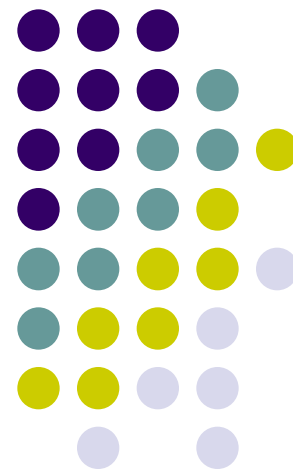
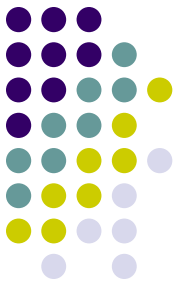


Изменчивость как свойство жизни и генетическое явление

Слайд-лекция
для студентов V факультета по подготовке
иностраннных студентов

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

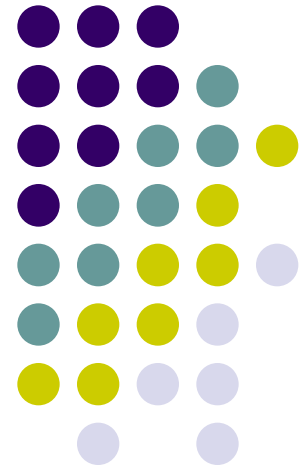


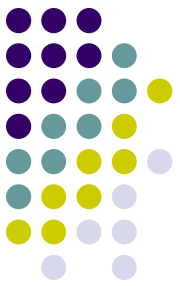


Вопросы лекции:

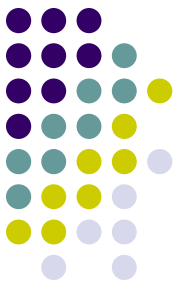
1. Изменчивость как биологическое явление. Формы изменчивости
2. Ненаследственная изменчивость
3. Наследственная изменчивость

Изменчивость как биологическое явление. Формы изменчивости

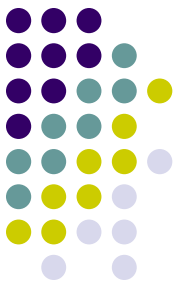




- Наследственное многообразие человека - результат длительной эволюции живой материи
- *Факторы эволюции длительное время влияли не только на нормальные характеристики организма, **но и на его патологические реакции, обуславливая значительно большее многообразие нозологических форм болезней** у человека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

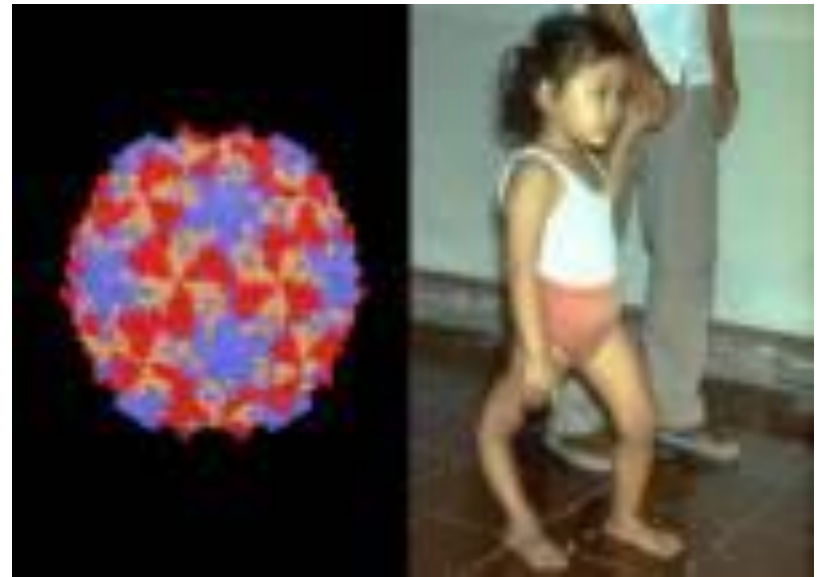


- У человека как социального существа естественный отбор со временем протекал всё в более специфических формах, что расширяло наследственное разнообразие популяций
- **Сохранялось то, что могло «отметаться» у животных, или, наоборот, утрачивалось то, что нужно животным**

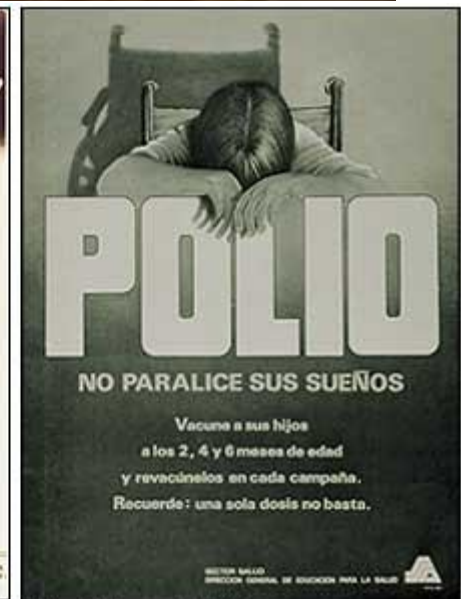


- Например, более полноценное обеспечение себя пищей, удовлетворение потребности **В витамине С** позволили человеку в процессе эволюции **«утратить» ген L-гулонолактонооксидазы**, катализирующей синтез витамина. Наличие этого гена у животных является страховкой от развития цинги, а человек из-за такой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

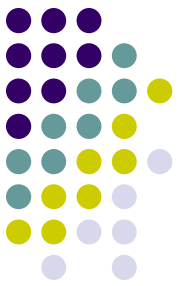
- В процессе эволюции человек **«приобретал» и нежелательные признаки**, имеющие прямое отношение к патологии человека
- Большинство видов животных невосприимчиво к **дифтерийному токсину и вирусу полиомиелита**, потому что у животных отсутствуют соответствующие рецепторы мембран клеток
- У человека 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



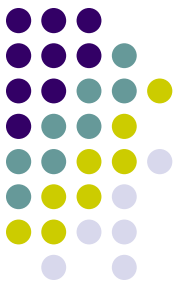
National Museum of American History, Smithsonian Institution



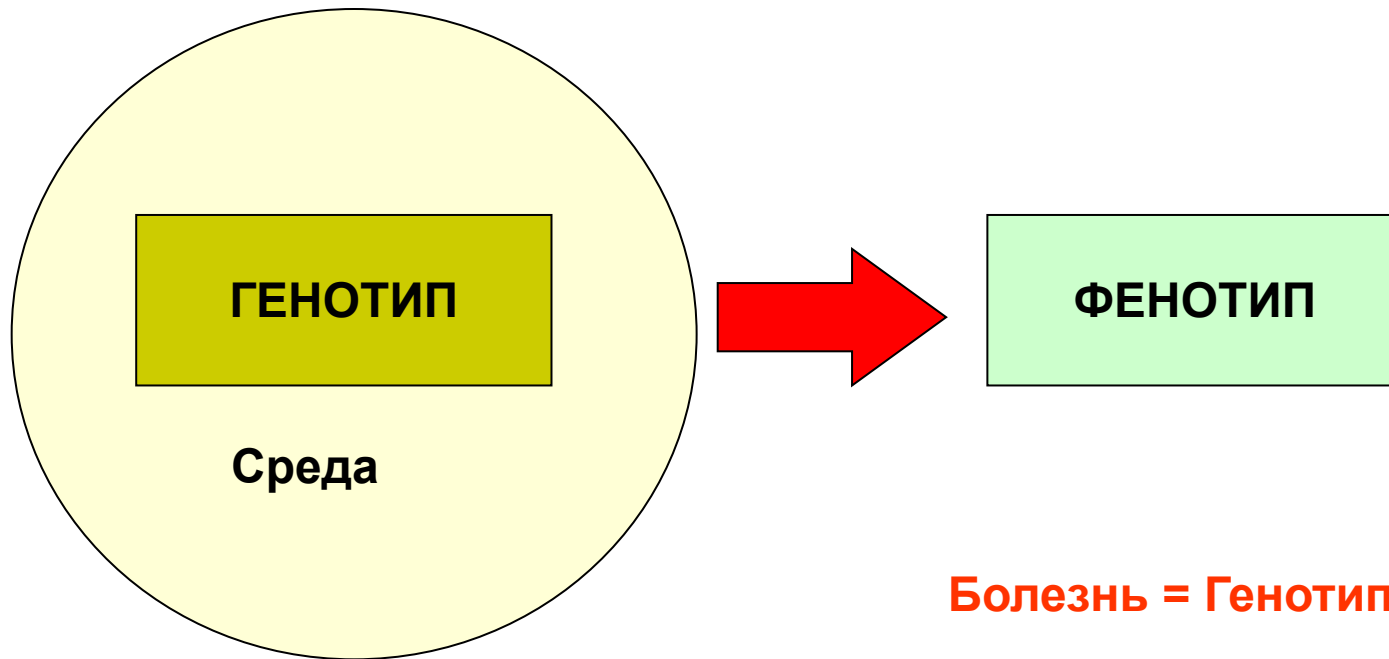
National Library of Medicine



- 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

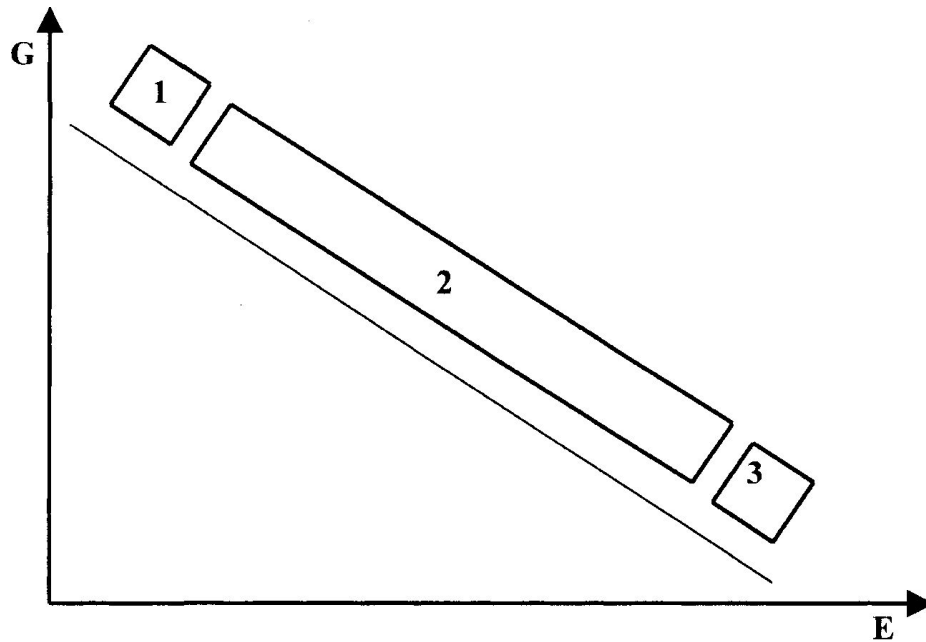
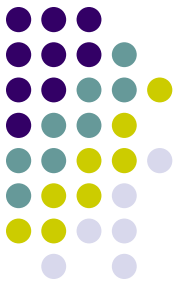


