ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ
ЛЕКЦІЯ 4

Тема: Спонтанні мутації геному людини

План:
1. Мутації, що виникають під час реплікації ДНК
2. Вплив змін в послідовності основ на експресію генів
3. Мутації, що викликані мобільними генетичними елементами
4. Мутації внаслідок помилок рекомбінації
5. Хромосомні мутації

1. Мутації, що виникають під час реплікації ДНК

Нормальна реплікація – це дуже складний процес. Геном людини це майже 6 мільярдів нуклеотидів, які входять до складу 46 хромосом і оточені білковими комплексами. Для реплікації ДНК потрібна участь багатьох білків, і така велика купа складових призводить до окремих помилок при копіюванні послідовностей. Частина таких помилок не усувається системами контролю та репарації, і, може стати причиною виникнення мутацій.

Основним етапом під час реплікації ДНК є утворення нових ланцюгів ДНК компліментарним вихідним ланцюгам. Приєднання нуклеотидів здійснюється ферментом ДНК-полімераза. Він використовує наявні ланцюги ДНК у якості матриці та утворює пари нуклеотидів А-Т та Г-Ц. У еукаріот ДНК-полімераза може додавати не більш 100 нуклеотидів за секунду. Якщо вони стартують з одного боку хромосоми, яка містить 100 млн п.н., то її реплікація має тривати 1 мільйон секунд (приблизно 11 діб). Зазвичай, тривалість S фази клітинного поділу, де відбувається повна реплікація геному, займає від 6 до 8 годин. Це так, бо кожна хромосома містить тисячі точок початку реплікації, тобто сайтів початку синтезу ДНК. Багато цих сайтів активуються одночасно, проте не всі. Існує певний порядок, за яким синтезуються різні ділянки ДНК. Загальною тенденцією є те, що гетерохроматинові ділянки реплікуються пізніше за інші.

Не зважаючи на високу точність процесу реплікації під час його здійснення час від часу виникають помилки. Помилки, які виникають під час реплікації можна поділити на два основних типи:

1. Неправильне включення нуклеотиду
2. Прослизання по ланцюгу

Більшість помилок включення нуклеотидів негайно ідентифікуються як помилки та виправляються одним з існуючих механізмів. Насамперед, головні ДНК-полімерази мають редагувальну (коректуючу) дію: якщо основа останнього нуклеотиду яка додається до ланцюжка утворює неправильну пару з основою матричного ланцюжка, то ДНК-полімераза має 3’-5’-екзонуклеазну активність та видаляє такий нуклеотид.

Існують і інші системи репарації помилково створених пар основ. Вони здатні виправити помилки, які не були виправлені редакторською активністю полімерази. Проте, якщо така помилка включення не буде виправлена до моменту значної довжини утвореного ланцюга, то вона може залишитись та стати мутацією. Якщо ця помилка залишиться до наступного раунду реплікації, то половина утворених ланцюгів ДНК наступного раунду подвоєння будуть містити цю мутацію.

Однак, зміни можуть виникнути й завдяки повільним поступовим змінам деяких основ. Найбільш розповсюджена зміна однієї основи на іншу є дезамінування цитозину, який в результаті цього перетворюється на урацил. В наступному раунді реплікації урацил може утворити пару з аденіном, і, таким чином пара Г-Ц перетвориться на пару А-У. Проте існує фермент, який розпізнає урацил та видаляє його з ДНК, інший фермент потім видаляє дезоксірибомонофосфат і виникає розрив одного ланцюжка, який виправляє одна з систем репарації. Але залишки цитозину часто бувають метильованими та присутні в ДНК у вигляді 5-метилцитозину. В цьому випадку його дезамінування призводить до утворення не урацилу, а тиміну. І при наступній реплікації полімераза не розуміє, що цей тимін не на своєму місці і добудує в дочірній ланцюг навпроти нього аденін. Тож, ми отримуємо заміну пари 5-метил-Ц-Г на пару Т-А.

Прослизання реплікації вважається одним з основних механізмів виникнення мутацій, особливо на відрізках з тандемно повторюваними послідовностями. Щоб уявити собі як це відбувається ми повинні усвідомити, що молекули які репресуються не є пасивними – вони постійно переплітаються, скручуються та відштовхуються від інших макромолекул. В результаті може відбутися часткове відділення від матричного ланцюгу кількох останніх долучених нуклеотидів, і, коли такий шматочок знову утворює пари з основами матричного ланцюга, він може трохи зсунутись щодо відношення вихідної ділянки. Це доволі часто виникає при реплікації коротких тандемних повторів.

Мінісателітні повтори виявляють надзвичайно високу частоту мутування. У людини на деяких ділянках кількість повторів змінюється зі швидкістю біля 1% на генерацію. Більш розповсюдженим є випадок збільшення кількості повторів, ніж їх зменшення, проте обидва варіанти виникають доволі часто.

В геномі людини міститься тисячі коротких тандемних повторів і, саме це, пояснює високий поліморфізм таких повторів. Внаслідок цього поліморфізму кожна людина має унікальний профіль за цими повторами, що нагадує відбитки пальців, та може бути використаний для ідентифікації особи. Цей поліморфізм також використовують для вивчення шляхів міграції популяцій людей.

Одна з форм тандемних повторів може виявитись причиною певних генетичних захворювань людини. Деякі гени містять послідовності де один і той самий кодон безперервно повторюється кілька разів. В таких місцях досить легко може відбутись прослизання реплікації, що призведе до збільшення

кількості повторів. Це, в свою чергу, може призвести до утворення аномальних білків, які або втратили свої функції, або ж можуть якимось чином вплинути на функції інших білків.

Помилки під час реплікації ДНК, скоріш за все, є причиною того, що частота мутування в чоловічому організмі вища, ніж у жінок. Дослідження проведені на мишах виявили, що частота мутацій в чоловічих гаметах у 5-6 разів вища, ніж в жіночих. Пояснюється це досить просто. Зрілі ооцити до утворення зиготи проходять приблизно 24 клітинні поділи, а сперматозоїд 25-річного чоловіка проходить біля 300 поділів. Всі ооцити формуються до народження жінки, в той час як сперматозоїди виробляються безперервно протягом життя чоловіка. Чим старший батько, тим вища вірогідність накопичення помилок під час реплікації ДНК.

