

Хромозомни, геномни и генни мутации.

1. Хромозомни мутации (аберации). Това са трайни промени в структурата на хромозомите. Разделят се на две големи групи:

v Вътрехромозомни преустройства. Касае се за изменения които се осъществяват в една хромозома или в една хомоложна двойка. Те от своя страна се разделят на:

- Делеция - загуба на вътрешен участък от хромозомата вследствие на двоен разрыв и свързване на краините фрагменти. Дефишънс – терминална (крайна) делеция . Касае се за отпадане на теломерен участък в резултат на единичен разрыв в едно от удебеленията на хромозомата. Тази мутация се разглежда като не стабилна – преходна, тъй като се получава хромозома с леплив край. При делеция и дефишънс е на лице така нареченото „лъжливо” доминиране. Фенотипният ефект обикновено е свеързан с големината на отпадналия участък. У човека се установени няколко делеций и това са на 5 -та, 13-та, 15-та, 18-та и X- хромозомата. Например синдром на (Grade chat) котешко меукане – делеция на късото рамо на 5 -та хромозома. Проявава се характерно луновидно лице и плач наподобяващ котешко меукана, както и много други симптоми. Следваща делеция у човека е ретиноблсатон в резултат на делеция на дългото рамо на 13

-та хромозома. Синдром на (Prader – Willi) и на Анделман. Касае се за делеция на дългото рамо на 15

-та хромозома това са два различни синдрома. Първия на Prader – Willi се дължи на делеция на бащината хромозома, а вторият на делеция на майчината хромозома. Следователно една и съща делеция обхваща два различни синдрома – касае за геномен импринктинк. Двойният дефишънс може да доведе до формирането на Ринг (кръгова) хромозома, защото лепливите крайща се слепват и се получава хромозома с кръгова форма. У човека рядко се изевява Ринг 21 синдром –антимонголоизъм.

- Дупликация. Удвояване на един и същ фрагмент от хромозомата. Механизма на получаване е удвояване на хромозомен фрагмент по време на репликацията и в резултат на не равномерен кросинговър. Изохромозома касае се за напречен разрез на хромозомите в резултат, на което от една хромозома се получават две, а при нормалния начин на делене на хромозомите е надлъжен. Като всяка една от тях може да се разглежда като дуплифицирана само по едното рамо и дилетирана по другото.

- Инверсия. Завъртана на хромозомен участък на 180° , при което генната последователност се променя и става в обратен ред. Получава се като се предхожда

двоен разрив на съответното рамо и завъртане на получения сегмент. Това е причина за изява на позиционен ефект на гена. Те биват два вида:

*парацентрични*

– завъртането е в едното рамо без да засегне центромера и

*перицентрични*

- засягат се и двете рамене с прилежащия центромер.

v Междухромозомни преустройства. Транслукация. Размяна на участъци между две не хомоложни хромозоми. Видове транслукации:

- Прости – не реципрочни. Еднопосочно пренасяне на фрагмент от една хромозома на друга не хомоложна като в хромозомата, от която фрагмента води началото си се получава двен разрив, а в другата единичен.

- Реципрочни. Взаимна размяна на фрагменти между две не хомоложни хромозоми. Реципрочните транслукации от своя страна се рзделят на: симетрични, асимитречни и робертсонови. При *симетричните* всяка от двете хромозоми след обмяната запазват по един центромер, *асиметричните* – двете хромозоми свързват чрез центромерните участъци в една хромозома. Новата хромозома, която се получава се нарича Дицентрична – те предизвикват нежизненост на клетката поради нарушение на генния баланс. Робертсонова транслукация – формира се от две акроцентрични хромозоми, на които са делетирани късите рамене в центромерната област, след което дългите рамене се съединяват и образуват нова хромозома. Делетираните къси рамене отпадат и по този начин от две акроцентрични хромозоми възниква една нова субмета- или метацентрична хромозома. При човека са доказани около 200 транслукации като една от тях е 21

-та

върху 14

-та

хромозома като и двете са акроцентрични. Тава е робертсонова транслукация и довежда до фамилен Даун. Друга транслукация е свързана със заболяването лимфома на Burkitt. При нея става въпрос за реципрочна транслукация между дългото рамо на 8

-ма

и 14

-та

хромозома, като от 8

-ма

хромозома онкогенът целия се транслукира в 14

-тата

хромозома близо до гени СМ – те имат отношение в производството на имуноглобулини. И в резултат на това започва синтеза за аномални имуноглобулини (антитела). И така възниква това злокачествено заболяване. Не контролирано производство на аномални имуноглобулини. Друг случай на транслукация е филаделфийската хромозома.

