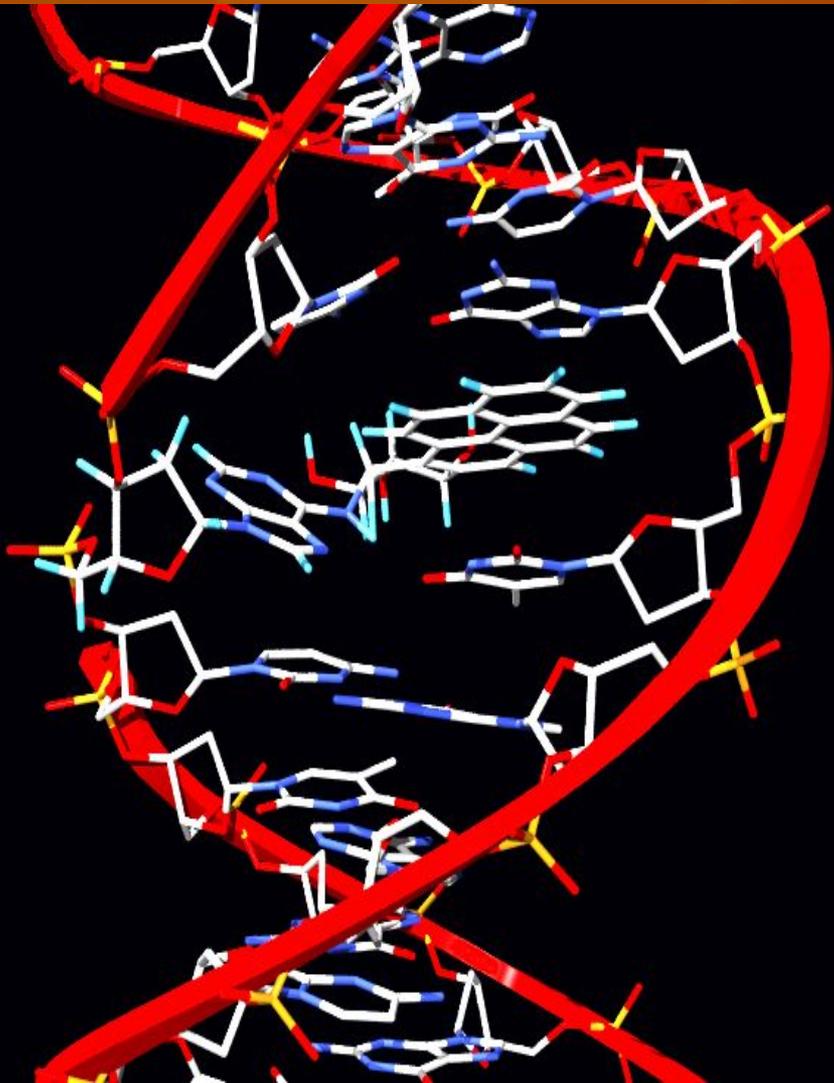


ТЕМА ЛЕКЦИИ: “ИЗМЕНЧИВОСТЬ
ЧЕЛОВЕКА КАК СВОЙСТВО ЖИЗНИ
И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЯВЛЕНИЕ”



