

Тема: Изменчивость в человека как свойство жизни
и генетическое явление



**Лектор: канд.биол.наук,
ассистент Гоч И.В.**

Цель лекции:

изучить основные виды изменчивости,
мутагенные и тератогенные факторы для
человека

“Qui scribit, bis legit”





Актуальность темы

Установлено, что 50% всех зачатий у человека заканчивается спонтанными абортами и 50% абортированных эмбрионов имеют хромосомные аномалии. Среди новорожденных в 8% наблюдаются генные мутации.

Медицинские работники должны знать мутагенные и тератогенные факторы для профилактики возникновения генетических пороков.



Основные вопросы лекции:

1. Изменчивость и ее формы:

1.1. Модификационная изменчивость

1.2. Комбинативная изменчивость

1.3. Мутации

2. Мутагенные и тератогенные факторы

3. Виды мутаций

4. Естественный и искусственный антимутагенез

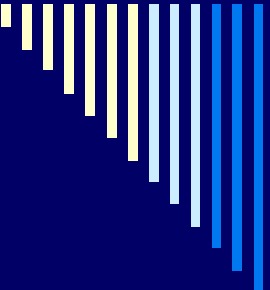


Источники информации:



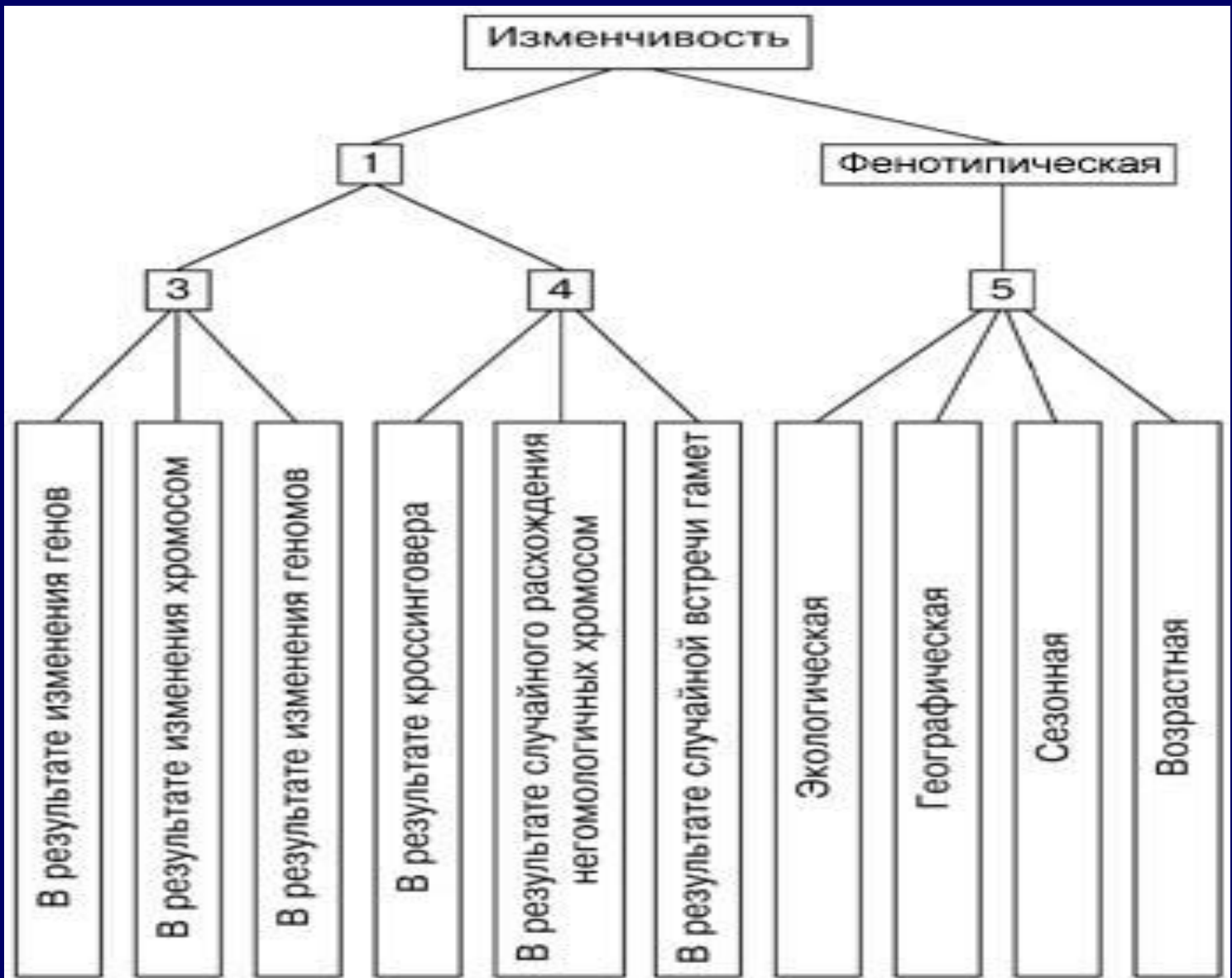
Изменчивость - это свойство всех живых организмов приобретать новые признаки в процессе индивидуального развития (онтогенеза).





**По механизмам возникновения изменчивость
разделяют на:
ненаследственную (модификационную,
фенотипическую) и наследственную
(комбинативную и мутационную).**

Ф о р м ы и з м е н ч и в о с т и	
Н а с л е д с т в е н н а я	Н е н а с л е д с т в е н н а я
Генотипическая	Фенотипическая
Мутационная и комбинативная	Модификационная
Индивидуальная	Групповая
Неопределенная	Определенная
З н а ч е н и е	
Распространение в популяции новых наследственных изменений, которые могут служить материалом для естественного и искусственного отбора	Адаптации - приспособления организмов в пределах НОРМЫ РЕАКЦИИ к реально сложившимся условиям среды, выживание, сохранение потомства



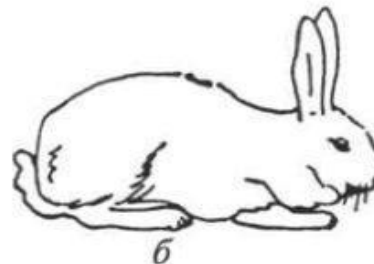
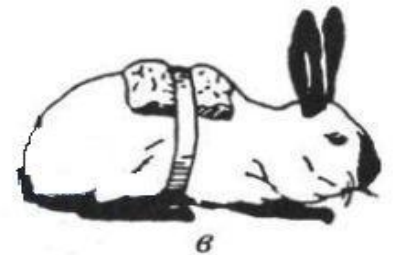
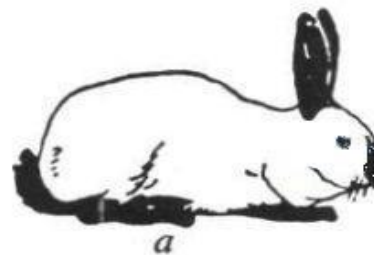
Модификационная изменчивость - это ненаследственные изменения фенотипа, происходящие под влиянием факторов окружающей среды.

Признаки модификационной изменчивости:

Большинство модификаций имеют массовый адаптивный характер.

Модификации могут исчезать в течение жизни особи, если прекращается действие фактора, который их вызывает.