Усеществява се транслокация между 9

-та

и 22

-ра

хромозома. Довеждата до синтез на химеличен белтък т.е белтък съставен от части на два различни белтъка, от В-клетъчен рецептор и ензим тирозинова киназа. Този химеричен белтък се натрупва в миелоидните клетки и предизвиква раково заболяване. При хромозомните мутации може да е на лице генен баланс или дисбаланс.

- Хромозомни мутации с генен баланс или дисбаланс. При балансираните състояния в кариотипа присъстват всички генетични локуси, но локализацията им е различна от нормалната. При не балансираните мутации броят на генетичните локуси е различен от нормалните. Потомците на индивиди с балансирана мутации могат да имат нормален кариотип, но могат да имат и мутантен кариотип с баланс или с дисбаланс на гени.

### 1. Геномни мутации. Промяна в броя на хромозомите .

*Геном – съвкупност от всички гени включени в хаплоидния хромозомен набор.* Видове: разделят се на две големи групи: полиплоидия и анеуплоидия.

- Полиплоидия – увеличване на хромозомния набор при кратни или повечекратно на хаплоидното число  $n$ . Зависимост от броя на хаплоидните набори, дали са четни или нечетни, полиплоидията се разделя на: *ортополиплоидия* - четен брой  $n$  набори, и *наортополиплоидия*

не четен брой  $n$  набори. Последния нарушава силно генния баланс. От своя страна ортополиплоидията се разделя на

*актополиплоидия*

, а тя екратно увеличване на един и същ хромозомен набор и

*алуполиплоидия*

увеличване на хромозомния набор от обединение на различни набори в резултат на междувидова хибридизация. Механизмът на възникване на актополиплоидията: ендомитоза -хромозомите се удвояват без да възникне цитокенеза.

*Ендоредупликация*

– интерфазните хромозоми многократно се реплицират (няколко пъти преминават през S – период) и след това последва генеза.

*Реституционна митоза*

(амитоза) от клетъчната отрова колхицин – отрова която блокира нишките на делителното вретено.

*Автополиплоидиите*

ги разделяме на няколко подвида според времето на засягане и видът на засегнатите клетки, а именно дали са полови ли соматични. Тя бива митотична и мейотична.

### *Митотичната*

автополиплоидия се изезява в две разновидности зиготна и соматична. Първото делене на зиготата протича атипично, хромозомния набор в ядрото се удвоява без да последва делене и зиготата става от 6 на 12 хромозоми, от там нататък целият организъм, които ще се развие е тотален полиплоидиг.

### *Соматична полиплоидия*

– една от клетките от серията с яйцеклетки и настъпва полиплоидия и от там този индивид има два вида клетки по отношение на кариотипа, едни с нормален кариотип, други с полиплоиден. Много е важно кога е настъпила тази мутация. Ако е настъпила в ранна ембриогенеза преди обособяването на тъканите и органите зачатъци, мотатните клетки ще бъдат плъзната в целия организъм и явлението се нарича мозайцизъм. Ако същия процес настъпи по - късно след обособяването на тъканите и органите зачатъци или кога да е след раждането, тогава клетките с мутантен кариотип ще бъдат разположени в даден орган или тъкан и на лице е т.нар клетъчен клон.

### *Мейотична полиплоидия*

- ако в мейозата в половите клетки протече атипично тогава хромозомите ще имат съответно по  $2n$  хромозомен набор. Ще се получи зигота с  $4n$  хромозомен набор и от там всички клетки ще бъдат полиплоидни и налице е тотален полиплоидиг. Хаплоидията единичен хромозомен набор, всички гени се изявяват фенотипно. Хаплоидията е летална при човека, както и полиплоидията. Около 20% от спонтанните аборти са дължат на полиплоидии.

- Анеуплоидия – увеличва или намаляване броя на хромозомите некратно на хаплоидното число  $n$ . Настъпва нарушение в механизмите на разпределение на хромозомите по време на клетъчното деление. Това нарушение може да бъде в резултат на не разделяне на хомоложните хромозоми по време на първо мейотично деление и на сестринските хроматиди по време на митоза и при второ мейотично делене. Друг механизъм – не усещствена конюгация на хомоложните хромозоми по време на първа мейоза. *Трети механизъм* - Забавена анафаза една или няколко нишки на делителното вретено загубват контрактилната си способност. Процесите в клетката продължават настъва телофаза и тези хромозоми остават отвън от ново формираното се ядро. И на последно място много полюсна митоза. А) Форми на анеуплоидията – според хромозомите в кариотипа анеуплоидията бива хипополиплоидия намаляване на хромозомния набор с една или няколко хромозоми. Към тази група се отнасят монозомии – повтаряне на една хромозома гономонозомии, нулизомия – повтаря на една хомоложна двойка. Хиперплиодия увеличаване на  $n$  броя на хромозомите с една или няколко. Двойна тризомия и тетразомия