Болезнь = Генотип + Среда

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

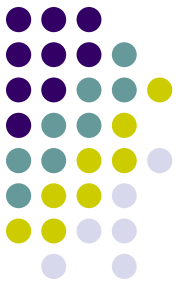


Соотносительная роль генетических (G) и средовых (E) факторов в развитии болезней человека:

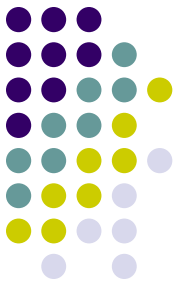
- 1 — наследственные болезни;
- 2 — болезни с наследственной предрасположенностью;
- 3 — ненаследственные болезни

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

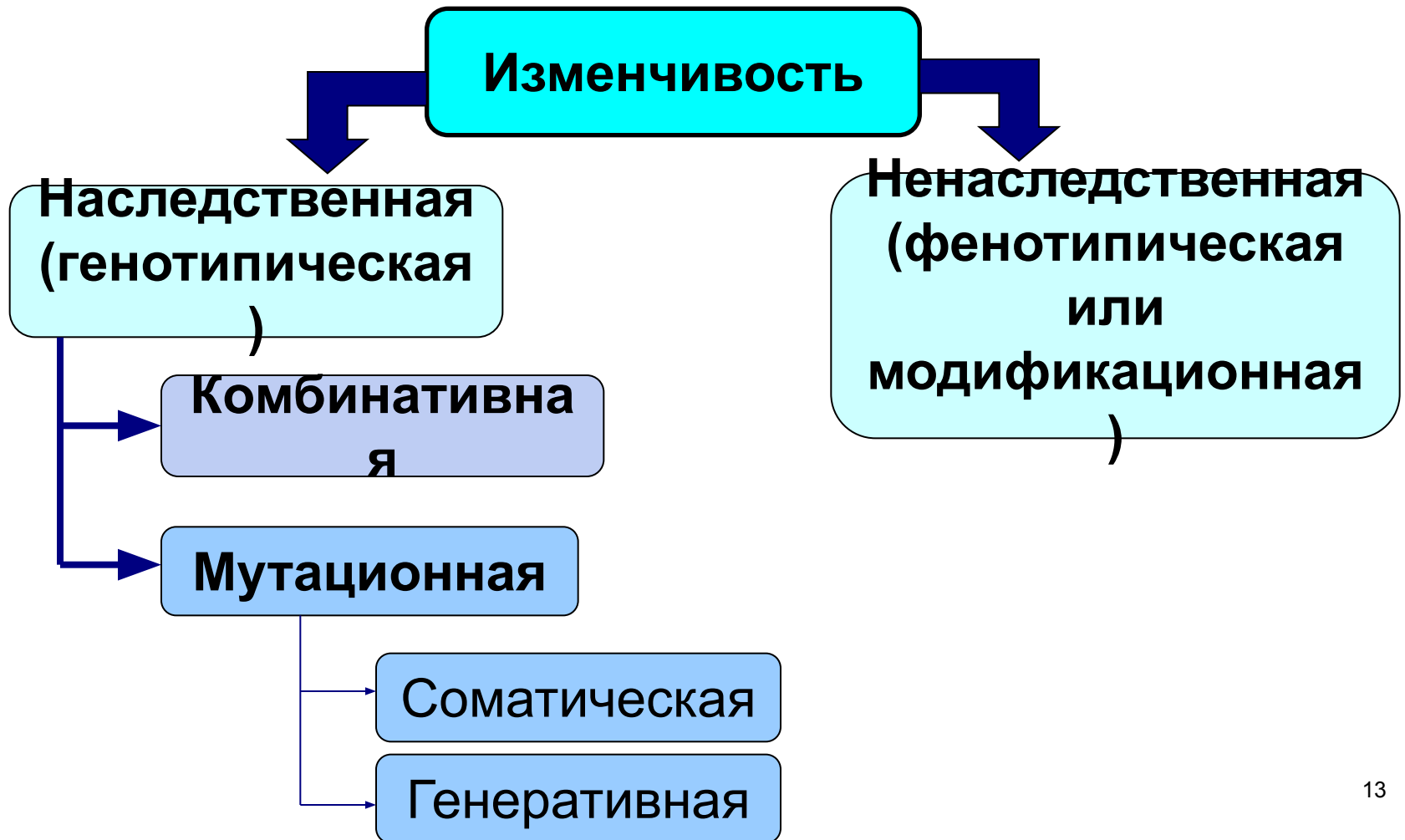
Качественные и количественные признаки

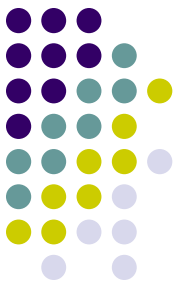


- Признаки организма делятся на **качественные и количественные**
- **Качественные – признаки, которые можно описать.** Пример: карие глаза, темные волосы. Качественные признаки – менделирующие признаки
- **Количественные признаки – определяются измерением** (рост, масса тела). Количественные (полимерные)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



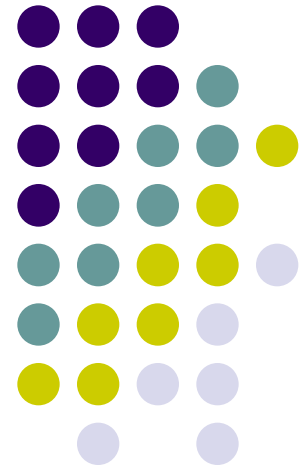
- По механизмам возникновения и характеру изменений признаков различают **два типа изменчивости: наследственную и ненаследственную**



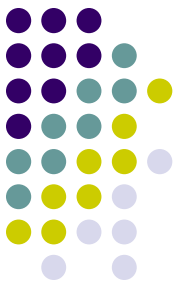


- **Наследственная изменчивость** – это способность к изменениям генетического материала (генотипа)
- **Ненаследственная (модификационная, или фенотипическая)** – способность организмов реагировать на условия окружающей среды и изменяться в пределах нормы реакции (изменять фенотип)

Ненаследственная ИЗМЕНЧИВОСТЬ

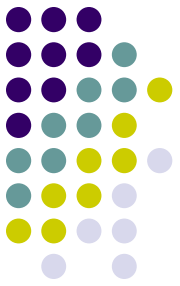


Ненаследственная (фенотипическая) изменчивость

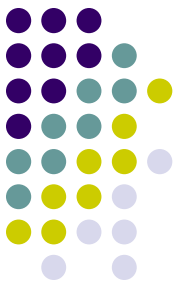


- **Ненаследственная (модификационная или фенотипическая) изменчивость** представляет собой эволюционно закрепленные приспособительные реакции организма на изменение условий внешней среды без изменения генотипа

Проявления фенотипической изменчивости

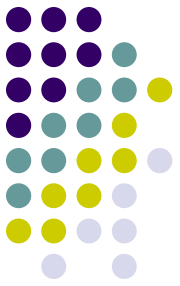


- Модификации
- Фенокопии
- Длительные модификации
- Морфозы



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:**

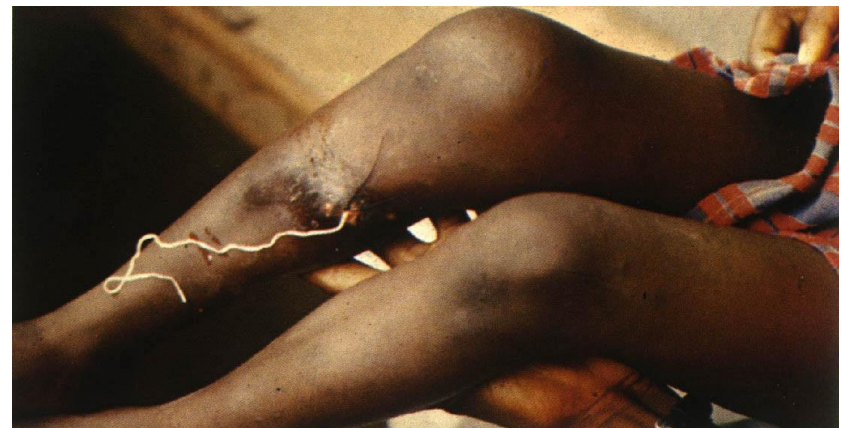
- усиление пигментации кожи (загар) под влиянием ультрафиолетовых лучей

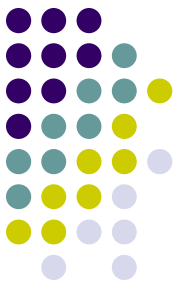


- мощное развитие костно-мышечной системы в результате физических нагрузок



- изменение количества эритроцитов у человека при пребывании на разных высотах над уровнем моря: в 1 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

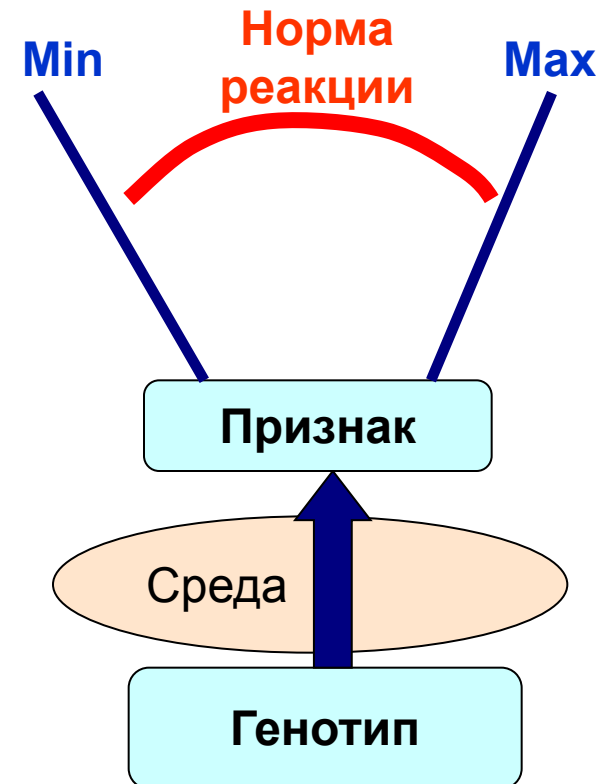


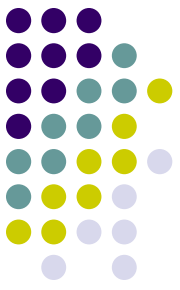


- Все признаки и свойства организма наследственно детерминированы, однако *организмы наследуют не сами признаки и свойства, а лишь возможность их развития*
- Формирование признака — цепь процессов, идущая от генов через иРНК, полипептид и фермент, — протекает нормально только в том случае, если в клетке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

