



# МУТАГЕНЕЗ

Авторы: В. М. Глазер

---

**МУТАГЕНЕЗ** (от *мутации* и греч. γένεσις – рождение, происхождение), процесс возникновения наследственных изменений организма – мутаций. Самопроизвольный М., происходящий в естеств. условиях, называется спонтанным, М., вызванный искусств. воздействием мутагенов, – индуцированным.

Осн. причинами, обуславливающими спонтанный М., являются: ошибки, совершаемые ферментом ДНК-полимеразой в ходе *репликации* ДНК, которые приводят к мутациям типа замен азотистых оснований; спонтанные повреждения ДНК (чаще утрата пуриновых оснований) в процессе нормальной жизнедеятельности клетки (за 20-часовой период цикла деления в ДНК клетки млекопитающего выпадают ок.  $10^4$  пуриновых оснований); нарушения репликации ДНК в участках, содержащих повторы одного или нескольких нуклеотидов. При репликации таких участков исходная и вновь синтезируемая цепи ДНК способны «скользить» относительно друг друга, что может привести либо к выпадению, либо к вставке лишних пар нуклеотидов. У человека, напр., ряд генов содержат группы тандемных тринуклеотидных повторов (т. н. микросателлитные повторы). Вызываемые ими нарушения репликации ДНК приводят к разл. наследственным заболеваниям, называемым синдромами экспансии тринуклеотидных повторов. Так, хорея Хантингтона вызвана увеличением числа копий тринуклеотида CAG (обозначения см. в ст. *Генетический код*) в гене *HD* до 40 и более (при норме ок. 20 у здоровых людей). Традиционно в качестве причины спонтанного М. рассматривают также встраивание в ДНК *мобильных генетических элементов*, нарушающих нуклеотидную последовательность в участке встраивания.

Механизм индуцированного М. зависит от природы мутагенов, которые могут воздействовать на ДНК путём замены или модификации азотистых оснований, а

также вызывать первичные (предмутационные) повреждения, превращающиеся в мутации в процессе нетождественной репарации ДНК. Замену азотистых оснований вызывают мутагены, имеющие структуру, сходную с нормальными азотистыми основаниями ДНК, – аналоги азотистых оснований. В процессе репликации последние могут включаться в ДНК вместо обычных оснований. В норме в ДНК все азотистые основания могут находиться в нескольких таутомерных формах, способных к взаимным переходам; чаще присутствуют кетоформы, а имино- и енольные формы возникают редко. Аналоги оснований, как правило, формируют две последние формы. При репликации основания в имино- и енольной формах склонны формировать пары с «неправильным» основанием, что при последующей репликации приведёт к появлению мутаций. Напр., аналог тимина 5-бромурацил в кетоформе спаривается, подобно тимину, с аденином, а в частой для него енольной форме – с гуанином. В результате происходит точечная мутация (транзиция  $TA \rightarrow CG$ ).

Модификация азотистых оснований также может приводить к изменению специфичности их спаривания. Напр., под действием алкилирующих агентов этилметансульфоната и нитрозогуанидина, относящихся к наиболее сильным мутагенам, в ДНК возникают

О-6-алкилгуанин, который, вместо цитозина, неправильно спаривается с тимином (транзиция  $GC \rightarrow AT$ ), и

О-4-алкилтимин, ошибочно спаривающийся с «неправильным» основанием гуанином (транзиция

$AT \rightarrow GC$ ). Тот же тип изменений вызывает азотистая кислота, которая путём дезаминирования осуществляет превращение цитозина в урацил, спаривающийся не с гуанином, а с аденином. К соединениям, модифицирующим ДНК, относятся и т. н. интеркалирующие агенты (профлавин, акридиновый оранжевый, бромистый этидий и др.). Благодаря плоской форме своих молекул, они способны внедряться в дуплекс ДНК между соседними основаниями и увеличивать расстояние между ними в 2 раза. В результате могут происходить вставки или выпадения пар нуклеотидов предположительно за счёт неравного кроссинговера с интактной ДНК или нарушения

репликации таких структур.

Большинство мутагенов вызывают в ДНК предмутационные повреждения. Наиболее существенные из них повреждения в ДНК под действием ионизирующего излучения – разрывы одной или обеих цепей (двунитевые разрывы ДНК). Репарация ДНК с двунитевыми разрывами при участии негомологичной рекомбинации, характерной для клеток высших эукариот, является одним из источников хромосомных перестроек. УФ-лучи вызывают разнообразные повреждения ДНК, наиболее мутагенными из которых являются образования циклобутановых димеров пиримидиновых оснований и т. н. 6–4-фотопродуктов, формируемых путём образования ковалентных связей между 4-м и 6-м углеродными атомами соседних пиримидиновых оснований в цепи ДНК. Некоторые мутагены нарушают аппарат клеточного деления, следствием чего являются нарушения в расхождении хромосом между дочерними клетками, приводящие к геномным мутациям.

Разработка методов индуцированного М. значительно повысила возможности селекции. С помощью радиационного и химич. мутагенеза были выведены новые высокоурожайные сорта многих с.-х. растений и ценные штаммы микроорганизмов, используемых в биотехнологии.

## **Литература**

Лит.: Сингер М., Берг П. Гены и геномы. М., 1998. Т. 1–2; Гинтер Е. К. Медицинская генетика. М., 2003; Жимулев И. Ф. Общая и молекулярная генетика. 2-е изд. Новосиб., 2003; Генетика / Под ред. В. И. Иванова. М., 2006; Инге-Вечтомов С. Г. Генетика с основами селекции. 2-е изд. СПб., 2010.