

Учреждение образования
«Международный государственный
экологический институт имени А.Д.Сахарова»
Белорусского государственного университета

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Подготовил:
Магистрант заочной формы
обучения
кафедры биологии человека и
экологии
Капустина Татьяна Геннадьевна

Минск 2017

Общие представления

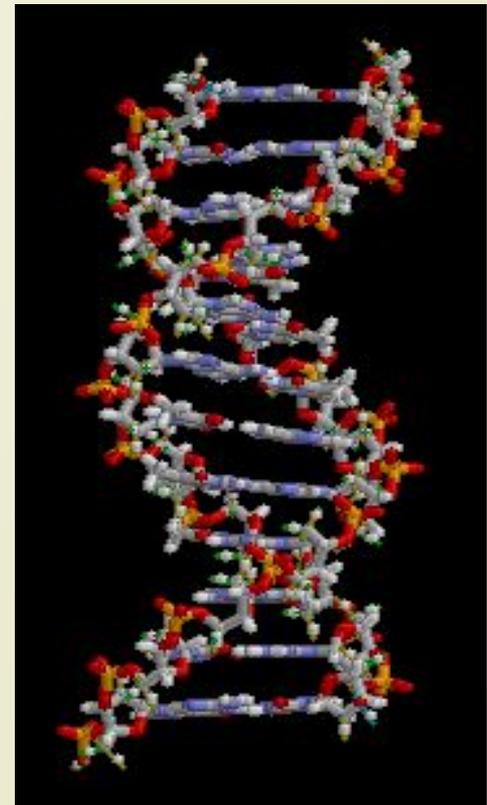
В традиционной медицине недостаточно внимания уделяется роли генетических факторов в возникновении экологически зависимых заболеваний. Достижения молекулярной и генетической эпидемиологии свидетельствуют об очевидности взаимодействия наследственности и окружающей среды в этиологии и патогенетических механизмах возникновения многих известных заболеваний.

Цель — выделить некоторые основные принципы, механизмы наследственности и влияния на них факторов окружающей среды, которые все вместе играют важную роль в возникновении заболеваний человека.

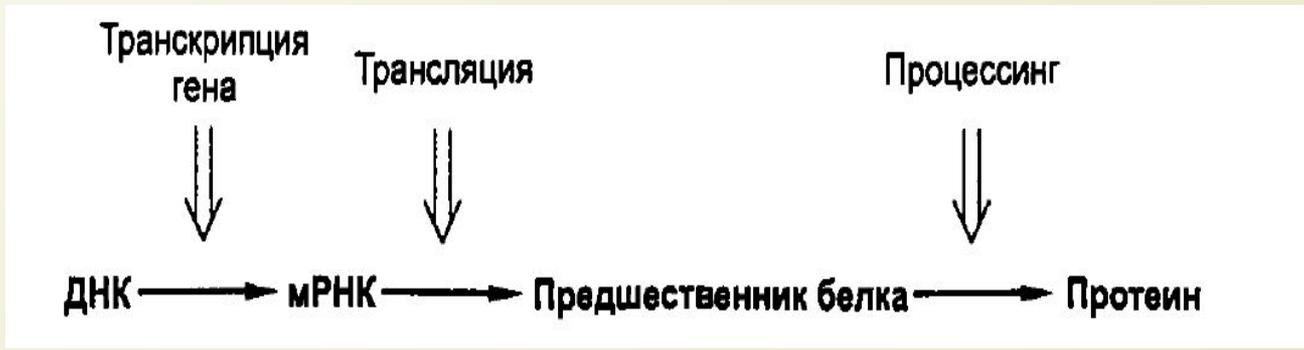
Каждый из индивидуумов имеет уникальный набор генов, называемый **генотипом**. В результате взаимодействия окружающей среды с генотипом формируется совокупность морфологических и функциональных характеристик клеток индивидуумов, именуемая **фенотипом**.

Хранение генетической информации и ее передачу из поколения в поколение обеспечивает молекула **ДНК**.