Определенные модификационные изменения, возникающие преимущественно на ранних этапах онтогенезу могут сохраняться в течение всей жизни особи, но не наследуются.



Классификация модификационной изменчивости

- По характеру изменений в организме
 - Морфологические изменения
 - Физиологические и биохимические адаптации
- По спектру нормы реакции
 - Узкие
 - Широкие
- По значению
 - приспособительные модификации
 - Морфозы - изменения в фенотипе под действием экстремальных факторов окружающей среды (шрамы, травмы , ожоги)
 - Фенокопии - изменения фенотипа под действием неблагоприятных факторов окружающей среды, за проявлением подобные мутаций.
- По времени действия: Наблюдаются лишь у особей подвергшихся воздействию определенных факторов окружающей среды; наблюдаются у потомков этих особей (длительные модификации) в течение определенного количества поколений



Модификации не наследуются, но наследуется **норма реакции** (границы, в которых меняется фенотип при данном генотипе).

У человека есть:

- 1) **широкая норма реакции** (масса тела, пигментация кожи, степень развития скелетных мышц);
- 2) **узкая норма реакции** (рН, концентрация K^+ , Na^+ , Ca^{2+} в крови);
- 3) **однозначная норма реакции** (группы крови по системе АВО, цвет радужной оболочки глаза, волос).





Монозиготные близнецы

Для изучения нормы реакции
используют генетически
однородный материал, который
помещают в различные
условия внешней среды

Однородным материалом у
человека являются
монозиготные близнецы



Монозиготные близнецы



- Такие близнецы всегда одного пола, имеют 100% одинаковых генов
- У дизиготных близнецов 50% генов общих



Близнецовый метод используется для оценки влияния наследственности и среды на развитие признаков.

Сопоставляют признак в парах монозиготных и дизиготных близнецов.

Пара близнецов является конкордантной, если данный признак является у обоих близнецов и дискордантной, если только у одного.

Совпадение значения конкордантности в парах монозиготных и дизиготных близнецов свидетельствует о преобладании факторов внешней среды в развитии данного признака.



Близнецовый метод

Признаки	Конкордантность в %	
	MZ	DZ
<i>Группа крови (ABO)</i>	100	46
<i>Цвет глаз</i>	99,5	28
<i>Олигофрения</i>	94,5	42,6
<i>Папиллярные узоры</i>	92	40
Корь	98	94
Эпидемический паротит	82	74



Комбинативная изменчивость обусловлена комбинацией и рекомбинацией наследственных факторов в генотипе.

Основные механизмы комбинативной изменчивости:

- 1) кроссинговер** (рекомбинация генов между гомологичными хромосомами в профазе I мейоза);
 - 2) независимое расхождение гомологичных хромосом** в анафазе I мейоза;
 - 3) случайное сочетание родительских гамет при оплодотворении.**
-

СИСТЕМЫ БРАКОВ

1. **Рандомизированный брак (панмиксия)** - не выборочный брак.

2. **Аутбридинг (неродственных брак)** - брак между особями, не находящимися в родственных связях.

3. **Инбридинг** - между особями, которые являющиеся родственниками:

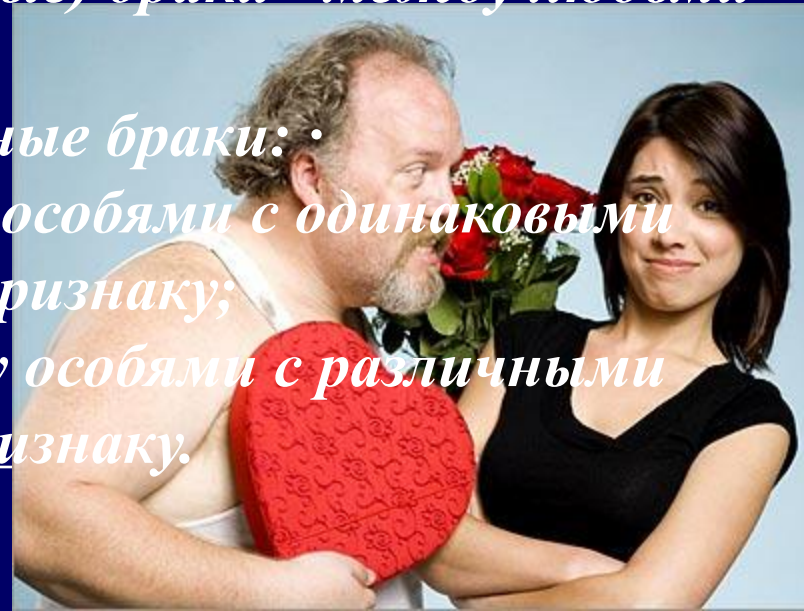
- **Инцестный брак** - между людьми I степени родства;

- **Родственные (кровнородственные) браки** - между людьми II, III степеней родства.

4. **Ассортативни браки** - выборочные браки:

- **Положительные** - браки между особями с одинаковыми фенотипами по определенному признаку;

- **Отрицательные** - браки между особями с различными фенотипами по определенной признаку.





"Человек, который удачно женился получает крылья, неудачно - кандалы" (Б. Франклин)

Медицинское значение различных систем браков:

1. В родственных браках среди потомков увеличивается количество **гомозигот**, в том числе рецессивных. Увеличивается количество наследственных заболеваний, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу.
2. При аутбридингу (неродственных браках) - растет уровень **гетерозиготности**, что часто приводит к повышению жизнеспособности.

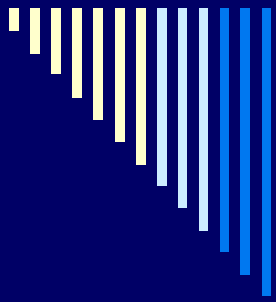
Мутационная изменчивость -
это наследственная изменчивость, обусловленная
изменением генетического материала на разных
генетических уровнях

Термин "мутация" предложенный Г. Де-Фризом.

В зависимости от причины, мутации подразделяют на:

- **Спонтанные - возникают в естественных условиях без специального воздействия необычных агентов (например, гемофилия);**
- **Индукцированные - возникают под воздействием на организм известных факторов окружающей среды (мутагенов)**





По локализации мутации разделяют на:

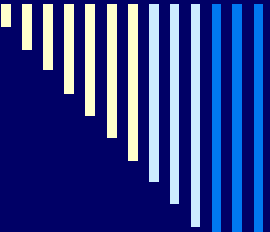
- 1. Генеративные** - изменения в наследственном материале гамет или клеток, из которых образуются гаметы. Если эти гаметы участвуют в оплодотворении, то такие мутации передаются из поколения в поколение.
- 2. Соматические** - мутации, возникающие в соматических клетках, они передаются только потомкам этих клеток, то есть не выходят за пределы данного организма при половом размножении. Соматические мутации, возникающие в эмбриональном развитии вызывают генетическую мозаичность организма.



Классификация мутагенов:

- 1) **физические:** ионизирующее излучение (радиационный мутагенез), УФ-облучение, действие экстремальных температур;
- 2) **химические:** колхицин, формалин, гербициды, пестициды, алкоголь, лекарства, консерванты;
- 3) **биологические:** вирусы, бактерии, гельминты.

Носители мутаций называются мутантами (организмы, подвергшиеся фенотипического проявления мутации).