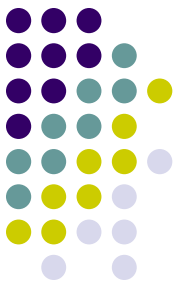
Норма реакции

- 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



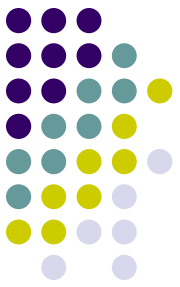
- *Экспрессивность – степень выраженности фенотипического проявления признака*

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

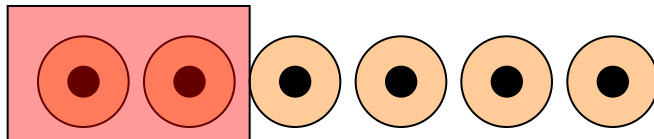


- Наследственная болезнь — **фенилкетонурия**, связанная с нарушением аминокислотного обмена, **может иметь различную тяжесть проявления** (т.е. различную экспрессивность), начиная от легкой степени умственной отсталости, до глубокой имбецильности (т.е. способности лишь к элементарным навыкам самообслуживания)



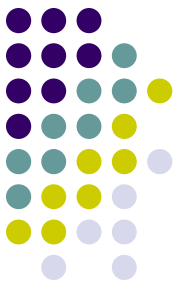
Пенетрантность

- 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.



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

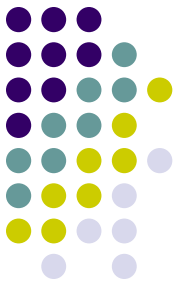
- **Гены, контролирующие патологические признаки, могут иметь различную пенетрантность и экспрессивность**, т.е. проявляться не у всех носителей аномального гена, а у болеющих степень болезненного состояния неодинакова. **Изменяя условия среды, можно влиять на проявление признаков**
- Тот факт, что один 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.



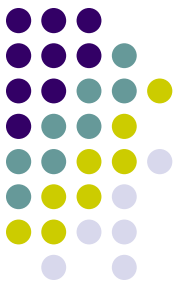
- **Болезнь — одно из проявлений приспособительных реакций на действие повреждающих факторов окружающей среды.** Поскольку каждый человек с генетической точки зрения строго индивидуален и неповторим, то и **реакции** каждого человека специфичны

- **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**



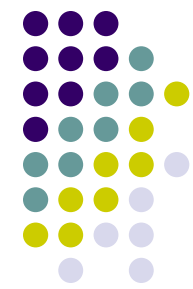
Фенокопии

- 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

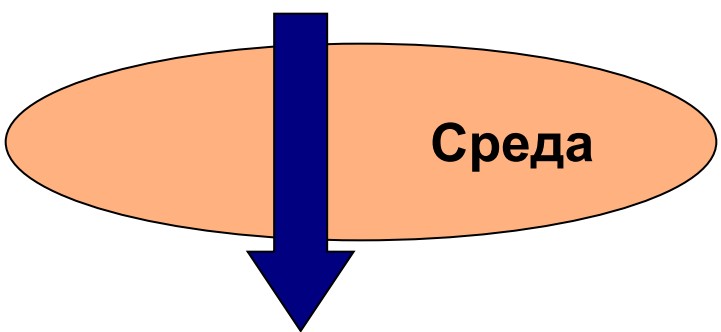
- Вероятность появления пороков развития у плода высока, если беременная женщина **принимала определенные лекарства или перенесла коревую краснуху, токсоплазмоз, сифилис**
- Пороки, появляющиеся после этого, могут напоминать признаки наследственных заболеваний (фенокопии)



**Постимплантационный
эмбрион**



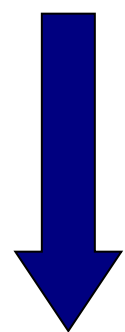
**Нормальный
генотип**



**Патологический
фенотип**



**Мутантный
генотип**



**Патологический
фенотип**



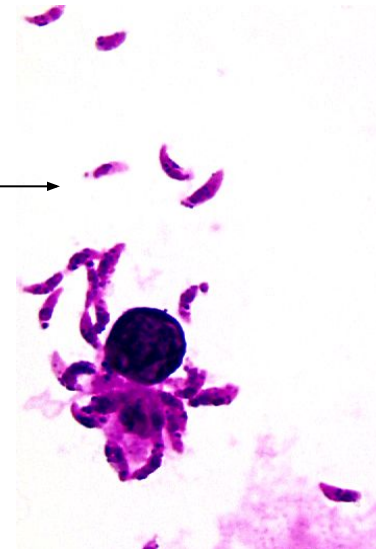
=

Фенокопии



- **TORCH-инфекции**

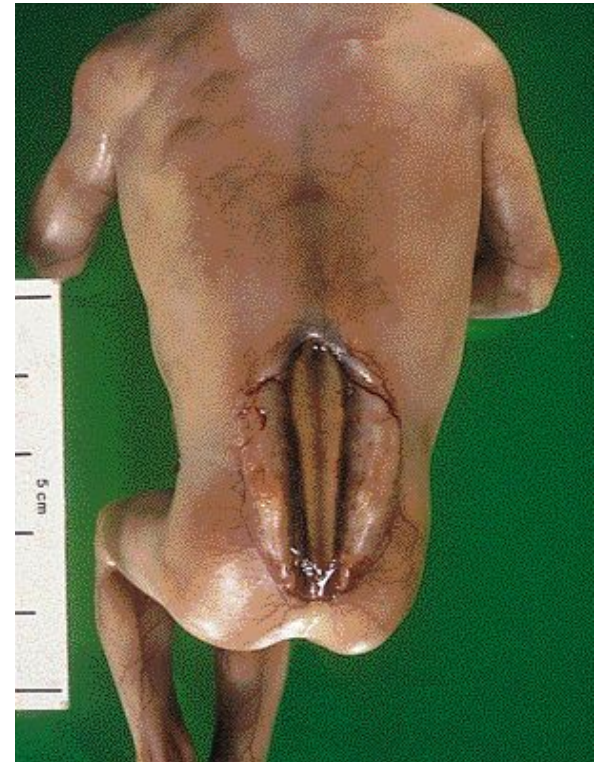
- **Toxoplasmosis** →
- **Rubella (краснуха)**
- **Cytomegalovirus**
- **Herpes**



- 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**

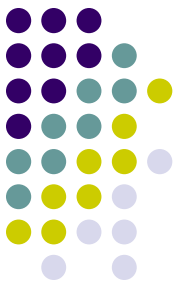


Волчья пасть



Синдактилия

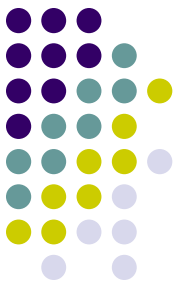




Длительные модификации

- 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

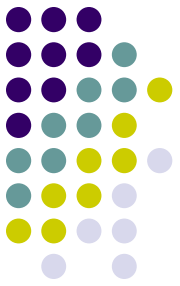
- Так, при воздействии высокой или пониженной температуры на куколок колорадского картофельного жука окраска взрослых животных изменяется. Этот признак держится в нескольких поколениях, а затем возвращается прежняя окраска. Указанный признак передается потомкам лишь под воздействием температуры на женские 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



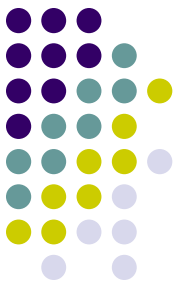
Морфозы

- **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

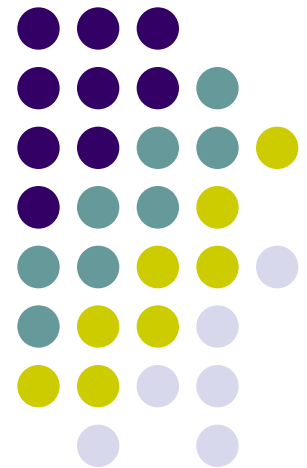


- **Ненаследуемость и обратимость** (только во время действия на организм определенного фактора среды)
- **Направленность и адаптивность** - однонаправленность у большой группы людей (при заболеваниях проявляются одинаковые симптомы – насморк, головная боль, температура). Большинство модификаций имеет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

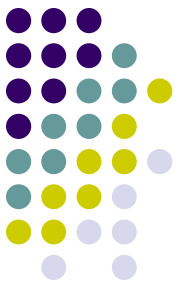


- **Множественность и предсказуемость**
- Интенсивность модификационных изменений пропорциональна силе и длительности действия фактора среды на организм
- Модификационная изменчивость генетически обусловлена и ограничена нормой реакции

Наследственная ИЗМЕНЧИВОСТЬ

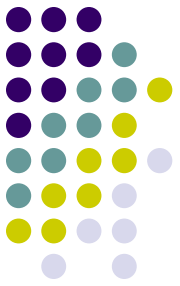


Наследственная (генотипическая) изменчивость

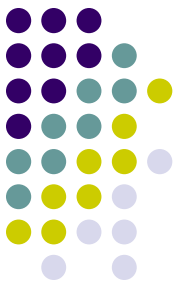


- Под наследственной изменчивостью понимают способность к изменениям генетического материала
- **Наследственную**, или **генотипическую**, изменчивость подразделяют на **комбинативную** и **мутационную**
- **Комбинативной** называют изменчивость, в основе которой лежит образование **рекомбинаций**, т.е.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

