# Лекція 2

**Особливості еволюційної зміни генетичного матеріалу**

Мутації – це структурні зміни генетичного потенціалу, що призводять до порушень біохімічного гомеостазу і в кінцевому результаті – до появи нових властивостей у клітині чи організмі. Мутації – це зміни в генах і хромосомах, унаслідок яких організм набуває нових якостей.

Термін "мутація" вперше був запропонований Г. де Фрізом в його класичній праці "Мутаційна теорія". Організми, які виникають унаслідок мутацій, називають мутантами. Гени, що властиві вихідним формам організмів, вважають дикими типами, а ті, що виникли при мутаціях – мутантними. Агенти, які викликають мутації – це мутагенні фактори, або мутагени.

Процес виникнення мутацій спонтанно або індуковано називають мутагенезом. Мутанти мають велику селекційну цінність, так як у них виникають нові, раніше не відомі корисні ознаки. Мутації, які виникли без втручання людини, називають природними. Прямі природні мутації відіграли велику роль у створені цінних сучасних сортів і гібридів рослин.

В основі класифікацій, що використовуються у селекційно-генетичній роботі лежать різні принципи. М.М. Макрушина із співавторами, залежно від причин, що викликають мутації, розподілили їх на спонтанні та індуковані, з подальшим розподілом на інші типи. М.В. Тоцький (2002) розподілив мутації на такі типи.

1. Залежно від способу виникнення:

а) спонтанні, що постійно виникають у природі без очевидних причин з певною частотою;

б) індуковані мутації, що виникають у відповідь на дію різноманітних факторів середовища.

2. За виявом у гетерозиготи:

а) домінантні мутації (виявляються в М1);

б) рецесивні мутації (виявляються в М2).

3. За відношенням до норм або так званого дикого типу:

а) прямі мутації, за яких гени дикого типу перетворюються в алельні форми;

б) супресорні і зворотні мутації, за яких відновлюється дикий фенотип. Повернення мутанта до дикого фенотипу (тобто реверсія) найчастіше є результатом супресії, тобто іншої мутації. Зворотні мутації, за яких ушкоджений ген повністю відновлює свою будову і перетворюється у вихідний ген дикого типу, бувають рідко.

4. За локалізацією в еукаріотній клітині:

а) ядерні, якщо мутації відбуваються в ДНК ядра;

б) цитоплазматичні, якщо мутації відбуваються в ДНК цитоплазми.

5. В залежності від типу клітин, в яких виникають мутації:

а) генеративні, виникають у статевих клітинах;

б) соматичні, виникають у соматичних клітинах і розповсюджуються за їх мітотичного поділу.

6. За фенотиповим виявом:

а) морфологічні мутації, що проявляються за тими чи іншими змінами будови клітин та організмів;

б) фізіологічні, супроводжуються порушенням фізіологічних функцій, що відображуються на особливостях росту та розвитку мутантів;

в) біохімічні мутації для яких встановлена суть основних порушень обміну речовин, у першу чергу на рівні білкових молекул.

7. За впливом на адаптивну здатність клітин та організмів:

а) корисні мутації, за фенотиповим проявом імітують адаптивні модифікації і тому сприяють збереженню виду за даних умов;

б) нейтральні мутації, не впливають на життєздатність клітин та організмів (наприклад, поява антоціану на різних органах);

в) сублетальні мутації, знижують життєздатність генотипів на 10-50%;

г) напівлетальні мутації, знижують життєвість генотипів на 50-90%;

д) летальні, призводять до загибелі 100% генотипів, що мають таку мутацію;

є) умовно-летальні мутації, проявляються тільки за певних умов.

8. Залежно від змін генотипу:

а) генні або точкові мутації, зміни структури ДНК у межах гена;

б) хромосомні мутації або хромосомні перебудови, порушення структури хромосом;

в) геномні мутації, випадкові зміни кількості окремих хромосом або хромосомних наборів.

