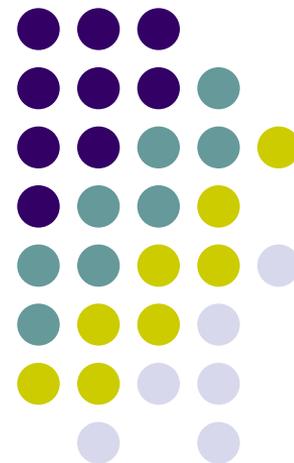


# Изменчивость как свойство жизни и генетическое явление

Слайд-лекция  
для студентов V факультета по подготовке  
иностраннных студентов

Кафедра медицинской биологии ХНМУ-2010  
Проф., д. мед. н. В.В. Мясоедов



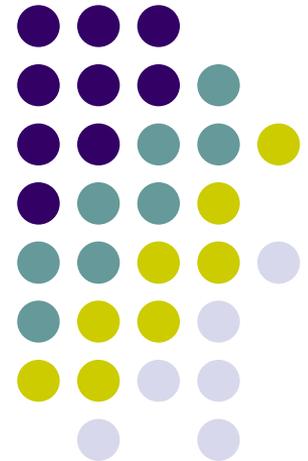


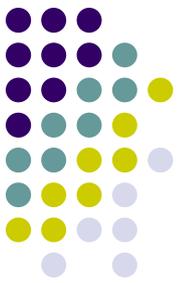
# Вопросы лекции:

1. Изменчивость как биологическое явление. Формы изменчивости
2. Ненаследственная изменчивость
3. Наследственная изменчивость

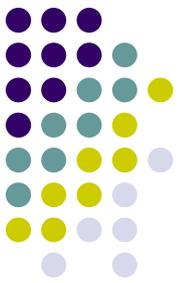
# Изменчивость как биологическое явление. Формы изменчивости

---

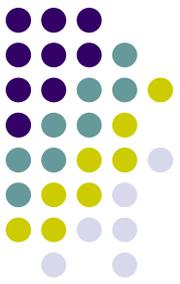




- Наследственное многообразие человека - результат длительной эволюции живой материи
- *Факторы эволюции длительное время влияли не только на нормальные характеристики организма, **но и на его патологические реакции, обуславливая значительно большее многообразие нозологических форм болезней** у человека по сравнению с таковыми у животных*
- При этом надо иметь в виду особенности эволюции человека как биологического и социального существа



- У человека как социального существа естественный отбор со временем протекал всё в более специфических формах, что расширяло наследственное разнообразие популяций
- **Сохранялось то, что могло «отметаться» у животных, или, наоборот, утрачивалось то, что нужно животным**

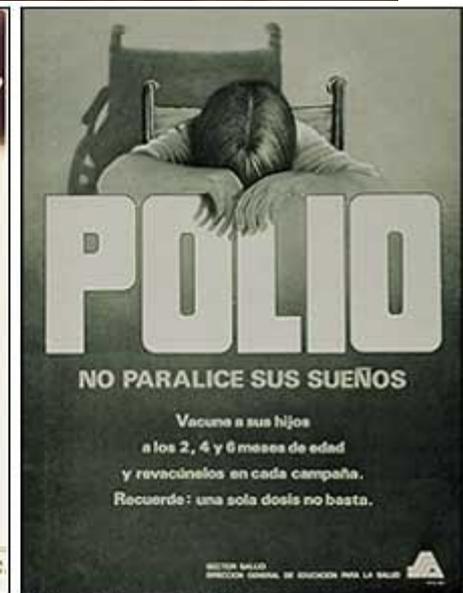


- Например, более полноценное обеспечение себя пищей, удовлетворение потребности **В витамине С** позволили человеку в процессе эволюции **«утратить» ген L-гулонолактонооксидазы**, катализирующей синтез витамина. Наличие этого гена у животных является страховкой от развития цинги, а человек из-за такой **«всеобщей врождённой ошибки метаболизма»** подвержен авитаминозу С

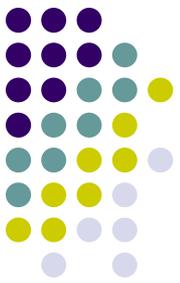
- В процессе эволюции человек **«приобретал» и нежелательные признаки**, имеющие прямое отношение к патологии человека
- Большинство видов животных невосприимчиво к **дифтерийному токсину и вирусу полиомиелита**, потому что у животных отсутствуют соответствующие рецепторы мембран клеток
- У человека эти рецепторы есть. Детерминирующие их гены уже идентифицированы. Например, для восприятия дифтерийного токсина такой ген локализован в 5-й, для вируса полиомиелита - в 19-й хромосоме



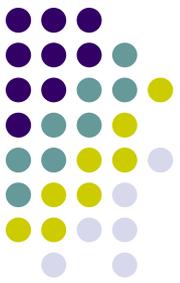
National Museum of American History, Smithsonian Institution



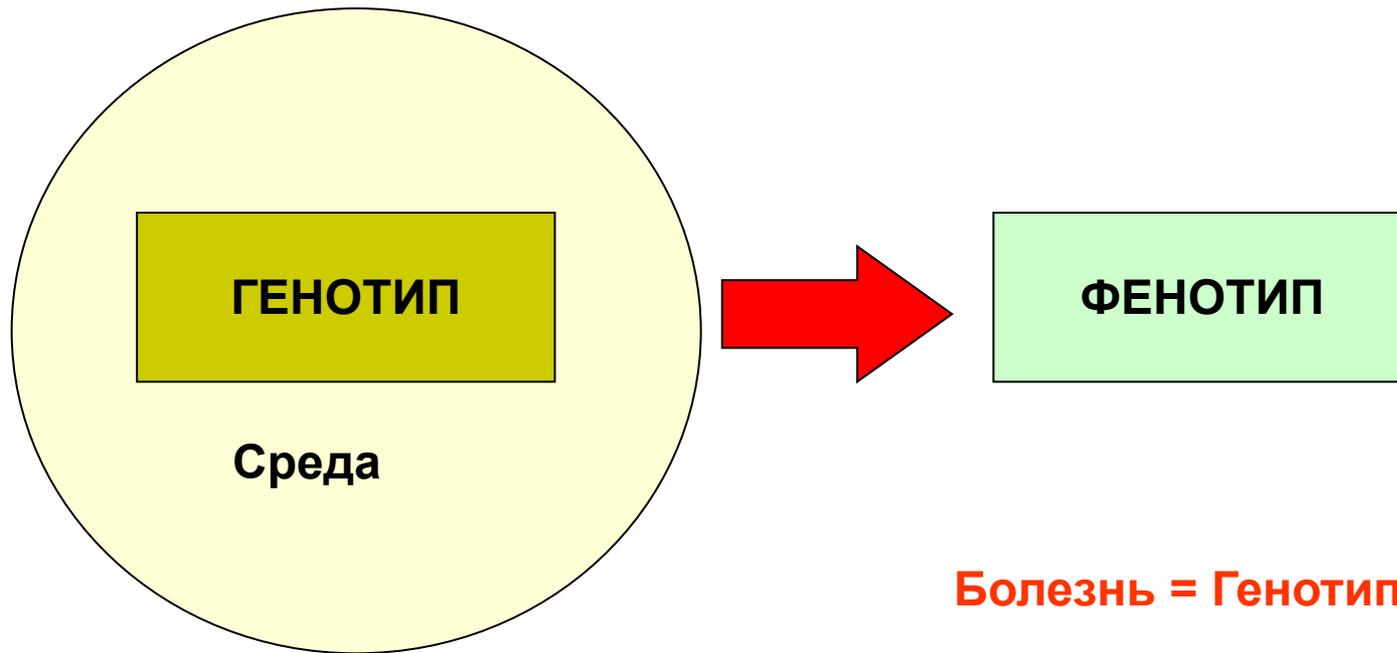
National Library of Medicine



- Все многообразие живого и его постоянное совершенствование были бы невозможны без изменчивости
- **Изменчивость** – это общебиологическая способность организмов в процессе онтогенеза приобретать новые признаки, утрачивать старые, существовать в различных вариантах



- **Выражается изменчивость** в том, что в любом поколении особи чем-то отличаются друг от друга и от родителей
- Причина этого – то, что **признаки и свойства организма – это результат взаимодействия двух факторов:** наследственной информации (от родителей) и конкретных условий внешней среды, в которых шло индивидуальное развитие каждой особи

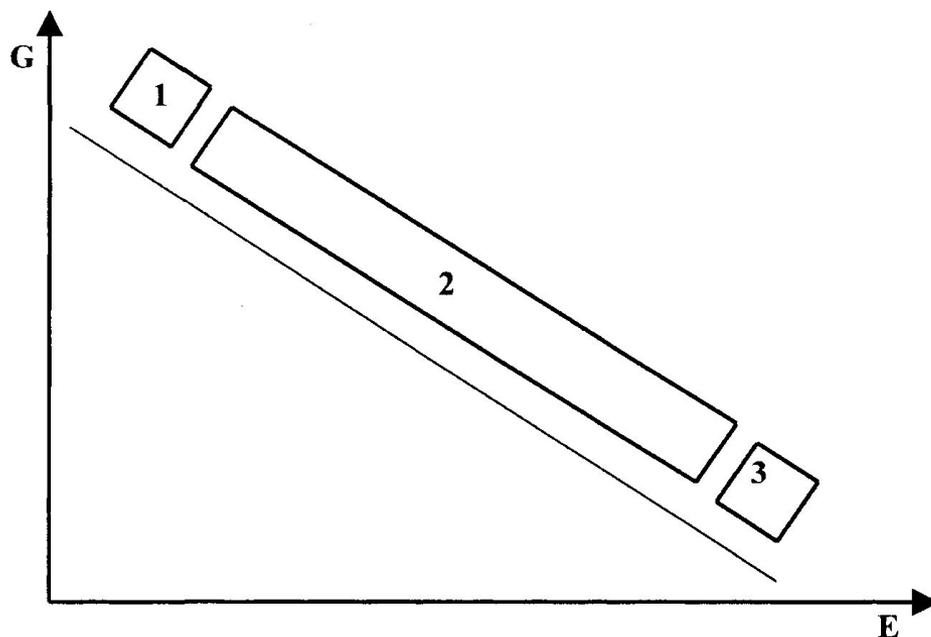


**Болезнь = Генотип + Среда**

Любые проявления жизнедеятельности организма являются результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов.

**Болезнь также развивается на основе тесного взаимодействия внешних повреждающих и внутренних факторов.** Если сами внутренние факторы наследственно изменены, то возникает патологический процесс.

**Факторы внутренней среды в конечном счёте — результат взаимодействия генетических и средовых факторов в онтогенезе,** потому что уровень гормонов в организме, особенности обмена веществ, иммунные реакции исходно определяются функционированием соответствующих генов, другими словами, генетической конституцией



**Соотносительная роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека:**

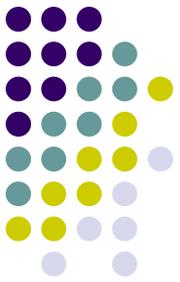
- 1 — наследственные болезни;
- 2 — болезни с наследственной предрасположенностью;
- 3 — ненаследственные болезни

**ИЗМЕНЧИВОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ - ОСНОВА ПАТОЛОГИИ**  
(сыпь, повышение температуры, изменение биохимических показателей крови ...)