Тератогены (греч. teratos - урод, чудовище) - факторы среды, вызывающие врожденные пороки развития.

Пороки развития - стойкие отклонения в строении органа или целого организма, возникающие внутриутробно вследствие нарушений развития эмбриона или плода.

Тератогенез - процесс возникновения врожденных пороков развития



Тератогены, що спричиняють вади розвитку у людини

Тератогены	Врожденные пороки
Вирус краснухи	Катаракта, глаукома, сердечные пороки, глухота
Вирус простого герпеса	микрофтальмия , микроцефалия , пороки сетчатки
Токсоплазмоз	Гидроцефалия , микрофтальмия
Алкоголь	Алкогольный синдром плода
Витамин А	А - витаминная эмбриопатия : маленькие уши, гипоплазия нижней челюсти , щели неба, сердечные пороки
Тетрациклины	Коричневое окрашивание зубов , гипоплазия зубной эмали , нарушение роста костей , катаракта
Аминогликозиды	Врожденная глухота , снижение функции почек
Никотин	Задержка внутриутробного развития , преждевременные роды , нарушения поведения

Алкогольный синдром плода

Алкогольный синдром плода и его проявление у новорожденных

Внутриутробная гипотрофия 80-90%



Нарушение физического развития 80-90%

Неврологические нарушения 85-89%

Врожденный порок сердца 30-49%

Уродство половых органов 38-49%

Аномалии конечностей 18-41%

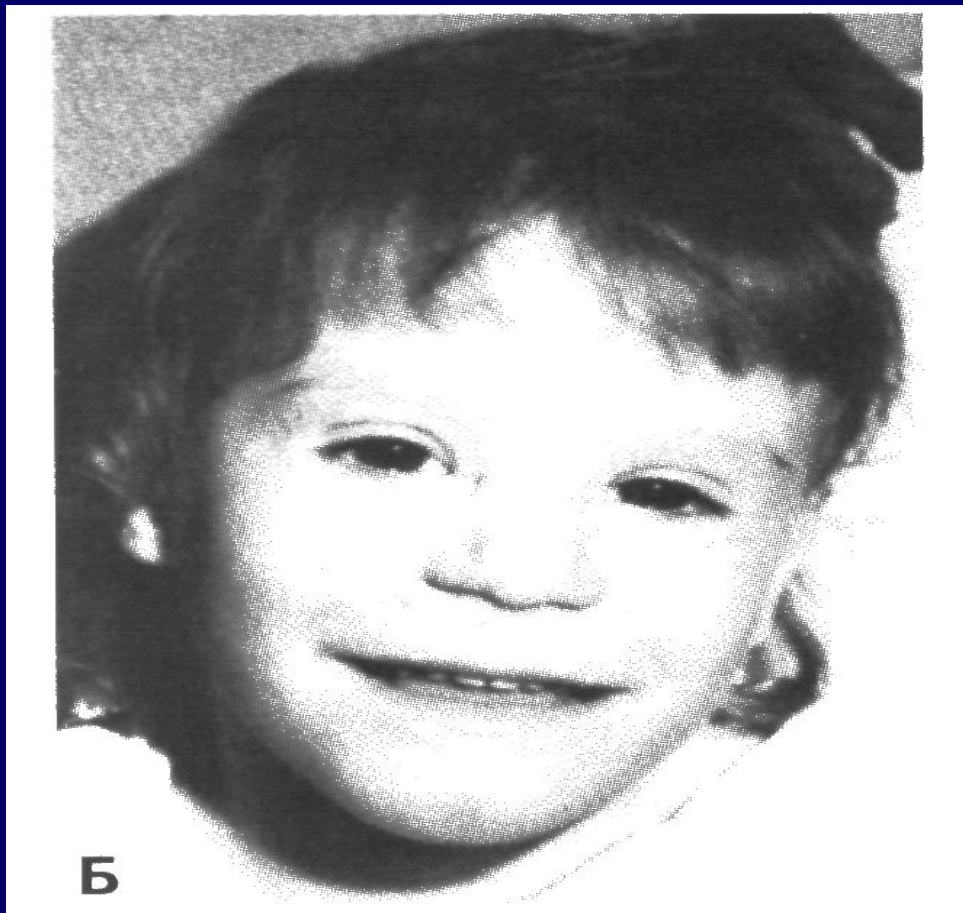
Недоношенность 40-70%

Аномалии лица 65-70%

Микроцефалия 84-88%

Косоглазие 10-20%

Алкогольный синдром плода (фенотип)



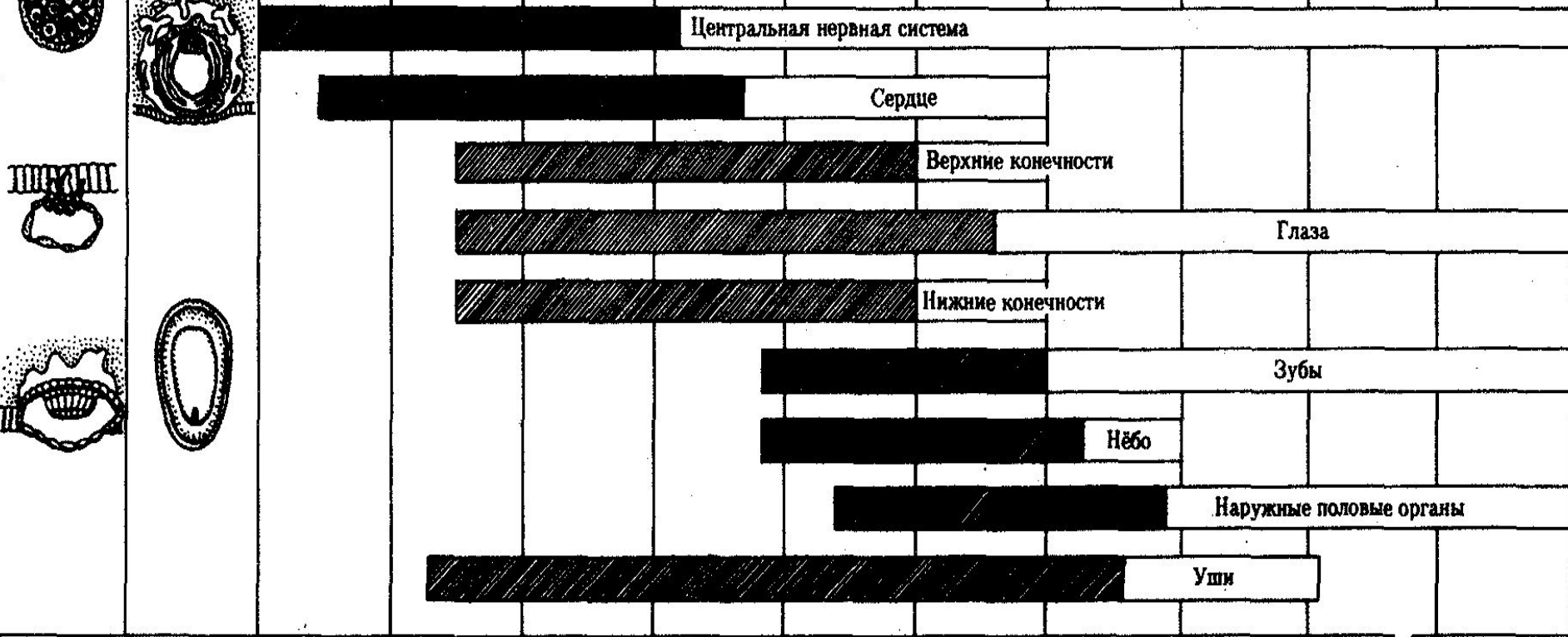
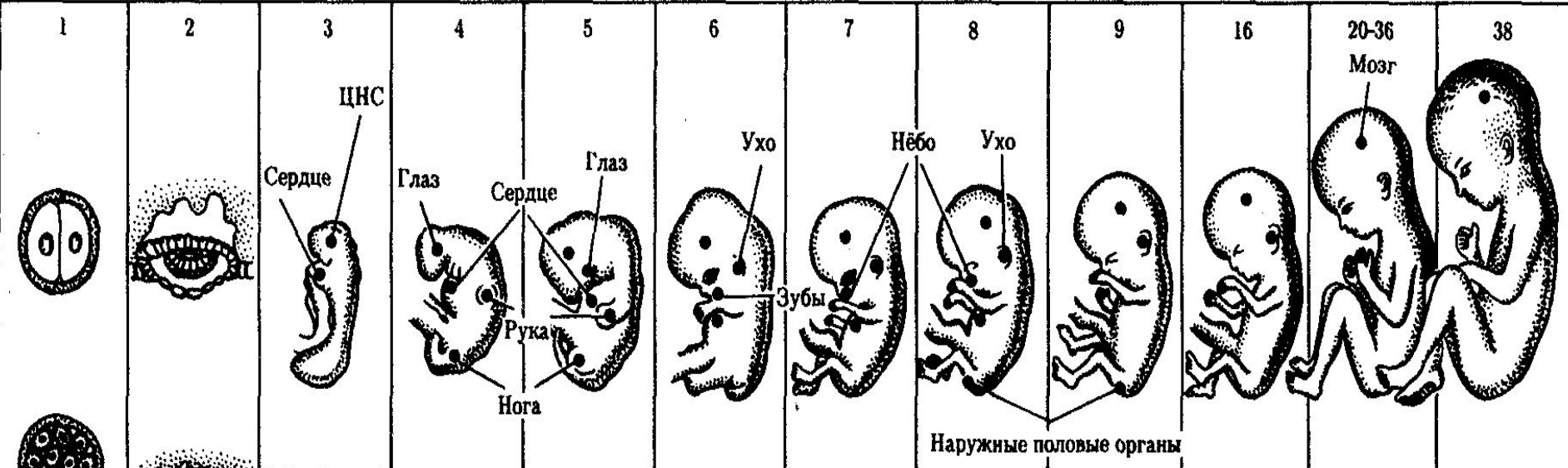