2. Вплив змін в послідовності основ на експресію генів

Найчастішим класом помилок реплікації є заміна однієї пари нуклеотидів (пара основ). Якщо така зміна відбувається в кодуючій послідовності вона може призвести (або не призвести) до зміни послідовності амінокислот у білку. Оскільки генетичний код є вирожденим (більшість амінокислот кодується кількома триплетами) заміна одного нуклеотиду не завжди призводить до зміни амінокислот у білку. Найменший вплив відіграє зміни у третьому нуклеотиді кодону. Такі зміни мають назву синонісічні мутації. Зміни основ, що призводять до заміни амінокислоти мають назву несінонімічних або місенс-мутацій.

Зміна навіть однієї амінокислоти у білку може вплинути на його функцію. Особливо, якщо зміна торкається каталітичного сайту ферменту або змінює його конфігурацію. Варіант гена, який в результаті мутації стає недієвим має назву нульової або мовчазної алелі. Протилежним варіантом впливу мутації можу бути звичайна, або, навіть, підвищена активність.

Нонсенс мутації виникають коли заміна основи призводить до зміни кодуючого триплету на один з трьох (для ядрової ДНК) стоп-кодонів, які зупиняють синтез білку. Такі мутації можуть виникати різними шляхами. Наприклад, триплет УАА може виникнути з 9 інших: ЦАА, ГАА, ААА, УГА, УЦА, УУА, УАГ, УАС, УАУ. З цих комбінацій дві є також стоп-кодонами, а 7 кодують амінокислоти (6 різних амінокислот).

Коли мутація перетворює стоп-кодон в кодуючий кодон, така мутація має назву анти-термінальної. У більшості молекул мРНК за напрямом трансляції після нормального стоп-кодону розташовуються не транслюємі послідовності довжиною від кількох до сотень нуклеотидів. А отже синтез білку може бути продовжено до кінця мРНК або до наступного стоп-кодону, і це викличе появу мутантної форми білку, яка буде мати змінену активність, або взагалі втратить свою фукцію.

Поодинокі заміни нуклеотидів можут чіпати також процесінг РНК. Найбільш суттєві порушення виникають коли зміни торкаються пари нуклеотидів на кінцях інтрону: ГТ на 5’-кінці та АГ на 3’-кінці. В результаті

інтрон додається до зрілої мРНК і такі мутації на сайтах сплайсінга зазвичай виявляються як нульові алелі. Це відбувається тому, що більшість інтронів містить один чи більше кодонів, які можуть перетворитись на стоп-кодони і вони розкидані по некодуючих ділянках ДНК випадковим чином.

Помилки в реплікації можуть викликати також вставки (інсерції) або видалення (делеція) однієї чи більше пар нуклеотидів. Якщо такі зміни відбуваються в кодуючій послідовності, вони здатні викликатимутація типу зсуву рамки зчитування, якщо кількість видалених чи доданих нуклеотидів не кратна трьом. Більшість мутацій зсуву рамки зчитування виявляються як нульові алелі.

Якщо кількість доданих чи втрачених нуклеотидів кратна трьом, то це не призводить до зсуву рамки зчитування, проте амінокислотна послідовність білку змінюється.

3. Мутації, що викликані мобільними генетичними елементами

Приблизно 40% геному людини – це дисперговані повторювані послідовності. Більшість з них або є мобільними елементами, або подібні до них. З них приблизно 15% - це ретротранспозони. Переважна більшість яких представлена лише фрагментами вихідної послідовності, але кілька тисяч є повноцінними, і, як припускають біля 50 з них є активними. Ці активні одиниці L1 кодують кілька ферментів, які здійснюють зворотню транскрипцію L1-РНК, одноланцюгові розриви ДНК та інтеграцію зворотньотранскрибованої ДНК (кДНК) в місцях розриву. Таким чином, ретротранспозиція є постійним процесом, який призводить до збільшення кількості мобільних послідовностей. Інтеграція не є повністю випадковою, вона може здійснюватись по багатьом сайтам як в межах генів, так і поза ними.

Існує також вірогідність включення і інших послідовностей ДНК на 3’-кінці елемента L1 в ретротрансльований матеріал, бо сигнали термінації транскрибції L1 є слабкими і часто транскрибується і інші гени що розташовуються за ділянкою L1. Це забезпечує механізм тасування генів, тобто дуплікації і інсерції ділянок генів або регуляторних послідовностей, які походять від одного гену у функціонуючі ділянки іншого. Було підраховано, що одна з 600 мутацій у людини обумовлена зворотною транскрипцією.

4. Мутації внаслідок помилок рекомбінації

Мейотична рекомбінація – це обмін генетичним матеріалом між гомологічними хроматидами, що відбувається у профазі1 мейозу. Вкожній парі синапсу є чотири хроматиди (кожна це подвійний ланцюжок ДНК) і кожна пара утримується центромерами. В цей момент будь-які дві хроматиди, що належать протилежним гомологам можуть шляхом кросинговеру обмінятися сегментами ДНК. У людини при кожному мейозі відбувається біля 50 кросинговерів., тобто приблизно по два кросинговера на хромосому.

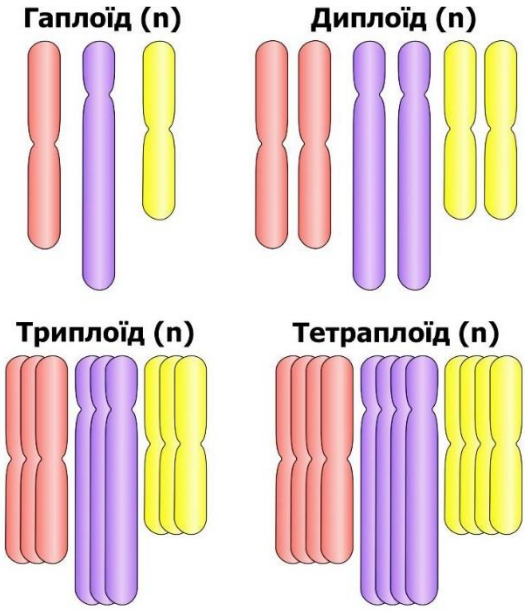
В нормі рекомбінація це виключно точний процес. Проте наявність повторів відкриває можливості помилкового поєднання в синапс, що може призвести до нерівномірного кросинговеру. У людини одним з найвідоміших прикладів є нерівний кросинговер генів для червоного та зеленого кольорового зору, які розташовані поряд на Х-хромосомі. Вони еволюціонували разом від спільного пращура і, досі, є настільки подібними, що іноді здатні паруватись неправильно. В результаті утворюються гамети позбавлені одного, чи навіть, обох генів і це призводить до виникнення множинних типів червоно-зеленої кольорової сліпоти.