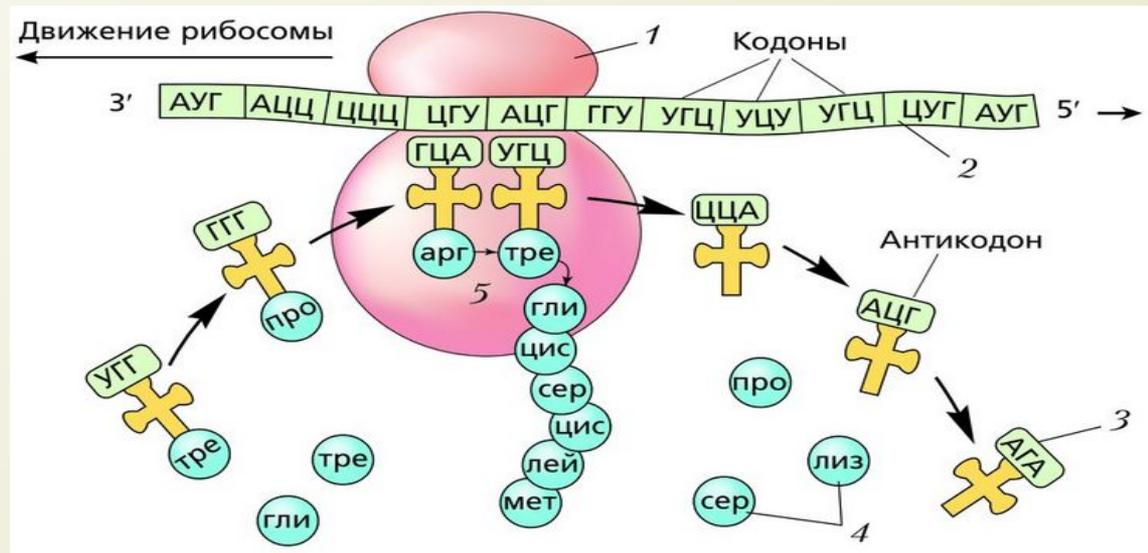
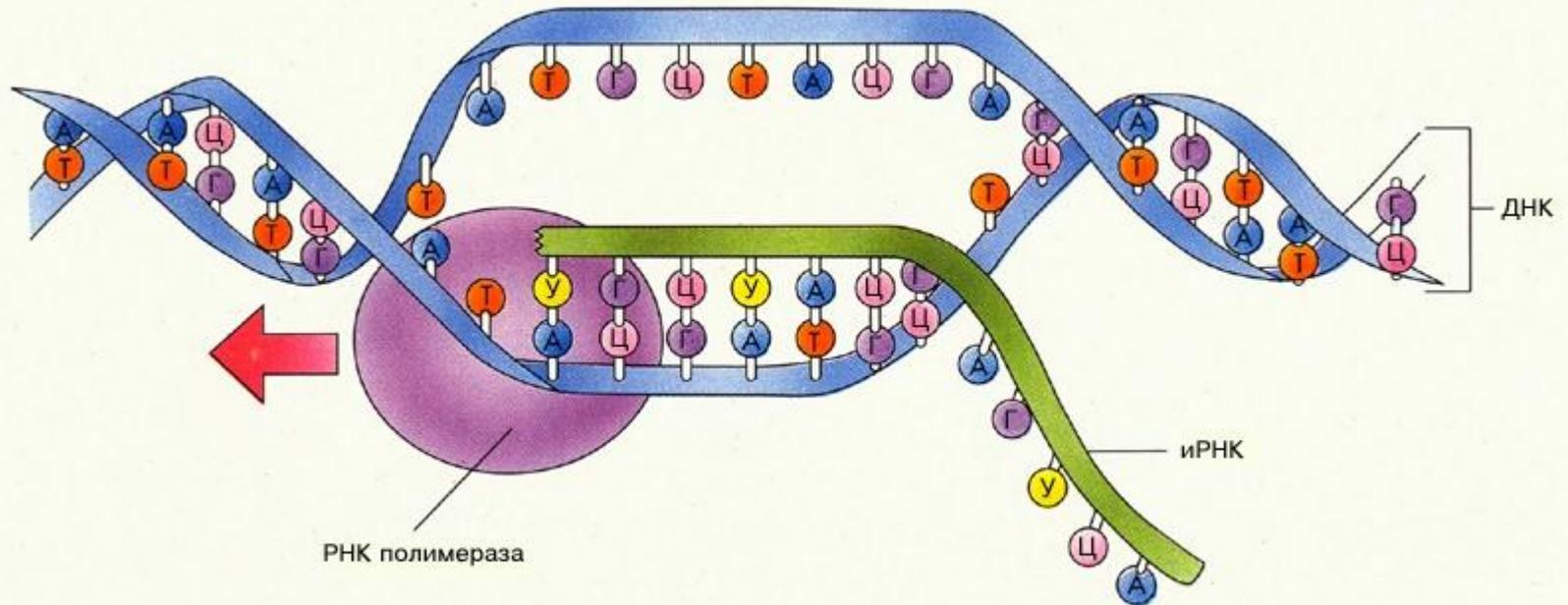
ДНК представляет собой двойную спираль полинуклеотидных цепей, содержится в ядре клетки, организована в хромосомах и связана с хромосомными белками.