Чувствительность к тератогенам зависит **от генотипа зародыша и матери** (метаболизм лекарств, устойчивость к инфекциям).

- Чувствительность к тератогенам изменяется в зависимости от стадии развития в момент их действия.

Наиболее чувствительный для индукции врожденных пороков является период с 3 по 8 неделю беременности (период органогенеза).

- **Выраженность проявлений аномального развития зависит от дозы и продолжительности действия тератогенного фактора.** Для тератогенов характерна определенная специфичность повреждающего действия на клетки и ткани, которые развиваются.



Пренатальная смерть	Большие морфологические изменения	Малые морфологические и функциональные нарушения
---------------------	-----------------------------------	--

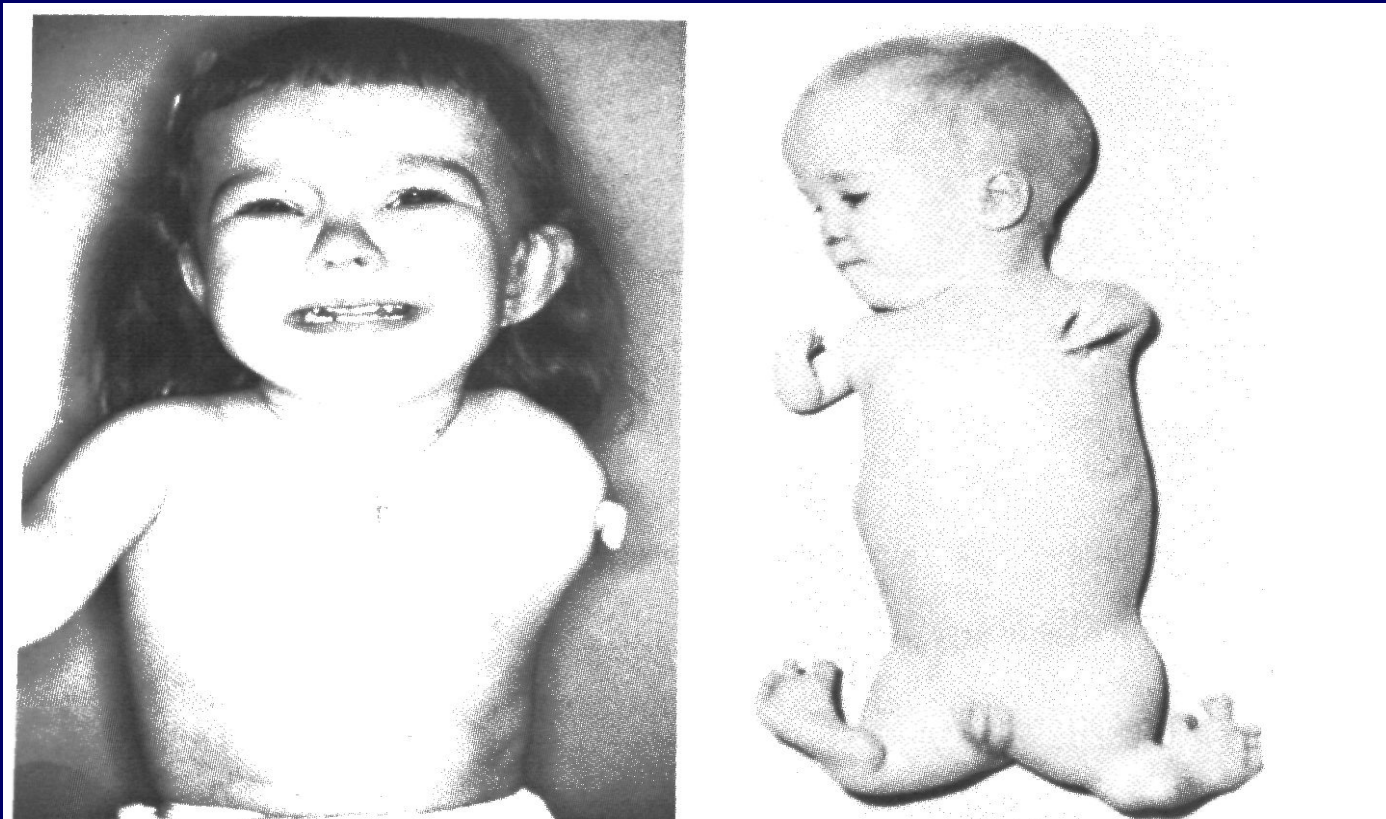
Spina bifida

Развитие пороков нервной трубки зависит еще от некоторых факторов с материнской стороны и включает:

- употребление противосудорожных медикаментов;
 - высокая степень ожирения;
- пользование горячей ванной или повышение температуры тела до фебрильных цифр на ранних сроках беременности;
- сахарный диабет



**Дети с односторонней амелией
и фокомелией вследствие
приема талидомида**





"Если это не диктуется чрезвычайной необходимостью, следует избегать назначения каких-либо медикаментов в первом триместре, а в течение всей беременности использовать минимум лекарственных средств".