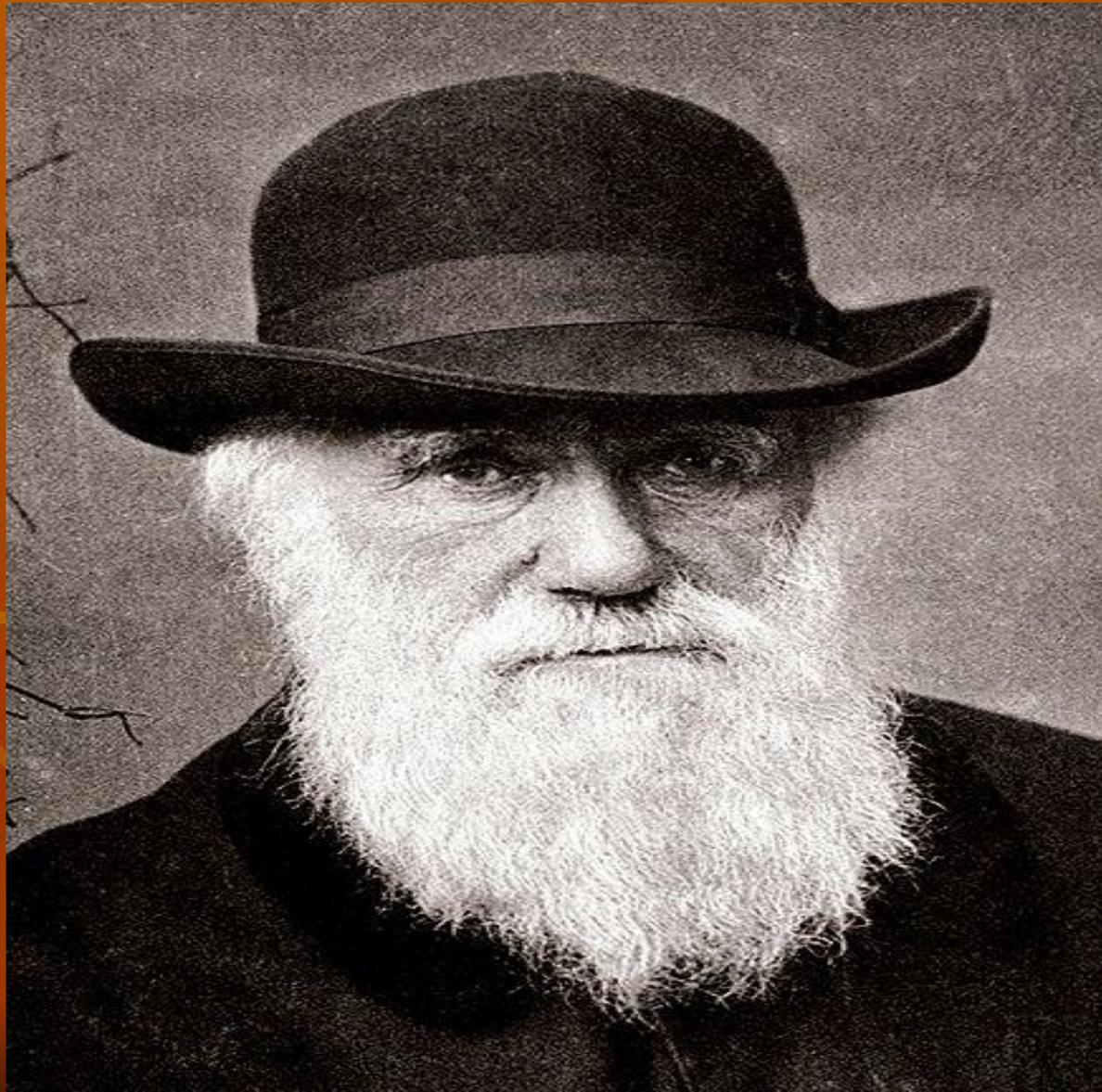
ИЗМЕНЧИВОСТЬ (И.) – фундаментальное свойство живого, заключающееся в приобретении организмом новых свойств и признаков в процессе онтогенеза (индивидуального развития) под влиянием факторов окружающей среды.

И. – явление, противоположное наследственности.

Различают такие *типы И.*:

1. Наследственную, при которой изменяется генотип.
Ч. Дарвин назвал её неопределённой.
2. Ненаследственную, при которой изменяется фенотип.
Ч. Дарвин назвал её определённой.
Также её называют модификационной.

Чарльз Роберт Дарвин (1809 – 1882 гг.)



ИЗМЕНЧИВОСТЬ



Генные мутации – причины ГЕННЫХ болезней,
а хромосомные aberrации и геномные мутации
вызывают ХРОМОСОМНЫЕ заболевания.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И. (МОДИФИКАЦИИ)

М. – изменения фенотипа, возникающие под влиянием условий окружающей среды.

Характеристика М.:

1. Групповой (массовый) характер.
2. Адаптивные (приспособительные).
3. Определённые (по Ч. Дарвину).
4. Обратимые.
5. Не наследуются потомками.
6. Не затрагивают генотип.

Примеры (у человека): увеличение уровня эритроцитов при подъеме в горы, усиление пигментации кожи под воздействием ультрафиолетовых (УФ) лучей, развитие мышечной системы в результате физических нагрузок.

Примеры модификаций у человека



ФЕНОКОПИИ (Ф.) – изменения, возникающие под влиянием факторов окружающей среды, которые влияют на процесс развития признака.

Ф. возникают в определённых (критических) периодах эмбрионального развития.

Ф. не наследуются потомками.