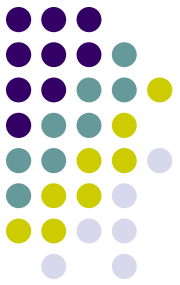
Комбинативная изменчивость



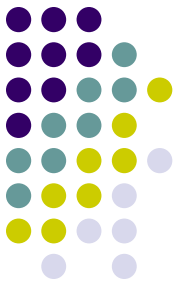
- В основе комбинативной изменчивости лежит **половое размножение организмов**, вследствие которого возникает большое разнообразие генотипов
- **Источниками комбинативной изменчивости служат три процесса:**
 - Независимое расхождение гомологичных хромосом в первом мейотическом делении
 - Взаимный обмен 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

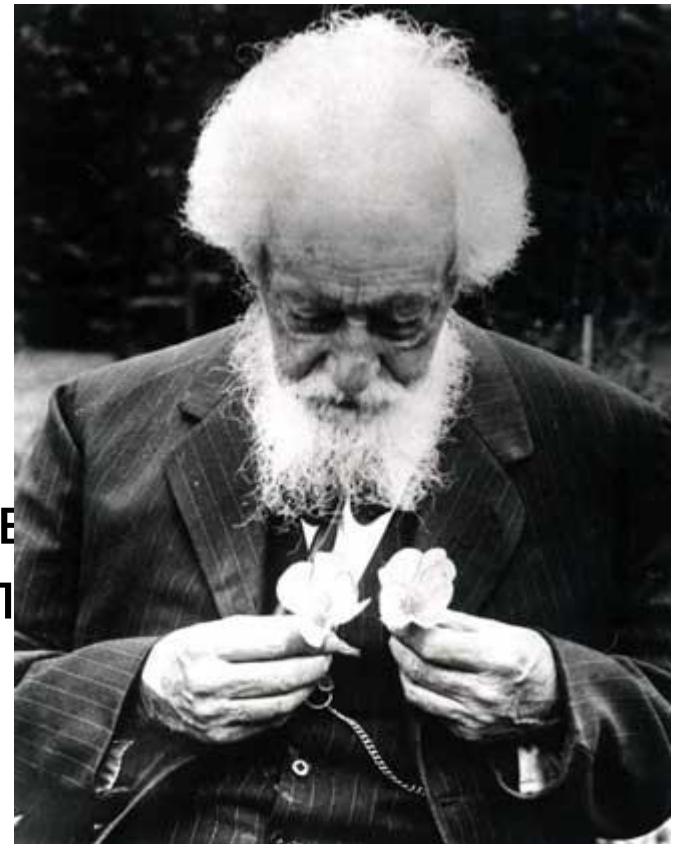
- Основным источником многообразия наследственных признаков и их непрекращающейся эволюции служит **мутационная изменчивость**
- **Мутации** (лат. *mutatio* — перемена) — это внезапно возникающие стойкие изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных наследственных признаков организма

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

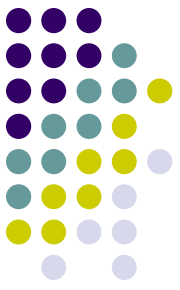
- Вероятность «сбоя» в точности репликации молекулы ДНК невелика: она составляет 10^{-5} - 10^{-7} . Однако, принимая во внимание исключительно большое число нуклеотидов в геноме ($3,2 \times 10^9$ на гаплоидный набор), следует признать, что в сумме на геном клетки на одно её поколение приходится несколько 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

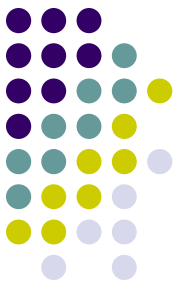
- Основные положения мутационной теории разработаны **Хуго Де Фризом** в **1901-1903 гг.** (он же предложил термин “мутация”):
 - Мутации возникают внезапно, скачкообразно, как дискретные изменения признаков.
 - В отличие от ненаследственных изменений мутации представляют собой качественные изменения,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



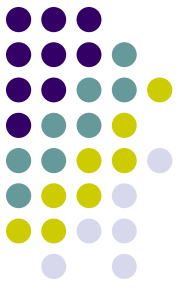
**Хуго Де Фриз
(1848-1935)**



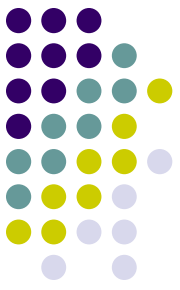
- Мутации проявляются по-разному и могут быть как полезными, так и вредными, как доминантными, так и рецессивными
- Вероятность обнаружения мутаций зависит от числа исследованных особей
- Сходные мутации могут возникать повторно
- Мутации ненаправленны (спонтанны), т. е. мутировать может любой участок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



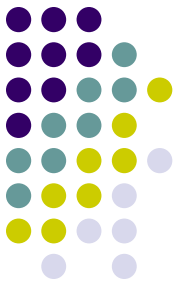
- Почти любое изменение в структуре или количестве хромосом, при котором клетка сохраняет способность к самовоспроизведению, обуславливает наследственное изменение признаков организма
- В настоящее время известны мутации у всех классов животных, растений и вирусов



- ***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**



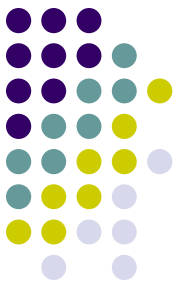
Классификация мутаций

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

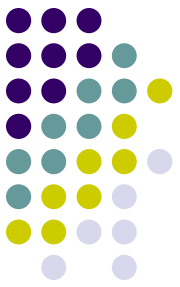
Соматические и генеративные мутации



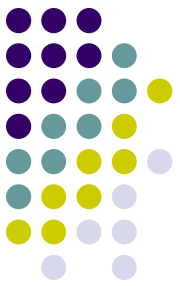
- По характеру мутировавших клеток мутации подразделяют на **соматическое** и **генеративные**
- Биологическое значение их неравноценно и связано с характером размножения организмов
- **Соматические мутации** происходят в соматических клетках и проявляются у самой особи. При делении мутировавшей соматической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



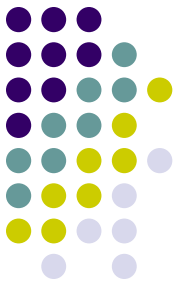
- Соматические мутации могут быть причиной:
 - доброкачественных и злокачественных новообразований
 - лейкозов
 - некоторых болезней тканей и органов, где клеточный пул быстро обновляется (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, макроглобулинемия Вальденстрема и другие болезни крови и иммунной системы)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



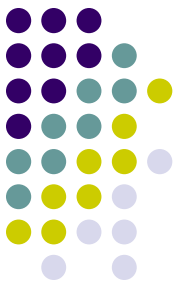
Генеративные мутации

- **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

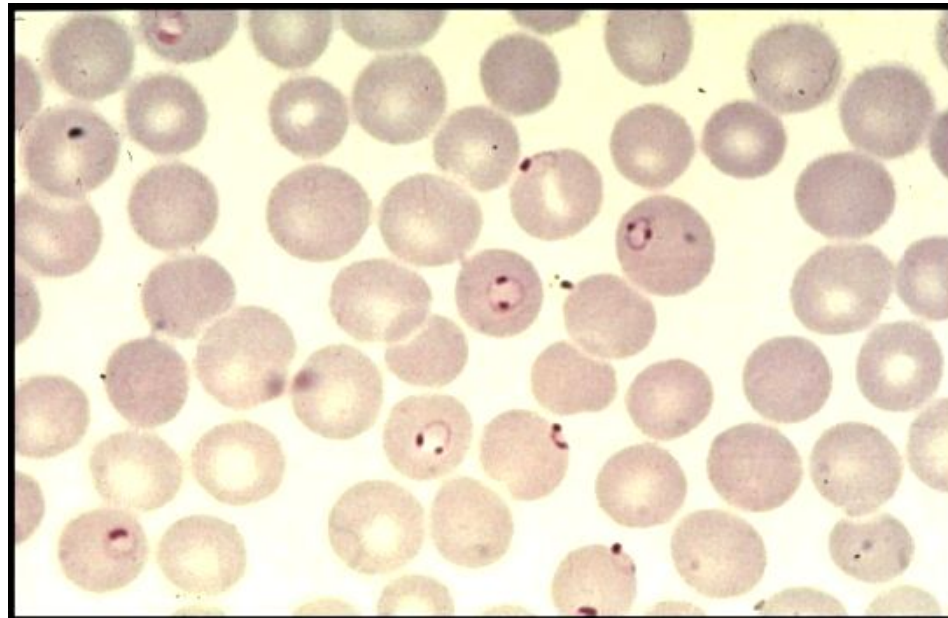


- По исходу для организма все мутации подразделяют на:
 - **отрицательные**
 - **летальные** (несовместимые с жизнью)
 - **полуметальные** (снижающие жизнеспособность организма)
 - **нейтральные**
 - **положительные** (повышающие приспособленность и жизнестойкость организма). **Встречаются относительно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



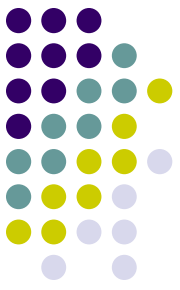
- **Чаще всего** вновь возникший аллель гена выступает как **рецессивный по отношению** к распространенному в природе **аллелю «дикого» типа**
- Но **иногда** мутантная форма гена может быть **доминантной по отношению к «дикому» аллелю**, чаще встречающемуся в генофонде популяции

- 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

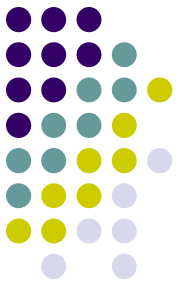


(P falciparum)

Классификация мутаций по характеру изменения генетического материала

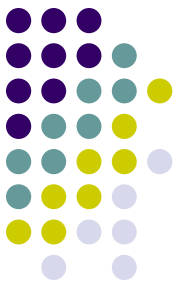


- По характеру изменения генетического аппарата различают мутации:
 - **геномные** (изменение числа хромосом)
 - **хромосомные** (изменение структуры хромосом, **хромосомные aberrации**)
 - **генные или точковые** (изменение молекулярной структуры гена)
- Отдельно выделяют **цитоплазматические мутации**,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