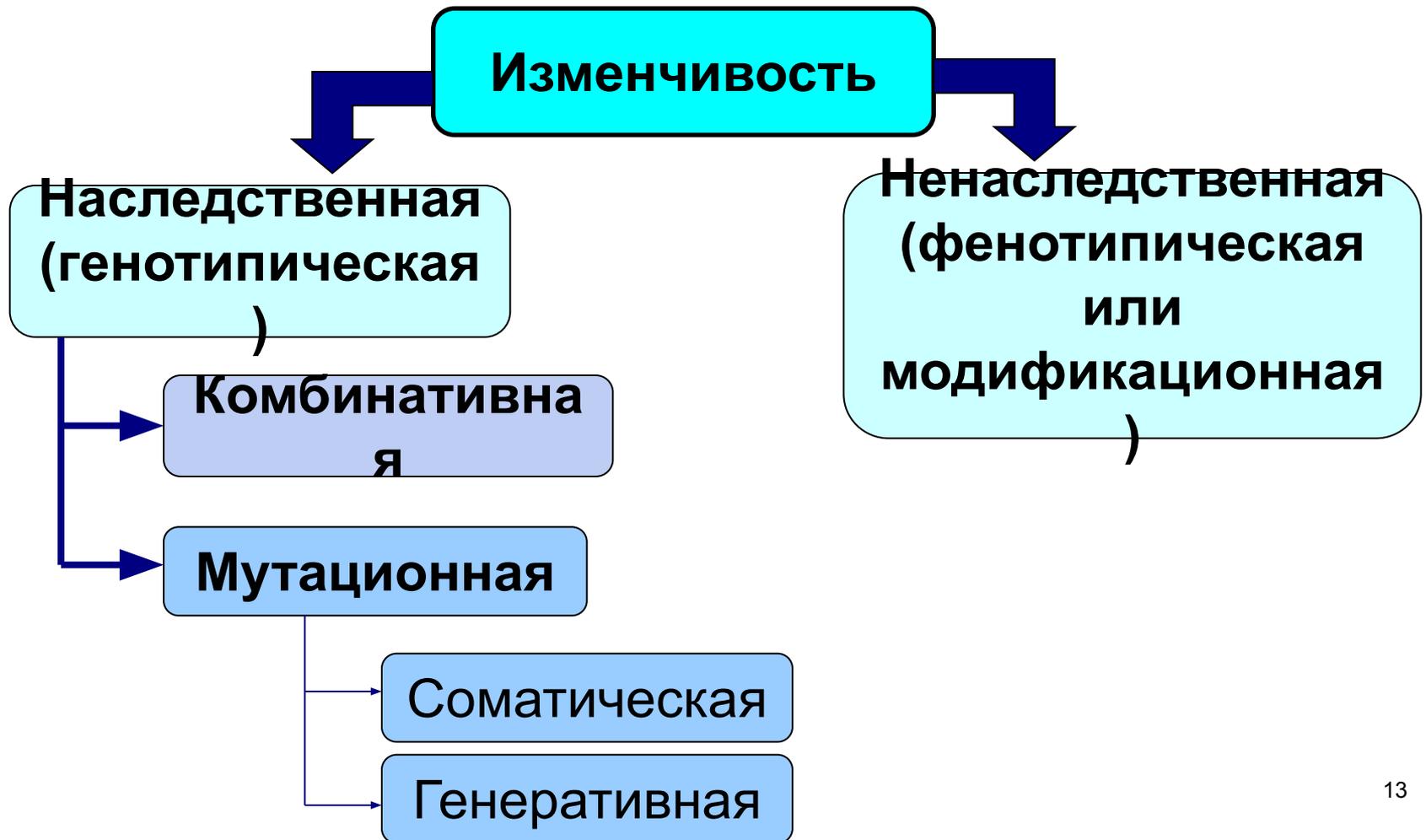
# Качественные и количественные признаки

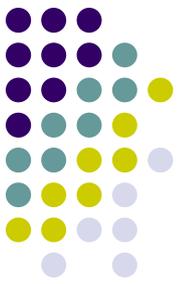


- Признаки организма делятся на **качественные и количественные**
- **Качественные – признаки, которые можно описать.** Пример: карие глаза, темные волосы. Качественные признаки – менделирующие признаки
- **Количественные признаки – определяются измерением** (рост, масса тела). Количественные (полимерные) признаки более сложны в изучении, т.к. не дают четкой картины наследования



- По механизмам возникновения и характеру изменений признаков различают **два типа изменчивости: наследственную и ненаследственную**

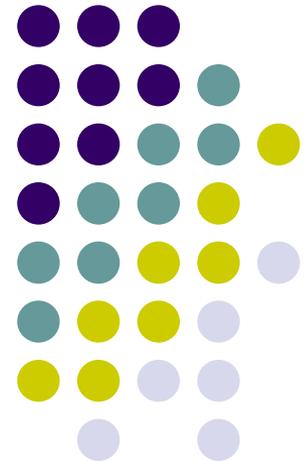




- **Наследственная изменчивость** – это способность к изменениям генетического материала (генотипа)
- **Ненаследственная (модификационная, или фенотипическая)** – способность организмов реагировать на условия окружающей среды и изменяться в пределах нормы реакции (изменять фенотип)

# Ненаследственная ИЗМЕНЧИВОСТЬ

---

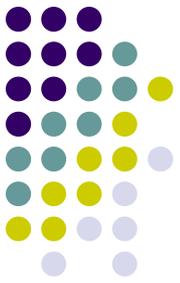


# Ненаследственная (фенотипическая) изменчивость



- **Ненаследственная (модификационная или фенотипическая) изменчивость** представляет собой эволюционно закрепленные приспособительные реакции организма на изменение условий внешней среды без изменения генотипа

# Проявления фенотипической изменчивости

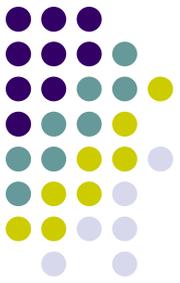


- Модификации
- Фенокопии
- Длительные модификации
- Морфозы



# Модификации

- **Модификации** - это фенотипические изменения, возникающие под влиянием условий среды и не связанные с изменениями генотипа
- Модификации
  - не наследуются и
  - сохраняются лишь на протяжении жизни данного организма



- **Примеры модификационной изменчивости у человека:**

- усиление пигментации кожи (загар) под влиянием ультрафиолетовых лучей

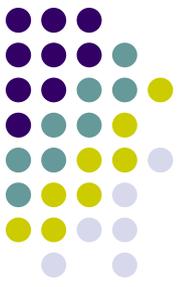


- мощное развитие костно-мышечной системы в результате физических нагрузок



- изменение количества эритроцитов у человека при пребывании на разных высотах над уровнем моря: в  $1 \text{ мм}^3$  крови у людей, живущих в местностях на уровне моря, их в два раза меньше, чем у людей, живущих высоко в горах
- инфекционные заболевания, протозойные заболевания, гельминтозы – после выздоровления человек имеет тот же неизменный генотип

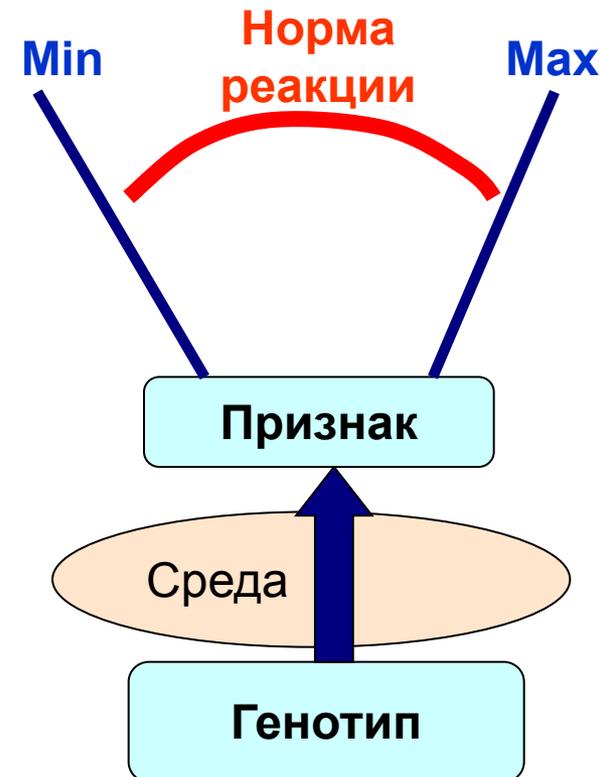


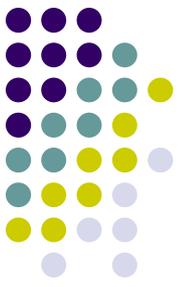


- Все признаки и свойства организма наследственно детерминированы, однако *организмы наследуют не сами признаки и свойства, а лишь возможность их развития*
- Формирование признака — цепь процессов, идущая от генов через иРНК, полипептид и фермент, — протекает нормально только в том случае, если в клетке имеются все необходимые исходные вещества, источник энергии и подходящие условия для реакций
- *Т.е. среда должна обеспечить условия, необходимые для формирования признака*

# Норма реакции

- Степень выраженности того или иного признака, может быть разной в зависимости от условий внешней среды: при одних она может быть усилена, при других — ослаблена
- *Пределы варьирования признака, ограниченные действием генотипа, называются **нормой реакции***

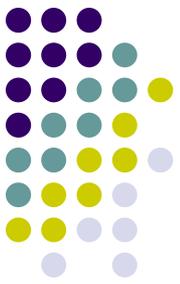




- Для разных признаков и свойств организма границы, определяемые нормой реакции, **неодинаковы**
- Норма реакции может быть **широкой** и **узкой**
- Наибольшей изменчивостью характеризуются **количественные признаки**. **Качественные признаки** мало изменяются при изменении условий среды
- **Типичность клинической картины заболевания** может быть объяснена **подобием нормы реакции у людей**, имеющих разные генотипы. **Разные формы течения заболевания** связаны с проявлением индивидуальности генотипов



- *Все признаки и свойства каждого организма могут изменяться только в пределах нормы реакции*
- Норма реакции складывалась исторически в результате естественного отбора
- В силу этого модификационная изменчивость, как правило, целесообразна. Она соответствует условиям обитания, является приспособительной
- Возникновение модификационных изменений связано с тем, что условия среды воздействуют на ферментативные реакции, протекающие в развивающемся организме, и в известной мере изменяют их течение

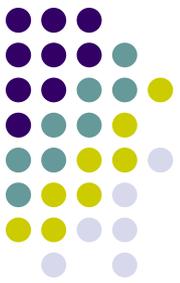


# Экспрессивность

- **Экспрессивность** – степень выраженности фенотипического проявления признака

**Min → Max**

- Она зависит от факторов внешней среды и влияния других генов
- **Экспрессивность связана с изменчивостью признака в пределах нормы реакции.** Экспрессивность может выражаться в изменении морфологических признаков, биохимических, иммунологических, патологических и других показателей. Так, содержание хлора в поте у человека обычно не превышает 40 ммоль/л, а при наследственной болезни — **муковисцидозе** (при одном и том же генотипе) колеблется от 40 до 150 ммоль/л

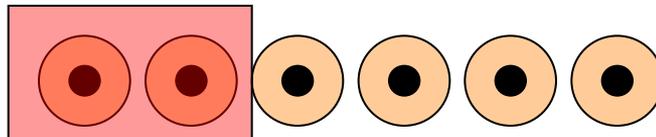


- Наследственная болезнь — **фенилкетонурия**, связанная с нарушением аминокислотного обмена, **может иметь различную тяжесть проявления** (т.е. различную экспрессивность), начиная от легкой степени умственной отсталости, до глубокой имбецильности (т.е. способности лишь к элементарным навыкам самообслуживания)

# Пенетрантность

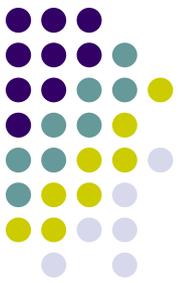


- Один и тот же признак может проявляться у некоторых организмов и отсутствовать у других, имеющих тот же ген
- **Пенетрантность** – частота проявления признака, определяемого геном
- Выражается в процентном отношении числа лиц, имеющих данный признак, к числу лиц, имеющих данный ген
- Если, например, мутантный ген проявляется у всех особей, говорят о **100 % пенетрантности**, в остальных случаях — о **неполной пенетрантности**
- Так, наследуемость групп крови у человека по системе АВ0 имеет стопроцентную пенетрантность, наследственные болезни: эпилепсия — 67 %, сахарный диабет 65%, врожденный вывих бедра — 20 % и т. д.



$$\text{Пенетрантность} = 2/6 * 100\%$$

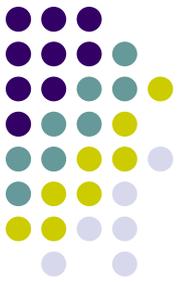
- **Гены, контролирующие патологические признаки, могут иметь различную пенетрантность и экспрессивность**, т.е. проявляться не у всех носителей аномального гена, а у болеющих степень болезненного состояния неодинакова. **Изменяя условия среды, можно влиять на проявление признаков**
- Тот факт, что один и тот же генотип может явиться источником развития различных фенотипов, имеет **существенное значение для медицины**. Это означает, что **отягощенная наследственность не обязательно должна проявиться**. Многие зависят от тех условий, в которых находится человек. В ряде случаев болезнь как фенотипическое проявление наследственной информации можно предотвратить соблюдением диеты или приемом лекарственных препаратов.



