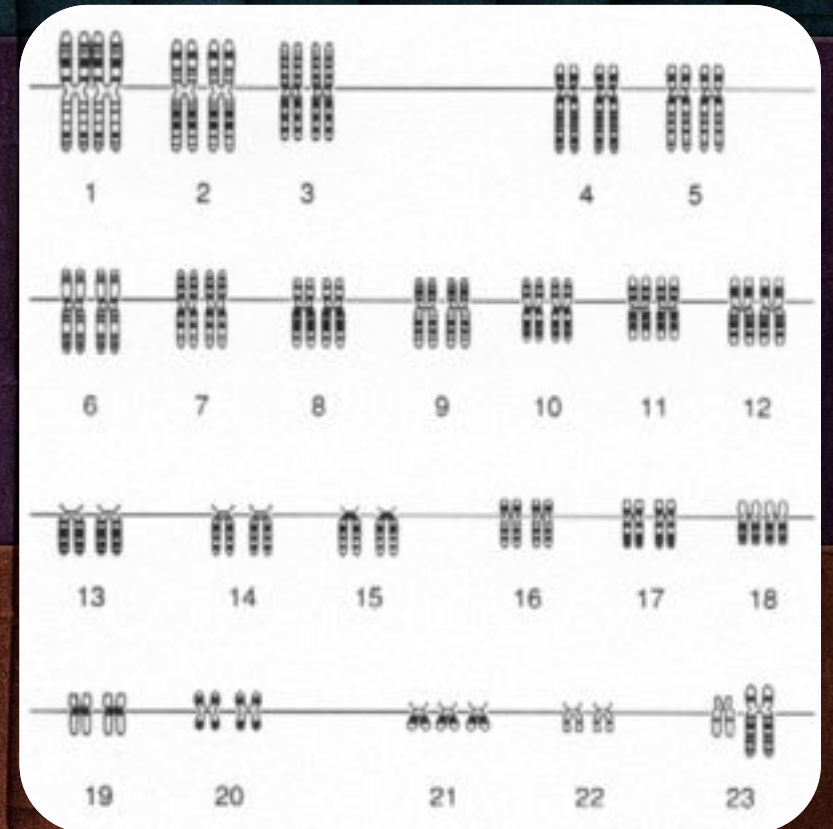
Геномные мутации

Геномные мутации - мутации, обусловленные изменением числа хромосом в кариотипе организма.

Различают следующие типы геномных мутаций:

Полиплоидия — кратное увеличение гаплоидного набора хромосом.

Анеуплоидия (гетероплоидия) — некрatное изменение числа хромосом : $2n \pm 1$, $2n \pm 2$ и т.д.



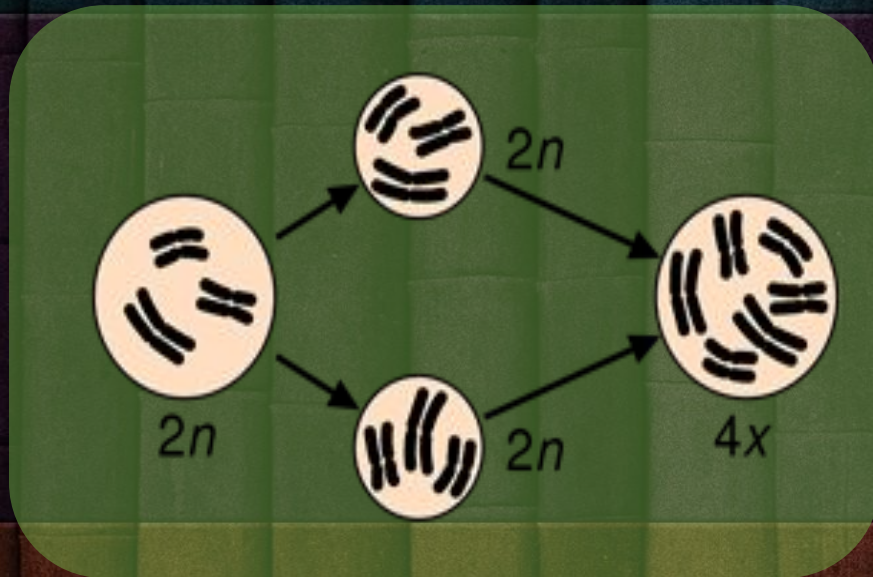
Роза большелистная с 14 хромосомами



Роза большелистная с 28 хромосомами

Полиплоидия

Возникает при нарушении расхождения хромосом при митозе или мейозе.