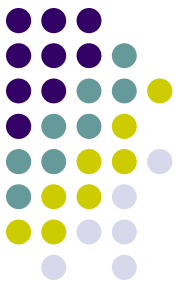


Геномные мутации

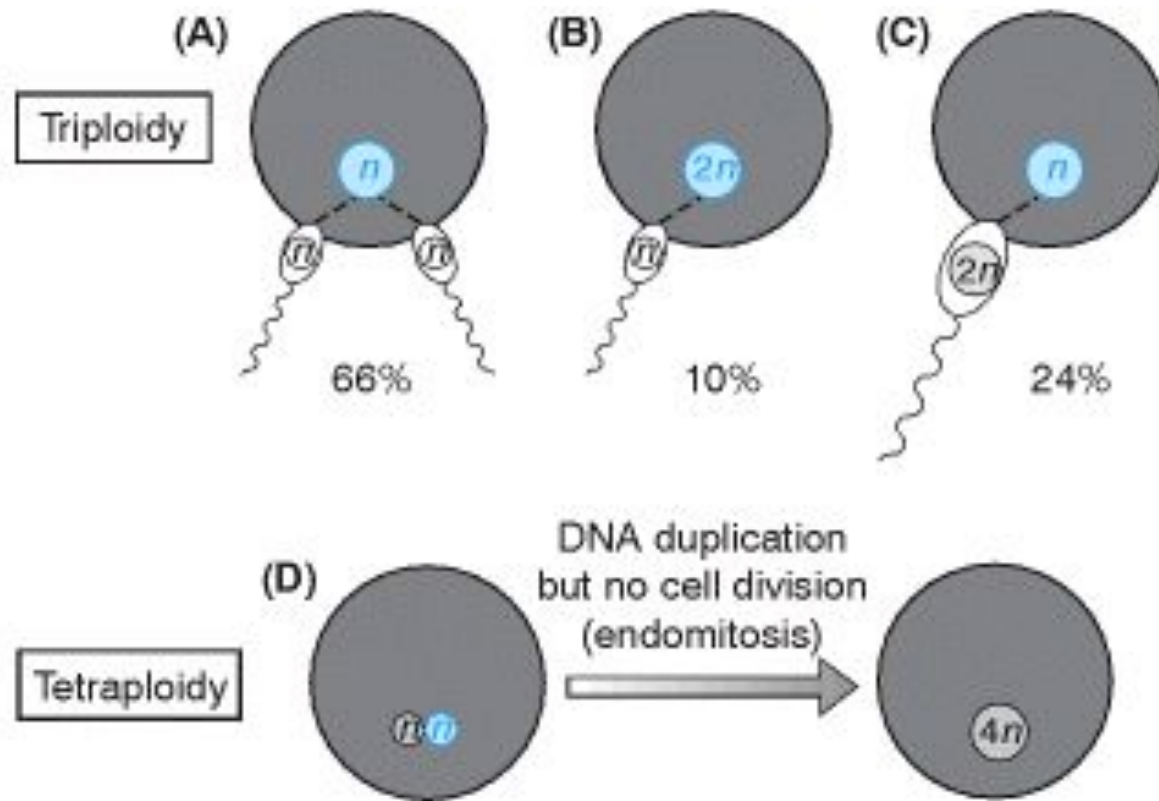
- **Геномные мутации** - это изменение числа хромосом в геноме клетки
- К геномным мутациям относятся:
 - полиплоидия
 - гетероплоидия (анэуплоидия)



- **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

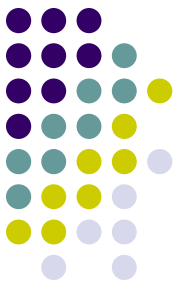


- Для многих растений известны так называемые **полиплоидные ряды**
- **Полиплоидные формы известны и у животных.** По-видимому, эволюция некоторых групп простейших, в частности инфузорий и радиолярий, шла также путем полиплоидизации
- У некоторых многоклеточных животных полиплоидные формы удалось создать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

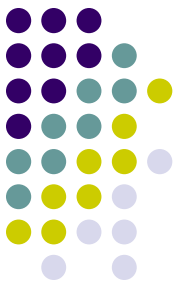


От 1% до 3%
установленных
беременностей
человека
являются
триплоидными

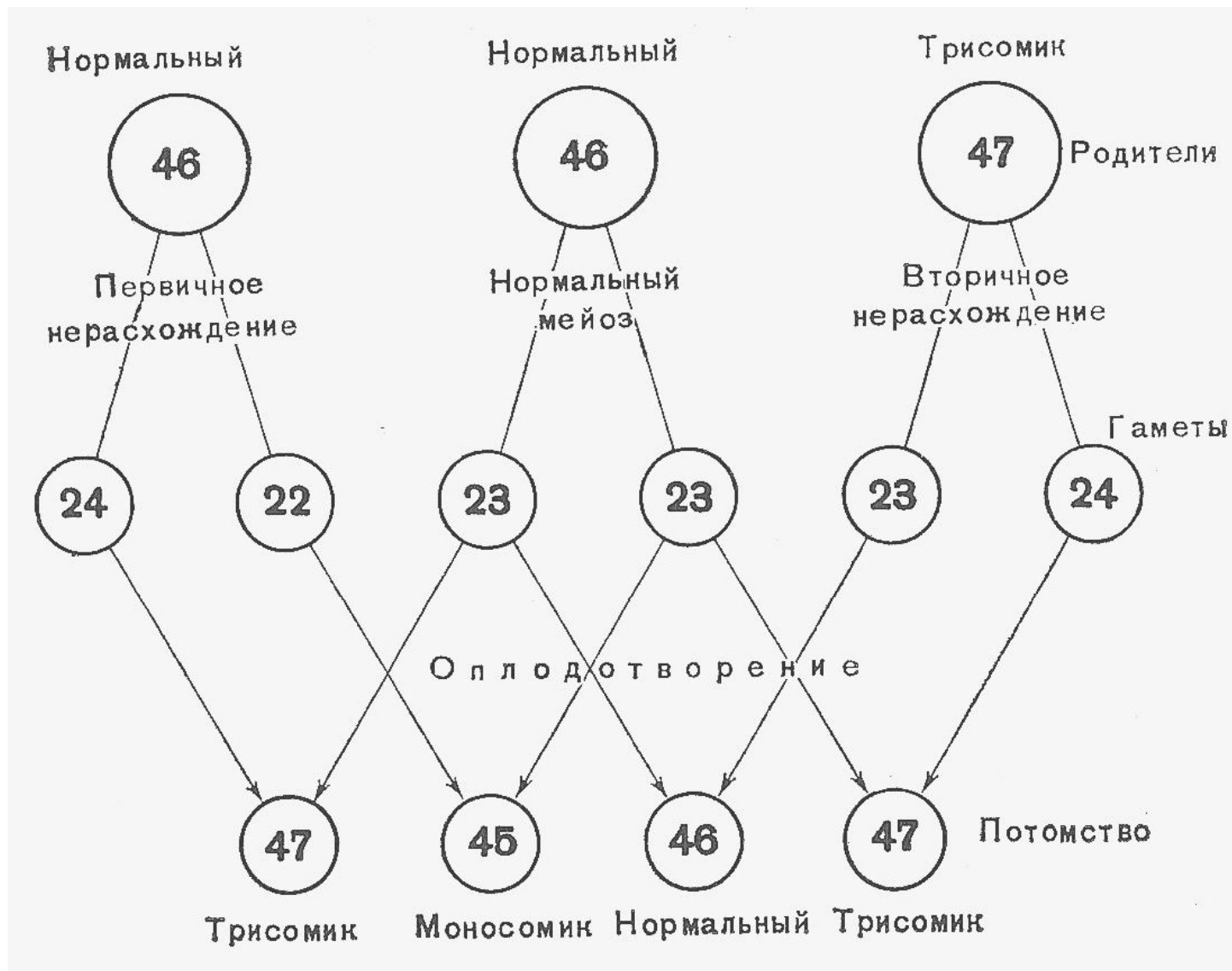
- (A) Около 2/3 триплоидов человека связано с оплодотворением одной яйцеклетки 2-мя сперматозоидами (**диспермия**)
- Другими причинами являются **диплоидные яйцеклетки (B)** или **сперматозоиды (C)**
- Большинство триплоидов человека спонтанно абортируется, очень редко выживают до родов
- Тетраплоиды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



- ***Анэуплоидия, или гетероплоидия*** – это не кратное 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