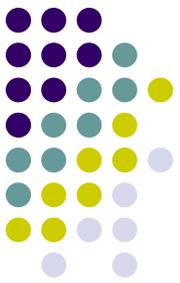
- **Болезнь — одно из проявлений приспособительных реакций на действие повреждающих факторов окружающей среды.** Поскольку каждый человек с генетической точки зрения строго индивидуален и неповторим, то и **реакции** каждого человека специфичны

- **Онтогенетическая изменчивость** – разновидность фенотипической изменчивости, связанная с определенной схемой развития особи
- Процесс индивидуального развития имеет **ряд критических периодов**, когда организм наиболее уязвим к различным средовым факторам
- Особую чувствительность к токсическим воздействиям имеет эмбрион на ранних сроках развития (**в первом триместре беременности**)

- Нормальное развитие организма сопряжено с активным делением клеток, морфогенетическим движением зародышевых листков, процессами дифференцировки и органогенеза
- Токсическое воздействие может спровоцировать гибель отдельных клеточных масс, замедлить распад и рассасывание отмирающих клеток, нарушить взаимодействие тканей между собой
- В результате тот или иной орган развивается неправильно или недоразвивается, что фенотипически проявляется в **пороках развития, несмотря на нормальный генотип**



- Факторы, приводящие к развитию врожденных пороков у детей, не связанных с нарушением наследственного материала, называются **тератогенными**
- Природа их многообразна
- Характерной чертой тератогенных пороков развития является то, что они **не наследуются**



# Фенокопии

- К модификационной изменчивости относятся также **фенокопии**
- **Фенокопии** – *ненаследственные изменения признаков организма под влиянием среды, копирующие мутации, отсутствующие в генотипе данного человека*
- В развитии фенокопии могут играть роль разнообразные **факторы среды** — климатические, физические, химические, биологические

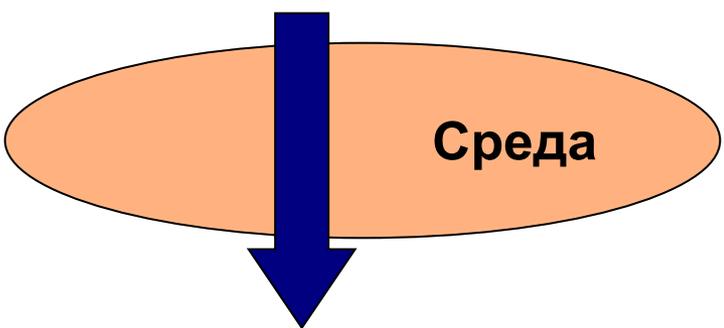
- Вероятность появления пороков развития у плода высока, если беременная женщина **принимала определенные лекарства или перенесла коревую краснуху, токсоплазмоз, сифилис**
- Пороки, появляющиеся после этого, могут напоминать признаки наследственных заболеваний (фенокопии)



**Постимплантационный  
эмбрион**



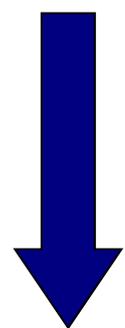
**Нормальный  
генотип**



**Патологический  
фенотип**



**Мутантный  
генотип**



**Патологический  
фенотип**



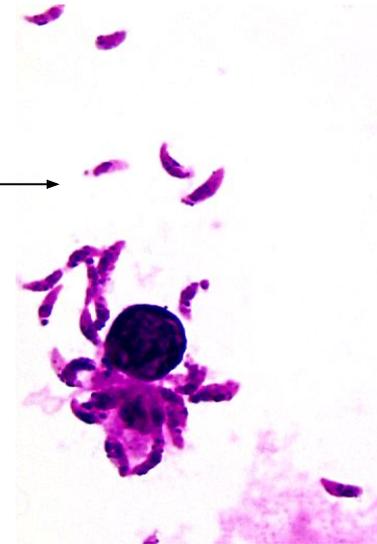
**=**

**Фенокопии**



- **TORCH-инфекции**

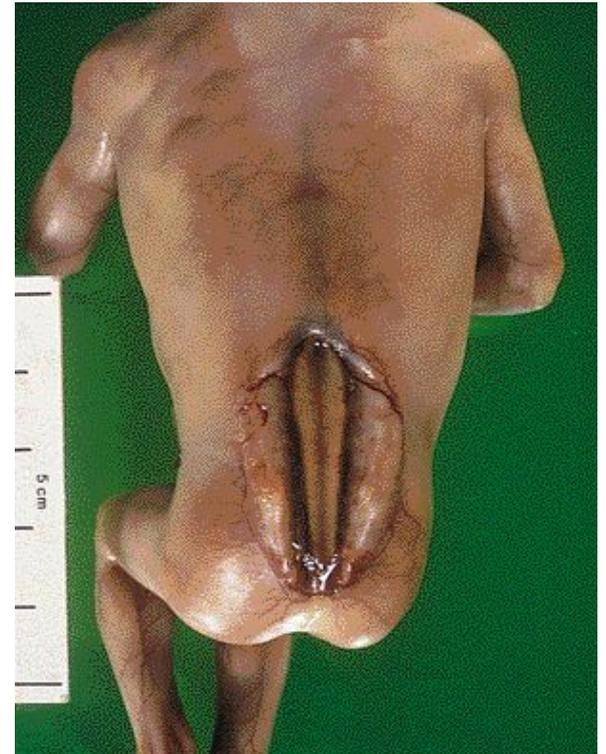
- **Toxoplasmosis** →
- **Rubella (краснуха)**
- **Cytomegalovirus**
- **Herpes**



- Наличие фенкопий значительно осложняет диагностику
- Для избегания таких ошибок нужно тщательно собирать анамнез болезни
- Механизм появления фенкопий связан с наличием и действием факторов, нарушающих взаимодействие генов, негативно влияющих на реализацию нормальной генетической информации
- Поэтому **в критические периоды онтогенеза необходимо строго следовать здоровому образу жизни**

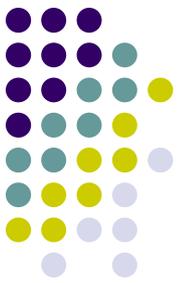


**Волчья пасть**



**Синдактилия**

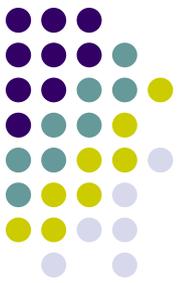




# Длительные модификации

- Особую группу модификационной изменчивости составляют **длительные модификации** – наблюдаемые в течение определенного времени в ряду поколений, но потом признак изменяется на первоначальный
- Эти изменения возникают под влиянием внешних условий

- Так, при воздействии высокой или пониженной температуры на куколок колорадского картофельного жука окраска взрослых животных изменяется. Этот признак держится в нескольких поколениях, а затем возвращается прежняя окраска. Указанный признак передается потомкам лишь под воздействием температуры на женские особи и не передается, если влиянию фактора подвергались только самцы.
- Следовательно, длительные модификации наследуются по типу **цитоплазматической наследственности**. По-видимому, под влиянием внешнего фактора происходят изменения в тех частях цитоплазмы, которые затем могут ауторепродуцироваться



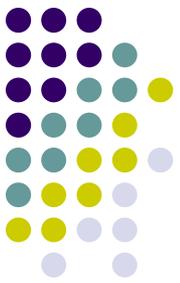
# Морфозы

- **Морфозы** – это ненаследственные изменения (модификации), вызванные экстремальными или необычными для вида факторами внешней среды (рентгено-, хемоморфозы)
- Морфозы имеют ненаследуемый, неадаптивный, необратимый характер

# Признаки модификационной изменчивости



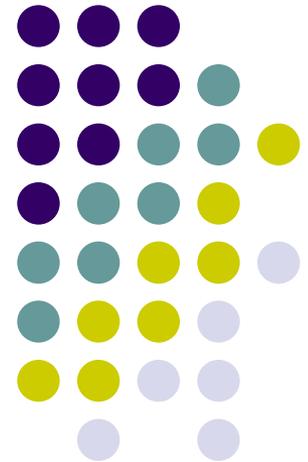
- **Ненаследуемость и обратимость** (только во время действия на организм определенного фактора среды)
- **Направленность и адаптивность** - однонаправленность у большой группы людей (при заболеваниях проявляются одинаковые симптомы – насморк, головная боль, температура). Большинство модификаций имеет приспособительное значение и способствует адаптации организмов к изменению окружающей среды



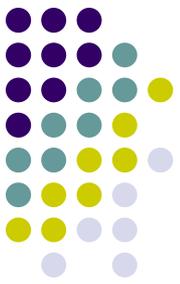
- **Множественность и предсказуемость**
- Интенсивность модификационных изменений пропорциональна силе и длительности действия фактора среды на организм
- Модификационная изменчивость генетически обусловлена и ограничена нормой реакции

# Наследственная ИЗМЕНЧИВОСТЬ

---

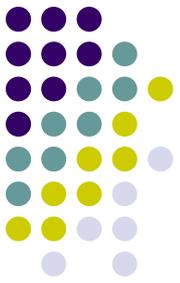


# Наследственная (генотипическая) изменчивость

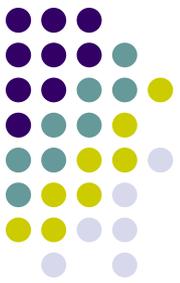


- Под наследственной изменчивостью понимают способность к изменениям генетического материала
- **Наследственную**, или **генотипическую**, изменчивость подразделяют на **комбинативную** и **мутационную**
- **Комбинативной** называют изменчивость, в основе которой лежит образование **рекомбинаций**, т.е. таких комбинаций генов, которых не было у родителей
- **Мутационной** называется изменчивость самого генотипа

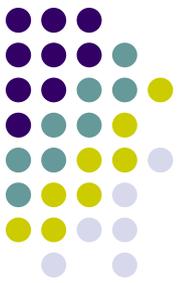
# Комбинативная изменчивость



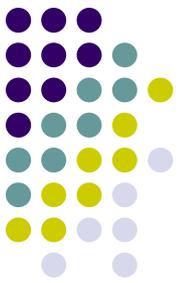
- В основе комбинативной изменчивости лежит **половое размножение организмов**, вследствие которого возникает большое разнообразие генотипов
- **Источниками комбинативной изменчивости служат три процесса:**
  - Независимое расхождение гомологичных хромосом в первом мейотическом делении
  - Взаимный обмен участками гомологичных хромосом, или **кроссинговер**. Он создает новые группы сцепления, т. е. служит важным источником генетической рекомбинации аллелей. Рекомбинантные хромосомы, оказавшись в зиготе, способствуют появлению признаков, нетипичных для каждого из родителей.
  - Случайное сочетание гамет при оплодотворении



- Комбинативная изменчивость - важнейший источник большого наследственного разнообразия, характерного для живых организмов
- Однако перечисленные источники изменчивости **не порождают существенных для выживания стабильных изменений в генотипе**, которые необходимы, согласно эволюционной теории, для возникновения новых видов. **Такие изменения возникают в результате мутаций**



- **Комбинативная изменчивость широко распространена в природе**
- У микроорганизмов, размножающихся бесполом путем, появились своеобразные механизмы (трансформация и трансдукция), приводящие к появлению комбинативной изменчивости
- Комбинативная изменчивость у здоровых родителей – носителей патологических генов может приводить к рождению больных детей, а у больных родителей иногда могут рождаться здоровые дети



# Мутационная изменчивость

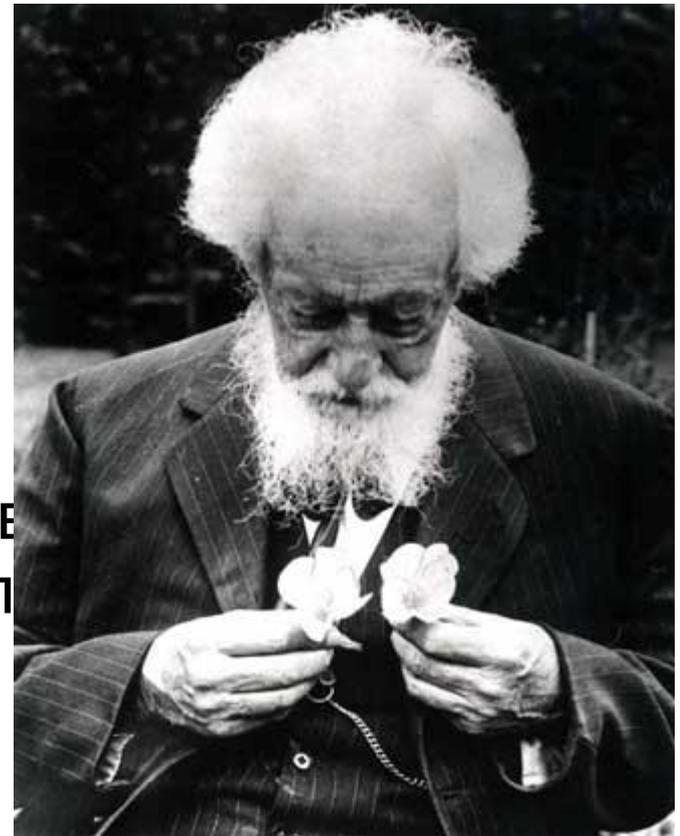
- Основным источником многообразия наследственных признаков и их непрекращающейся эволюции служит **мутационная изменчивость**
- **Мутации** (лат. *mutatio* — перемена) — это внезапно возникающие стойкие изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных наследственных признаков организма

- Способность ДНК мутировать сложилась в эволюции и закрепилась отбором, так же, как и способность **противостоять мутационным изменениям**
- В организации ДНК заложена возможность ошибок её репликации наряду с возможностью изменения первичной структуры