Единицей генетического кода является триплет нуклеотидов — последовательность трех азотистых оснований, которая определяет порядок аминокислот в первичной структуре белка. Передача генетической информации однонаправлена и включает несколько этапов - транскрипцию (синтез мРНК), трансляцию (синтез протеина на рибосомах) и процессинг, т.е. посттрансляционную модификацию



Этапы синтеза белка



В окружающей среде существует множество генотоксических агентов, способных приводить к возникновению мутаций в половых и соматических клетках.

Мутации - стойкие изменения генетического аппарата, возникающие внезапно и приводящие к изменениям тех или иных наследственных признаков организма.

- Если приобретенная мутация возникает в гамете, она может быть передана потомству.
- Новые мутации в соматических клетках потомству не передаются, но могут явиться причиной рака или других заболеваний.

Последовательность событий, ведущих к мутации клетки - мутагенез

Стадии мутагенеза:

- воздействие на клетку,
- возникновение повреждений в ДНК,
- неполная репарация,
- репликация поврежденной ДНК,
- клеточное деление.
- Мутантный фенотип реализуется в дочерней клетке.

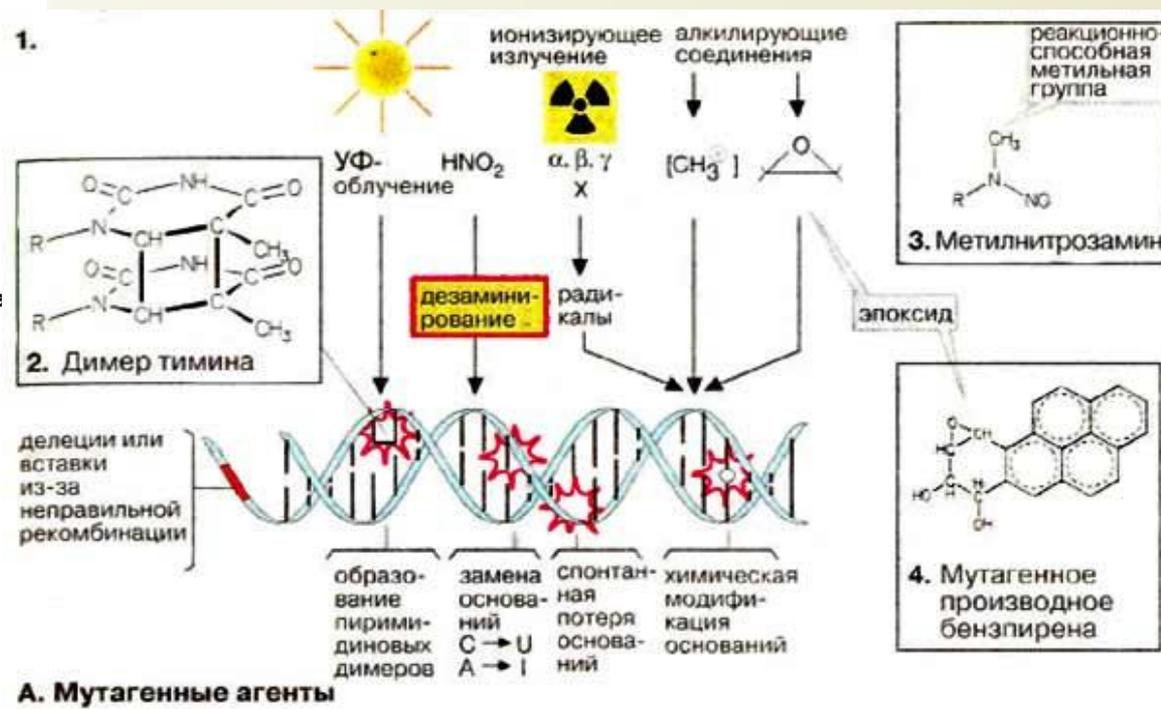
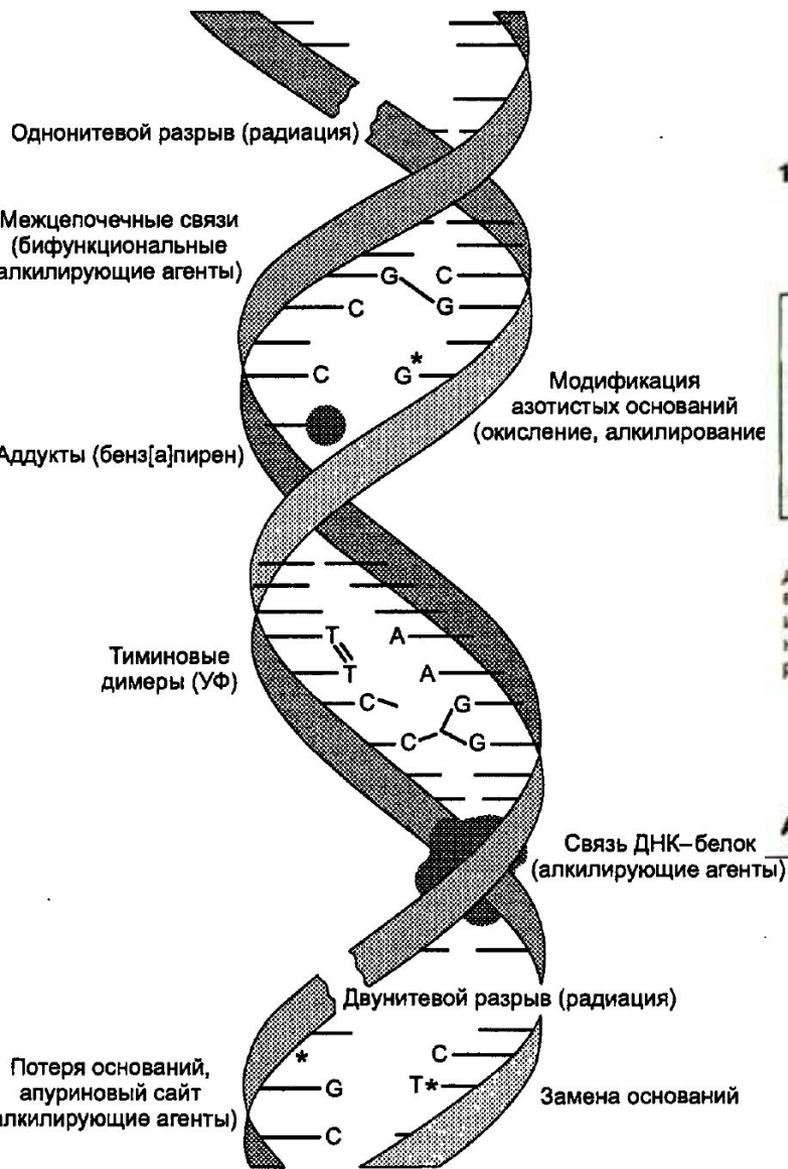
Изменения структуры ДНК происходят под влиянием эндогенных и экзогенных факторов.

Эндогенные: обусловлены ошибкой репликации

Экзогенные: *физические, химические и биологические:* ионизирующее, ультрафиолетовое излучения, воздействие многочисленных ксенобиотиков, вирусов и др.

- **Радиация:** образование одно- и двунитевых разрывов полинуклеотидных цепочек ДНК, модификация азотистых оснований.
- **Ультрафиолетовое излучение:** образование тиминовых димеров.
- **Генотоксичные ксенобиотики:** способны присоединяться к азотистым основаниям, образуя аддукты. Помимо этого, возможны химическая модификация или потеря азотистых оснований (апуриновые сайты), образование дополнительных ковалентных связей между цепочками ДНК с окружающими ее белковыми молекулами и др.
- **Вирусный геном** может встраиваться в участок ДНК какого-либо гена.