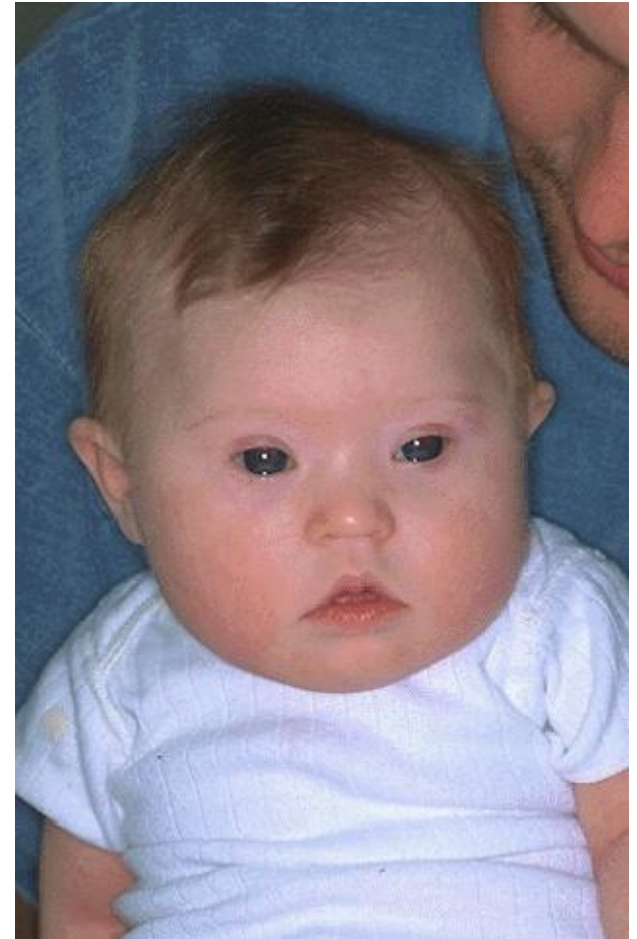


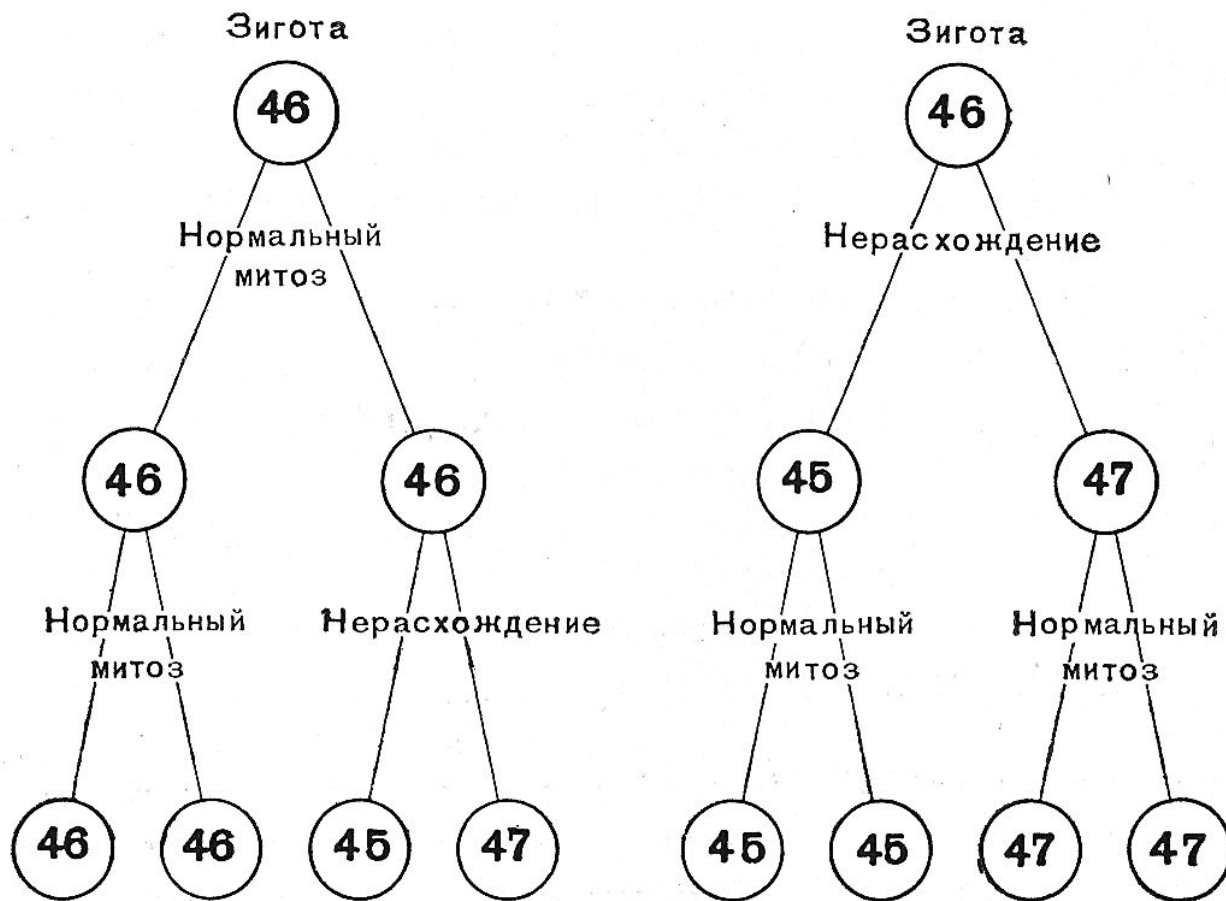
- Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом $2n - 1$ (отсутствие хромосомы) - **моносомики по определенной хромосоме**
- Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом $2n - 2$ (отсутствие пары гомологичных хромосом) - **нуллисомики**
- Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом $2n + 1$ (лишняя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



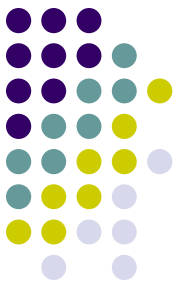
Нерасхождение в мейозе: возникновение анеуплоидии в результате первичного или вторичного нерасхождения хромосомом и последующего оплодотворения нормальных и ненормальных гамет

- 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



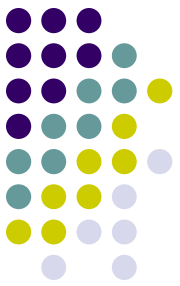


Нерасхождение в митозе: возникновение хромосомного мозаицизма в результате нерасхождения хроматид в делениях дробления нормальной зиготы

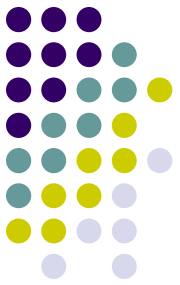


- Анэуплоидия приводит к изменениям в строении и к снижению жизнеспособности организма
- Чем больше нарушение, тем ниже жизнеспособность
- У человека анэуплоидия нередко приводит к бесплодию и в этих случаях не наследуется
- У детей, родившихся от матерей старше 38 лет, вероятность анэуплоидии повышена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

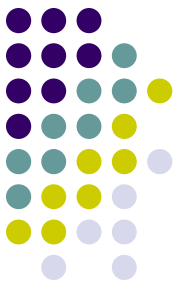
Хромосомные мутации



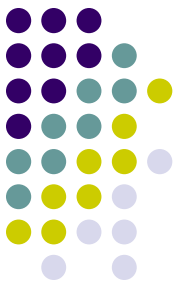
- *Хромосомные мутации, или хромосомные перестройки (абerrации), выражаются в изменении структуры хромосом*
- Хромосомные абerrации связаны с **разрывами хромосом**, возникающими в результате повреждения ДНК (радиацией или химикатами) или в связи с механизмами рекомбинации
- Клетки обладают системами, 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



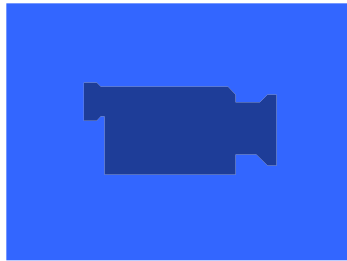
- Известны хромосомные aberrации разных ТИПОВ:
 - **нехватки** — это потеря концевых участков хромосомы;
 - **делеции (del)** — выпадение участка хромосомы в средней ее части;
 - **дупликации (dup)** — двух- или многократное повторение набора генов, локализованных в определенном участке хромосомы



- **инверсии (*inv*)** — поворот участка хромосомы на 180° , 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



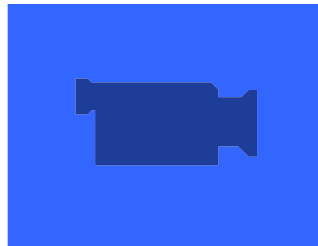
Делеция



**Реципрокная
транслокация**



**Робертсоновская
транслокация**

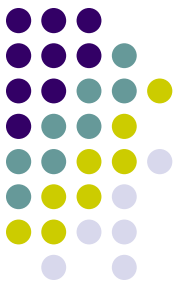


Кольцевая хромосома

Запись хромосомных мутаций



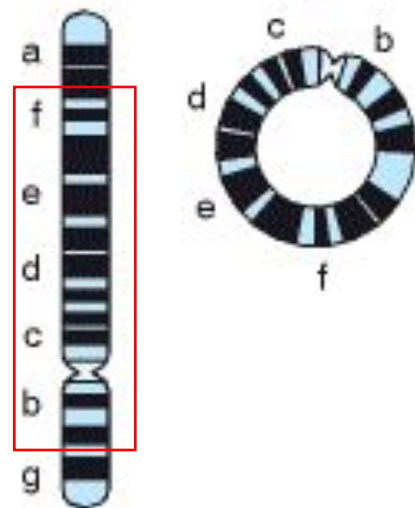
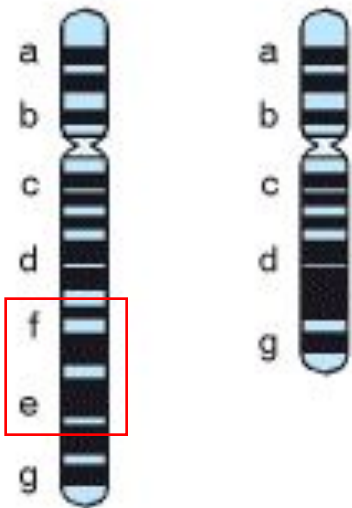
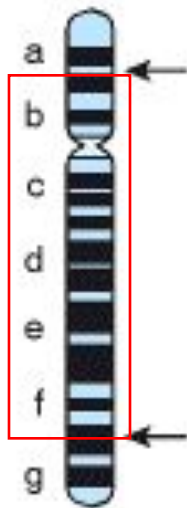
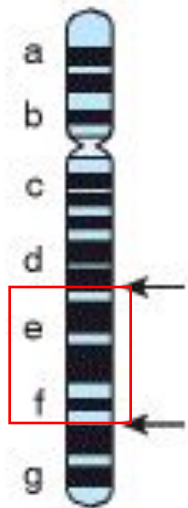
t – транслокация, q – длинное плечо хромосомы, p – короткое плечо хромосомы



