МУТАЦИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Йулдашев Тохиржон Адилбек угли
Студент 1 курса лечебного факультета, Ургенчский государственный медицинский институт, г. Ургенч

Ахмедов Кенжабек Азамат угли
Студент 1 курса лечебного факультета, Ургенчский государственный медицинский институт, г. Ургенч

Шегай Ольга Алексеевна
Ассистент кафедры медицинской биологии и фармации, Ургенчский государственный медицинский институт, г. Ургенч

Аннотация. В работе обобщены литературные данные о мутациях и их роли в патологии человека. Источниками послужили отечественные учебники по генетике и публикации зарубежных журналов. Описаны подходы к классификации мутаций и основные группы мутагенов. Больше всего внимания уделено медицинским последствиям: генные мутации рассмотрены как причина моногенных болезней, хромосомные и геномные – хромосомных синдромов, соматические – злокачественных опухолей; затронут и вопрос о связи мутаций со старением. На примерах персистенции лактазы, делеции CCR5-Δ32 и носительства HbS показано, что некоторые мутации дают носителю преимущество. В конце кратко охарактеризованы системы репарации ДНК, современные методы диагностики и способы профилактики.

Ключевые слова: мутация, мутагенез, мутагены, наследственные заболевания, хромосомные аномалии, репарация ДНК, онкогенез.

Abstract. The paper summarises published data on mutations and their role in human disease. The sources were Russian genetics textbooks and papers from international journals. Approaches to classifying mutations and the main groups of mutagens are described. Most attention is given to medical consequences: gene mutations are considered as the cause of monogenic disorders, chromosomal and genomic mutations as the cause of chromosomal syndromes, and somatic mutations as the basis of malignant tumours; the possible link between mutations and ageing is also touched upon. Lactase persistence, the CCR5-Δ32 deletion and HbS carriage are used to show that some mutations benefit the carrier. The final part briefly reviews DNA repair systems, current diagnostic methods and prevention.

Keywords: mutation, mutagenesis, mutagens, hereditary diseases, chromosomal abnormalities, DNA repair, oncogenesis.

Введение

Принято считать, что ДНК – молекула исключительно стабильная. На деле она повреждается в каждой клетке постоянно, тысячи раз за сутки [4, p. 235–263]. Часть повреждений вызывают внешние факторы: ультрафиолет, ионизирующее излучение, химические вещества, поступающие с воздухом, водой и пищей. Другие возникают внутри самой клетки. Активные формы кислорода образуются при обычном клеточном дыхании, а ДНК-полимеразы, при всей своей точности, изредка встраивают не тот

нуклеотид. Почти всё это клетка успевает исправить. Мутацией становится лишь то, что ускользнуло от репарации и закрепилось в дочерних клетках.

Термин «мутация» предложил в 1901 г. голландский ботаник Гуго де Фриз. Он наблюдал за энотерой Ламарка (*Oenothera lamarckiana*) и обратил внимание, что в её потомстве время от времени появляются растения с новыми признаками, которые затем наследуются [2]. Любопытно, что многие «мутанты» де Фриза, как выяснилось позже, были результатом особого поведения хромосом энотеры, а не изменений отдельных генов. Представления о природе мутаций с тех пор сильно изменились, а слово осталось.

Для эволюции мутации – главный источник наследственной изменчивости: без них естественному отбору было бы не из чего выбирать. Для отдельного человека та же мутация может обернуться наследственной болезнью, пороком развития, бесплодием или опухолью [1]. Наследственная и врождённая патология входит в число ведущих причин заболеваемости, инвалидности и смертности детей. Среди взрослых одна из главных причин смерти – злокачественные новообразования, в основе которых лежат соматические мутации [1]. По нашему мнению, основы мутагенеза должен знать врач любой специальности, а не только генетик.

Цель работы – на основе анализа литературы охарактеризовать основные типы мутаций, причины их возникновения и последствия для здоровья человека.

Понятие и классификация мутаций

Мутацией называют внезапное стойкое изменение генетического материала, которое передаётся дочерним клеткам или потомству. Процесс возникновения мутаций называется мутагенезом, а вызывающие их факторы – мутагенами [2].

Единой классификации мутаций не существует, их группируют по разным признакам. Для врача прежде всего важно, в каких клетках произошла мутация. Если затронуты половые клетки или их предшественники (генеративная мутация), изменение может унаследовать ребёнок. Соматические мутации возникают во всех остальных клетках. Потомству они не передаются, но именно с ними связаны мозаицизм и развитие опухолей [1].