(Терапевтический справочник Вашингтонского университета)

**“Primum non nocere, seu noli nocere, seu
cave ne laedas”**

Прежде всего- не навреди (больному) или остерегайся, чтобы не навредить



Классификация мутационной изменчивости

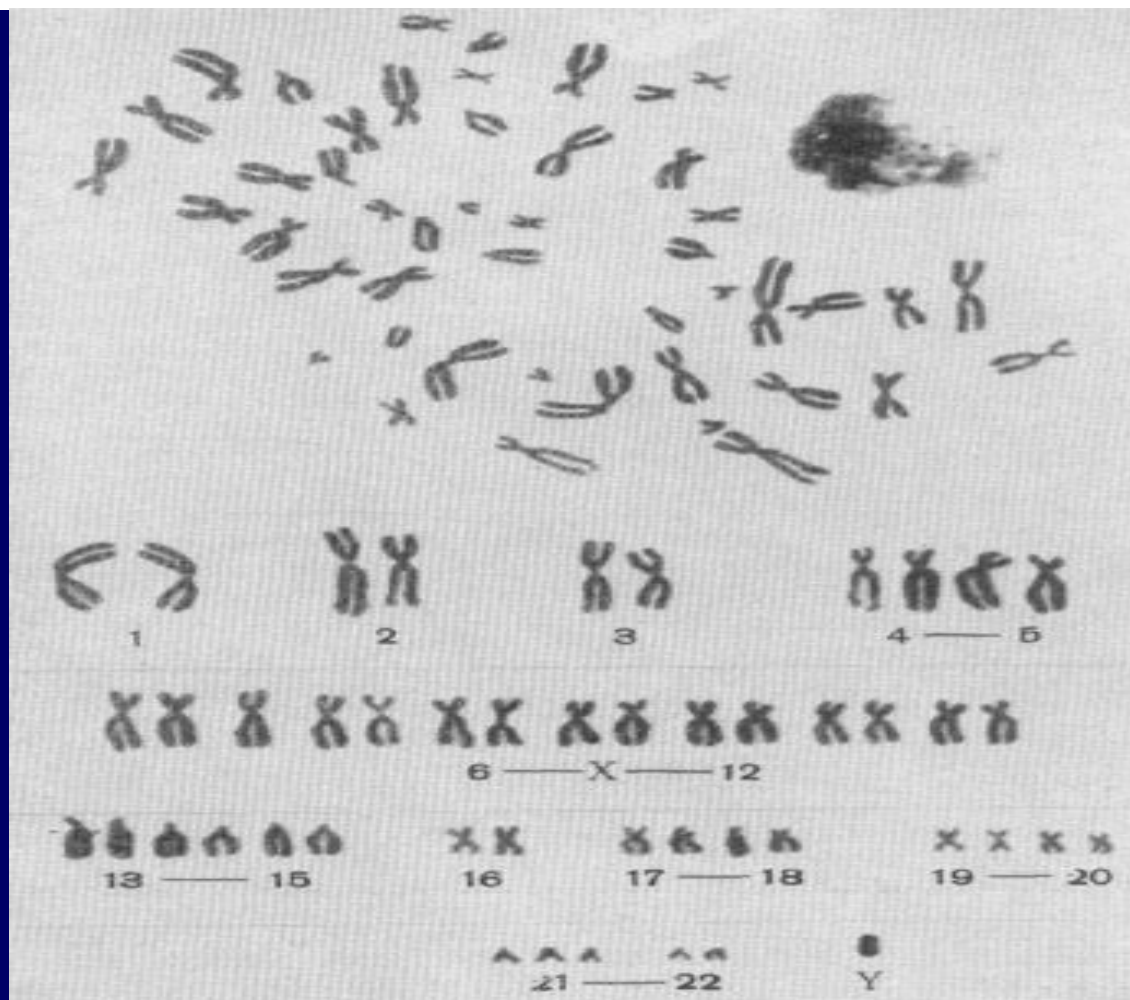
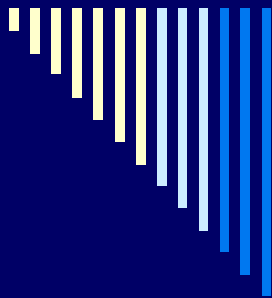
1. **Геномные мутации** - изменение числа хромосом в кариотипе

1.1 . **Полипloidия** - увеличение числа хромосом , кратно гаплоидного набора (n) . Например, $2n + n = 3n$; $2n + 2n = 4n$

1.2 . **Гетеропloidия (анеуплодия)** - изменение числа хромосом на величину , не кратное к гаплоидного набора

- **Полисомии** - увеличение числа хромосом , например , трисомия ($2n + 1$).

- **Моносомии** - это отсутствие одной хромосомы в кариотипе ($2n - 1$)