Типы повреждений структуры ДНК и агенты, их вызывающие



В процессе эволюции появилось множество различных механизмов репарации, которые справляются с разнообразными повреждениями ДНК.

Эксцизионная репарация нуклеотидов способна исправлять многие разновидности повреждений ДНК, например вырезать тиминные димеры или большие аддукты.



Помимо описанных существуют и другие механизмы репарации ДНК. Двойные разрывы или обширные нереплицированные участки могут быть восстановлены рекомбинантной репарацией, которая использует информацию гомологичной сестринской хроматиды в гомологичной хромосоме, однако подробная информация об этом процессе для клеток человека в деталях не известна.

ТИПЫ МУТАЦИЙ

Мутации по типу клеток, в которых возникают изменения:

- ***генеративные*** - возникают в половых клетках и наследуются при половом размножении;
- ***соматические*** - возникают в неполовых клетках и наследуются при вегетативном или бесполом размножении.

Мутации по влиянию на жизнедеятельность:

- ***летальные*** - вызывают гибель организмов еще до момента рождения или до наступления способности к размножению;
- ***сублетальные*** - снижают жизнеспособность особей;
- ***нейтральные*** - в обычных условиях не влияют на жизнеспособность организмов.

Мутации по характеру изменений генома:

- ***генные, или точковые***
- ***хромосомные***
- ***геномные***

Генные мутации (точковые)

изменения нуклеотидной последовательности в молекуле ДНК в пределах одного гена: выпадение, вставка, замена и т.п.

Изменение последовательности аминокислот в полипептидной цепи

синтез другого белка

Это наиболее распространенный вид мутаций и важнейший источник наследственной изменчивости организмов.

Большая часть из них фенотипически не проявляется, поскольку они рецессивны. Рецессивный характер позволяет им длительное время сохраняться у особей вида в гетерозиготном состоянии без вреда для организма и проявиться в будущем при переходе в гомозиготное состояние.

Вместе с тем известен ряд случаев, когда изменение лишь одного основания в определенном гене оказывает заметное влияние на фенотип:

- *Серповидно-клеточная анемия* (происходит замена в В-цепи молекулы гемоглобина (глутаминовая кислота → валин)). Эритроциты с таким гемоглобином деформируются и быстро разрушаются. При этом развивается острая анемия и наблюдается снижение количества кислорода, переносимого кровью. Анемия вызывает физическую слабость, нарушения деятельности сердца и почек и может привести к ранней смерти людей, гомозиготных по мутантному аллелю.



Хромосомные мутации (перестройки, или aberrации)

это изменения в структуре хромосом, которые можно выявить и изучить под световым микроскопом.

15

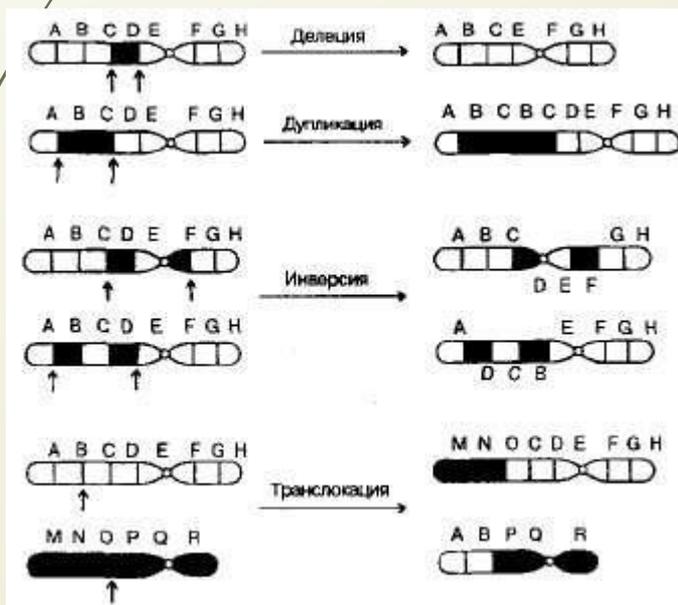
Известны перестройки разных типов:

делеция — выпадение участка хромосомы в средней ее части;

дупликация — двух- или многократное повторение генов, локализованных в определенном участке хромосомы;

инверсия — поворот участка хромосомы на 180° , в результате чего в этом участке гены расположены в последовательности, обратной по сравнению с обычной;

транслокация — изменение положения какого-либо участка хромосомы в хромосомном наборе.