По происхождению мутации бывают спонтанными и индуцированными. Спонтанные возникают без явного внешнего воздействия, чаще всего из-за ошибок репликации и рекомбинации, а также самопроизвольного дезаминирования и депуринизации нуклеотидов. Индуцированные вызваны мутагенами. По влиянию на жизнеспособность различают летальные, полулетальные, нейтральные и полезные мутации [10, p. 961–968].

В медицинской генетике чаще всего используют классификацию по уровню организации наследственного материала (табл. 1).

Таблица 1 – Классификация мутаций по уровню организации наследственного материала

Тип мутации	Что изменяется	Примеры заболеваний у человека
Генные (точечные)	Замена, вставка или выпадение одного или	Серповидноклеточная анемия, муковисцидоз,

	нескольких нуклеотидов в пределах гена	фенилкетонурия
Динамические (экспансия повторов)	Рост числа тринуклеотидных повторов при передаче от поколения к поколению	Хорея Гентингтона, синдром ломкой Х-хромосомы, миотоническая дистрофия
Хромосомные	Делеции, дупликации, инверсии и транслокации участков хромосом	Синдром «кошачьего крика» (5p-), хронический миелолейкоз (филадельфийская хромосома)
Геномные	Изменение числа хромосом (анеуплоидия, полиплоидия)	Синдром Дауна, синдром Шерешевского – Тёрнера, синдром Клайнфельтера

Генные мутации, в свою очередь, различают по тому, как они сказываются на белке. Миссенс-мутация заменяет одну аминокислоту другой. Нонсенс-мутация создаёт преждевременный стоп-кодон, и белок получается укороченным. Синонимичные («молчащие») замены аминокислотную последовательность не меняют. Тяжелее всего обычно оказываются вставки и делеции, если число нуклеотидов в них не кратно трём. Они сдвигают рамку считывания: после места мутации все кодоны читаются неверно, и функциональный белок, как правило, не образуется [11].

Причины возникновения мутаций

Мутагены принято делить на физические, химические и биологические.

К физическим относятся ионизирующее излучение (рентгеновские и гамма-лучи, α- и β-частицы), ультрафиолет и высокая температура. Ионизирующее излучение действует на ДНК двояко. Оно может напрямую разорвать одну или обе её цепи, а может вызвать радиолиз воды – образующиеся при этом свободные радикалы повреждают ДНК вторично. Ультрафиолет, главным образом диапазона UV-B, «сшивает» соседние пиримидиновые основания в циклобутановые димеры. Когда такой участок реплицируется, напротив димера нередко встаёт неправильный нуклеотид [4, p. 235–263].

Химические мутагены – самая многочисленная группа. Сюда входят алкилирующие агенты, аналоги азотистых оснований, азотистая кислота, акридиновые красители и полициклические ароматические углеводороды. Из последних лучше всего изучен бенз(а)пирен, который содержится в табачном дыме, выхлопных газах и продуктах сгорания топлива. Мутагенной активностью обладают и некоторые пестициды, и ряд лекарств, например отдельные цитостатики. Многие химические мутагены одновременно являются канцерогенами [4, p. 235–263].

Из биологических мутагенов наибольшее клиническое значение имеют онкогенные вирусы – вирус папилломы человека, вирусы гепатитов B и C. Механизмы их действия различаются: встраивание вирусной ДНК в геном клетки, подавление вирусными белками регуляторов клеточного цикла, поддержание хронического

воспаления. К этой же группе обычно относят микотоксины, прежде всего афлатоксин B1 – сильный мутаген и канцероген [1].

Важно помнить, что значительная часть мутаций возникает вообще без участия внешних факторов. Хорошо это видно по работе A. Kong и соавт., где секвенировали полные геномы членов исландских семей. У каждого ребёнка нашлось в среднем около 60 новых однонуклеотидных замен, которых не было ни у матери, ни у отца. Большая их часть пришла от отца, и каждый лишний год его возраста добавлял примерно две мутации. Объясняется это тем, что сперматогонии делятся на протяжении всей жизни мужчины, а при каждом делении возможна ошибка [8, p. 471–475].

Влияние мутаций на организм человека

Моногенные заболевания. Сегодня известно несколько тысяч болезней, вызванных мутацией одного гена. Классический пример – серповидноклеточная анемия. В шестом кодоне гена β-глобина (HBB) аденин заменён тимином, и в β-цепи вместо глутаминовой кислоты оказывается валин. Такой гемоглобин (гемоглобин S), отдав кислород, полимеризуется. Эритроциты деформируются, становятся жёсткими и закупоривают мелкие сосуды. Итог – хроническая гемолитическая анемия, вазоокклюзионные кризы и постепенное поражение внутренних органов [7].

