Мутации – это изменения в ДНК клетки. Возникают под действием ультрафиолета, радиации (рентгеновских лучей) и т.п. Передаются по наследству, служат материалом для естественного отбора. отличия от модификаций

Генные мутации – изменение строения одного гена. Это изменение в последовательности нуклеотидов: выпадение, вставка, замена и т.п. Например, замена А на Т. Причины – нарушения при удвоении (репликации) ДНК. Примеры: серповидноклеточная анемия, фенилкетонурия.

Хромосомные мутации – изменение строения хромосом: выпадение участка, удвоение участка, поворот участка на 180 градусов, перенос участка на другую (негомологичную) хромосому и т.п. Причины – нарушения при кроссинговере. Пример: синдром кошачьего крика.

Геномные мутации – изменение количества хромосом. Причины – нарушения при расхождении хромосом.

Полиплоидия – кратные изменения (в несколько раз, например, 12 → 24). У животных не встречается, у растений приводит к увеличению размера.

Анеуплоидия – изменения на одну-две хромосомы. Например, одна лишняя двадцать первая хромосома приводит к синдрому Дауна (при этом общее количество хромосом – 47).

Цитоплазматические мутации – изменения в ДНК митохондрий и пластид. Передаются только по женской линии, т.к. митохондрии и пластиды из сперматозоидов в зиготу не попадают. Пример у растений – пестролистность.

Соматические – мутации в соматических клетках (клетках тела; могут быть четырех вышеназванных видов). При половом размножении по наследству не передаются. Передаются при вегетативном размножении у растений, при почковании и фрагментации у кишечнополостных (у гидры).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Виды мутаций** | **Изменения в структуре ДНК** | **Изменения в структуре белка** |
| **ЗАМЕНА** |  |  |
| Без изменения смысла кодона | Замена одного нуклеотида в кодоне | Белок не изменён |
| С изменением смысла кодона (миссенс-мутация) |  | Происходит замена одной аминокислоты на другую |
| С образованием терминирующего кодона (нонсенс-мутация) |  | Синтез пептидной цепи прерывается, и образуется укороченный продукт |
| **ВСТАВКА** |  |  |
| Без сдвига «рамки считывания» | Вставка фрагмента ДНК из 3 нуклеотидов или с числом нуклеотидов, кратным 3 | Происходит удлинение полипептидной цепи на одну или несколько аминокислот |
| Со сдвигом «рамки считывания» | Вставка одного или нескольких нуклеотидов, не кратных 3 | Синтезируется пептид со «случайной» последовательностью аминокислот, так как изменяется смысл всех кодонов, следующих за местом мутации |
| **ДЕЛЕЦИЯ** |  |  |
| Без сдвига «рамки считывания» | Выпадение фрагмента ДНК из 3 нуклеотидов или с числом нуклеотидов, кратным 3 | Происходит укорочение белка на одну или несколько аминокислбт |
| Со сдвигом «рамки считывания» | Выпадение одного или нескольких нуклеотидов, не кратных 3 | Синтезируется пептид со «случайной» последовательностью аминокислот, так как изменяется смысл всех кодонов, следующих за местом мутации |

Если рассматривать связь между размножением клеток и их созреванием, то все гены соматических клеток можно разделить на три большие группы:

Гены, управляющие размножением, или аутосинтетические гены (АС-гены);

Гены, регулирующие специфическую активность клеток (движение, выделение, раздражимость, переваривание инородных тел), или гетеросинтетические гены (ГС-гены);

Гены, несущие информацию для самосохранения (СС-гены), например гены, регулирующие дыхание клетки.