ариотип больного с синдромом Дауна 47X



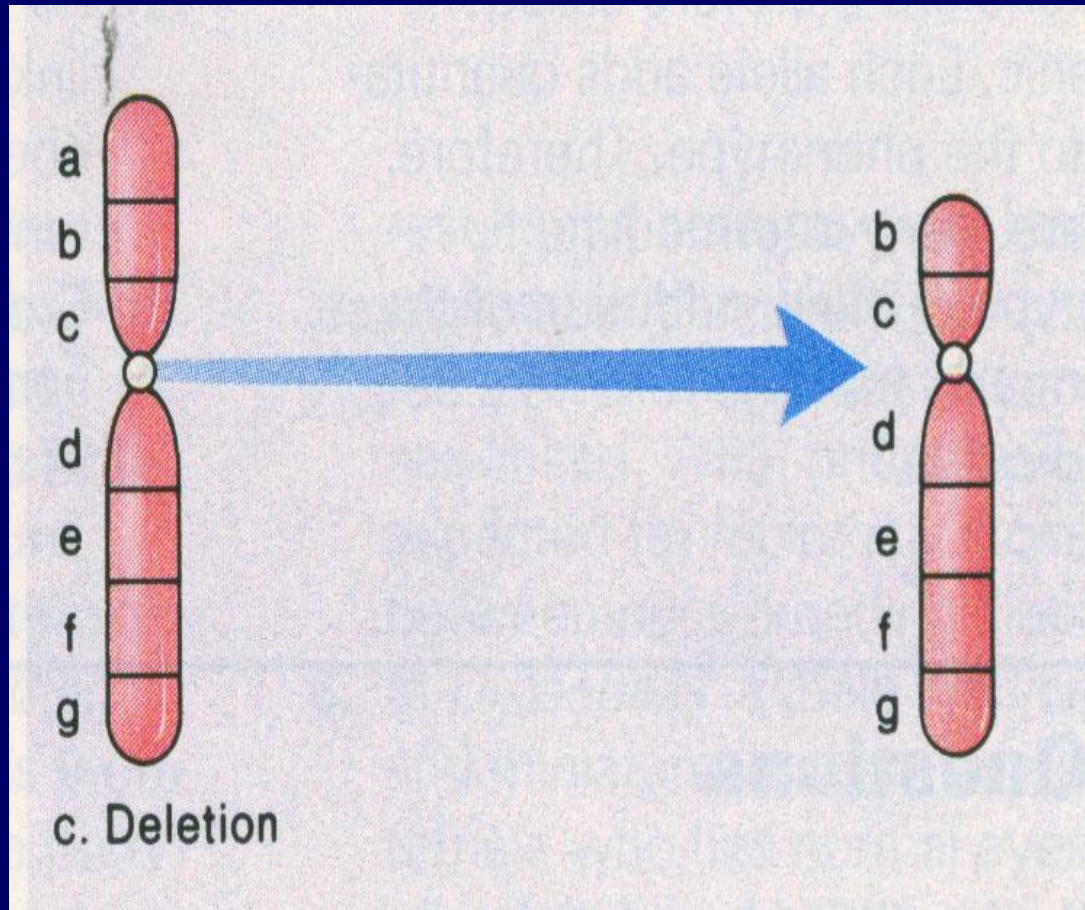
Хромосомные aberrации

- изменение структуры хромосом, количество хромосом в кариотипе при этом не меняется

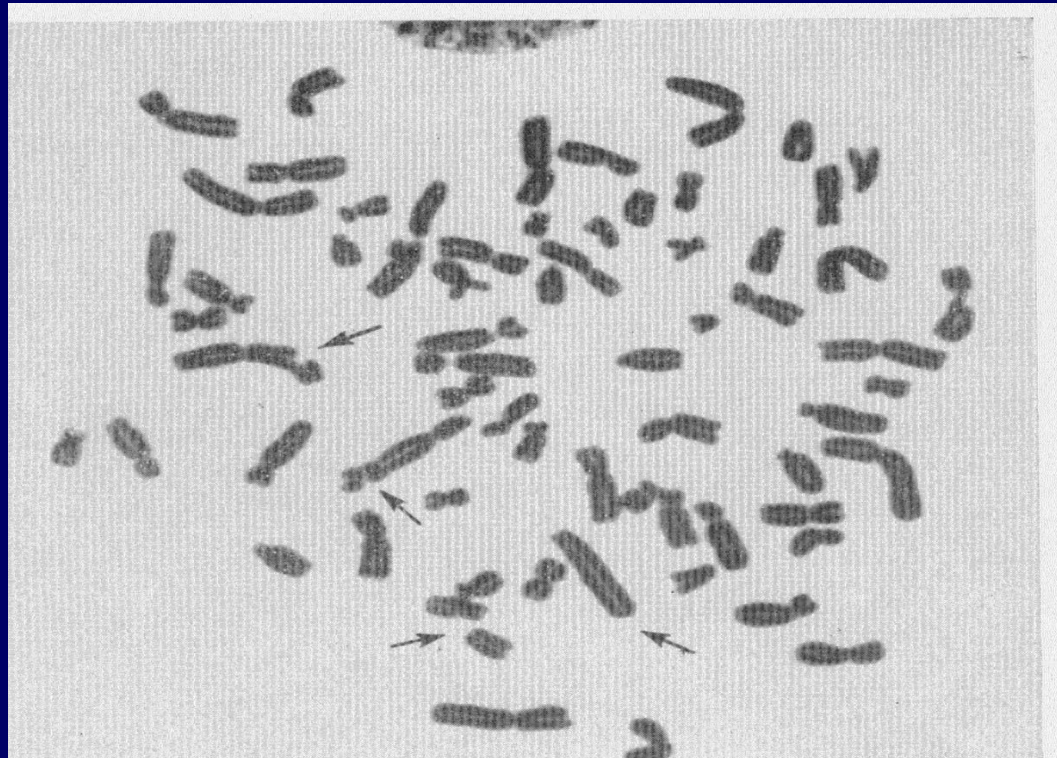
Виды:

- 1) Делеция**
 - 2) Дупликация**
 - 3) Инверсия**
 - 4) Транслокация**
-

Делеция (недостаток) - потеря участка хромосомы



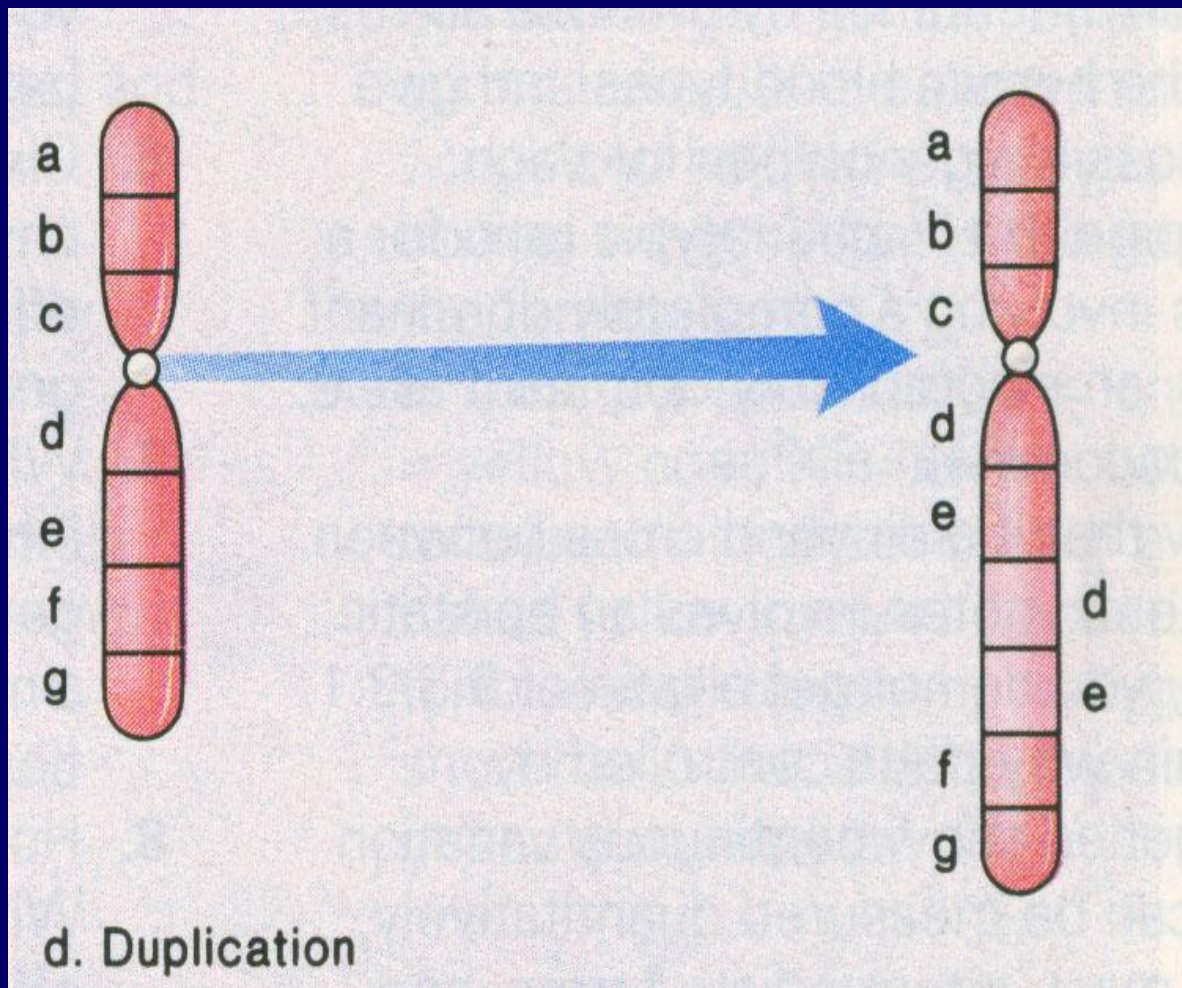
Действие вируса кори на
хромосомы соматической клетки
человека (делеции)