В результате хромосомный набор клетки становится триплоидным $3n$, тетраплоидным $4n$, гексаплоидным $6n$ и т.

д.



Колхици

н

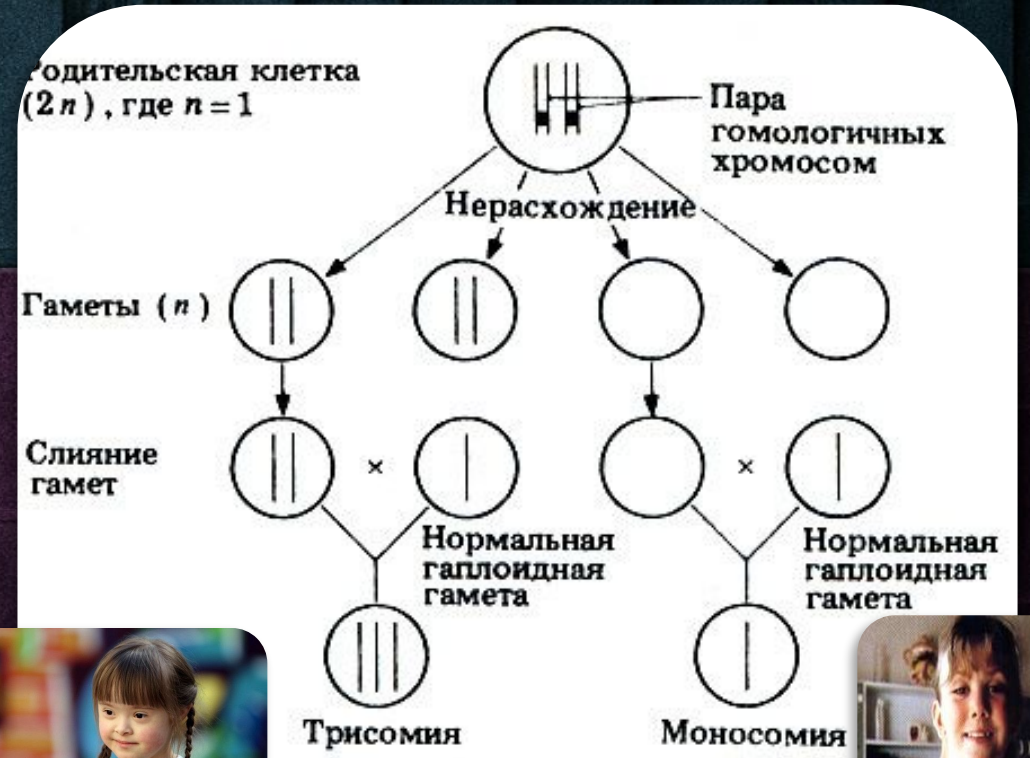
Анеуплоидия

Этот вид мутаций может быть обусловлен избытком или недостатком одной или нескольких хромосом.

Причиной анеуплоидии является нарушение расхождения гомологичных хромосом при мейозе. В одну гамету попадают обе гомологичные хромосомы, а в другую — ни одной. Слияние такой гаметы с нормальной и приводит к образованию зиготы с большим или меньшим числом хромосом по сравнению с исходным хромосомным набором.

Различают следующие формы анеуплоидии:

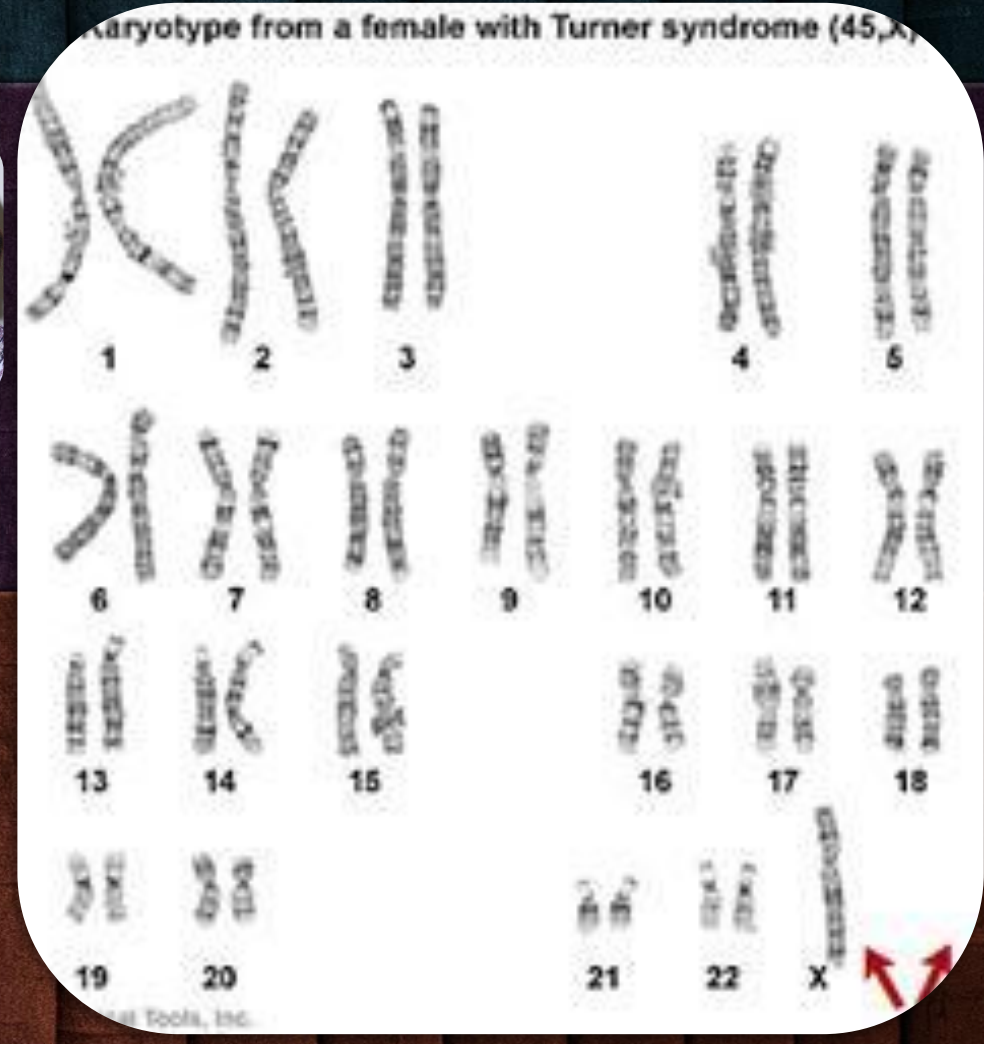
- Трисомия ($2n+1$) — три хромосомы в одной из пар (трисомия по 21-й паре хромосом у человека — синдром Дауна);
- Моносомия ($2n-1$) — недостаток одной хромосомы (моносомия по X-хромосоме — синдром Шерешевского-Тернера);
- Нуллисомия ($2n-2$) — отсутствие пары гомологичных хромосом (летальная мутация).



Синдром Шерешевского-Тернера

Моносомия по X- хромосоме (45 хромосом = 44 аутосомы + XO).