Причина муковисцидоза – мутации гена CFTR, кодирующего хлорный канал эпителиальных клеток. Секрет желёз становится густым и вязким, сильнее всего страдают лёгкие и поджелудочная железа. При фенилкетонурии снижена активность фенилаланингидроксилазы, поэтому фенилаланин и его метаболиты накапливаются и повреждают развивающийся мозг. Если в первые недели жизни ребёнок не получает диету с ограничением фенилаланина, развивается тяжёлая умственная отсталость. Тот же ряд продолжают гемофилия, миодистрофия Дюшенна и многие другие болезни [1].

Особую группу составляют болезни экспансии тринуклеотидных повторов. При хорее Гентингтона в гене HTT увеличено число повторов CAG, и при передаче потомкам этот участок может ещё удлиниться. С этим связана антиципация: в каждом следующем поколении болезнь начинается раньше и протекает тяжелее [1].

Хромосомные и геномные болезни. Изменение числа или структуры хромосом нарушает дозу сразу многих генов. Поэтому для таких болезней типичны множественные пороки развития, задержка физического и психомоторного развития, нарушения репродуктивной функции. Самая частая хромосомная болезнь у живорождённых – синдром Дауна (трисомия 21). Он встречается примерно у 1 из 700 новорождённых, и с возрастом матери риск заметно растёт [3, p. 2344–2352]. Из аномалий половых хромосом лучше всего известны синдром Шерешевского – Тёрнера (45,X) и синдром Клайнфельтера (47,XXY). Однако большинство хромосомных аномалий с жизнью несовместимо: их находят приблизительно в половине спонтанных абортов первого триместра [1].

Онкологические заболевания. Злокачественная опухоль развивается, когда в одной клеточной линии накапливается несколько соматических мутаций. Обычно они затрагивают протоонкогены, гены-супрессоры опухолей и гены репарации ДНК. Активирующая мутация превращает протоонкоген в онкоген, а утрата функции супрессора снимает ограничения с клеточного деления [5, p. 646–674]. Среди

супрессоров особое место занимает TP53. Его продукт, белок p53, при повреждении ДНК останавливает клеточный цикл или запускает апоптоз. Неудивительно, что TP53 мутирует в опухолях очень часто: при анализе 12 типов рака его мутации обнаружены в 42% образцов [6, p. 333–339]. Наследуемые мутации BRCA1 и BRCA2 значительно повышают риск рака молочной железы и яичников, поэтому носителям рекомендуется медико-генетическое консультирование [1]. Иногда опухоль вызывает хромосомная перестройка. Так, при хроническом миелолейкозе транслокация t(9;22) даёт филадельфийскую хромосому с химерным геном BCR-ABL, который кодирует постоянно активную тирозинкиназу [1].

Старение и мультифакторные заболевания. Согласно одной из гипотез, старение отчасти объясняется постепенным накоплением соматических мутаций, в том числе в митохондриальной ДНК. Нестабильность генома включают в число признаков старения [9, p. 1194–1217], однако пока неясно, причина это или следствие. Самые распространённые хронические болезни – сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ряд психических расстройств – относятся к мультифакторным. Предрасположенность к ним складывается из множества генетических вариантов с небольшим эффектом каждого и их взаимодействия с факторами среды [1].

Нейтральные и полезные мутации. Многие мутации никак себя не проявляют. Белок-кодирующие последовательности занимают лишь около 1,5% генома человека, так что большинство новых мутаций приходится на некодирующую ДНК. Да и в экзонах часть замен оказывается синонимичной [11].

Есть и мутации, которые дают носителю преимущество. Вариант −13910C>T в регуляторной области гена лактазы (LCT) сохраняет активность фермента у взрослых; чаще всего он встречается у народов, чьи предки занимались молочным скотоводством. У гомозигот по делеции CCR5-Δ32 на клетках нет корецептора CCR5, через который в клетку проникает большинство штаммов ВИЧ-1, и потому они во многом устойчивы к заражению. Гетерозиготные носители HbS реже умирают от тяжёлой тропической малярии. Поэтому в малярийных районах Африки южнее Сахары этот аллель сохраняется с высокой частотой, хотя у гомозигот он вызывает тяжёлую болезнь [11].