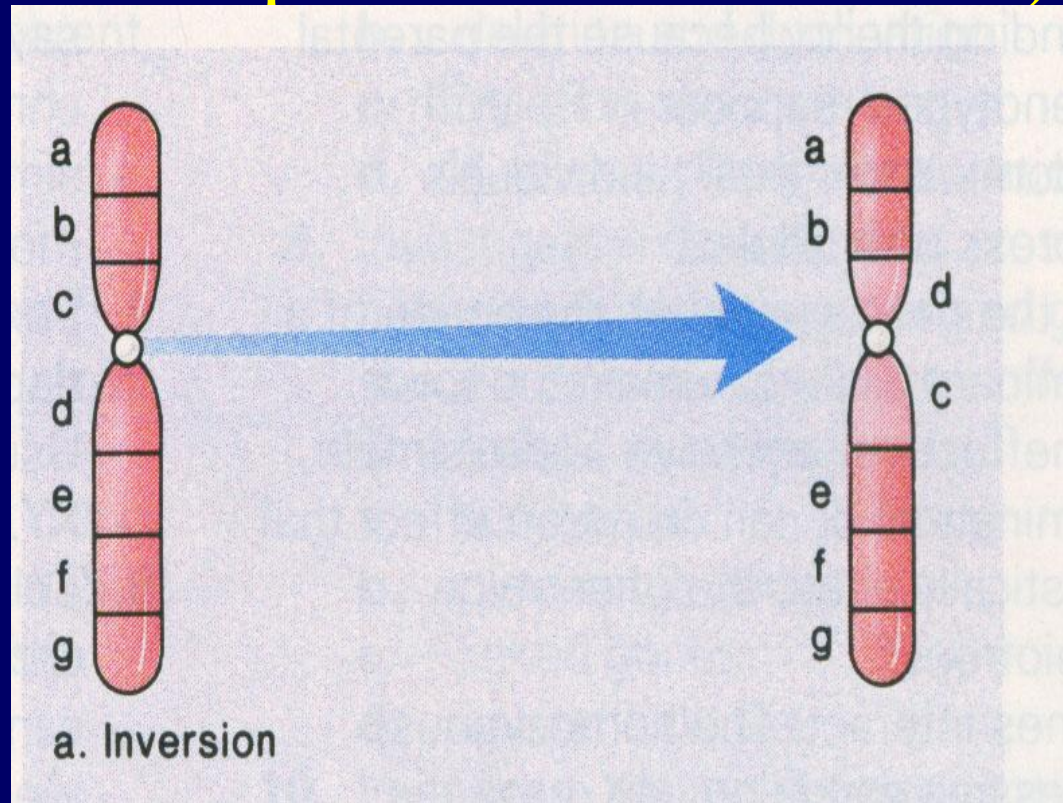
**Делеция хромосом в
лейкоцитах больного
асептическим менингитом**



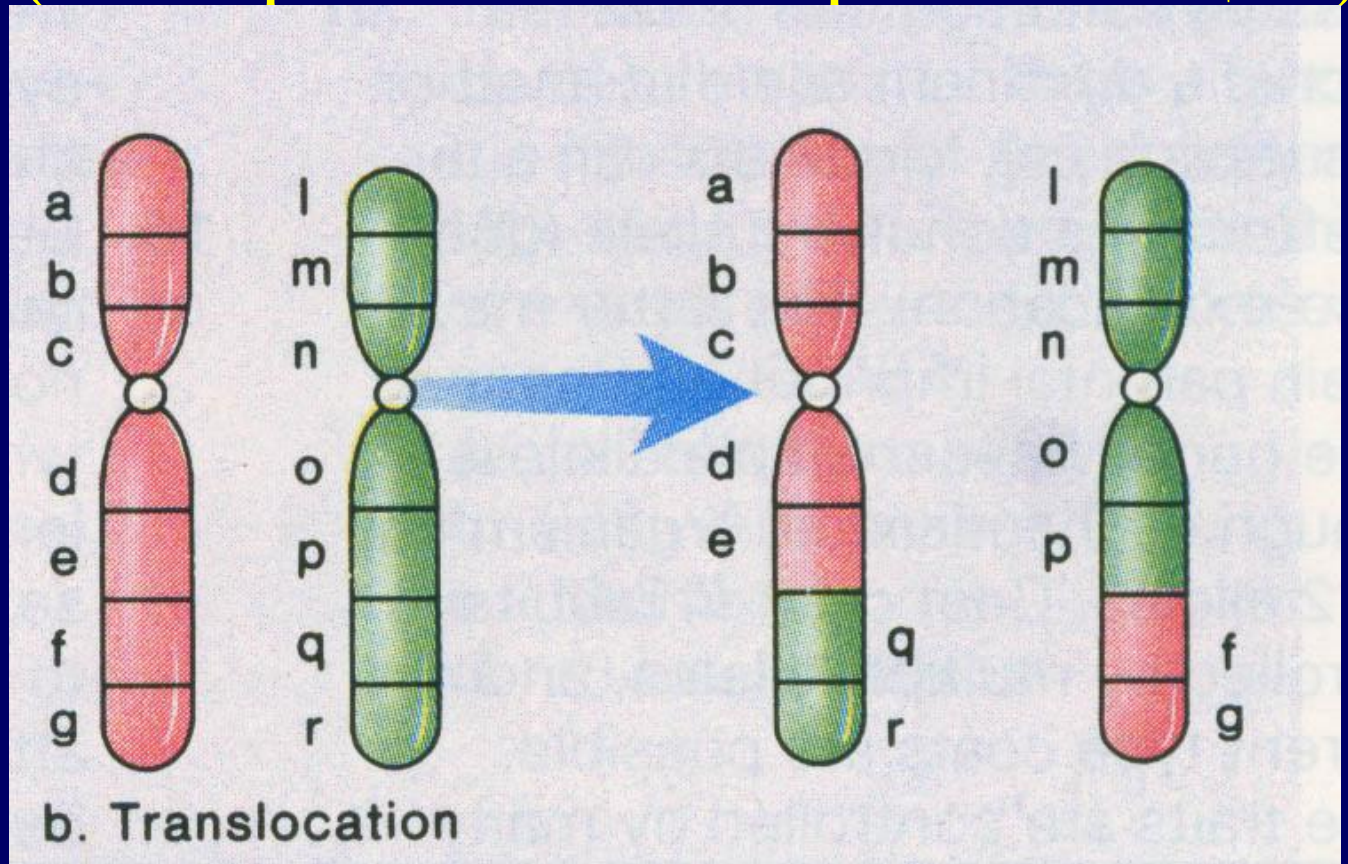
Дупликация - удвоение фрагмента хромосомы