Б) Видове анеуплоидии според времето на засягане и вида на засегнатите клетки. Митотична – която може да се усещствени при първото делене на зиготата или в някои бластомери или в късна онтогенеза. Последствията съответно са тотална анеуплоидия музайцизъм клетъчен клон. В немитотичната – немитотична анеуплоидия, при която се получава тотален анеуплоидиг. При всички монозомии рецесивните алели се изезяват в

клинична доза. Анеуплоидиите нарушават генния баланс, затова предизвикват тежки изменения в морфологията и физиологията на засегнатия индивид. При човека анеуплоидите обуславят някои синдроми и по – често нежизнеспособност. Изявена на различни нава, а именно зигота, ембрион, фетос, новородено. При човека летални са монозомите на всички автозоми, монозомия у0, тризомиите на големите хромозоми от група а b и c, всички тези случаи тези анеуплоидии са летални.

В) Анеуплоидни синдроми при човека - синдроми свързани с анеуплодия на автозомите.

Тризомия 13-синдром на Патау. 47 хромозоми на мъж или жена добавената хромозома е 13-тата. 1 на 8000 раждания се ражда такова дете с тежки аномалии и трудно преживяват до 1 годишна възраст. Синдром на Edwards-добавената хромозома е 18-тата (тризомия 18). Тя се среща по рядко 1 на 11000 раждания. Тежко протича и трудно достигат до 1 годишна възраст. Синдром на Dawn-спородичена тризомия 21

като добавената хромозома е 21

-вата

(47 хромозоми). Става въпрос за неразделяне на 21

-вия

чифт в един от родителите, най-често при жените особено ако с в по напреднала възраст. Фамилен-брой на хромозомите е 46, но една хромозома е съставена от две, касае се за Робертсонова транслокация на 21

-ва

върху 14

-тата

хромозома. Такъв индивид има в гаметите си една 21

-ва

и една 14

-та

и една 21

-ва

върху 14

-тата

.Ако се направи кариограма на този индивид ще се получат 45 хромозоми, защото 21

-вата

е кацнала върху 14

-тата

и нея я броим за една. Това е балансирана мутация, тъй като всички гени са налице и този индивид може да даде потомство. Такъв индивид може да даде шест вида гамети.

В даден случай може да се получи напълно нормален индивид с 46 хромозоми с фенотип и генотип в норма. В друг случаи в гаметите да има една 21

-ва

и една 21

-ва

кацнала върху 14

-тата

и ако тази гамета се оплоди от нормална гамета ще се получи индивид имащ две 21

-ви

, една 21

-ва

кацнала върху 14

-тата

и още една 14

-та

.Така се получават три 21

-ви

хромозоми и ще е налице фамилен Dawn и индивида има 47 хромозоми. В резултат на фамилията Dawn могат да се родят напълно нормални деца имащи кариотипа на родителя с балансирана мутация. По тежък е фамилията Dawn.

### 3. Синдроми свързани с анеуплоидии на половите хромозоми.

А) синдром на Turner - монозомия  $x(45x0)$ . В този случай само X хромозомата е налице и няма друга полова хромозома. Тези индивиди имат сериозни смущения в половата система и ендокринен дисбаланс, нямат полов хроматин.

Б) Синдром на Klinefelter ( $47XXY; XXX; 47XYY$ ). Такива индивиди са високи с етнополитни пропорции и обикновено са стерилни ( $47XXY$ ). Индивиди с  $47XXX$  хромозоми имат смущения в половото развитие.  $47XYY$  са високи мъже, които не дават поколение, тъй като при тях неправилно протича мейозата и в резултат на това се образуват неспособни гамети. Ето защо анеуплоидиите подобно като хромозомните мутации не се предават в потомство, но ако мутацията е балансирана дава потомство.

## ГЕННИ МУТАЦИИ

1. Същност и класификация - представляват промяна в структурата на гена.

А) *В зависимост от това дали са засегнати една или група от нуклеотиди.* Разделят се на: блокови и точкови (засягат един нуклеотид) като от своя страна точковите биват субституции като при тях се касае за замяна на един нуклеотид с друг; субституциите се разделят на трансзиции (замяна на еднотипни бази) и трансверсии (замяна на нуклеотиди с разнотипни бази); втория вид точкови мутации са свързани с отпадане на нуклеотид и в резултат на това аминокиселинната последователност се променя; инекции - добавяне на нуклеотид и това води също до промяна на аминокиселинната последователност.