- 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

2 breaks in different arms



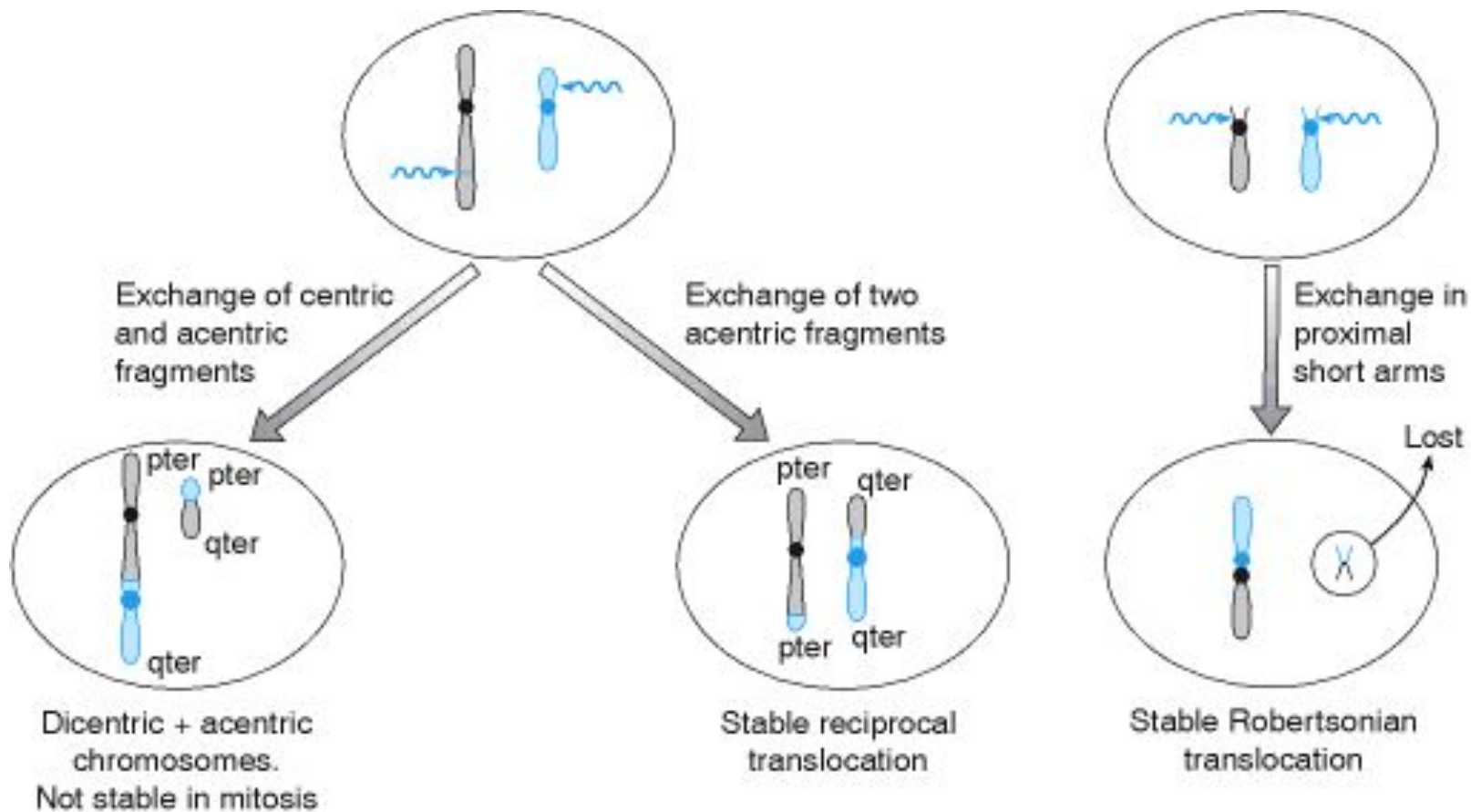
Paracentric inversion

Interstitial deletion

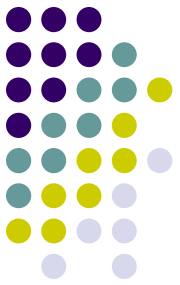
Pericentric inversion

Ring chromosome

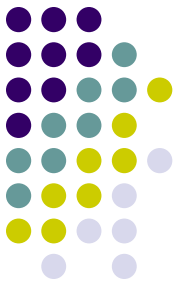
**Возможные
стабильные
последствия двух
разрывов
в одной хромосоме**



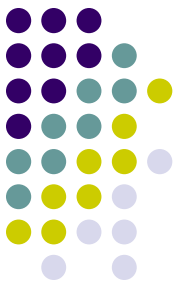
Транслокации. Дицентрические и ацентрические хромосомы нестабильны при митозе. Робертсоновские транслокации образуются обменом между проксимальными короткими плечами акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22. Несмотря на наличие двух центромер, эти хромосомы функционируют как одна и они стабильны. 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



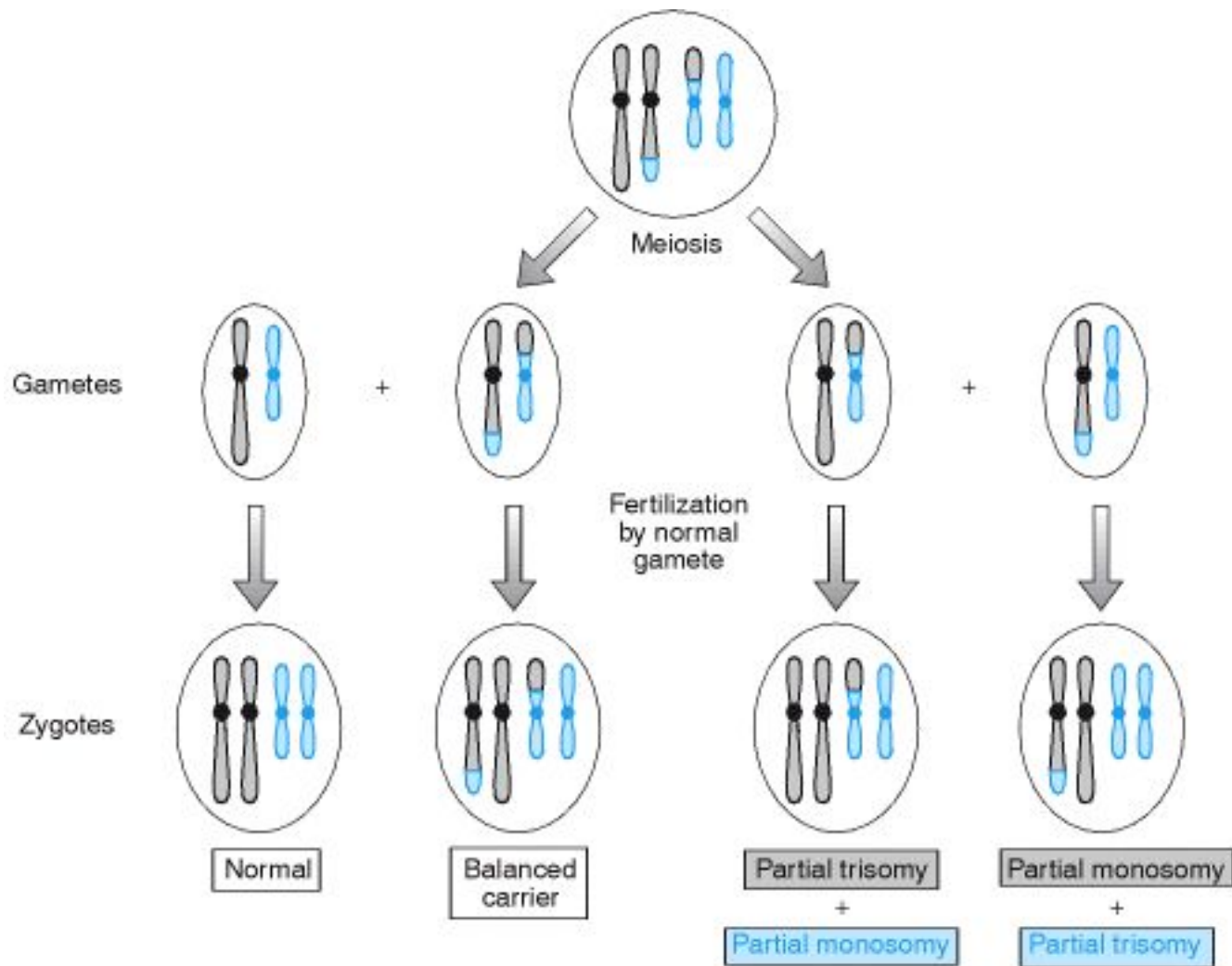
- Структурные хромосомные аномалии являются **сбалансированными**, если нет добавления или утраты хромосомного материала, и **несбалансированными**, если имеет место добавление или утрата



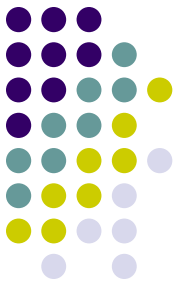
- В целом, **сбалансированные аномалии** (инверсии, сбалансированные транслокации) не влияют на фенотип, хотя имеются важные исключения:
 - Разрыв хромосом может приводить к разрыву важного гена;
 - Разрыв может влиять на экспрессию гена, даже не прерывая кодирующую последовательность. Разрыв может отделять 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

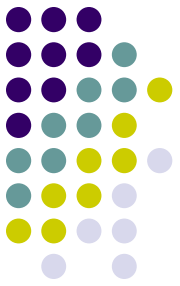


Результаты мейоза у носителя сбалансированной реципрокной транслокации. Возможны также другие типы расщепления, например 3:1. Относительная частота образования каждой из возможных гамет не является строго определенной. У носителя вероятность иметь ребенка с каждым из приведенных результатов зависит от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

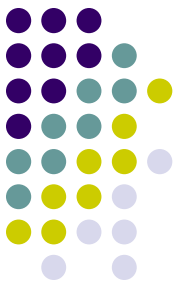


- Большинство крупных хромосомных aberrаций в зиготах у человека приводит к тяжелым аномалиям, несовместимым с жизнью, либо к гибели зародышей еще во время внутриутробного развития

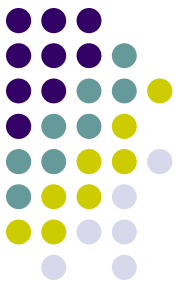
Генные или точковые мутации (трансгенации)



- **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

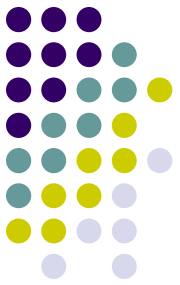


- Мутации изменяют участки ДНК разной длины. Наименьший участок, изменение которого приводит к появлению мутации, назван **мутоном** (*может быть 1 нуклеотид*)
- Следует помнить, что нарушения в структуре ДНК приводят к мутациям только тогда, **когда не осуществляется репарация**

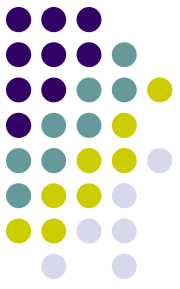


Типы генных мутаций

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

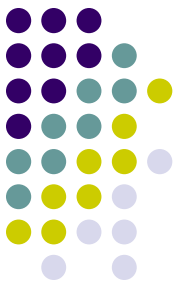


- Эффекты генных мутаций разнообразны
- Большая часть генных мутаций **фенотипически не проявляется** (поскольку они рецессивны), **однако** известен ряд случаев, когда изменение лишь одного основания в определенном гене оказывает глубокое влияние на фенотип



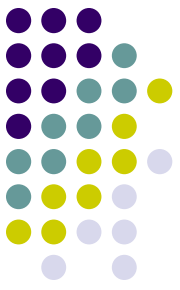
- Один из примеров - **серповидно-клеточная анемия**. Рецессивный аллель, вызывающий в гомозиготном состоянии это наследственное заболевание, выражается в замене всего одного аминокислотного остатка в цепи молекулы гемоглобина (**глутаминовая кислота** → **валин**). Это приводит к тому, что в крови эритроциты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