Синдром «кошачьего крика»

Мутация: утрата фрагмента 5-й хромосомы

Основные симптомы:

- специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье
- умственное и физическое недоразвитие
- низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины
- косоглазие.



Геномные мутации

16 изменение числа хромосом в геноме клеток организма. Это явление происходит в двух направлениях: в сторону увеличения числа целых гаплоидных наборов (*полиплоидия*) и в сторону потери или включения отдельных хромосом (*анеуплоидия*).

Полиплоидия — кратное увеличение гаплоидного набора хромосом. Клетки с разным числом гаплоидных наборов хромосом называются триплоидными ($3n$), тетраплоидными ($4n$), гексанлоидными ($6n$), октаплоидными ($8n$) и т. д. Исключительно велика роль полиплоидии в происхождении культурных растений и их селекции.

Для человека ЛЕТАЛЬНА

Анеуплоидия, или *гетероплодия*, — явление, при котором клетки организма содержат измененное число хромосом, не кратное гаплоидному набору.

В результате нерасхождения хромосом при гаметогенезе могут возникать половые клетки с лишними хромосомами, и тогда при последующем слиянии с нормальными гаплоидными гаметами они образуют зиготу $2n + 1$ (*трисомик*) по определенной хромосоме. Если в гамете оказалось меньше на одну хромосому, то последующее оплодотворение приводит к образованию зиготы $1n - 1$ (*моносомик*) по какой-либо из хромосом. Кроме того, встречаются формы $2n - 2$, или *нуллисомики*, так как отсутствует пара гомологичных хромосом, и $2n + x$, или *полисомики*.

полиплоидия



слива

$2n=48$

терн

$2n=32$

альча

$2n=16$

Анеуплоидия

- **Синдром Дауна** (трисомия по хромосоме 21) — одна из форм геномной патологии, при которой чаще всего кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, поскольку хромосомы 21-й пары, вместо нормальных двух, представлены тремя копиями.



МОНОСОМИЯ XO

Синдром ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



Крыловидная складка на шее



Лимфатический отёк стопы

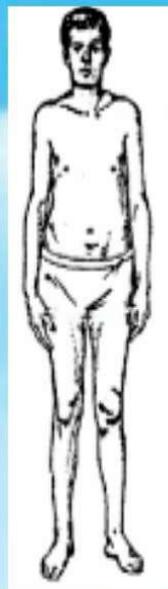


Синдром Клайнфельтера

47 хромосом – лишняя X-хромосома – XXY
(может быть XXXY)

Наблюдается у юношей

- Высокий рост
- Нарушение пропорций тела (длинные конечности, узкая грудная клетка)
- Отсталость в развитии
- Бесплодие



ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НА ЧАСТОТУ МУТАЦИЙ

18

Расчеты показывают, что любой специфический ген может подвергнуться мутации приблизительно один раз на 10^7 делений клетки, что соответствует средней частоте мутации 10^{-7} — 10^{-6} /ген на клеточное деление. Несмотря на кажущуюся редкость, значение суммарного количества клеточных делений в организме человека в течение всей жизни (10^{16}) будет свидетельствовать в пользу того, что генные мутации являются неизбежными и могут иметь место во многих клетках организма. К примеру, возрастные изменения частоты мутаций в *hprt*-гене (неэссенциальный ген, кодирующий гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазу) Т-лимфоцитов составляют в организме взрослого человека приблизительно две мутации на 10 млн клеток в год. Принимая, что в организме взрослого человека содержится 100 млрд Т-лимфоцитов (10^{11}), а также то, что каждая клетка делится примерно один раз в два года, получим, что в указанном гене этих форменных элементов крови произойдет 10 тыс. новых мутаций в год. А с учетом того, что в геноме человека имеется приблизительно 80 тыс. генов, становится очевидным, что накопление этих изменений внесет значительный вклад в процесс биологического старения.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!