Некоторые причины развития Ф.:

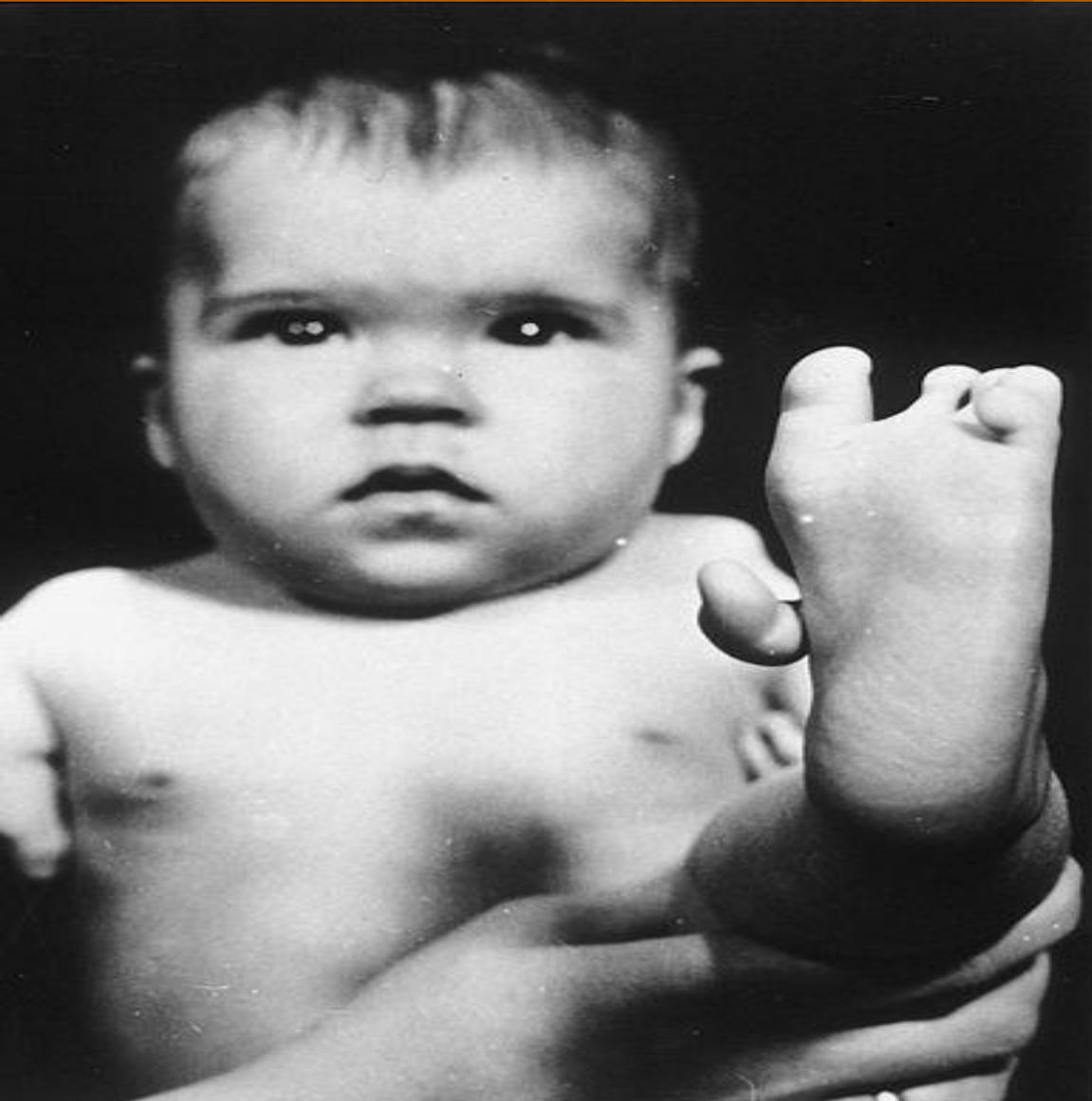
I. Приём беременной лекарственных препаратов (талидомид, некоторые антибиотики, хлоридин).

Например, при приёме **талидомида** у ребёнка наблюдается патология скелета конечностей.