Поява чи втрата ділянок ДНК може відбуватись і під час життєвого циклу соматичних клітин, де після синтезу ДНК ще до мітозу можуть відбуватись сестринські хроматидні обміни (СХО).

5. Хромосомні мутації

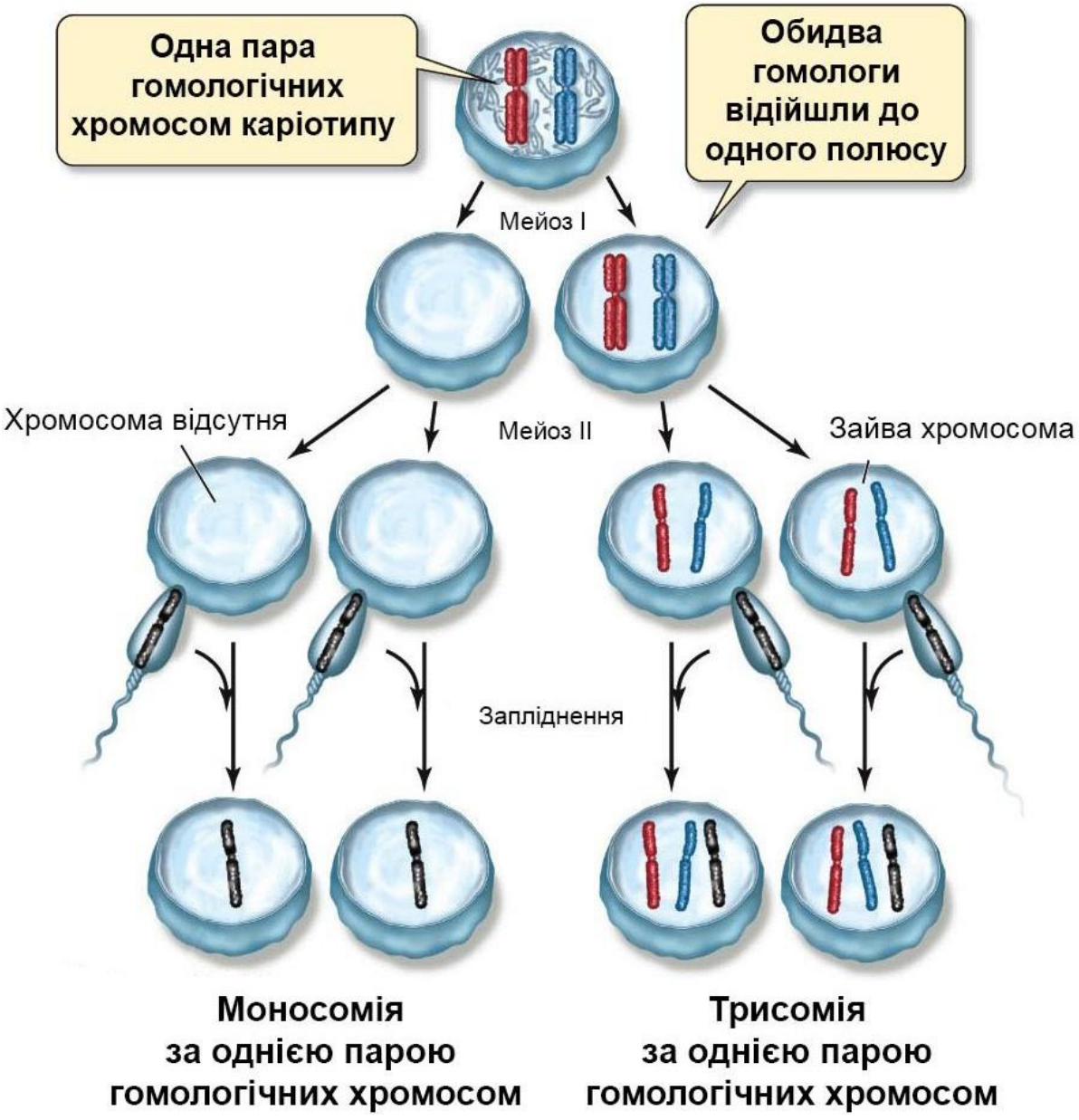
Зміни в структурі хромосом, які настільки значні, що їх можна спостерігати у світловий мікроскоп мають назву хромосомних мутацій, хромосомних перебудов або хромосомних аберацій.

Геномні мутації – це зміна нормальної кількості хросомом в каріотипі організму певного виду. Розрізняють дві великі групи геномних мутацій: *зміна плоїдності* (числа наборів хромосом, що знаходяться в ядрі клітини або в ядрах клітин багатоклітинного організму) та *анеуплоїдії* (зміни каріотипу, при яких число хромосом у клітинах стає некратним гаплоїдному набору). У свою чергу плоїдність змінюється в напрямку її зменшення або збільшення. У першому випадку йде мова про *гаплоїдії*, а у другому – про *поліплоїдії*.