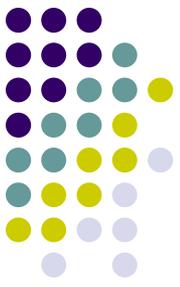
- Вероятность «сбоя» в точности репликации молекулы ДНК невелика: она составляет  $10^{-5}$ - $10^{-7}$ . Однако, принимая во внимание исключительно большое число нуклеотидов в геноме ( $3,2 \times 10^9$  на гаплоидный набор), следует признать, что в сумме на геном клетки на одно её поколение приходится несколько мутаций в структурных генах
- По мнению разных авторов, **каждый индивид наследует 2-3 новые вредные мутации, которые могут давать летальный эффект или подхватываться отбором**, увеличивая генетическое разнообразие человеческих популяций

# Мутационная теория Хуго Де Фриза

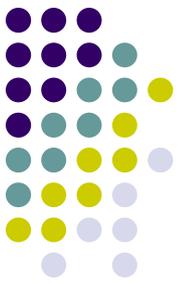
- Основные положения мутационной теории разработаны **Хуго Де Фризом** в **1901-1903 гг.** (он же предложил термин “мутация”):
  - Мутации возникают внезапно, скачкообразно, как дискретные изменения признаков.
  - В отличие от ненаследственных изменений мутации представляют собой качественные изменения, которые передаются из поколения в поколение



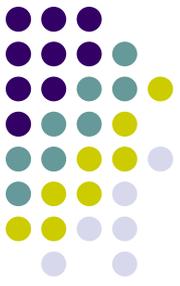
**Хуго Де Фриз  
(1848-1935)**



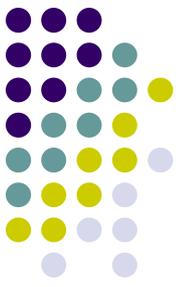
- Мутации проявляются по-разному и могут быть как полезными, так и вредными, как доминантными, так и рецессивными
- Вероятность обнаружения мутаций зависит от числа исследованных особей
- Сходные мутации могут возникать повторно
- Мутации ненаправленны (спонтанны), т. е. мутировать может любой участок хромосомы, вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков



- Почти любое изменение в структуре или количестве хромосом, при котором клетка сохраняет способность к самовоспроизведению, обуславливает наследственное изменение признаков организма
- В настоящее время известны мутации у всех классов животных, растений и вирусов



- ***Существует много мутаций и у человека.*** Именно мутациями обусловлен полиморфизм человеческих популяций:
  - различная пигментация кожи,
  - волос,
  - окраска глаз, разрез глаз
  - форма носа, ушей, подбородка
  - группы крови и т. д.
- В результате мутаций появляются и ***наследственные аномалии в строении тела, и наследственные болезни человека***



- **Наследственная патология — часть наследственной изменчивости,** накопившейся за время эволюции человека
- Человек, став биологическим видом *Homo sapiens*, как бы заплатил за “сапиентацию” своего вида накоплением патологических мутаций
- На основе этих положений формулируется одна из главных концепций медицинской генетики **об эволюционном накоплении патологических мутаций в человеческих популяциях**



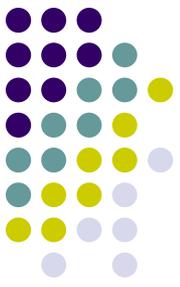
# Классификация мутаций

- Мутации классифицируют:
  - по причинам, их вызвавшим
  - по характеру мутировавших клеток
  - по исходу для организма
  - по характеру изменений генетического материала

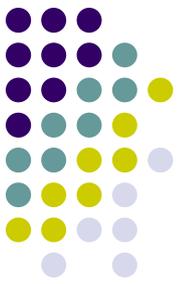
# Соматические и генеративные мутации



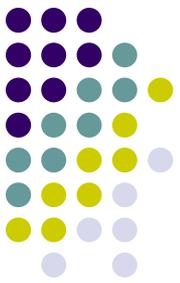
- По характеру мутировавших клеток мутации подразделяют на **соматическое** и **генеративные**
- Биологическое значение их неравноценно и связано с характером размножения организмов
- **Соматические мутации** происходят в соматических клетках и проявляются у самой особи. При делении мутировавшей соматической клетки новые свойства передаются ее потомкам - **клону**.



- При половом размножении признаки, появившиеся в результате соматических мутаций, потомкам не передаются и в процессе эволюции никакой роли не играют
- Однако в индивидуальном развитии они могут влиять на формирование признака: **чем в более ранней стадии развития возникнет соматическая мутация, тем больше участок ткани, несущий данную мутацию**
- Такие особи называются **мозаиками**. Например, мозаиками являются люди, у которых **цвет одного глаза отличается от цвета другого**, или животные определенной масти, у которых на теле появляются пятна другого цвета, и т. п.
- Примеры естественного мозаицизма женского организма – аллельное исключение (X-инактивация)



- Соматические мутации могут быть причиной:
  - доброкачественных и злокачественных новообразований
  - лейкозов
  - некоторых болезней тканей и органов, где клеточный пул быстро обновляется (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, макроглобулинемия Вальденстрема и другие болезни крови и иммунной системы)
- Не исключено, что соматические мутации, влияющие на метаболизм, являются одной из **причин старения**



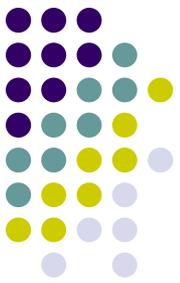
# Генеративные мутации

- **Генеративные мутации происходят в клетках, из которых развиваются гаметы, или в половых клетках**
- Мутации передаются по наследству при половом размножении и выявляются фенотипически у потомков
- Новый признак проявится в ближайшем или последующих поколениях
- **Генеративные мутации являются материалом для естественного отбора**

# Классификация мутаций по исходу для организма

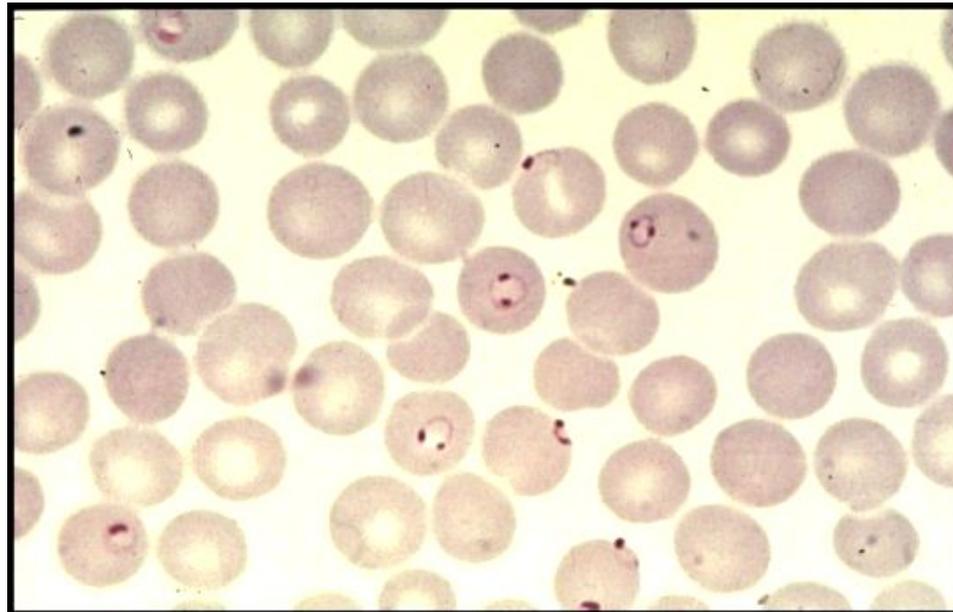


- По исходу для организма все мутации подразделяют на:
  - **отрицательные**
    - **летальные** (несовместимые с жизнью)
    - **полуметальные** (снижающие жизнеспособность организма)
  - **нейтральные**
  - **положительные** (повышающие приспособленность и жизнестойкость организма). **Встречаются относительно редко, однако именно они являются элементарным материалом, лежащим в основе прогрессивной эволюции**



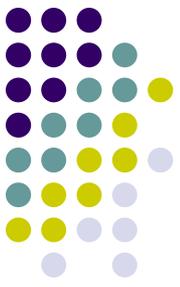
- **Чаще всего** вновь возникший аллель гена выступает как **рецессивный по отношению** к распространенному в природе **аллелю «дикого» типа**
- Но **иногда** мутантная форма гена может быть **доминантной по отношению к «дикому» аллелю**, чаще встречающемуся в генофонде популяции

- В отдельных случаях гетерозиготные носители патологической мутации подвергаются положительному отбору
- Примером этого служит ген серповидно-клеточной анемии, который широко распространился в популяциях, проживающих в эндемичных по малярии районах, вследствие большой устойчивости гетерозиготных носителей «аномального» гена (мутантного аллеля) к малярийному плазмодию

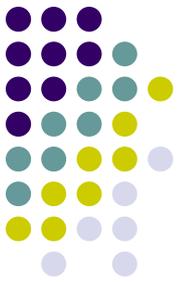


*(P falciparum)*

# Классификация мутаций по характеру изменения генетического материала

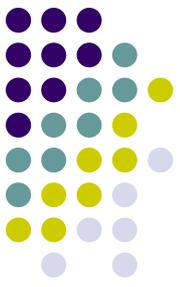


- По характеру изменения генетического аппарата различают мутации:
  - **геномные** (изменение числа хромосом)
  - **хромосомные** (изменение структуры хромосом, **хромосомные aberrации**)
  - **генные или точковые** (изменение молекулярной структуры гена)
- Отдельно выделяют **цитоплазматические мутации**, причиной которых является изменчивость определенных органоидов цитоплазмы (митохондрий, плазмид, пластид), содержащих ДНК или РНК

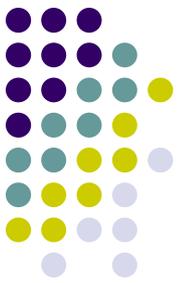


# Геномные мутации

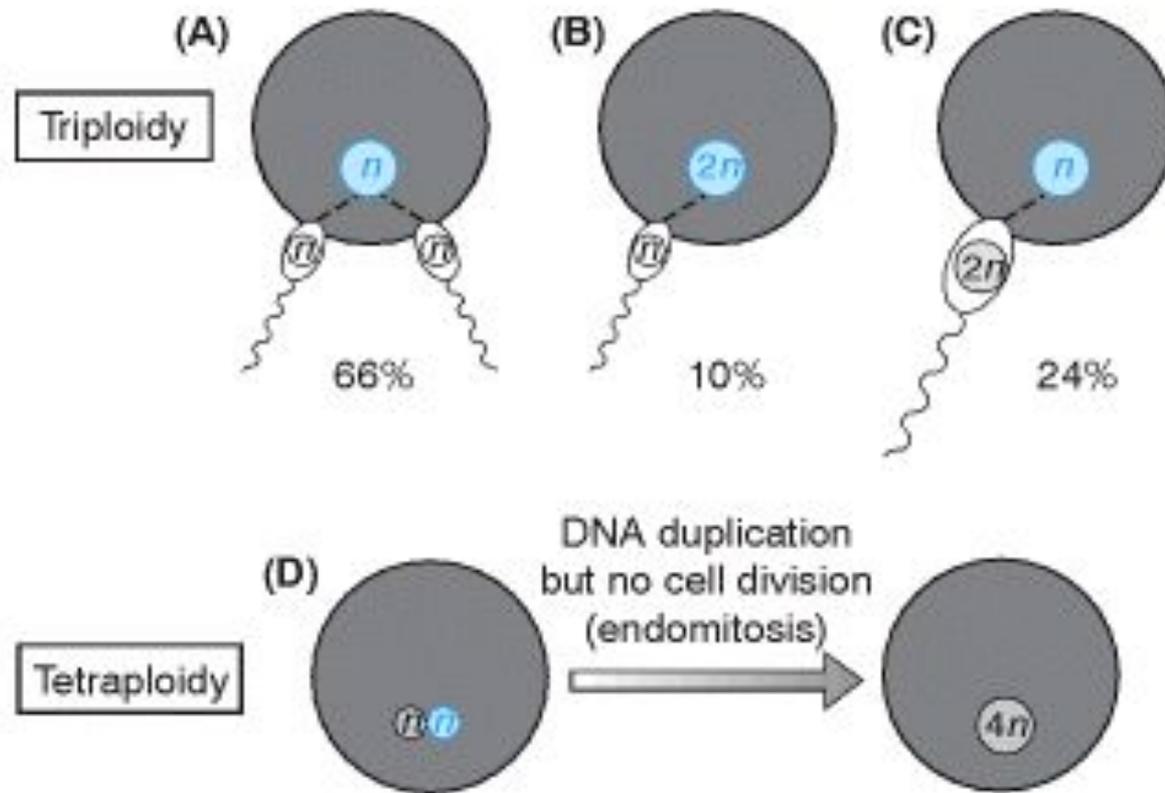
- **Геномные мутации** - это изменение числа хромосом в геноме клетки
- К геномным мутациям относятся:
  - полиплоидия
  - гетероплоидия (анэуплоидия)