Блокови мутации - делеция, дупликация, инверсия и транслокации, но характерно за транслокациите е че откъснат фрагмент променя локализацията си в гена

Б) *Според характера на въздействие върху белтъчния синтез.*

-missense мутации - засяга се смисъла на белтъчната молекула(пр. Замяна на 1 нуклеотид с друг). Замяна на една аминокиселина с друга в полипептидната верига.

-nonsense мутации-мутация при която се получава стоп сигнал 91 нуклеотид се заменя с друг и се получава стоп сигнал). Получава се скъсена полипептидна верига.

-frameshift промяна рамката на разчитане - един нуклеотид ако отпадне или се добави се променя нуклеотидната последователност (рамката на разчитане).

В) *Според типа на засегнатите гени.*

-мутации на структурни гени – изявява се качествена промяна на белтък.

-мутации на регулаторните секвенции (гени) - количествена промяна на белтък, като може да има постоянен синтез на даден белтък или липса на белтък

2. Генни мутации при човека - предизвикват т. нар молекулни болести и се систематизират в няколко групи: хемоглинопатии, ензимопатии, онтогенетични, йонодефицитни състояния и др.

А) хемоглинопатии. Те са заболявания ,при които на преден план изпъква анемия и хемолитичен синдром и се разделят на няколко групи:

-хемоглинози - нарушение в първичната структура на една от полипептидните вериги на хемоглино. В хода на индивидуалното развитие на човека се различават няколко вида хемоглино. В ембрионалния период е налице хемоглино Е съставен от 2 алфа и 2 епсилон вериги. След това става превключване на хемоглино F с 2 алфа и 2 гама вериги. След раждането е налице хемоглино А с 2 алфа и 2 бета вериги в много голямо количество и малко количество АБ 2 алфа и 2 делта вериги. При хемоглинозите се нарушава най-често първичната структура на бета веригите (не само на бета). Пример хемоглино F на 6<sup>-то</sup> място глутаминовата киселина е заменена с валин в резултат на точкова мутация и то по-точно на трансверзия. Тази промяна в хемоглино довежда до лабилност на еритроцитната мембрана и купчване на еритроцити и запушване на съдове. Хемоглино С – мутацията също засяга бета верига също на 6

-то

място, но глутаминовата киселина е заменена с лизин

-Таласемии - небалансиран синтез на хемоглиново полипептидна верига, която не е характерна за конкретната възраст. Това възниква вследствие на мутации в регулаторен ген или делеция на цял структурен ген. Таласемии се разделят на 2 групи: алфа таласемии-липсва алфа верига, при което се получават хемоглино съставени от 4 бета или 4 гама вериги (тежко нарушение) - възниква смърт на плода преди раждането. Бета таласемии не се произвежда бета вериги и компенсаторно организма продължава синтеза на гама вериги и тези деца имат голямо количество хемоглино F и ако този хемоглино се явява нормален за следраждането по-нататък той се явява пагубен има сублетално действие. Тези деца не мога да достигна репродуктивна възраст.

-Хемоглинопатии в следствие на хибридни полипептидни вериги в резултат на неравен кросинговър. Такъв е хемоглино летовен съставен от 2 алфа и другите 2 са хибридни от бета и делта.



3. Ензимопатии (вродени дефекти в организма) - метаболизма е многостъпален процес като на всяко ступало действа даден ензим като мутацията на даден ензим води до блокацията му и в резултат на тази мутация може да липсва краен продукт. При разграждането на фенилаланина, ако ензима който превръща никотина в меланин липсва няма да се получи крайният продукт меланин. Хомодентизиновата киселина не се разгражда и се натрупва в ставите и това е албинизма. Пазапогенетични дефекти –дефекти които се изявяват единствено под въздействието на определени лекарствени средства (може и храни). Те са генетични предрасположения които се проявяват след действието на външния фактор. Засегнати са гени, които контролират ензими свързани с разграждането и износването на определени лекарства.

-генетични основи на чувствителност към препарата примацин (антималариен препарат)  
-при земане на този препарат някои от хората полуяват хемолитични кризи. След това се разбрало че тези хора имат ензимен дефект *рибозо-6-фосфат-дехидрогеназна недос татъчност*

, което довежда до лабилност на еритроцитната мембрана и при наличие на някои от провокиращите фактори се изевява хемолиза (няма ли ги факторите няма хемолиза), а те са: сулфонамин, ако се качи високо в планината където налягането е по - малко също се получава хемолитични кризи. Мутантния ген е рецесивен и е локализиран в X хромозомата.

-генетични основи на чувствителност към горчивия вкус на фенилстиокарбамид - част от хората са дегустатори, усещат горчивия му вкус. Те са доминантни хомозиготи или хетерозиготи и друга част са рецесивни хомозиготи които не усещат горчивия вкус на фенилстиокарбамида. Няма особено медицинско значение.