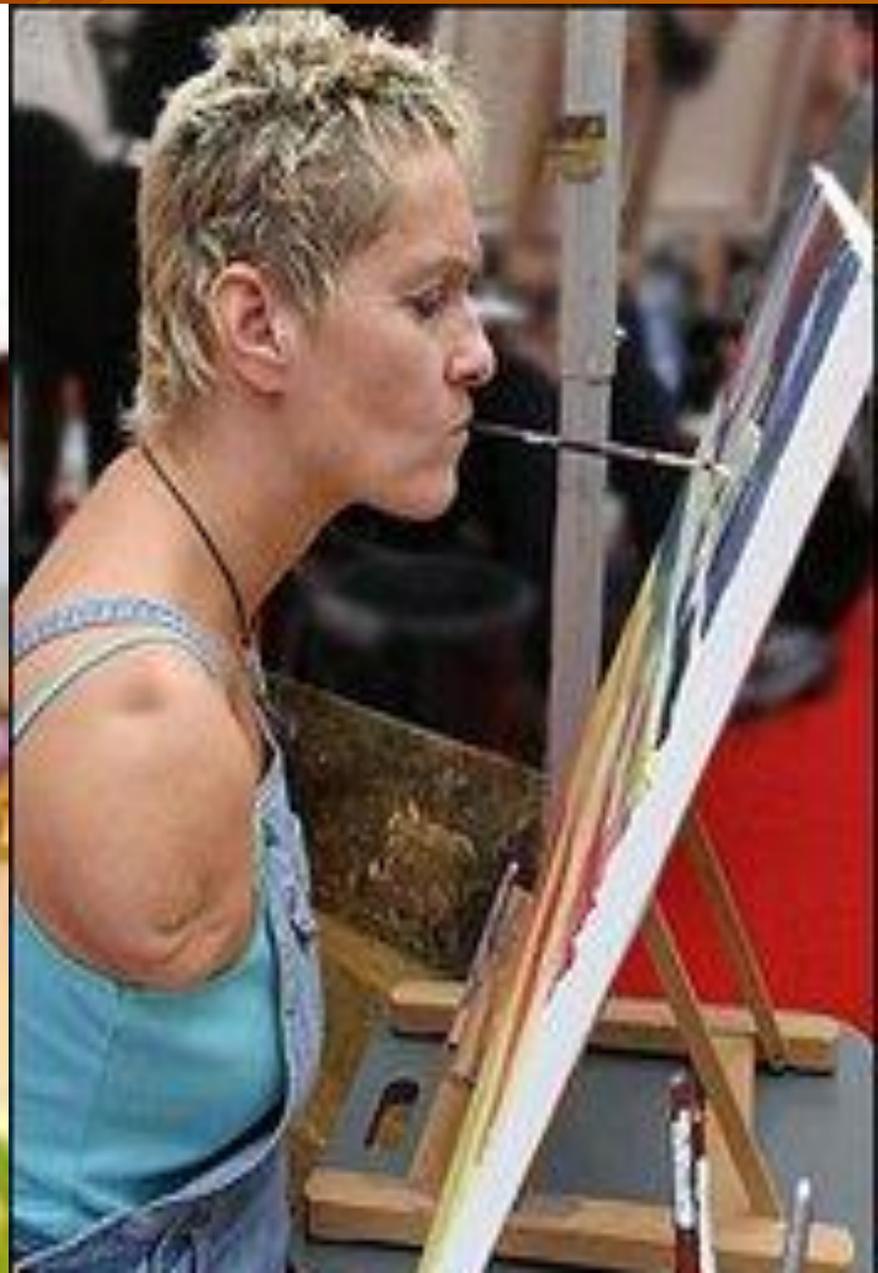
II. Группа TORCH-инфекций (ТO – токсоплазмоз, Р – краснуха, С – цитомегаловирус, Н - герпес).

Например, при заболевании **краснухой** у ребёнка наблюдается патология органов зрения и слуха, «заячья губа» и «волчья пасть».

Тератогенный эффект талидомида (пороки скелета)



Пострадавшие от талидомида



Жертва талидомида Элисон Леппер и скульптор Марк Куинн



Тератогенное действие вируса краснухи (катаракта, расщелина нёба)



Врождённый токсоплазмоз (выкидыш, ретинит)



НОРМА РЕАКЦИИ (НР) – диапазон модификаций, в границах которых возможно развитие различных фенотипов:

Нулевая НР



Группы крови по системе антигенов АВ0

Узкая НР



Рост, размер мозга
(качественные)