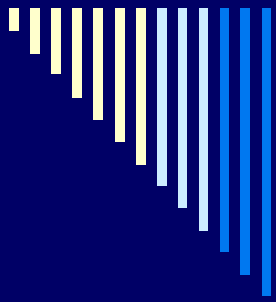


Инверсия - изменение порядка
расположения генов в хромосоме
(фрагмент хромосомы
поворачивается на 180°)



Транслокации - перемещение участка хромосомы другую хромосому (межхромосомные транслокации)

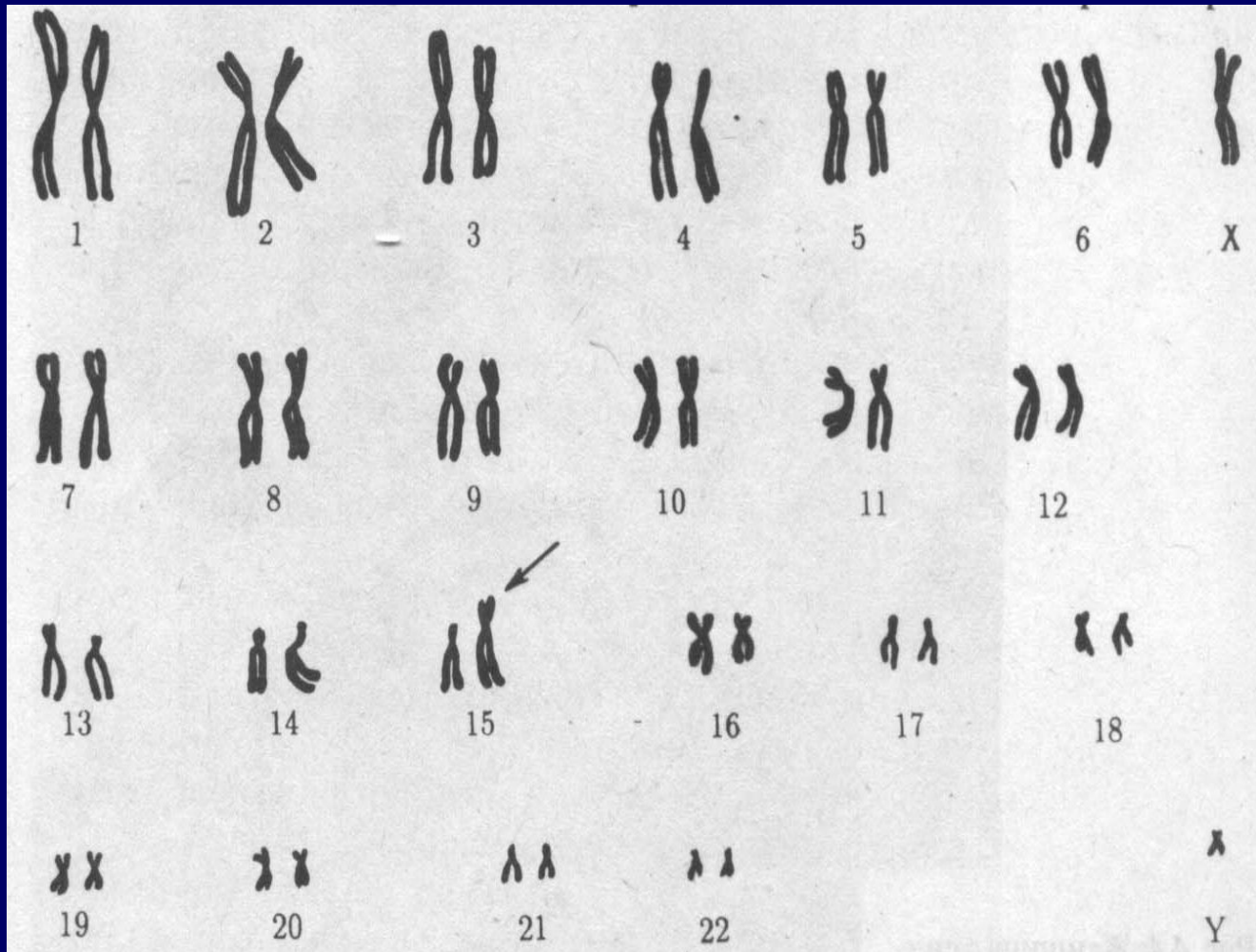




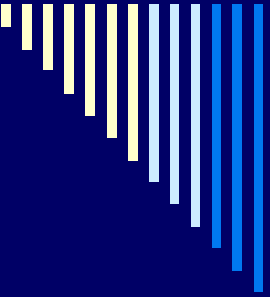
Робертсоновские транслокации

- центрическое соединения между собой длинных плеч акроцентрических хромосом.

Так возникает транслокационный синдром болезни Дауна (транслокация лишней хромосомы 21 на одну из хромосом группы D или G).



**Кариотип человека с транслокационной формой синдрома Дауна
 $46, XY, t(15q21q)$**



Генные мутации (трансгенации) - изменение структуры ДНК в пределах гена. •

Если изменяется только отдельный нуклеотид ДНК, то мутации называются **точечными**. Генные мутации не заметны под микроскопом и оказываются за появлением в потомстве измененного признака, которую контролирует мутантный ген.



Генные мутации (трансгенации) –

- **Миссенс-мутация** - замена нуклеотида в кодирующей системе гена, которая может вызвать замену аминокислоты в молекуле белка.
 - **Нонсенс-мутация** - замена нуклеотида в кодирующей части гена, ведет к образованию стоп-кодона.
 - Генные мутации у человека вызывают **молекулярные болезни.**
-



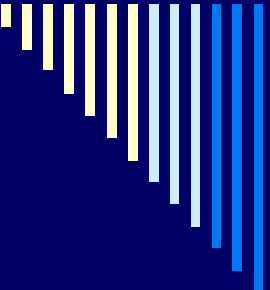
АНТИМУТАГЕНЕЗ

- 1. **Естественный антимутагенез:**
 - 1) **четное количество хромосом** в диплоидном наборе (в гетерозиготы рецессивные гены не проявляются)
 - 2) **повторы некоторых генов**, кодирующих рРНК тРНК, гистоновые белки хроматина;
 - 3) **триплетность генетического кода**
 - 4) **вырожденность генетического кода**, замена второго нуклеотида в кодоне вызывает 100% мутаций, замена третьего нуклеотида в кодоне вызывает 36% мутаций)? 5) **репарация первичной структуры ДНК**
-



Антимутагенез

- 2. Искусственный антимутагенез - применение веществ и физических факторов, которые снижают частоту мутаций:
 - 1) витаминов (С, Е, А, Р, В9)
 - 2) аминокислот (метионина, глутаминовой кислоты)
 - 3) серотонина, резерпина;
 - 4) растительных препаратов (китайского лимонника, жень-шеня, родиолы)
 - 5) физических факторов (дневной свет)
-



Антимутагены – вещества, способные
остановить вредное действие
мутагенов.

↓

Делают мутагены
неактивными

↓

Изменяют влияние мутагенов
до неопасного

↓

Усиливают систему исправления
повреждений в организме



□ **"Человек с помощью науки в состоянии исправить несовершенство своей природы"**

□ **(И.И. Мечников)**