Генні мутації – зміни хімічної структури гена (ДНК). Якщо зміни торкаються лише окремого нуклеотида в ДНК, то такі мутації називаються точковими. Генні мутації виявляються за появою в потомстві зміненої ознаки, яку контролює мутантний ген. Ці мутації утворюються найбільш часто. Вони обумовлюють появу нових алелей, збільшують генофонд популяцій і мають значення для еволюції.

Генні мутації виникають частіше, ніж хромосомні і геномні, але менш значно змінюють структуру ДНК, в основному стосуються лише хімічної структури окремо взятого гена. Являють собою заміну, видалення або вставку нуклеотиду, іноді декількох. Також до генних мутацій відносяться транслокації (перенесення), дуплікації (повторення), інверсії (переворот на 180 °) ділянок гена, але не хромосоми.

Генні мутації відбуваються при реплікації ДНК, кросинговері, можливі в інші періоди клітинного циклу. Механізми репарації не завжди усувають мутації і пошкодження ДНК. Крім того самі можуть служити джерелом генних мутацій. Наприклад, при об'єднанні частин розірваної хромосоми часто втрачається кілька нуклеотидних пар.

Якщо системи репарації перестають нормально функціонувати, то відбувається швидке накопичення мутацій. Якщо мутації виникають в генах, що кодують ферменти репарації, то може порушиться робота одного або декількох його механізмів, в результаті чого кількість мутацій сильно зросте. Однак іноді буває зворотний ефект, коли мутація генів ферментів репарації призводить до зниження частоти мутацій інших генів.

Крім первинних мутацій в клітинах можуть відбуватися і зворотні, відновлюють вихідний ген.

Більшість генних змін, як і мутацій двох інших видів, шкідливі. Поява мутацій, що обумовлюють корисні ознаки для певних умов середовища, відбувається рідко. Однак саме вони роблять можливим процес еволюції.

Генні мутації зачіпають не генотип, а окремі ділянки гена, що, в свою чергу, зумовлює появу нового варіанту ознаки, тобто алелі, а не нової ознаки як такої. Мутон - це елементарна одиниця мутаційного процесу, здатна призводити до появи нового варіанту ознаки. Найчастіше, для цього достатньо змінити одну пару нуклеотидів. З цієї точки зору мутон відповідає одній парі комплементарних нуклеотидів. З іншого боку, не всі генні мутації є мутоном з точки зору наслідків. Якщо зміна нуклеотидної послідовності не тягне за собою зміни ознаки, то з функціональної точки зору мутації не відбулося.

Одній парі нуклеотидів відповідає і рекон - елементарна одиниця рекомбінації. При кросинговері в разі порушення рекомбінації відбувається нерівний обмін ділянками між кон'югуючими хромосомами. В результаті відбувається вставка і випадання нуклеотидних пар, що тягне зрушення рамки зчитування, в подальшому порушення синтезу пептиду з необхідними властивостями. Таким чином для спотворення генетичної інформації досить однієї зайвої або втраченої пари нуклеотидів.

Частота спонтанних генних мутацій знаходиться в межах від 10-12 до 10-9 на кожен нуклеотид ДНК на кожний розподіл клітини. Для проведення досліджень вчені піддають клітки впливу хімічних, фізичних і біологічних мутагенів. Викликані таким чином мутації, називаються індукованими, їх частота вище.

Якщо відбувається зміна тільки одного нуклеотиду в ДНК, то така мутація називається точковою. У разі мутацій за типом заміни азотистих основ одна комплементарная нуклеотидная пара молекули ДНК замінюється в ряду циклів реплікації на іншу. Частота подібних подій становить близько 20% від загальної маси всіх генних мутацій.

Прикладом подібного є дезамінування цитозину, в результаті чого утворюється урацил.



У ДНК утворюється нуклеотидная пара Г-У, замість Г-Ц. Якщо роботу не репарирувати ферментом ДНК-гліколазою, то при реплікації відбудеться наступне. Ланцюги розійдуться, навпроти гуаніну буде встановлено цитозин, а навпроти урацила - аденін. Таким чином, одна з дочірніх молекул ДНК буде містити аномальну пару У-А. При її подальшої реплікації в одній з молекул навпаки аденина буде встановлено тимін, тобто в гені відбудеться заміна пари Г-Ц на А-Т.