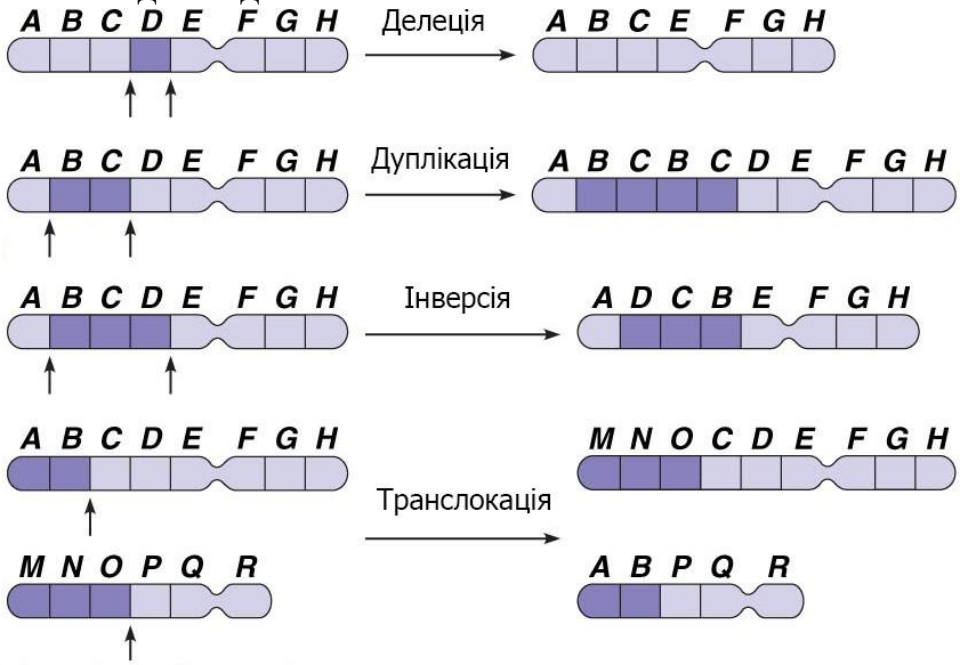
Анеуплоїдія виникає в результаті порушення сегрегації хромосом в мітозі або мейозі. Вроджена анеуплоїдія може виникнути, якщо в анафазі I мейозу гомологічні хромосоми однієї або декількох пар не розійдуться. У цьому випадку обидві хромосоми пари направляються до одного і того ж

полюсу клітини, і тоді мейоз призводить до утворення гамет, які містять на одну або кілька хромосом більше або менше, ніж у нормі. Це явище відоме під назвою *нерозходження хромосом*. Коли гамета з відсутньої або зайвою хромосомою зливається з нормальною гаплоїдною гаметою, то утворюється зигота з непарним числом хромосом: замість двох гомологів у такій зиготі їх може бути три або тільки один.



Хромосомні аберації (хромосомні мутації, хромосомні перебудови) – тип мутацій, які змінюють структуру хромосом. Класифікують хромосомні аберації на *делеції* (втрата серединної ділянки хромосоми), *дефішенсі* (втрата кінцевої ділянки хромосоми), *інсерції* (вставки фрагментів у хромосому), *інверсії* (зміна порядку генів ділянки хромосоми на зворотний), *дуплікації* (повторення ділянки хромосоми), *транслокації* (перенесення ділянки хромосоми на іншу), *фрагментації* (дроблення хромосоми), а також утворення

дицентричних і кільцевих хромосом. Відомі також *ізохромосоми*, які складаються з двох однакових плечей.



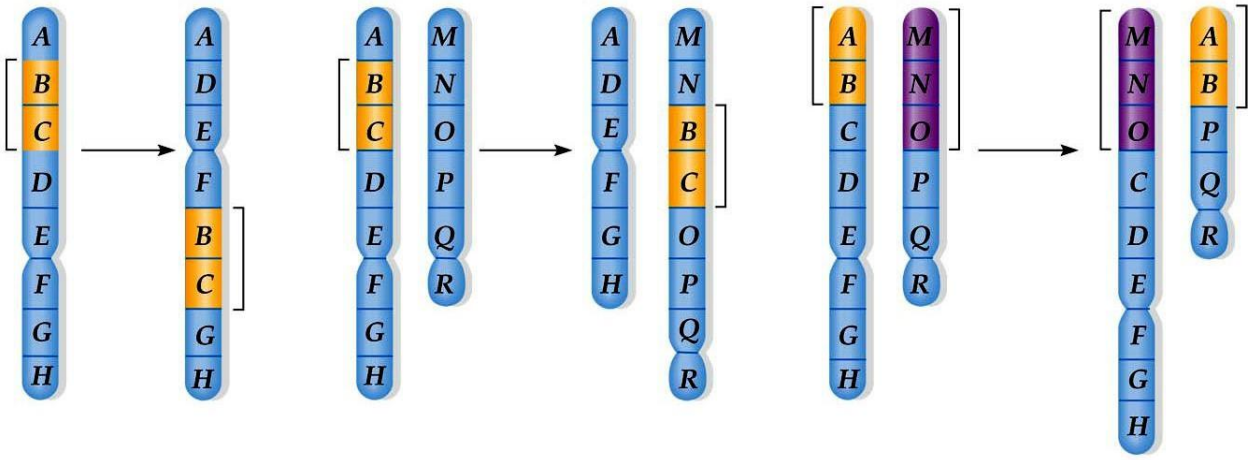
Якщо перебудова змінює структуру однієї хромосоми, то таку мутацію називають *внутрішньохромосомною* (інверсії, делеції, дефішенсі, дуплікації, кільцеві хромосоми), якщо ж двох різних, то *міжхромосомною* (дуплікації, транслокації, дицентричні хромосоми). Хромосомні перебудови підрозділяють також на збалансовані і незбалансовані. *Збалансовані перебудови* (інверсії, реципрокні транслокації) не призводять до втрати або додавання генетичного матеріалу при формуванні, тому їх носії, як правило, фенотипово нормальні. *Незбалансовані перебудови* (делеції і дуплікації) змінюють дозові співвідношення генів, і, як правило, їх носійство пов'язане з клінічними відхиленнями від норми.