- **Полиплоидия** — это увеличение диплоидного числа хромосом путем добавления целых гаплоидных наборов в результате нарушения мейоза
- У полиплоидных форм отмечается увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору:
  - $3n$  — триплоид
  - $4n$  — тетраплоид
  - $5n$  — пентаплоид
  - $6n$  — гексаплоид и т.д.
- Полиплоидия может вызываться действием физических (высокая и низкая температура, радиоактивное излучение) и химических (колхицин) факторов

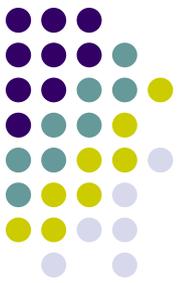


- Для многих растений известны так называемые **полиплоидные ряды**
- **Полиплоидные формы известны и у животных.** По-видимому, эволюция некоторых групп простейших, в частности инфузорий и радиолярий, шла также путем полиплоидизации
- У некоторых многоклеточных животных полиплоидные формы удалось создать искусственно (тутовый шелкопряд)
- **У высших животных полиплоидия, вызывая изменение соотношения половых хромосом и аутосом, приводит к нарушению конъюгации гомологичных хромосом и бесплодию**

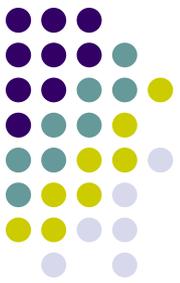


От 1% до 3%  
установленных  
беременностей  
человека  
являются  
**триплоидными**

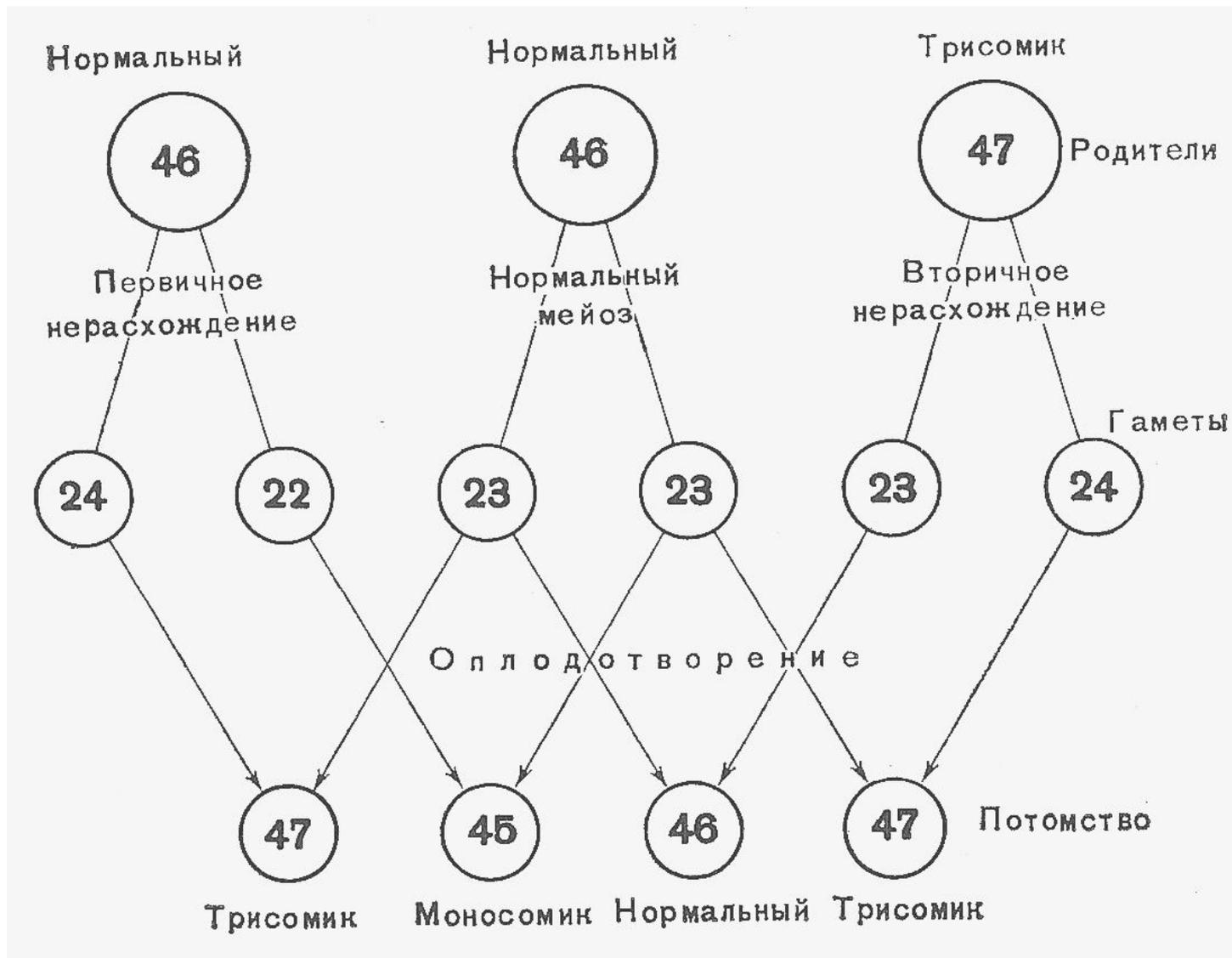
- (A) Около 2/3 триплоидов человека связано с оплодотворением одной яйцеклетки 2-мя сперматозоидами (**диспермия**)
- Другими причинами являются **диплоидные яйцеклетки (B)** или **сперматозоиды (C)**
- Большинство триплоидов человека спонтанно abortируется, очень редко выживают до родов
- Тетраплоиды (D) появляются в результате нарушения первого митотического деления после оплодотворения и не способны к дальнейшему развитию



- **Анэуплоидия, или гетероплоидия** – это некратное гаплоидному изменение числа хромосом в результате нарушения мейоза и митоза (+1, +2, ..., -1, -2, ...)
- Анэуплоиды возникают в результате нерасхождения отдельных гомологичных хромосом в мейозе или хроматид в митозе

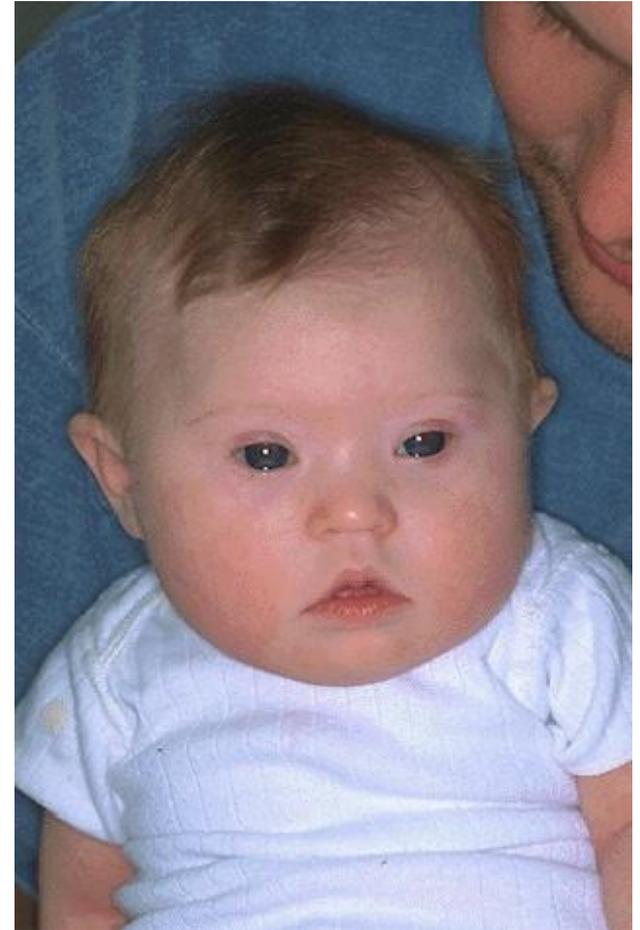


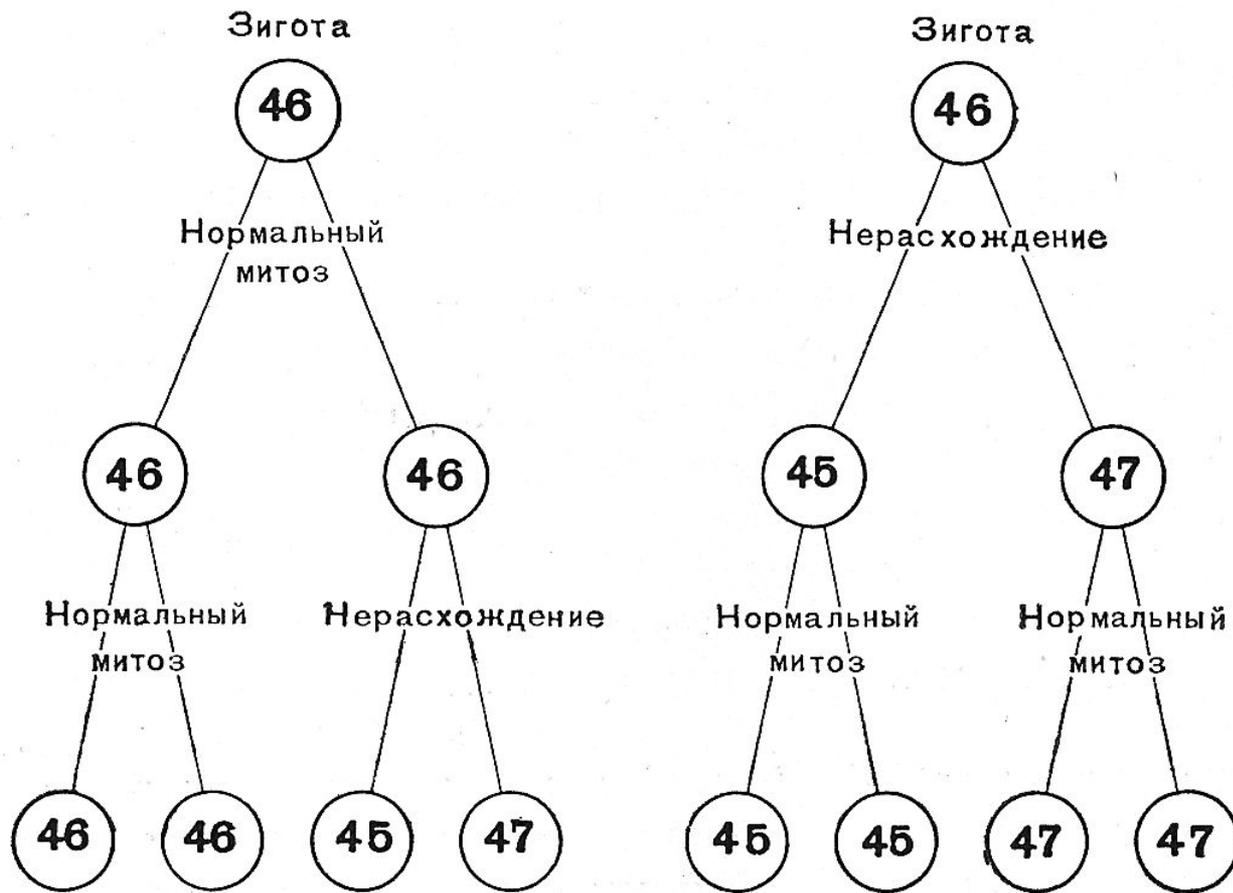
- Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом  $2n - 1$  (отсутствие хромосомы) - **моносомики по определенной хромосоме**
- Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом  $2n - 2$  (отсутствие пары гомологичных хромосом) - **нуллисомики**
- Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом  $2n + 1$  (лишняя хромосома) - **трисомики по определенной хромосоме**



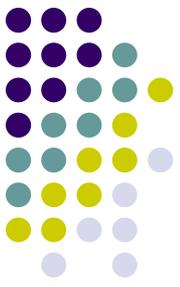
**Нерасхождение в мейозе:** возникновение анеуплоидии в результате первичного или вторичного нерасхождения хромосомом и последующего оплодотворения нормальных и ненормальных гамет

- Трисомия может быть по любой из хромосом и даже по нескольким
- Двойной трисомик имеет набор хромосом  $2n + 2$ , тройной —  $2n + 3$  и т. д.
- Появление третьей хромосомы в 21-й паре вызывает **болезнь Дауна**, которая сопровождается нарушением умственного развития, меньшей продолжительностью жизни (как правило, не больше 30 лет), уменьшением размеров головы, плоским лицом, косым разрезом глаз и др. признаками