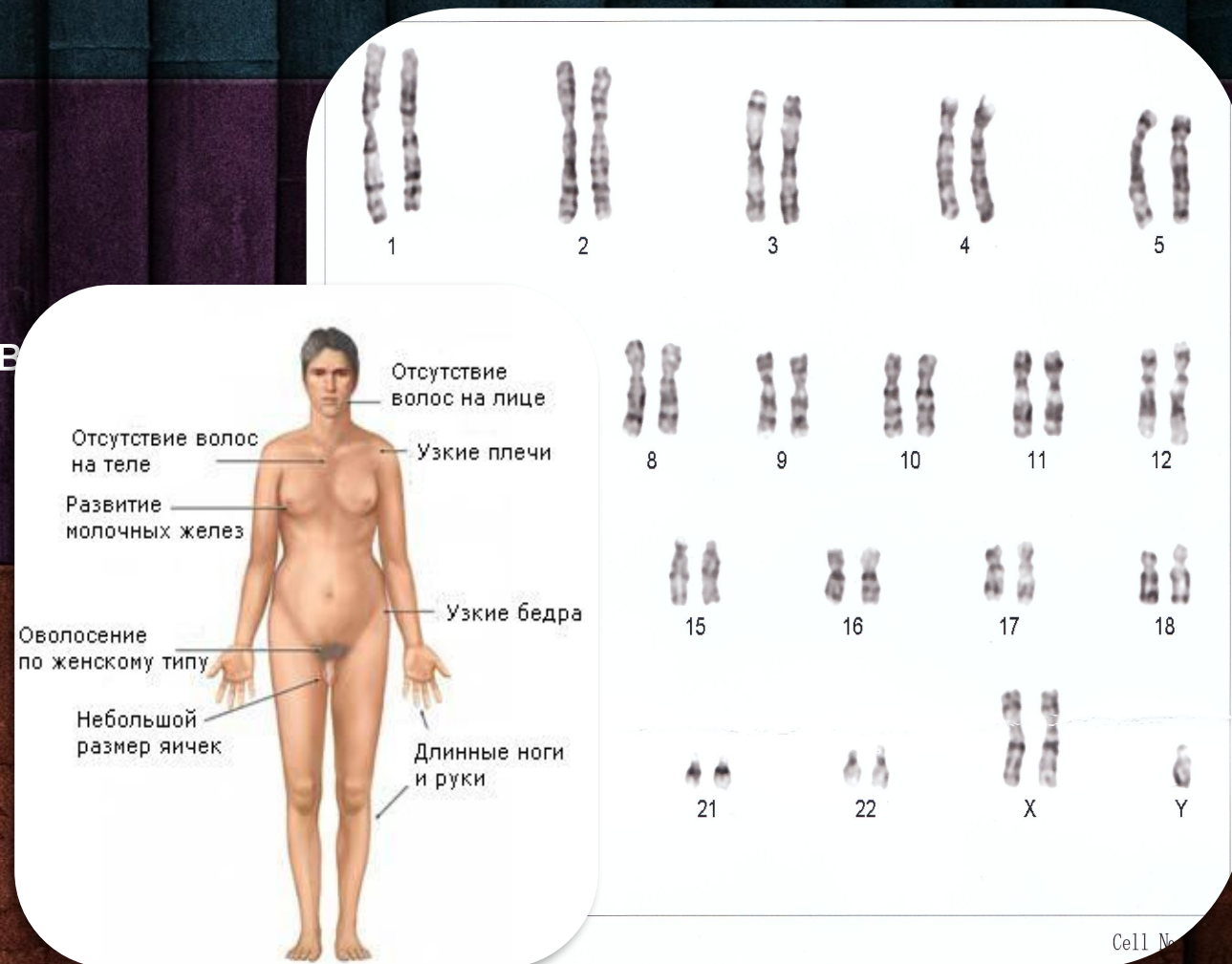
- 1) Низкорослость.
- 2) Широкая шея с крыловидными кожными складками
- 3) Гипогонадизм.
- 4) Лимфедема.
- 5) Патологии сердечно-сосудистой системы
- 6) Остеопороз.
- 7) Нарушения зрения и слуха.
- 8) Умственная отсталость.



Синдром Клайнфельтера

Трисомия, в кариотипе 47 хромосом (44+XXY)

1. Высокий рост,
2. Длинные конечности
3. Евнухоидизм
4. Нарушенный сперматогенез и бесплодие
5. Гинекомастия
6. Повышенное выделение женских гормонов
7. Склонность к ожирению
8. Разнообразные нарушения психики
9. Снижение интеллекта.



Разновидности синдрома Клайнфельтера

- Y - синдром ХУУ (47 хромосом): у мужчин с хромосомным набором ХУУ рост выше среднего, умственное развитие ниже нормы. Они отличаются агрессивным поведением, наблюдается бесплодие. Среди новорожденных мальчики с данным синдромом рождаются с частотой 1:1000.
- Полисомия по X- и Y- :очень редки - 1:25000 новорожденных мальчиков. Они отличаются снижением интеллекта, агрессивностью поведения, большей степенью и силой патологий.



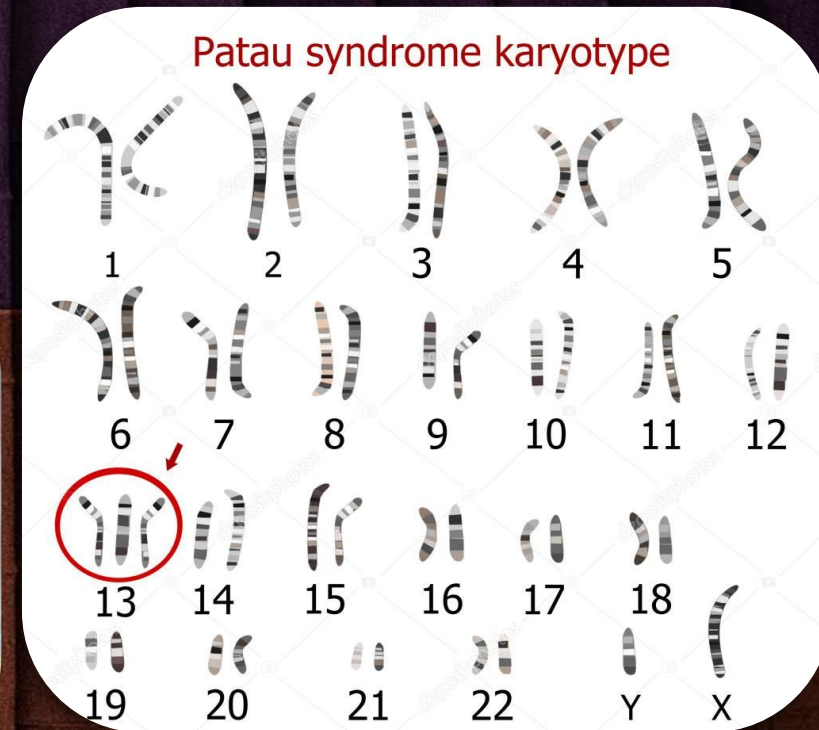
A person with typical untreated (surgery/hormones) Klinefelter 46,XY/47,XXY mosaic, diagnosed at age 19. Scar from biopsy may be visible on left nipple.