Основною передумовою для виникнення хромосомних перебудов є пошкодження ДНК у вигляді двониткових розривів з подальшою помилкою репарації: неправильним відновленням розривів при репарації шляхом негомологичной рекомбінації або помилковим вибором паралогічної замість гомологичної послідовності ДНК при репарації під час гомологичної рекомбінації. Двониткові розриви ДНК виникають в клітині спонтанно або під дією різних мутагенних факторів: фізичних (іонізуюче випромінювання), хімічних (хіміотерапія, вплив вільних радикалів ендогенного походження на ДНК) або біологічних (транспозони, віруси). Двониткові розриви ДНК виникають запрограмовано під час профази I мейозу, а також при дозріванні Т- і В- лімфоцитів під час специфічної соматичної *V(D)J-рекомбінації* (механізм соматичної рекомбінації, що відбувається на ранніх етапах диференціювання лімфоцитів і призводить до формування антиген-розпізнавальних ділянок імуноглобулінів і Т-клітинного рецептора). Порушення і помилки процесу відновлення двониткових розривів ДНК призводять до появи хромосомних перебудов.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Транслокація (від лат. *trans* – через і *locus* – місце, перенесення) – тип хромосомних мутацій, при яких відбувається перенесення ділянки хромосоми на негомологічну хромосому. Окремо виділяють такі різновиди транслокацій:

- *нерециркні внутрішньо-* і *міжхромосомні транслокації*, при яких відбувається перенесення частини хромосоми в інше положення в межах даної хромосоми або на іншу хромосому відповідно);
- *рециркні транслокації*, при яких відбувається взаємний обмін ділянками між хромосомами;
- *робертсонівські транслокації*, або *центричні злиття*, при яких відбувається злиття акроцентричних хромосом з повною або частковою втратою матеріалу коротких плечей.



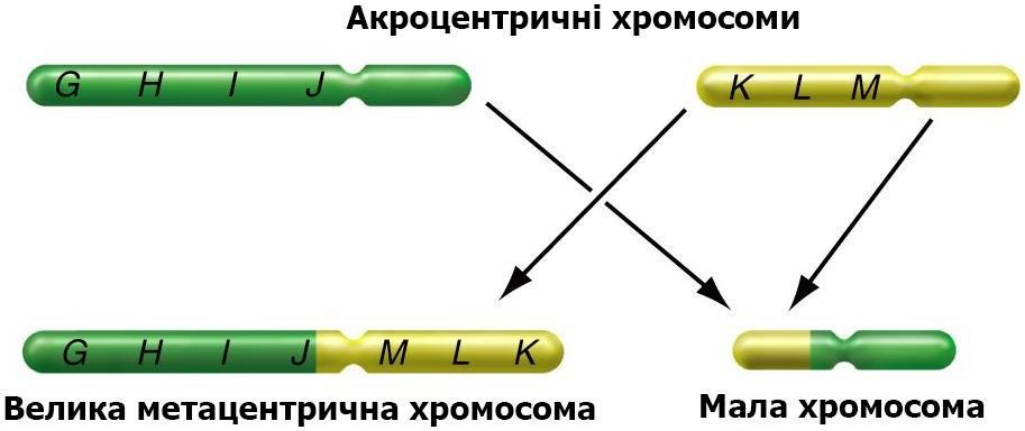
А **Б** **В**

Різновиди транслокацій: А – нерециркна внутрішньохромосомна;Б – нерециркна міжхромосомна; В – рециркна

Рециркні транслокації є збалансованою хромосомної перебудовою, при їх формуванні не відбувається втрати генетичного матеріалу. Вони є однією з найпоширеніших хромосомних аномалій. Носії рециркних транслокаций, як правило, фенотипово нормальні, при цьому мають підвищену ймовірність безпліддя, зниженої фертильності, спонтанних викиднів і народження нащадків із вродженими спадковими захворюваннями, оскільки половина гамет у них генетично незбалансована через нерівномірність розходження перебудованих хромосом в мейозі.

Робертсонівські транслокації є одним з найбільш поширених типів вроджених хромосомних аномалій у людини. За деякими даними, їх частота становить 1:1000 новонароджених. Їх носії фенотипово нормальні, однак у них існує ризик викиднів і народження дітей з незбалансованим каріотипом, який суттєво варіює залежно від хромосом, залучених до злиття, а також від статі носія.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ



Робертсонівські транслокації, можливо, є причиною відмінностей між числом хромосом у близькоспоріднених видів. Доведено, що два плеча 2-ї хромосоми людини відповідають 12 і 13 хромосомам шимпанзе. Можливо, 2-а хромосома утворилася в результаті робертсоновскої транслокації двох хромосом мавпоподібних предків людини. Таким же чином пояснюють той факт, що різні види дрозофіли мають від 3 до 6 хромосом.

Транслокації, також як і інші хромосомні перебудови, можуть супроводжувати видоутворення. Окрім того вони викликають зниження фертильності, онкологічні та вроджені спадкові захворювання.

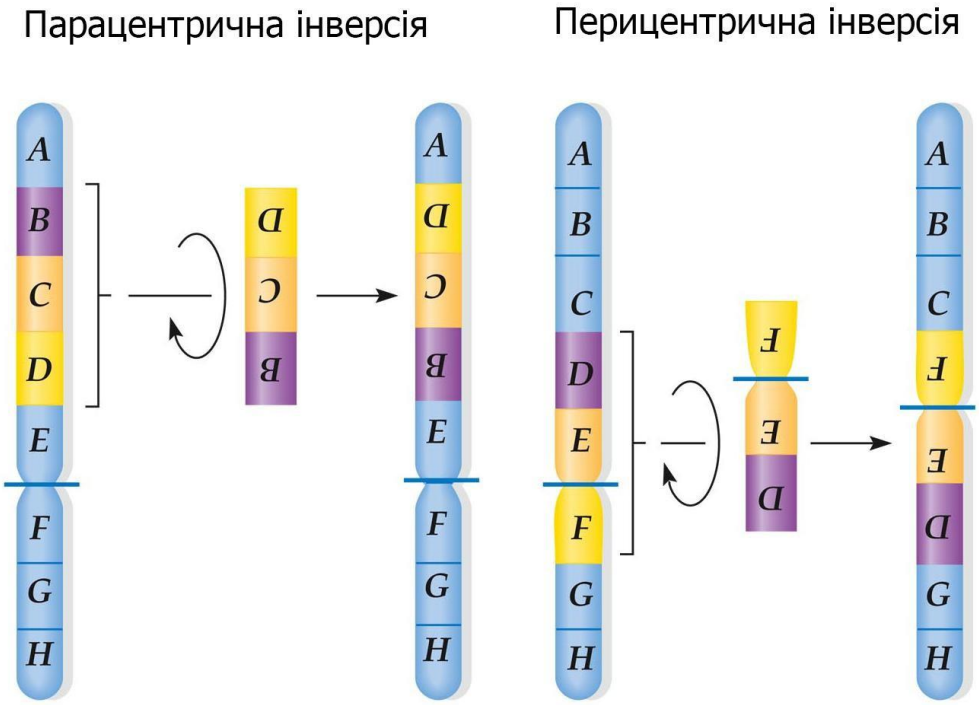
Для позначення транслокацій використовують Міжнародну систему з цитогенетичної номенклатури людини (*The International System for Human Cytogenetic Nomenclature – ISCN*). Запис t (*A*; *B*) (*p*1; *q*2) означає транслокацию між хромосомами *A* і *B*. Інформація по друге дужках дається додатково для локалізації точок розриву всередині хромосоми *A* і *B* відповідно. Літера *p* означає коротке плече хромосоми, літера *q* – довге плече, цифри після *p* і *q* відносяться до нумерації *хромосомних бендів*. Для робертсоновскої транслокаций використовується скорочення *der* або *rob*, наприклад, *der* (*rob*) (13; 14) (*q*10; *q*10).