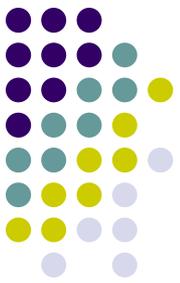


**Нерасхождение в митозе:** возникновение хромосомного мозаицизма в результате нерасхождения хроматид в делениях дробления нормальной зиготы

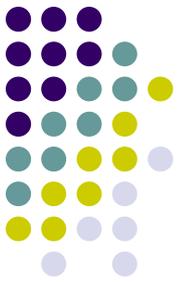


- Анэуплоидия приводит к изменениям в строении и к снижению жизнеспособности организма
- Чем больше нарушение, тем ниже жизнеспособность
- У человека анэуплоидия нередко приводит к бесплодию и в этих случаях не наследуется
- У детей, родившихся от матерей старше 38 лет, вероятность анэуплоидии повышена (до 2,5%)

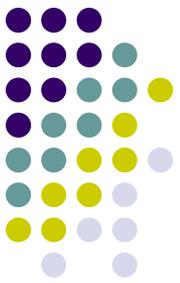
# Хромосомные мутации



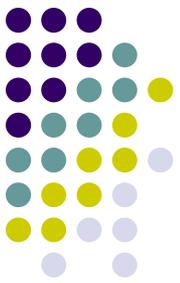
- *Хромосомные мутации, или хромосомные перестройки (абerrации), выражаются в изменении структуры хромосом*
- Хромосомные абerrации связаны с **разрывами хромосом**, возникающими в результате повреждения ДНК (радиацией или химикатами) или в связи с механизмами рекомбинации
- Клетки обладают системами, которые узнают и при возможности устраняют разрывы хромосом
- Репарация может происходить соединением двух разорванных концов или покрытием разорванного конца теломерой



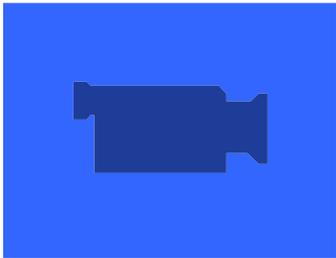
- В норме механизмы контроля клеточного цикла предотвращают вхождение клеток с неисправленными хромосомами в митоз; если исправление невозможно, то запускается механизм апоптоза
- Хромосомные aberrации возникают, когда разрывы исправляются неправильно



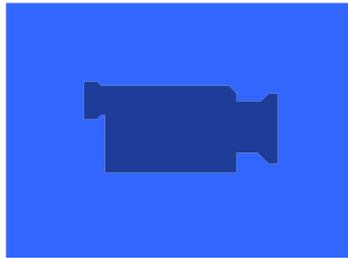
- Известны хромосомные aberrации разных ТИПОВ:
  - **нехватки** — это потеря концевых участков хромосомы;
  - **делеции (del)** — выпадение участка хромосомы в средней ее части;
  - **дупликации (dup)** — двух- или многократное повторение набора генов, локализованных в определенном участке хромосомы



- **инверсии (*inv*)** — поворот участка хромосомы на  $180^\circ$ , в результате чего в этом участке гены расположены в последовательности, обратной по сравнению с обычной
- **транслокации (*t*)** — перенос участка к другому концу той же хромосомы либо к другой, негомологичной хромосоме



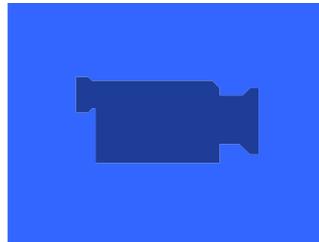
**Делеция**



**Реципрокная  
транслокация**



**Робертсоновская  
транслокация**

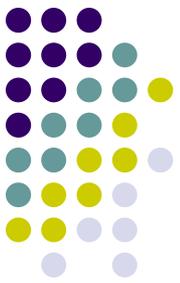


**Кольцевая хромосома**

# Запись хромосомных мутаций

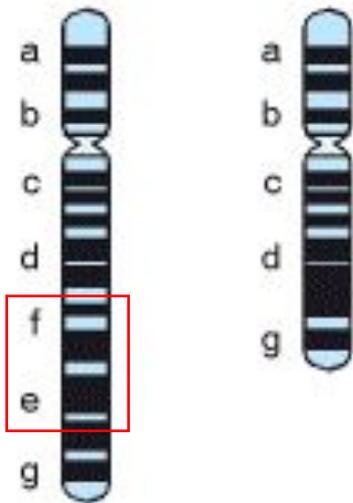
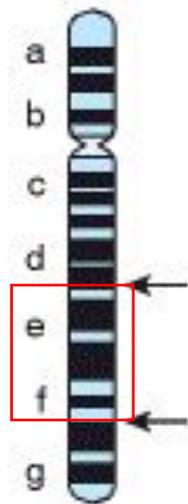


t – транслокация, q – длинное плечо хромосомы, p – короткое плечо хромосомы



- В результате перестроек могут получаться **аномальные хромосомы**
- Любая получившаяся хромосома, которая не обладает центромерой (**ацентрическая**) или имеет две центромеры (**дицентрическая**), не будет успешно разделяться при митозе и будет в конечном итоге утрачиваться
- Хромосомы **с одной центромерой** могут стабильно распространяться в ряду последовательных митозов, даже если они структурно аномальны

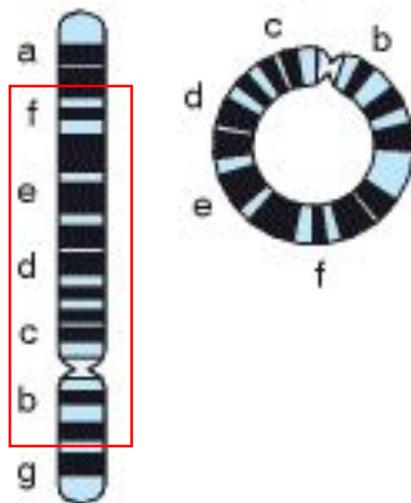
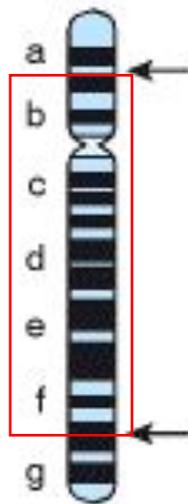
2 breaks in same arm



Paracentric inversion

Interstitial deletion

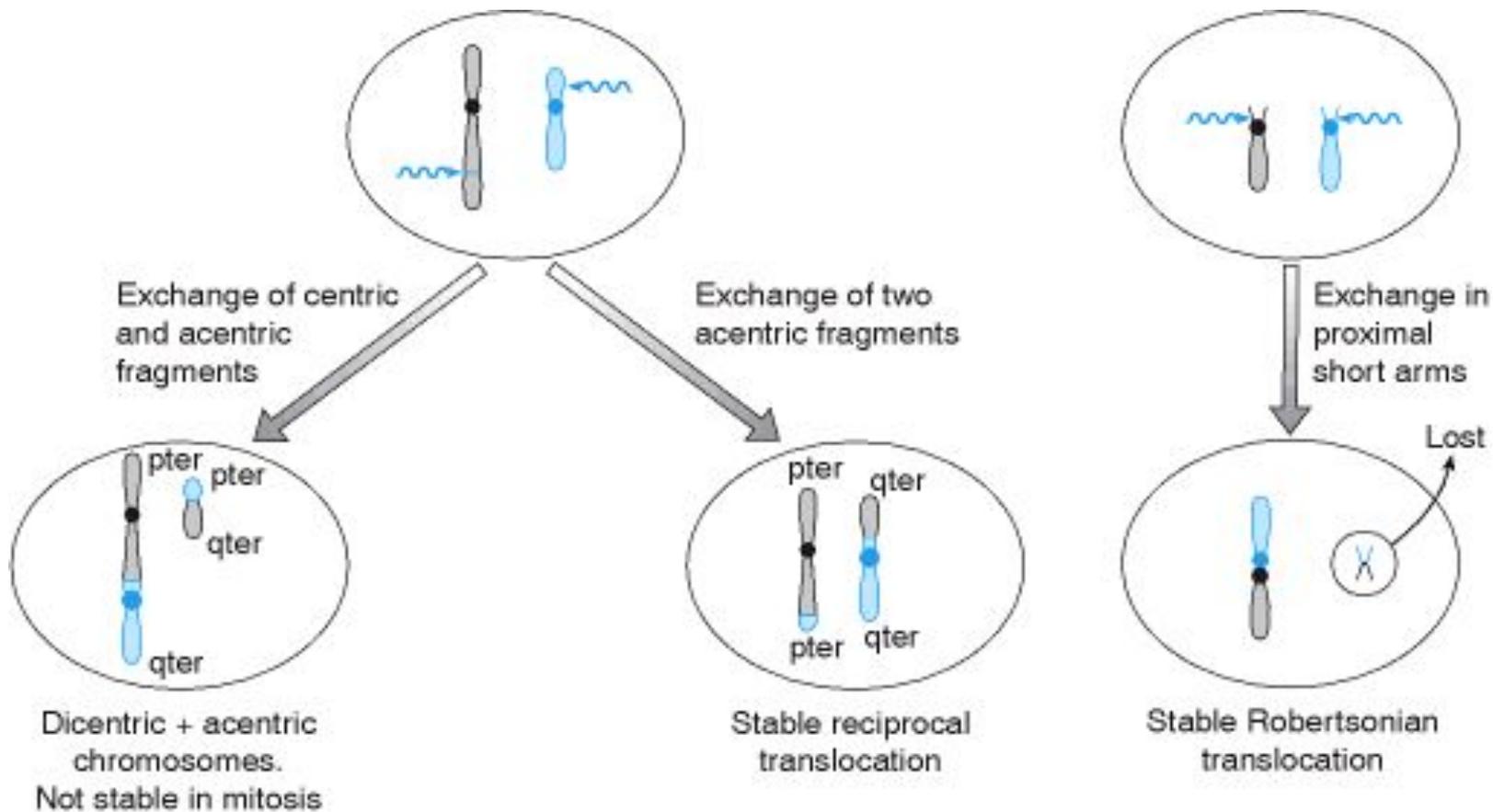
2 breaks in different arms



Pericentric inversion

Ring chromosome

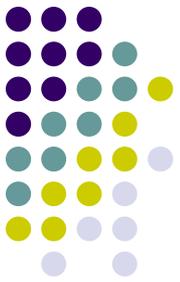
**Возможные  
стабильные  
последствия двух  
разрывов  
в одной хромосоме**



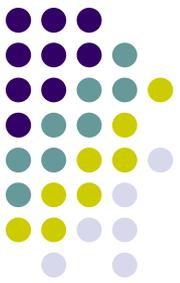
**Транслокации.** Дицентрические и ацентрические хромосомы нестабильны при митозе. Робертсоновские транслокации образуются обменом между проксимальными короткими плечами акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22. Несмотря на наличие двух центромер, эти хромосомы функционируют как одна и они стабильны. Малый ацентрический фрагмент утрачивается, но это не имеет патологических последствий, так как он содержит только повторяющиеся последовательности ДНК, которые также представлены в других акроцентрических хромосомах