Защитные механизмы и профилактика

Основу защиты генома составляют системы репарации ДНК: эксцизионная репарация оснований, эксцизионная репарация нуклеотидов и репарация неспаренных оснований. Двунитевые разрывы устраняются гомологичной рекомбинацией или негомологичным соединением концов [4, p. 235–263]. О значении этих систем лучше всего говорят болезни, при которых они нарушены. При пигментной ксеродерме не работает эксцизионная репарация нуклеотидов, и пиримидиновые димеры, образованные ультрафиолетом, остаются в ДНК. Рак кожи у таких больных возникает во много раз чаще и на десятилетия раньше, чем у остальных людей. Наследственный дефект репарации неспаренных оснований лежит в основе синдрома Линча (наследственного неполипозного рака толстой кишки) [4, p. 235–263]. Если повреждение исправить не удаётся, клетка, как правило, погибает путём апоптоза [5, p. 646–674].

Профилактика индуцированных мутаций сводится прежде всего к ограничению контакта с мутагенами. Это отказ от курения, защита кожи от избыточного ультрафиолета, рентгенологические исследования только по показаниям, контроль качества пищи, воды и воздуха, соблюдение техники безопасности на вредных производствах. Вакцинация против гепатита В и ВПЧ снижает заболеваемость связанными с этими вирусами раком печени и раком шейки матки. Самостоятельное направление – медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика и неонатальный скрининг. Скрининг новорождённых позволяет выявить фенилкетонурию и другие наследственные болезни обмена в первые дни жизни и начать лечение до появления необратимых изменений [1].

В диагностике наследственных болезней всё шире применяют секвенирование нового поколения, в том числе полноэкзомное, и хромосомный микроматричный анализ. Последний выявляет микроделеции и микродупликации, которые не видны при стандартном кариотипировании [11]. Появились и первые методы лечения, основанные на редактировании генома. В клинических испытаниях технология CRISPR-Cas9 оказалась эффективной у пациентов с серповидноклеточной анемией и трансфузионно-зависимой β-талассемией [12]. У больного забирают собственные гемопоэтические стволовые клетки и редактируют их так, чтобы в организме возобновился синтез фетального гемоглобина. В ноябре 2023 г. такое лечение одобрили в Великобритании, а в декабре того же года – в США.

Заключение

Мутации неизбежны: ДНК постоянно повреждается, а её копирование никогда не бывает безошибочным. Последствия мутации зависят от её уровня (генная, хромосомная или геномная), от того, какой участок генома затронут и в каких клетках она возникла, а также от условий жизни носителя. Большинство мутаций нейтральны, а некоторые – персистенция лактазы, CCR5-Δ32, HbS – закрепились в популяциях благодаря отбору. Вместе с тем генеративные мутации ответственны за несколько тысяч наследственных болезней, а накопление соматических мутаций лежит в основе развития рака. Роль соматических мутаций в старении пока остаётся предметом дискуссий.

Спонтанный мутагенез предотвратить невозможно, но частоту индуцированных мутаций снизить вполне реально. Главное здесь – не курить, защищаться от ультрафиолетового и ионизирующего излучения, прививаться против гепатита В и ВПЧ. С позиций практического здравоохранения наиболее важным нам представляется раннее выявление наследственной патологии – с помощью неонатального скрининга, пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования семей, в которых уже встречались наследственные заболевания.

References

1. Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnikhina S.A. Klinicheskaya genetika: uchebnik / pod red. N.P. Bochkova. – 4-e izd., dop. i pererab. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 592 s.

2. Inge-Vechtomov S.G. Genetika s osnovami selektsii: uchebnik. – 2-e izd., pererab. i dop. – SPb.: Izd-vo N-L, 2010. – 720 s.

3. Bull M.J. Down syndrome // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2344–2352.

4. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis // Environmental and Molecular Mutagenesis. – 2017. – Vol. 58, № 5. – P. 235–263.

5. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.

6. Kandoth C., McLellan M.D., Vandin F. [et al.] Mutational landscape and significance across 12 major cancer types // Nature. – 2013. – Vol. 502, № 7471. – P. 333–339.

7. Kato G.J., Piel F.B., Reid C.D. [et al.] Sickle cell disease // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – Vol. 4. – Art. 18010.

8. Kong A., Frigge M.L., Masson G. [et al.] Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // Nature. – 2012. – Vol. 488, № 7412. – P. 471–475.

9. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. [et al.] The hallmarks of aging // Cell. – 2013. – Vol. 153, № 6. – P. 1194–1217.

10. Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 2010. – Vol. 107, № 3. – P. 961–968.

11. Strachan T., Read A. Human Molecular Genetics. – 5th ed. – Boca Raton: CRC Press, 2018. – 770 p.

12. Frangoul H., Altshuler D., Cappellini M.D. [et al.] CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia // The New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 384, № 3. – P. 252–260.