Інверсією (від лат. *inversio* – перевертання, переставлення) називають хромосомну перебудову, при якій відбувається поворот ділянки хромосоми на 180°. Інверсії відносяться до збалансованих внутрішньохромосомних перебудов.

Розрізняють *парацентричну* (інвертований фрагмент лежить по один бік від центромери) і *перицентричну* (центромера знаходиться всередині інвертованого фрагмента) *інверсії*.

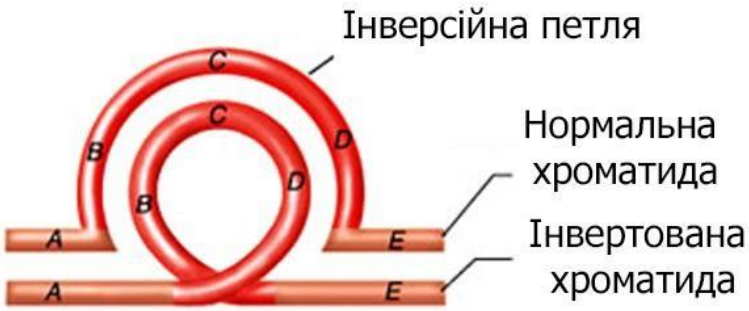
При проходженні мейозу в профазі I між гомологічними хромосомами відбувається синапсис, після чого можливий кросинговер і рекомбінація між ними. Гетерозиготність за інверсією ускладнює пошук гомологічних послідовностей під час синапсису хромосом. Короткі гетерозиготні інверсії зумовлюють труднощі при синапсі, але вони долаються в процесі так званої *синаптичної підгонки*. У результаті останньої на місці інверсії формується *негомологічний синапсис* (*гетеросинапсис*), який блокує рекомбінацію. Достатньо довгі гетерозиготні інверсії здатні утворювати повноцінний

гомологічний синапсис за рахунок формування *інверсійної петлі*, і, отже, в межах інвертованої ділянки може відбутись кросинговер.



Механізми виникнення інверсій





Інверсійна петля в хромосомах: ліворуч – фото; праворуч – схема.

Якщо у гетерозиготи за перицентричною інверсією при мейозі відбувається кросинговер у межах інвертованого ділянки, то формуються аномальні рекомбінанатні хромосоми з дуплікацією і делецією (див. нижче). У гетерозиготи за парацентричною інверсією кросинговер в межах інвертованого ділянки призводить до формування дицентричної хромосоми і ацентричного фрагменту. В обох випадках гамети, які міститимуть рекомбінантні хромосоми виявляться генетично незбалансованими, і ймовірність формування життєздатних нащадків з таких гамет є низькою.

Таким чином, гетерозиготність за інверсією призводить до пригнічення рекомбінації в межах інверсії за рахунок двох основних механізмів: через блокування рекомбінації у разі гетеросинапсису і за рахунок низької ймовірності виникнення рекомбінантних продуктів серед нащадків внаслідок генетичної незбалансованості гамет.

При гомозиготних інверсіях, якщо вони не пов'язані з летальним ефектом, кросинговер протікає нормально. Причина цього очевидна, оскільки такі гомологічні хромосоми в профазі мейозу можуть вільно кон'югувати і обмінюватися ідентичними ділянками.

Проте слід мати на увазі, що не всяке пригнічення кросинговеру може бути спричинене дією інверсії. Існують такі генні мутації, які можуть перешкоджати нормальному синапсису хромосом у профазі мейозу (*асинаптичні гени*), як це встановлено для кукурудзи, жита, бавовнику, дурману, ячменю, а також у дрозофіли.

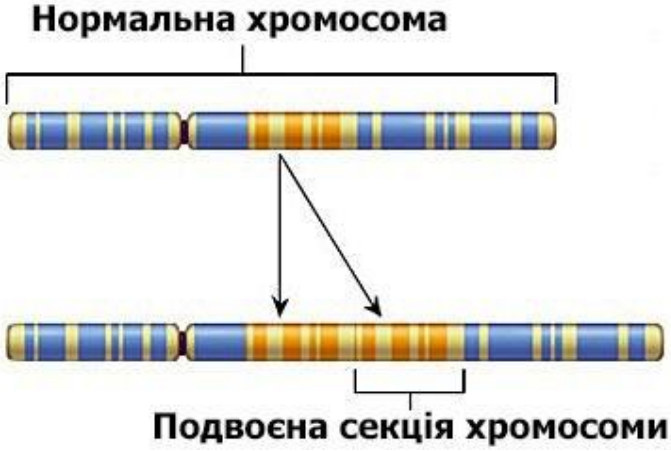
Для виникнення інверсії необхідною умовою є пошкодження ДНК у вигляді двониткового розриву з наступною помилкою репарації. Репарація двониткового розриву ДНК може проходити двома способами: негомологічним з'єднанням розривів і гомологічною рекомбинацією. При репарації шляхом негомологічних з'єднань можуть помилково поєднатися два внутрішньохромосомних розриви з розворотом ділянки між ними на 180°. При гомологічній рекомбінації може відбутися невірний вибір послідовності ДНК, на основі якої відбувається репарація пошкодженої ДНК. Замість гомологічної послідовності відбувається помилковий вибір паралогічної послідовності цієї ж хромосоми.