Синдром Патау

Трисомия по 13-й

паре
длинного плеча характерны:

- Пороки головного мозга, лица (микроцефалия, незаращение верхней губы и неба), внутренних органов (сердца, почек, половых органов).
- Полидактилия, деформация пальцев и ногтей.
- Глухота (наблюдается в 80-85% случаев).
- Ранняя смертность (в течение первого года погибает 90%).
- Колобома – микрофтальм.
- Умственная отсталость.
- Задержка роста.
- Низко расположенные и деформированные уши.
- Глухота.



Синдром Эдвардса

Трисомия по 18-й паре. В

Встречаются с частотой 1:7000 среди живых младенцев. 90% детей умирают на первом году жизни.

Характерно:

- пренатальное недоразвитие (маленькая плацента).
- пороки костной системы (долихоцефалия с выступающим затылком, короткая грудина, высокие надбровные дуги, открытые швы черепа и широкие роднички при рождении)
- пороки сердца
- отклонения в дерматоглифическом рисунке, обезьянья складка.
- задержка роста, умственная отсталость
- мышечный гипертонус, выступающие пятки, низко расположенные и деформированные уши, выступающие наружные гениталии,

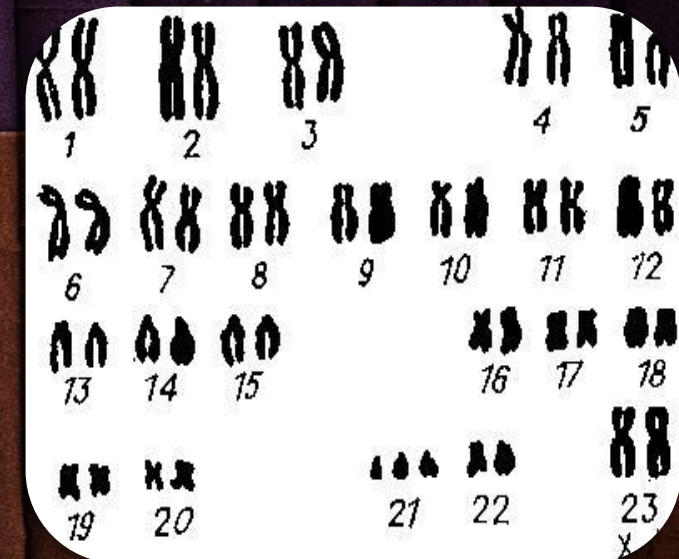


Синдром Дауна

Трисомия по 21-й паре хромосом.

Мальчики и девочки заболевают одинаково часто. Частота рождения детей с синдромом Дауна - 1:700-800 новорожденных. В большинстве случаев при трисомии в кариотипе 47 хромосом.

- Низкий рост, слабоумие.
- Небольшая голова со скошенным затылком, косые глазные щели, эпикантус, короткий нос с широкой переносицей, маленькие деформированные уши, полуоткрытый рот с высунутым языком и выступающей нижней челюстью.
- Особенности дерматоглифики связаны с глубокой поперечной бороздой (обезьянья складка) и единственной сгибательной складкой на мизинцах.
- Походка с неловкими движениями, косноязычие.
- Пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, почек, иммунной системы.



- Известно, что чем старше мать, тем больше риск рождения ребенка с синдромом Дауна. У матерей старше 40-44 лет риск появления такого ребенка в 16 раз выше, чем у матерей в возрасте 20-24 года,



- Благодаря улучшению условий жизни и медицинской помощи, больные с синдромом Дауна доживают до 30 лет и более. Некоторые больные могут заниматься посильной трудовой деятельностью.

Спасибо за внимание 😊