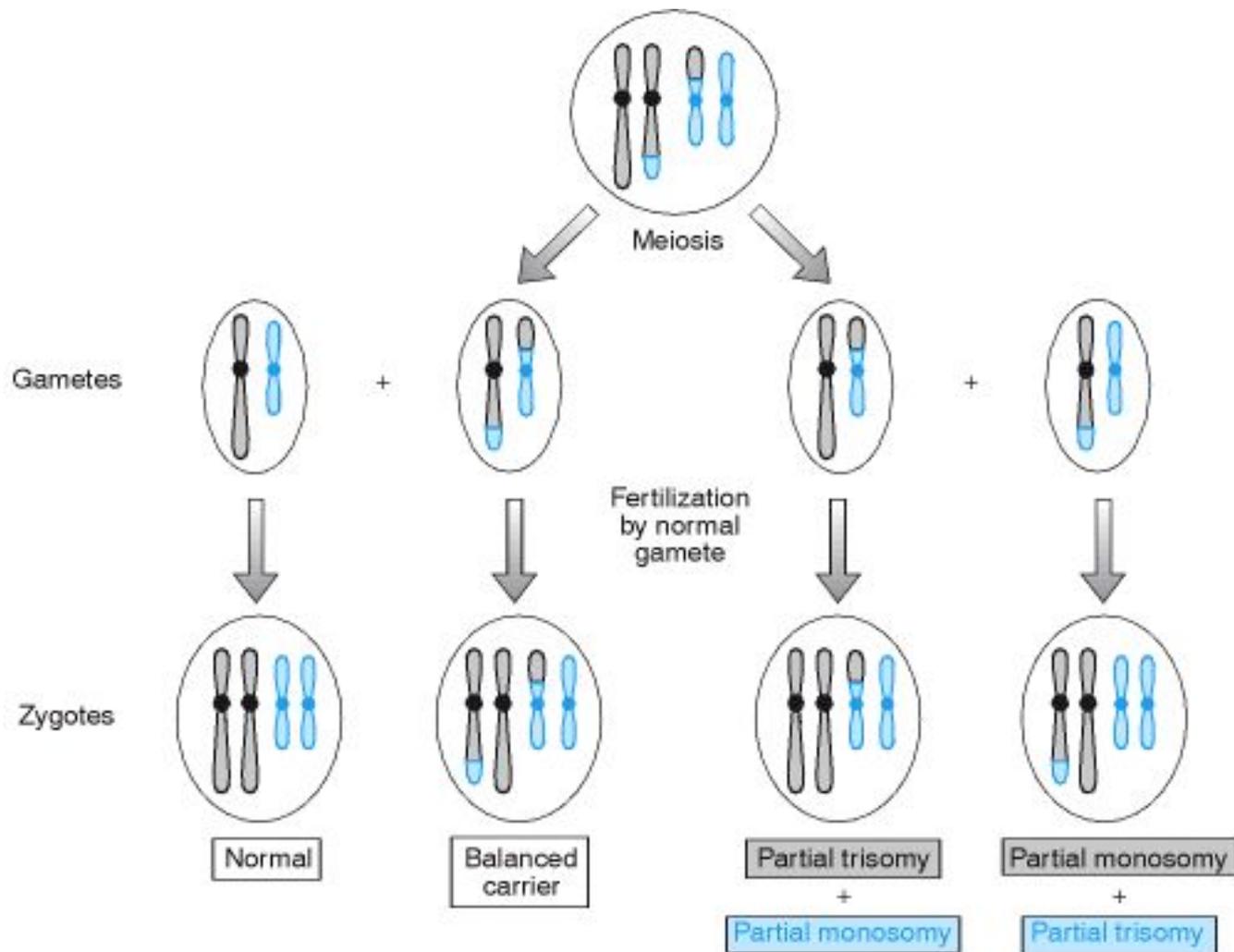
- Структурные хромосомные аномалии являются **сбалансированными**, если нет добавления или утраты хромосомного материала, и **несбалансированными**, если имеет место добавление или утрата



- В целом, **сбалансированные аномалии** (инверсии, сбалансированные транслокации) не влияют на фенотип, хотя имеются важные исключения:
  - Разрыв хромосом может приводить к разрыву важного гена;
  - Разрыв может влиять на экспрессию гена, даже не прерывая кодирующую последовательность. Разрыв может отделять ген от контролирующих элементов или может перемещать ген в ненадлежащее хроматиновое окружение, например транслоцируя нормально работающий ген в гетерохроматин;
  - Сбалансированные X-аутосомные транслокации вызывают проблемы с X-инактивацией



- **Несбалансированные аномалии** могут возникать непосредственно путем делеции или реже дупликации, или же опосредованно в результате нарушения разделения хромосом во время мейоза у носителя сбалансированной аномалии
- Носители сбалансированных структурных аномалий могут иметь проблемы во время мейоза, если структуры гомологичных пар хромосом не соответствует друг другу



**Результаты мейоза у носителя сбалансированной реципрокной транслокации.** Возможны также другие типы расщепления, например 3:1. Относительная частота образования каждой из возможных гамет не является строго определенной. У носителя вероятность иметь ребенка с каждым из приведенных результатов зависит от частот образования гамет



- Большинство крупных хромосомных aberrаций в зиготах у человека приводит к тяжелым аномалиям, несовместимым с жизнью, либо к гибели зародышей еще во время внутриутробного развития

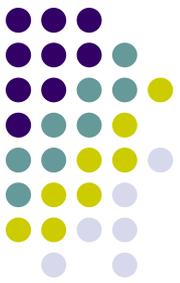
# Генные или точковые мутации (трансгенации)



- **Генные, или точковые, мутации (трансгенации)** затрагивают структуру самого гена и являются результатом изменения нуклеотидной последовательности молекулы ДНК в определенном участке хромосомы
- Изменение последовательности азотистых оснований в данном гене воспроизводится при транскрипции в структуре иРНК и **приводит к изменению последовательности аминокислот** в полипептидной цепи

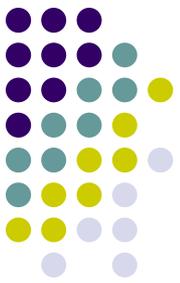


- Мутации изменяют участки ДНК разной длины. Наименьший участок, изменение которого приводит к появлению мутации, назван **мутоном** (*может быть 1 нуклеотид*)
- Следует помнить, что нарушения в структуре ДНК приводят к мутациям только тогда, **когда не осуществляется репарация**



# Типы генных мутаций

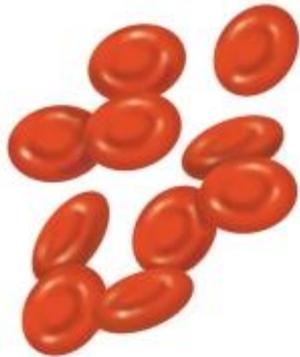
- Существуют разные типы генных мутаций, связанных с *добавлением, выпадением* или *перестановкой нуклеотидов* в гене
- Это:
  - **дубликации,**
  - **вставки лишней пары нуклеотидов,**
  - **делеции (выпадение пары нуклеотидов),**
  - **инверсии**
  - **замены пар нуклеотидов**



- Эффекты генных мутаций разнообразны
- Большая часть генных мутаций **фенотипически не проявляется** (поскольку они рецессивны), **однако** известен ряд случаев, когда изменение лишь одного основания в определенном гене оказывает глубокое влияние на фенотип



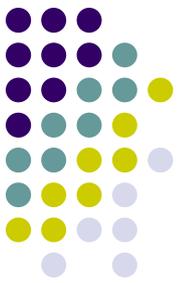
- Один из примеров - **серповидно-клеточная анемия**. Рецессивный аллель, вызывающий в гомозиготном состоянии это наследственное заболевание, выражается в замене всего одного аминокислотного остатка в цепи молекулы гемоглобина (**глутаминовая кислота** → **валин**). Это приводит к тому, что в крови эритроциты с таким гемоглобином деформируются (из округлых становятся серповидными) 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



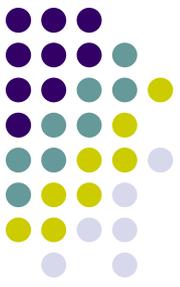


# Мутагенные факторы

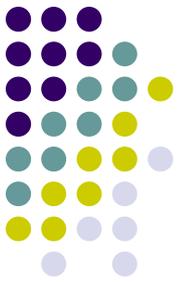
- **Мутагены (мутагенные факторы)** – это факторы, способные вызывать мутации
- Различают:
  - **экзомутагены** (химические, биологические, физические)
  - **эндомутагены** – нарушения репликации, транскрипции, трансляции, репарации, гены-мутаторы



- По причинам мутации подразделяются на
  - **спонтанные**
  - **индуцированные**
- **Спонтанные мутации** возникают под влиянием неизвестных природных факторов, чаще всего как результат ошибок при воспроизведении генетического материала (ДНК или РНК)
- Причинами спонтанных мутаций могут быть естественный радиационный фон, космические лучи, достигающие поверхности Земли, и другие причины
- Частота спонтанного мутирования у каждого вида генетически обусловлена и поддерживается на определенном уровне. Спонтанные мутации происходят относительно редко



- **Индукцированные мутации** возникают при направленном воздействии на организм мутагенными факторами
- Впервые индуцированные мутации были получены **Г. А. Надсоном** и **Г. С. Филипповым (1925)** при облучении грибов радием и **Г. Меллером (1927)** при облучении мух дрозофил рентгеновскими лучами
- Спонтанные мутации служат исходным материалом для естественного отбора, а индуцированные — для искусственного отбора



- ***Мутагенные факторы***  
по происхождению бывают
  - ***физическими***
  - ***химическими***
  - ***биологическими***



# Физические мутагены

- ***К физическим мутагенам*** относятся различные виды излучений, температура, влажность и др.
- ***Основные механизмы действия:***
  - нарушение структуры генов и хромосом
  - образование свободных радикалов, вступающих в химическое взаимодействие с ДНК
  - разрывы нитей ахроматинового веретена деления
  - образование димеров нуклеотидов



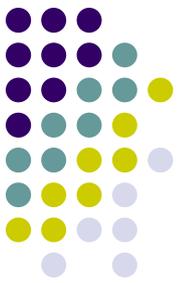
- Наибольшее значение имеют ионизирующие излучения, в частности рентгеновское – ***радиационный мутагенез***
- В настоящее время установлено, что наследственные изменения обуславливаются всеми видами проникающей радиации



- Проходя через живое вещество, рентгеновские лучи (или гамма-лучи) **выбивают электроны** из внешней оболочки атомов или молекул, в результате чего те становятся заряженными положительно, а выбитые электроны продолжают этот процесс, вызывая химические преобразования различных соединений живых организмов



- Одним из самых опасных последствий облучения является **образование свободных радикалов из находящейся в тканях воды**
- Эти радикалы обладают высокой реакционной способностью и могут расщеплять многие органические вещества, в том числе нуклеиновые кислоты

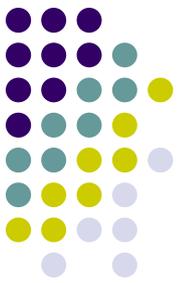


- К физическим мутагенам относятся также **ультрафиолетовые лучи, повышенная температура** и другие факторы
- Рентгеновские, ультрафиолетовые лучи могут приводить к мутациям, как правило, **генным и реже – хромосомным**
- Высокая температура может увеличить количество генных мутаций, а повышение ее до верхнего предела выносливости организмов - и хромосомных мутаций

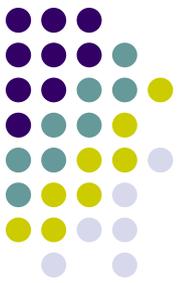


# Химические мутагены

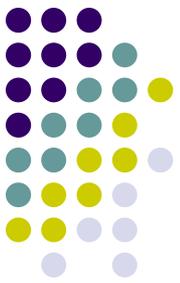
- **Химические мутагены** были открыты позже физических
- Приоритет открытия химических мутагенов принадлежит советским исследователям
- В **1933 г. В.В. Сахаров** получил мутации путем действия **йода**, в **1934 г. М. Е. Лобашев** — применяя **аммоний**
- В **1946 г.** советский генетик **И.А. Рапопорт** обнаружил сильное мутагенное действие **формалина** и **этиленimina**, а английская исследовательница **Ш. Ауэрбах** — **иприта**



- Химические мутагены способны вызывать мутации всех типов (преимущественно генные)
- Например, алкалоид колхицин разрушает веретено деления, что приводит к удвоению количества хромосом в клетке
- Газ иприт, используемый как химическое оружие, повышает частоту мутаций у экспериментальных мышей до 90 раз

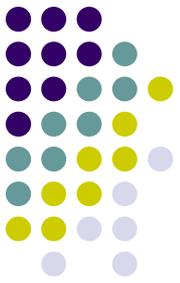


- Большой вклад в изучение мутагенов внесла украинская школа генетиков, возглавляемая академиком **С.М. Гершензоном** (1906-1998)
- Известно множество химических мутагенов:
  - **природные органические и неорганические вещества** (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.)
  - **продукты промышленной переработки природных соединений** – угля, нефти;
  - **синтетические вещества** – инсектициды, пестициды, пищевые консерванты, лекарственные вещества;
  - **некоторые метаболиты организма человека** – кортикостероидные, половые гормоны

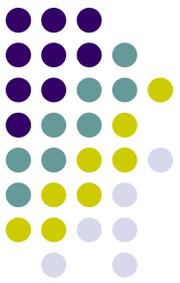


# Биологические мутагены

- К **биологическим мутагенам** относят вирусы, невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, риккетсии, простейшие, гельминты)
- В **1958 г.** советский генетик **С.И. Алиханян** показал, что вирусы вызывают **мутации у актиномицетов**
- Установлено, что в клетках, пораженных вирусами, мутации наблюдаются значительно чаще, чем в здоровых клетках
- **Вирусы вызывают как генные, так и хромосомные мутации**, вводя определенное количество собственной генетической информации в генотип клетки-хозяина
- Считают, что эти процессы играли важную роль в эволюции прокариот, поскольку вирусы могут переносить генетическую информацию между клетками различных видов (так называемый **горизонтальный перенос генов**)
- Продукты жизнедеятельности паразитов действуют как химические мутагены



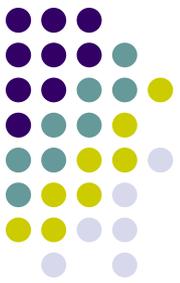
- Любое загрязнение среды мутагенными факторами вредно
- Вследствие влияния мутагенов на организм у человека появляются доминантные, рецессивные аутосомные и сцепленные с полом мутации
- Генетическая информация человека, закодированная в ДНК имеет три уровня организации:
  - молекулярный (ДНК)
  - хромосомный (хроматин)
  - популяционный (генофонд популяций).
- Именно на популяционном уровне у людей накапливается **генетический груз**