Нині існує три основних підходи для виявлення інверсій: за допомогою класичного генетичного аналізу, цитологічних досліджень і на основі даних секвенування повного геному. Найбільш поширеним є цитологічний підхід.

Дуплікація (від лат. *duplicatio* – подвоєння) – різновид хромосомних аберацій, при якій певний сегмент хромосоми виявляється подвоєним. Дуплікації являють собою клас перебудов, що об'єднує як внутрішньо-, так і міжхромосомні перебудови. Зокрема виділяють такі різновиди дуплікацій:

1) *Тандемна* – це виникнення додаткової копії ділянки хромосоми, яка розташовується одразу за оригінальним сегментом, що був подвоєний (рис. 20). Копії, які виникли в одній хромосомі можуть розташовуватися у вигляді прямих або інвертованих тандемних повторів;
2) *Переміщена* – це подвоєння ділянки певної хромосоми, при якому нова копія може розташовуватись в новому місці даної хромосоми або на іншій гомологічній хромосомі. Окрім того, дуплікована ділянка може бути локалізована в негомологічній хромосомі, тобто в іншій групі зчеплення;
3) *Вільна* – це подвоєння ділянки хромосоми, при якій нова копія може утворити окрему малу хромосому зі своїми власними теломерами і центромерою;
4) *Ампліфікації* – випадки багаторазових повторень ділянки хромосоми.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ



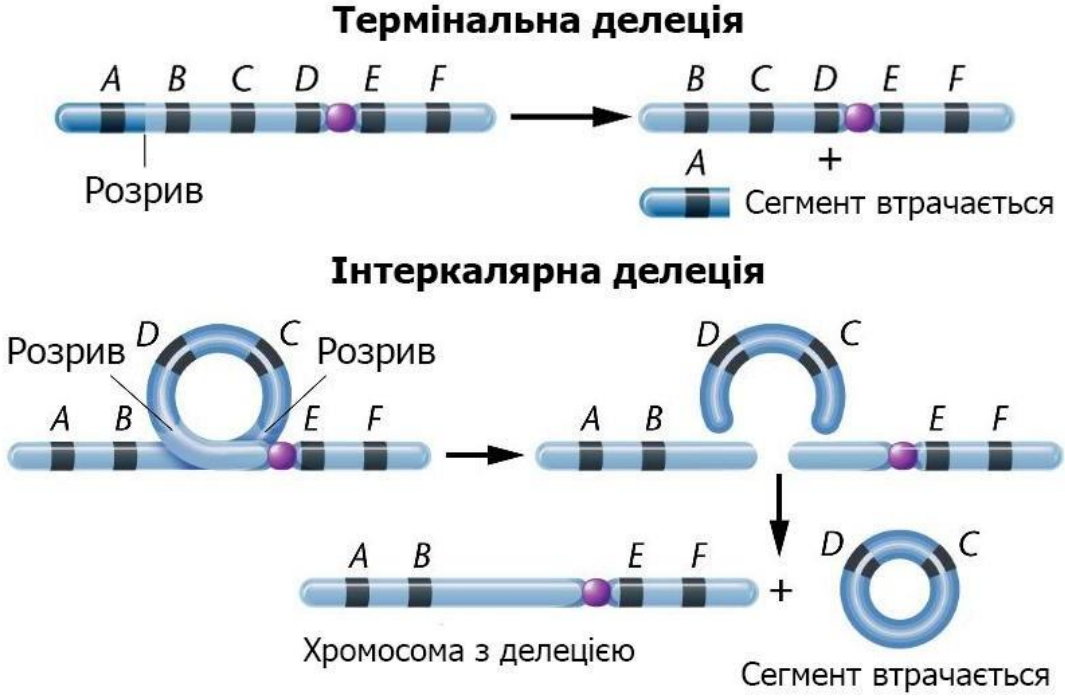
Тандемні дуплікації з'являються в статевих клітинах при мейозі в результаті нерівного кросинговеру при цьому другий гомолог несе делецію або в соматичних клітинах внаслідок неалельної гомологічної рекомбінації при репарації двониткових розривів ДНК. У процесі кросинговеру в гетерозиготі при кон'югації хромосоми з тандемною дуплікацією і нормальною хромосомою, як і при делеції, формується *компенсаційна петля*.

Дуплікації слугують джерелом додаткових ділянок генетичного матеріалу, функція яких може бути змінена в результаті мутацій і подальшого відбору. За рахунок тандемних дуплікацій відносно коротких нуклеотидних послідовностей може відбуватися подовження генів.

Делеція (від лат. *deletio* – нестача, знищення) – це хромосомні перебудови, при яких відбувається втрата ділянки хромосоми. Делеція може бути наслідком розриву хромосоми або результатом нерівного кросинговеру. Також, делеції можуть виникати в результаті «прослизання» при реплікації, якщо в послідовності міститься багато коротких повторів. Окрім того, «прослизання» може відбуватися і в нереплікованій хромосомі, на якій утворюються петлі вдовж коротких повторів, а ферменти репарації можуть видаляти обидві або одну з них. Це також призводить до різноманітних мутаційних наслідків.