Іншим прикладом є дезамінування метилованого цитозину, в результаті якого утворюється тимін. Надалі може виникнути ген з парою Т-А замість Ц-Г.



Можуть бути і зворотні заміни: пара А-Т при певних хімічних реакціях може замінюватися на Ц-Г. Наприклад, в процесі реплікації до аденіну може приєднатися бромурацил, який при наступній реплікації приєднує до себе гуанін. У наступному циклі гуанін зв'яжеться з цитозином. Таким чином в гені пара А-Т заміниться на Ц-Г.

Заміна одного піримидина на інший піримидин або одного пурину на інший пурин називається транзіциї. Піримідинами є цитозин, тимін, урацил. Пурини - аденін і гуанін. Заміна пурину на піримідин або піримідину на пурин називається трансверсії.

Точкова мутація може не привести ні до яких наслідків через вирожденність генетичного коду, коли кілька кодонів-триплетів кодують одну і ту ж амінокислоту, тобто в результаті заміни одного нуклеотиду може утворитися інший кодон, але кодує ту ж амінокислоту, що і старий. Така заміна нуклеотидів називається синонімічною. Їх частота близько 25% від всіх замін нуклеотидів. Якщо ж сенс кодону змінюється, він починає кодувати іншу амінокислоту, то заміна називається місенс-мутацією. Їх частота близько 70%. У разі місенс-мутації при трансляції в пептид буде включена не та амінокислота, в результаті чого його властивості зміняться. Від ступеня зміни властивостей білка залежить ступінь зміни більш складних ознак організму. Наприклад, при серповидно-клітинної анемії в білку замінена лише одна амінокислота - глутамин на валін. Якщо ж глутамин замінюється на лізин, то властивості білка змінюються не сильно.

Точкова мутація може бути такою, що на місці кодуючого амінокислоту кодону виникає стоп-кодон (УАГ, УАА, УГА), що перериває (термінує) трансляцію. Це нонсенс-мутації. Іноді бувають і зворотні заміни, коли на місці стоп-кодону виникає смисловий. При будь-якій подібній генної мутації функціональний білок вже не може бути синтезований.

**Зрушення рамки зчитування**

До генним відносяться мутації обумовлені зсувом рамки зчитування, коли відбувається зміна кількості нуклеотидних пар в складі гена. Це може бути як випадання, так і вставка однієї або декількох нуклеотидних пар в ДНК. Генних мутацій за типом зсуву рамки зчитування найбільше. Найбільш часто вони виникають в повторюваних нуклеотидних послідовностях.

Вставка або випадання нуклеотидних пар може статися в наслідок впливу певних хімічних речовин, які деформують подвійну спіраль ДНК. Рентгенівське опромінення може призводити до випадання, тобто делеції, ділянки з великою кількістю пар нуклеотидів. Вставки нерідкі при включенні в нуклеотидну послідовність так званих рухомих генетичних елементів, які можуть змінювати своє положення.

До генних мутацій призводить нерівний кросинговер. Найчастіше він відбувається в тих ділянках хромосом, де локалізуються кілька копій одного і того ж гена. При цьому кросинговер відбувається так, що в одній хромосомі виникає делеція ділянки. Ця ділянка переноситься на гомологічну хромосому, в якій виникає дуплікація ділянки гена.

Якщо відбувається делеція або вставка числа нуклеотидів не кратна трьом, то рамка зчитування зсувається, і трансляція генетичного коду часто втрачає свій сенс. Крім того, може виникнути нонсенс-триплет.

Якщо кількість вставлених або випали нуклеотидів кратно трьом, то, можна сказати, зрушення рамки зчитування не відбувається. Однак при трансляції таких генів в пептидному ланцюг будуть включені зайві або втрачені значущі амінокислоти.