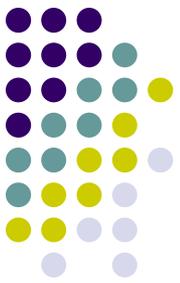
- **Генетический груз** – это часть наследственной изменчивости популяции, определяющая появление организмов со сниженными приспособительными признаками
- С течением времени в популяции **накапливаются вредные рецессивные мутации**, носителями которых являются **гетерозиготы**
- Сейчас генетический груз человека **опасно высокий**. Так, человечество имеет 200 млн гетерозиготных носителей гемоглобинопатий, 5% - гена муковисцидоза, 3% - гена врожденного гипотиреоза, 3% - болезней хромосомной нестабильности, 2% - фенилкетонурии



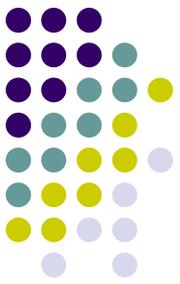
- В целом **эффекты генетического груза** у человека **выражены** в эволюционно-генетических явлениях
  - балансированного полиморфизма
  - летальности
  - сниженной фертильности



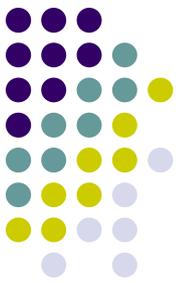
- На основе постоянно протекающих мутаций и отбора генотипов при длительной эволюции человека в популяциях сформировался **балансируемый полиморфизм** - явление, когда в популяции представлены две или более формы аллелей одного гена, причём частота редкого аллеля составляет не менее 1%
- Поскольку возникновение мутаций — редкое событие ( $1 \times 10^{-7}$ ), то частоту мутантного аллеля в популяции более 1% можно объяснить только **каким-то селективным преимуществом этого аллеля** для организма и постепенным накоплением в ряду поколений после его появления
- **Примерами балансируемого полиморфизма** являются группы крови АВО, резус, гены муковисцидоза, фенилкетонурии, первичного гемохроматоза



- Генетическое многообразие человека основано на балансируванном полиморфизме, формировавшемся в течение десятков и сотен тысячелетий
- Такое многообразие — основа развития человека как биологического вида
- Вероятность возникновения и фиксации в популяциях какой-либо мутации с положительным эффектом в эволюционно “отлаженном” человеческом организме существует и в настоящее время, но она крайне мала. Практически новые мутации всегда дают отрицательный эффект

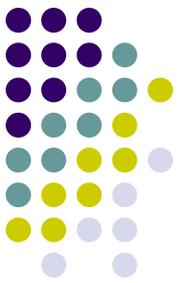


- К эффектам мутационного груза относится **летальность**, которая проявляется гибелью гамет, зигот, эмбрионов, плодов, смертью детей
- Наиболее интенсивно летальные эффекты выражены в человеческих популяциях **на уровне зигот**. Примерно 60% зигот погибает до имплантации, т.е. до клинически регистрируемой беременности
- Исходы всех клинически зарегистрированных беременностей распределяются следующим образом: спонтанные аборт — 15%, мертворождения — 1%, живорождения — 84%
- Из 1000 живорождённых детей не менее 5 умирают в возрасте до года по причине наследственной патологии, несовместимой с жизнью. Таков объём **летального груза** мутационной изменчивости в популяциях человека с медицинской точки зрения.



- **Увеличение генетического груза – опасное явление**, т.к. естественный отбор для человека может утратить значение направляющего фактора эволюции
- Естественный отбор ограничивает рождение детей только с несовместимыми для жизни пороками
- Изменчивость у большинства людей почти не проходит естественного отбора. Вследствие этого **генетическая адаптация популяций человека к загрязнению среды мутагенами не происходит**
- Увеличение в человеческих популяциях количества случаев наследственных аномалий, психических отклонений, онкологических заболеваний, алкоголизма и наркомании вызывает закономерную обеспокоенность, т.к. согласно с концепцией генетического груза Г. Мелера **существует возможность вырождения человека как вида**

# Комутагены

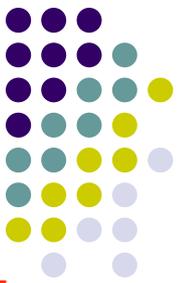


- **Комутагены** – токсические вещества, которые сами не вызывают мутации, но существенно изменяют влияние мутагенных факторов физической, химической и биологической природы
- Комутагены – синергисты мутагенных факторов
- Комутагенами являются вещества, используемые в пищевых добавках, косметике, СМС, лекарственных препаратах
- Токсические вещества приводят к модификационной изменчивости и изменяют норму реакции. Вместе с мутагенами они способствуют увеличению генетического груза человека

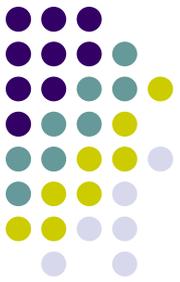
# Антимутационные барьеры клетки



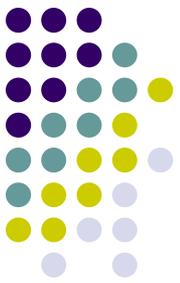
- **Антимутационные барьеры клетки** – механизмы, снижающие неблагоприятный эффект генных мутаций
- Важная роль в ограничении неблагоприятных последствий мутаций принадлежит **антимутационным механизмам**, возникшим в эволюции



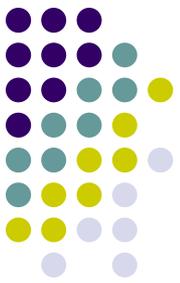
- **К антимутационным механизмам относятся:**
  - особенности функционирования **ДНК-полимеразы**, отбирающей требуемые нуклеотиды в процессе репликации ДНК, а также осуществляющей **самокоррекцию** при образовании новой цепи ДНК наряду с редактирующей эндонуклеазой
  - различные механизмы **репарации структуры ДНК**
  - **вырожденность** генетического кода
  - **триплетность** генетического кода, которая допускает минимальное число замен внутри триплета, ведущих к искажению информации. Так, 64% замен третьего нуклеотида в триплетах не дает изменения их смыслового значения. Правда, замены второго нуклеотида в 100% приводят к искажению смысла триплета.



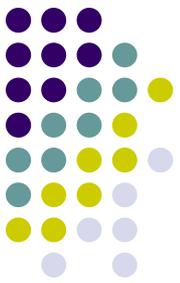
- фактор защиты против неблагоприятных последствий генных мутаций - ***парность хромосом в диплоидном кариотипе*** соматических клеток эукариот. Парность аллелей генов препятствует фенотипическому проявлению мутаций, если они имеют рецессивный характер



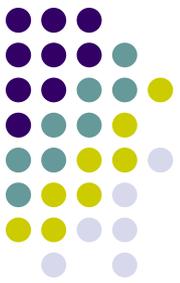
- вклад в снижение вредных последствий генных мутаций вносит явление **экстракопирования генов**, кодирующих жизненно важные макромолекулы. В генотипе имеются десятки, а иногда и сотни идентичных копий генов рРНК, тРНК, гистоновых белков, без которых жизнедеятельность любой клетки невозможна. При наличии экстракопий мутационное изменение в одном или даже нескольких одинаковых генах не ведет к катастрофическим для клетки последствиям. Копий, остающихся неизменными, вполне достаточно, чтобы обеспечить нормальное функционирование



- Существенное значение имеет **функциональная неравнозначность замен аминокислот** в полипептиде. Если новая и сменяемая аминокислоты сходны по физико-химическим свойствам, изменения третичной структуры и биологических свойств белка незначительны
- **Дублирование клеточных структур**
- **Механизмы антиоксидантной защиты (ферментативные и неферментативные), гидрофильные и гидрофобные** – препятствуют образованию и ликвидируют появившиеся свободные радикалы в клетках

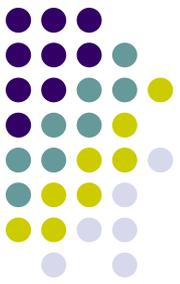


- Таким образом, перечисленные механизмы способствуют **сохранению** отобранных в ходе эволюции **генов** и одновременно накоплению в генофонде популяции **различных их аллелей**, формируя **резерв наследственной изменчивости**
- Последний определяет **высокую эволюционную пластичность популяции**, т. е. способность выживать в разнообразных условиях

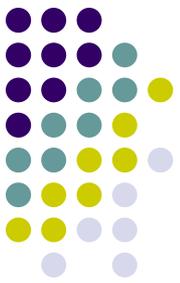


# Антимутагены

- **Антимутагены** – биологически активные вещества, введение которых в клетку препятствует действию мутагенов
- К веществам, защищающим клетку от ионизирующего излучения, относятся:
  - соединения тиолового ряда: цистеин, цистин, цистамин
  - различные серосодержащие вещества: аммония дитиокарбамат, тиомочевина
  - фосфорилированные тиолы
  - биоактивные вещества: гистамин, серотонин
  - и другие (глицерол, пропиленгликоль)

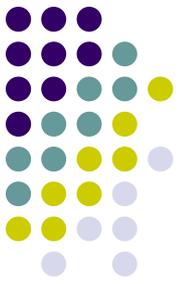


- ***Универсальными*** называют антимуtagens, одинаково эффективно противодействующие действию радиации и химических мутагенов (цистеин, цистамин, глутатион, серотонин, спермин и другие полиамины, некоторые витамины). Витамины – антиоксиданты – Е, А, каротин, аскорбиновая кислота.



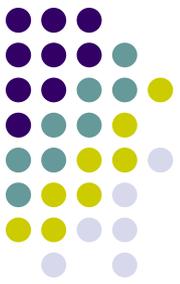
- **Интерферон** – белок, обладающий радиозащитным и протекторным действием при действии физических и химических мутагенов. Считают, что интерферон действует через систему репарации ДНК, усиливая репарацию всех типов первичных повреждений. Предполагают, что именно интерферон запускает разные механизмы защиты (иммунологический, противовирусный, антионкогенный).

# Основные свойства мутационной изменчивости



- Возможность наследования новых комбинаций признаков
- Неопределенность и ненаправленность
- Дискретность и индивидуализм
- Вероятностна и непредсказуема

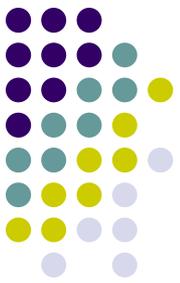
# Гомологические ряды в наследственной изменчивости (закон Вавилова)



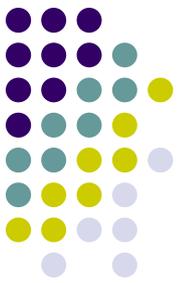
- Известно, что мутирование происходит в различных направлениях, Однако это многообразие подчиняется определенной закономерности, обнаруженной в **1920 г. Н.И. Вавиловым**
- При сравнении признаков различных сортов культурных растений и близких к ним дикорастущих видов обнаружилось много общих наследственных изменений. Это позволило Вавилову сформулировать **закон гомологических рядов** в наследственной изменчивости: «Виды и роды, генетически близкие, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть существование параллельных форм у других видов и родов»



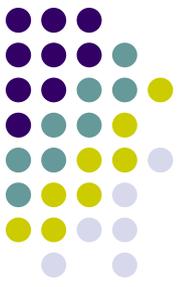
**Н. И. Вавилов**



- Н.И. Вавилов указал, что **гомологические ряды часто выходят за пределы родов и даже семейств**. Короткопалость отмечена у представителей многих отрядов млекопитающих: у крупного рогатого скота, овец, собак, человека. Альбинизм наблюдается во всех классах позвоночных животных.
- Закон гомологических рядов позволяет предвидеть возможность появления мутаций, еще не известных науке, которые могут использоваться в селекции для создания новых ценных для хозяйства форм



- *Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости имеет прямое отношение к изучению наследственных болезней человека.*  
Вопросы лечения и профилактики наследственных заболеваний не могут быть решены без исследований на животных с наследственными аномалиями, подобными встречающимся у человека



- Согласно закону Н. И. Вавилона, **мутации, аналогичные наследственным болезням человека, должны встречаться у животных.** Действительно, многие мутации, обнаруженные у животных, могут служить моделями наследственных болезней человека. Так, у собак наблюдается **гемофилия, сцепленная с полом.** **Альбинизм** зарегистрирован у многих видов грызунов, кошек, собак, у ряда видов птиц. Моделями для изучения **мышечной дистрофии** могут служить мыши, крупный рогатый скот, лошади; **эпилепсии** — кролики, крысы, мыши, аномалии в строении глаза - многие виды грызунов, собаки, свиньи и другие животные. Наследственными болезнями обмена, такими, как **ожирение и диабет**, страдают мыши.
- Кроме уже известных мутаций путем воздействия мутагенных факторов можно получить у лабораторных животных много новых аномалий, сходных с теми, которые встречаются у человека



Благодарю за внимание!