Эти названия указывают, что обмен веществ клеток АС-типа направлен только на воспроизведение себе подобных, а специализированная активность ГС-клеток направлена на поддержание всего организма. В молодых клетках прежде всего проявляется активность АС- и СС-генов, а ГС-гены находятся в “дремлющем” состоянии. Созревание всегда определяется каким-либо индуктором (фактором). В ходе дифференцировки понемногу активируются ГС-гены и начинается синтез специализированных белков. В клетках средней степени зрелости еще активны АС-гены и уже проявляется активность ГС-генов. Иными словами, для одновременного размножения и роста клеток необходима активность специфических веществ. В то же время в работу включается новый регулирующий ген (регулятор), который определяет синтез внутриклеточного ингибитора. Этот ингибитор связывается с АС-генами, блокируя их. Постепенно размножение, регулируемое АС-генами, прекращается, и зрелые тупиковые клетки более не способны к делению.

Соматические мутации - это изменения наследственного характера в соматических клетках, возникающих на разных этапах развития особи. Они часто не передаются по наследству, а остаются, пока живет организм потерпевший мутационное воздействие. В этом случае они будут наследоваться только в определенном клоне клеток, который произошел от мутантной клетки. Известно, что мутации генов соматических клеток в некоторых случаях могут стать причиной возникновения рака. Мутации, возникающие в соматических тканях, получили название соматических мутаций. Соматические клетки составляют популяцию, образованную при бесполом размножении (делении) клеток. Соматические мутации обуславливают генотипическое разнообразие тканей, часто не передаются по наследству и ограниченные тем индивидуумом, в которого они возникли. Соматические мутации возникают в диплоидных клетках, поэтому проявляются только при доминантных генах или при рецессивных, но в гомозиготном состоянии. Чем раньше в эмбриогенезе человека возникла мутация, тем больший участок соматических клеток отклоняется от нормы. Злокачественный рост вызывается канцерогенами, среди которых наиболее негативные - проникающая радиация и активные химические соединения (вещества), и хотя соматические мутации не наследуются, они снижают репродуктивные возможности организма, в котором возникли.

Канцерогенез - это механизм реализации внешних и внутренних факторов, которые служат причиной трансформации нормальной клетки в раковую, оказывают содействие росту и распространению злокачественного новообразования. Канцерогенез содержит в себе две разных группы процессов: повреждения и репарация этих повреждений (патогенные и саногенные). Эти процессы можно разместить схематично на трех уровнях- клетка, орган, организм, понимая, что от самого начала все процессы взаимосвязанные, а не последовательные. Процесс развития злокачественной опухоли, начатое разными факторами, в принципе подобный и потому с некоторым обобщением можно говорить про монопатогенетичнисть рака.

Механизм канцерогенеза на клеточному равные многоступенчатый, то есть основной фазы канцерогенеза (инициация, промоция) имеют еще "подфазы", которые зависят от качественных характеристик самых канцерогенов и от особенностей отдельных клеток, в частности фаз их клеточного цикла. Механизмы химического и физического канцерогенеза как основных инициаторов рака можно описать в упрощенной, схематизированной форме, выделяя только основные компоненты. Считается, что пороговых (допустимых) концентраций как химических, так и лучевых канцерогенов нет и определить их невозможно. Причиной этого есть наличие огромного количества канцерогенов в окружающей среде и потребность учитывать их синергическое действие.

Все канцерогенные вещества по происхождению могут быть разделены на две большие группы — экзогенные и эндогенные. Экзогенные канцерогены. К экзогенным относят канцерогенные вещества, находящиеся во внешней среде. Появление опухолей у лиц определенных профессий отмечали еще в XVIII веке. В настоящее время установлено, что самые различные химические вещества из разных классов соединений — углеводородов, аминоазосоединений, аминов, флюоренов и др. — могут вызывать опухоли. Учение об эндогенных канцерогенах получило экспериментальные доказательства в работах Л. М. Шабада и соавт. по обнаружению канцерогенной активности в бензольных экстрактах из печени умерших от рака людей. Это учение обогатилось конкретным содержанием в связи с обнаружением канцерогенной активности у ароматических производных триптофана, метоксииндолов, метаболитов тирозина и, соответственно, обнаружением извращенного обмена ароматических аминокислот у больных разными вариантами опухолей.