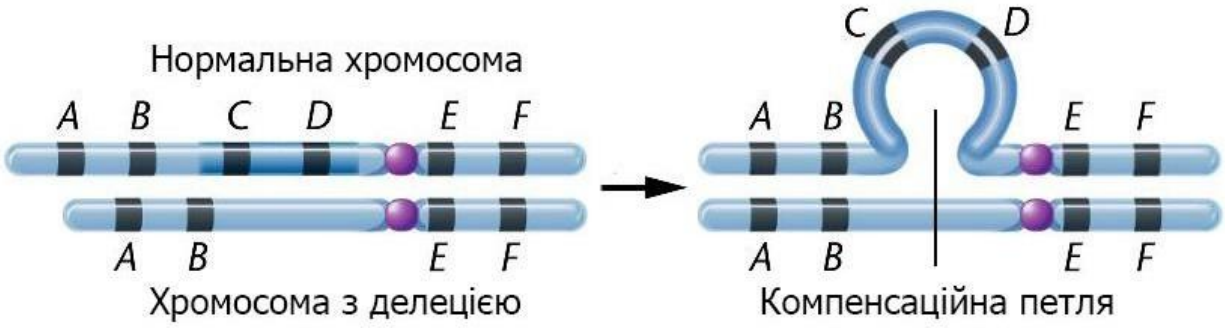
За положенням втраченої ділянки хромосоми класифікують делеції на внутрішні (інтеркалярні) і кінцеві (термінальні):

1) *Інтеркалярні* – відсутній внутрішній сегмент хромомоми, при цьому втрата не зачіпає теломери;
2) *Термінальні* – відсутній теломерний сегмент і прилегла до нього ділянка. Істинність таких мутацій у світлі унікальної функції теломер поставлена під сумнів. Зокрема, й досі не ясно, чи дійсно термінальні нестачі, зафіксовані у організмів із спадковими синдромами, утворилися в результаті одного розриву.



Різновиди делецій

Якщо після утворення делеції хромосома зберегла центромеру, вона аналогічно іншим хромосомам реплікується і передається під час мітозу дочірнім клітинам, а ділянки без центромери, як правило,втрачаються. При кон'югації гомологічних хромосом під час мейозу у нормальної хромосоми на місці, відповідної інтеркалярної делеції дефектної хромосоми, утворюється *компенсаційна петля*.



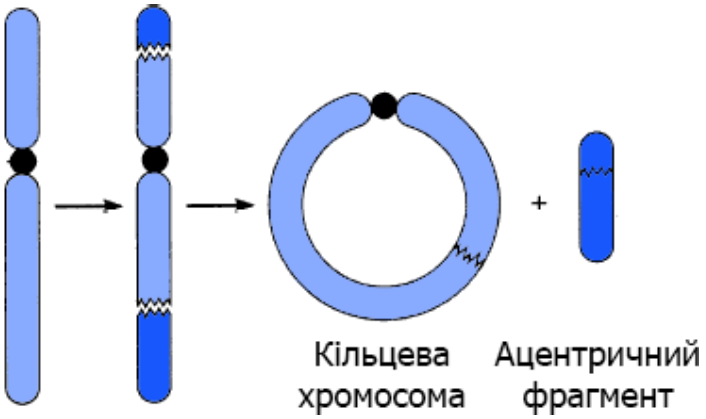
Кон'югація гомологічних хромомом гетерозиготних за делецією

Іноді розриви відбуваються одночасно в обох плечах хромосоми. Обидва ацентричні кінці елімінуються, а відкриті кінці центричного фрагмента можуть з'єднатися з утворенням *кільцевої хромосоми*.

Організми, гетерозиготні за делеціями, є гемізиготними (тобто мають тільки одну дозу генів) за втраченими локусам, тому всі рецесивні гени відповідних локусів інтактного (оригінального) гомолога проявляються фенотипово.

Протяжні делеції зазвичай летальні в гомозиготному стані. Дрібні делеції, як правило, не викликають серйозних порушень генного балансу і можуть зберігатися в гемізиготному стані. Досить часто делеції

супроводжуються зниженням життєздатності та плодючості несучих їх особин. Іноді фенотиповий ефект дрібних делецій імітує генну мутацію.



Формування кільцевої хромосоми

При проходженні мейозу в профазі I між гомологічними хромосомами відбувається синапсис, після чого можливий кросинговер і рекомбінація між ними. Гетерозиготність за інверсією ускладнює пошук гомологічних послідовностей під час синапсису хромосом. Короткі гетерозиготні інверсії зумовлюють труднощі при синапсі, але вони долаються в процесі так званої *синаптичної підгонки*. У результаті останньої на місці інверсії формується *негомологічний синапсис* (*гетеросинапсис*), який блокує рекомбінацію. Достатньо довгі гетерозиготні інверсії здатні утворювати повноцінний гомологічний синапсис за рахунок формування *інверсійної петлі*, і, отже, в межах інвертованої ділянки може відбутись кросинговер.

При дослідженні мутацій у дрозофіли виявлено, що хромосомні аберації супроводжуються досить чітким впливом на будь-які ознаки організму. Часто відбувається зміна, яка у гомозиготному стані визначає нежиттєздатність організму на ранніх етапах його розвитку: інверсії, транслокації і практично всі нестачі. Але і у гетерозиготному стані хромосомні аберації іноді викликають зниження життєздатності та плодючості. Є всі підстави вважати подібні характеристики, пов'язані з хромосомними аберраціями, результатом ефекту положення.

Більшість нестач та дуплікації у дрозофіли відрізняються чітким специфічним домінантним проявом, який позначається на зміні тих чи інших ознак. При цьому характерний плейотропний прояв таких мутацій. Так, деякі нестачі виражаються не тільки у зміні щетинок, а й у зміні розмірів тіла, поверхні і розмірів очей, будови крил, плодючості. Очевидно, і ці фенотипові прояви хромосомних аберацій цілком можна вважати результатом ефекту положення.

Таким чином, данні генетики та цитогенетики свідчать про те, що хромосоми представляють собою певним чином організовані генні комплекси, у межах яких і здійснюється робота генів. Порушення в організації цих комплексів при хромосомних перебудовах часто призводять до змін в експресії генів. Це часто спостерігається у дрозофіли при перебудовах, які зачіпають

одночасно еухроматинові та гетерохроматинові ділянки, але подібні зміни супроводжуються і аберaціями, які зачіпають тільки еухроматинові ділянки.

Мутації, значна частина яких представляє собою хромосомні перебудови, мабуть, можуть потрапляти під контроль природного відбору навіть у гетерозиготному стані саме внаслідок ефекту положення – незвичайного прояву генів, найближче оточення яких змінилося.

Таким чином, на додаток до тієї ролі, яку хромосомні перебудови відіграють у процесі еволюції геномів, забезпечуючи збагачення генетичного матеріалу, створення нових генів, зміна у розподілі генів у межах хромосоми і між хромосомами, вони у багатьох випадках характеризуються ще й специфічною зміною тих чи інших ознак організму в наслідок ефекту положення.