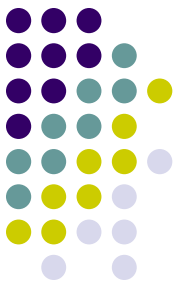


Мутагенные факторы

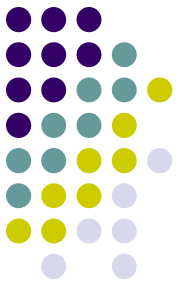
- **Мутагены (мутагенные факторы)** – это факторы, способные вызывать мутации
- Различают:
 - **экзомутагены** (химические, биологические, физические)
 - **эндомутагены** – нарушения репликации, транскрипции, трансляции, репарации, гены-мутаторы



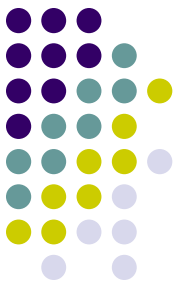
- По причинам мутации подразделяются на
 - **спонтанные**
 - **индуцированные**
- **Спонтанные мутации** возникают под влиянием неизвестных природных факторов, чаще всего как результат ошибок при воспроизведении генетического материала (ДНК или РНК)
- Причинами спонтанных мутаций могут быть естественный 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

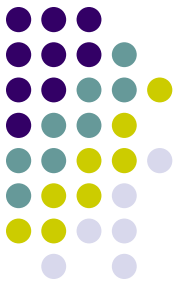


- ***Мутагенные факторы***
по происхождению бывают
 - ***физическими***
 - ***химическими***
 - ***биологическими***



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



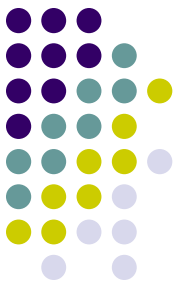
- Наибольшее значение имеют ионизирующие излучения, в частности рентгеновское – ***радиационный мутагенез***
- В настоящее время установлено, что наследственные изменения обуславливаются всеми видами проникающей радиации



- 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

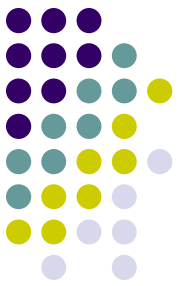


- К физическим мутагенам относятся также **ультрафиолетовые лучи, повышенная температура** и другие факторы
- Рентгеновские, ультрафиолетовые лучи могут приводить к мутациям, как правило, **генным и реже – хромосомным**
- Высокая температура может увеличить количество генных мутаций, а повышение ее до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

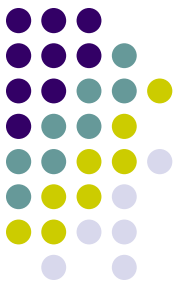


Химические мутагены

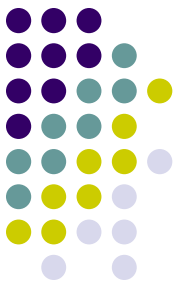
- **Химические мутагены** были открыты позже физических
- Приоритет открытия химических мутагенов принадлежит советским исследователям
- В **1933 г. В.В. Сахаров** получил мутации путем действия **йода**, в **1934 г. М. Е. Лобашев** — применяя **аммоний**
- В **1946 г.** советский генетик **И.А. Рапопорт** 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

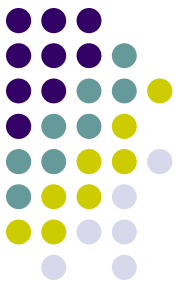


- Большой вклад в изучение мутагенов внесла украинская школа генетиков, возглавляемая академиком **С.М. Гершензоном** (1906-1998)
- Известно множество химических мутагенов:
 - **природные органические и неорганические вещества** (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.)
 - **продукты промышленной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

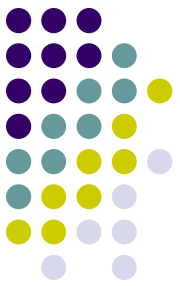


Биологические мутагены

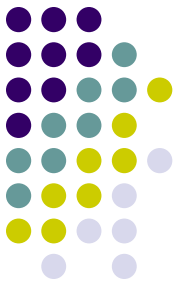
- К **биологическим мутагенам** относят вирусы, невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, риккетсии, простейшие, гельминты)
- В **1958 г.** советский генетик **С.И. Алиханян** показал, что вирусы вызывают **мутации у актиномицетов**
- Установлено, что в клетках, пораженных вирусами, мутации 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



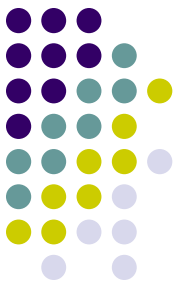
- Любое загрязнение среды мутагенными факторами вредно
- Вследствие влияния мутагенов на организм у человека появляются доминантные, рецессивные аутосомные и сцепленные с полом мутации
- Генетическая информация человека, закодированная в ДНК имеет три уровня организации:
 - молекулярный (ДНК)
 - хромосомный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



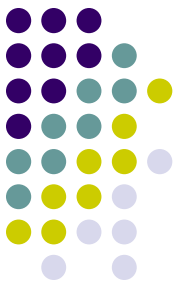
- **Генетический груз** – это часть наследственной изменчивости популяции, определяющая появление организмов со сниженными приспособительными признаками
- С течением времени в популяции **накапливаются вредные рецессивные мутации**, носителями которых являются **гетерозиготы**
- Сейчас генетический груз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



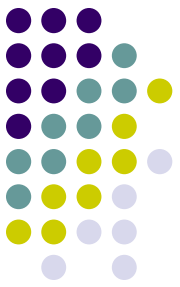
- В целом **эффекты генетического груза** у человека **выражены** в эволюционно-генетических явлениях
 - балансированного полиморфизма
 - летальности
 - сниженной фертильности



- 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 (1×10^{-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

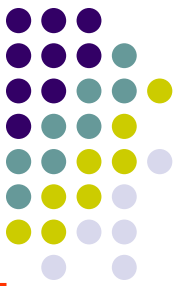


- **Комутагены** – токсические вещества, которые сами не вызывают мутации, но существенно изменяют влияние мутагенных факторов физической, химической и биологической природы
- Комутагены – синергисты мутагенных факторов
- Комутагенами являются вещества, используемые в пищевых добавках, косметике, СМС,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

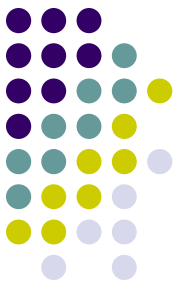
Антимутационные барьеры клетки



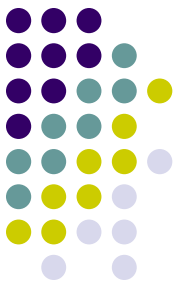
- **Антимутационные барьеры клетки** – механизмы, снижающие неблагоприятный эффект генных мутаций
- Важная роль в ограничении неблагоприятных последствий мутаций принадлежит **антимутационным механизмам**, возникшим в эволюции



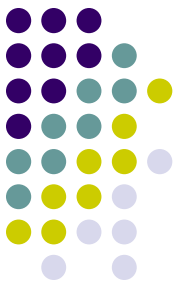
- **К антимутационным механизмам относятся:**
 - особенности функционирования **ДНК-полимеразы**, отбирающей требуемые нуклеотиды в процессе репликации ДНК, а также осуществляющей **самокоррекцию** при образовании новой цепи ДНК наряду с редактирующей эндонуклеазой
 - различные механизмы **репарации 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.



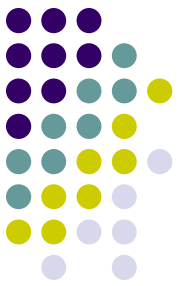
- фактор защиты против неблагоприятных последствий генных мутаций - ***парность хромосом в диплоидном кариотипе*** соматических клеток эукариот. Парность аллелей генов препятствует фенотипическому проявлению мутаций, если они имеют рецессивный характер



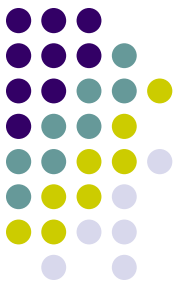
- вклад в снижение вредных последствий генных мутаций вносит явление **экстракопирования генов**, кодирующих жизненно важные макромолекулы. В геноме имеются десятки, а иногда и сотни идентичных копий генов рРНК, тРНК, гистоновых белков, без которых жизнедеятельность любой клетки невозможна. При наличии 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

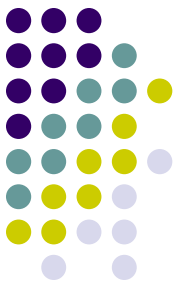


- Таким образом, перечисленные механизмы способствуют **сохранению** отобранных в ходе эволюции **генов** и одновременно накоплению в генофонде популяции **различных их аллелей**, формируя **резерв наследственной изменчивости**
- Последний определяет **высокую эволюционную пластичность популяции**, т.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

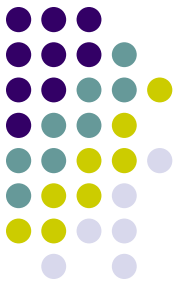


- ***Универсальными*** называют антимуутагены, одинаково эффективно противодействующие действию радиации и химических мутагенов (цистеин, цистамин, глутатион, серотонин, спермин и другие полиамины, некоторые витамины). Витамины – антиоксиданты – Е, А, каротин, аскорбиновая кислота.



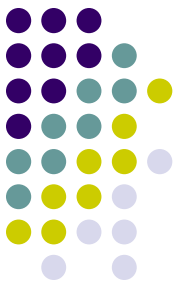
- **Интерферон** – белок, обладающий радиозащитным и протекторным действием при действии физических и химических мутагенов. Считают, что интерферон действует через систему репарации ДНК, усиливая репарацию всех типов первичных повреждений. Предполагают, что именно интерферон запускает разные механизмы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

Основные свойства мутационной изменчивости



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

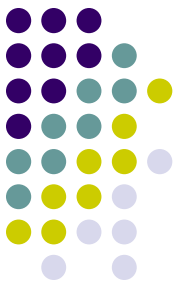
Гомологические ряды в наследственной изменчивости (закон Вавилова)



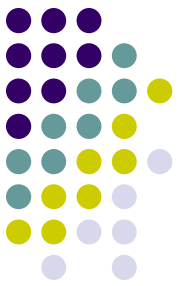
- Известно, что мутирование происходит в различных направлениях, Однако это многообразие подчиняется определенной закономерности, обнаруженной в **1920 г. Н.И. Вавиловым**
- При сравнении признаков различных сортов культурных растений и близких к ним дикорастущих видов обнаружилось много общих наследственных 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»



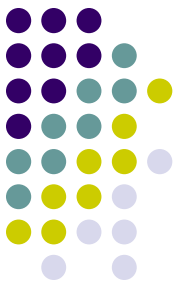
Н. И. Вавилов



- 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!