**Інверсія в межах гена**

Якщо інверсія ділянки ДНК відбувається всередині одного гена, то таку мутацію відносять до генних. Інверсії більших ділянок відносяться до хромосомних мутацій. Інверсія відбувається внаслідок повороту ділянки ДНК на 180 °. Часто це відбувається при утворенні петлі в молекулі ДНК. При реплікації в петлі реплікація йде в зворотному напрямку. Далі цей шматок зшивається з іншою ниткою ДНК, але виявляється перевернутим навпаки.

Якщо інверсія трапляється в смисловому гені, то при синтезі пептиду частина його амінокислот матиме зворотну послідовність, що позначиться на властивостях білка.



Генна мутація може призвести до того, що в певному локусі виявиться кілька алелей. Це збільшує як гетерозиготність даної популяції, так і її генофонд, і веде до посилення внутрішньопопуляційної мінливості.

Перетасування генів як результат кросинговеру, незалежного розподілу, випадкового запліднення і мутацій може підвищити безперервну мінливість, але її еволюційна роль часто виявляється тимчасовою, так як виникають при цьому зміни можуть швидко згладжуватись внаслідок «узагальнення». Деякі генні мутації них збільшують дискретну мінливість, і це може надати на популяцію більший вплив. Більшість генних мутацій рецесивні по відношенню до «нормального» аллелю, який, успішно витримавши відбір впродовж багатьох поколінь, досяг генетичної рівноваги з рештою генотипу. Будучи рецесивними, мутантні алелі можуть залишатися в популяції протягом багатьох поколінь, поки їм не вдасться зустрітися, тобто виявитися в гомозиготному стані і проявитися у фенотипі. Час від часу можуть виникати і домінантні мутантні обплелі, які негайно дають фенотипічний ефект.

Значення генних мутацій полягає в тому, що вони складають більшість мутацій, з якими пов'язана еволюція органічного світу і селекція. Також генні мутації є причиною такої групи спадкових хвороб, як генні. Генні хвороби обумовлені дією мутантного гена, і їх патогенез пов'язаний з продуктами одного гена (відсутність білка, ферменту або порушення будови). Прикладом генних хвороб є гемофілія, дальтонізм, альбінізм, фенілкетонурія, галактоземія, серпоподібно клітинна анемія та ін.

Точкові, чи генні, мутації — це мутації лише на рівні первинного ланцюга ДНК, які призводять до порушення амінокислотної послідовності в білках. Це, як правило, має негативні наслідки для організму. Адже амінокислотна послідовність у кожному білку суворо специфічна і заміна навіть однієї з них може призвести до порушення його просторової структури та, відповідно, функцій.



Найпоширеніший випадок точкової мутації – заміщення нуклеотидної пари АТ на ГЦ чи навпаки. Якщо ці зміни відбуваються в межах структурних генів, то в результаті замість триплету АГА, наприклад, може з'явитися триплет АГЦ і поліпептидного ланцюга замість негативно зарядженої амінокислоти аргініну виявиться незаряджена амінокислота серин. Це може призвести до зміни заряду білка, порушення його конформації, а якщо це фермент, - зниження швидкості хімічної реакції, яку він каталізує. Внаслідок цього можуть початися збої в метаболізмі цілого організму.

Заміни можуть бути нейтральними, наприклад, заміни амінокислот з однаковими властивостями. Понад те, в повному обсязі мутації внаслідок виродженості генетичного коду призводять до замін амінокислот. Наприклад, перетворення кодону АГА в АГГ не призведе до заміщення амінокислоти в поліпептидному ланцюзі, так як і той і інший триплет кодують амінокислоту аргінін.

До вкрай негативних наслідків ведуть мутації стоп-кодону або мутації випадання або вставки одного з нуклеотидів. У результаті змінюється частина чи вся послідовність триплетів. Це призводить до серйозних порушень амінокислотної структури білка, що майже не сумісне з нормальним функціонуванням організму.