Широкая НР

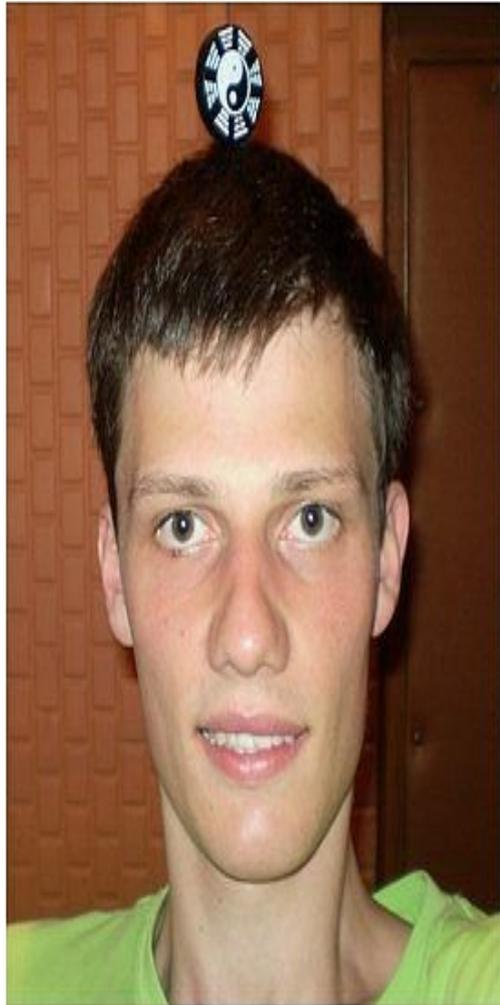


Масса тела, число лейкоцитов
(количественные)

НР измеряется размахом (границами) модификаций. Чем шире НР, тем больше влияние среды и тем меньше влияние генотипа в онтогенезе.

НР генетически детерминирована и наследуется.

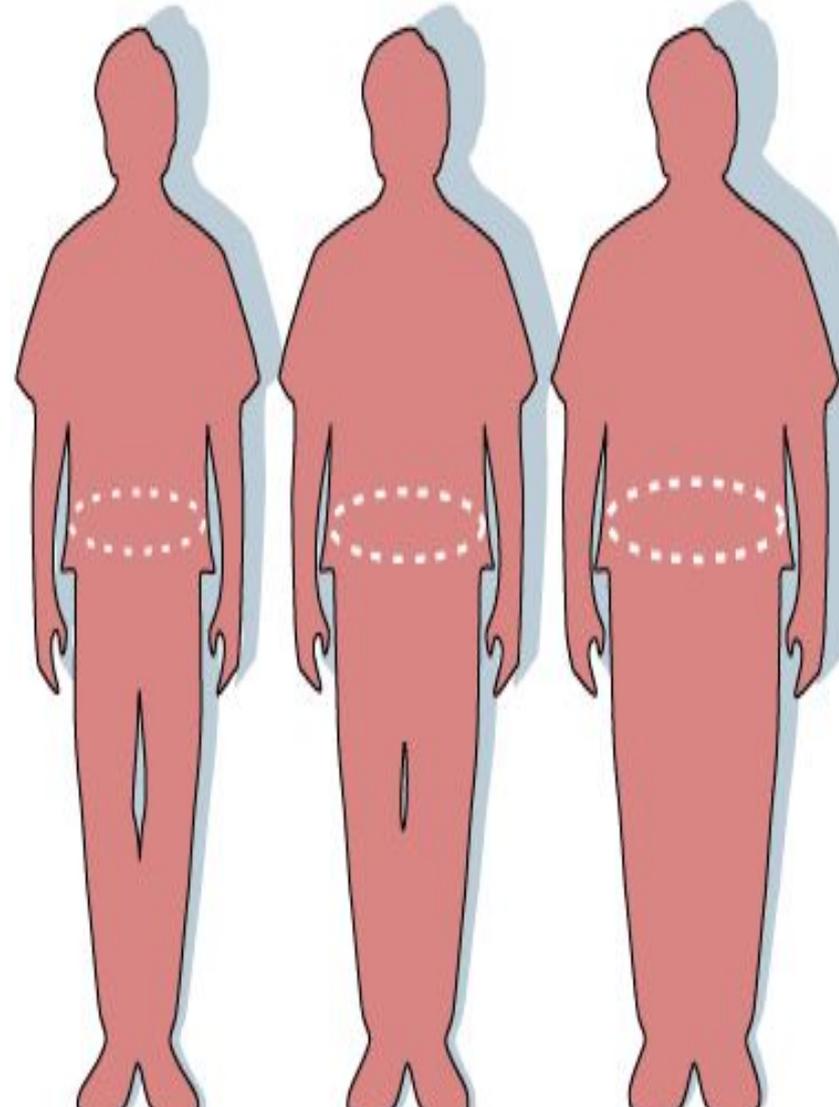
Узкая и широкая норма реакции человека (рост, масса)



УТРОМ



ВЕЧЕРОМ



Один и тот же генотип может стать источником развития различных фенотипов.

Отягощённая наследственность не обязательно должна проявиться в фенотипе.

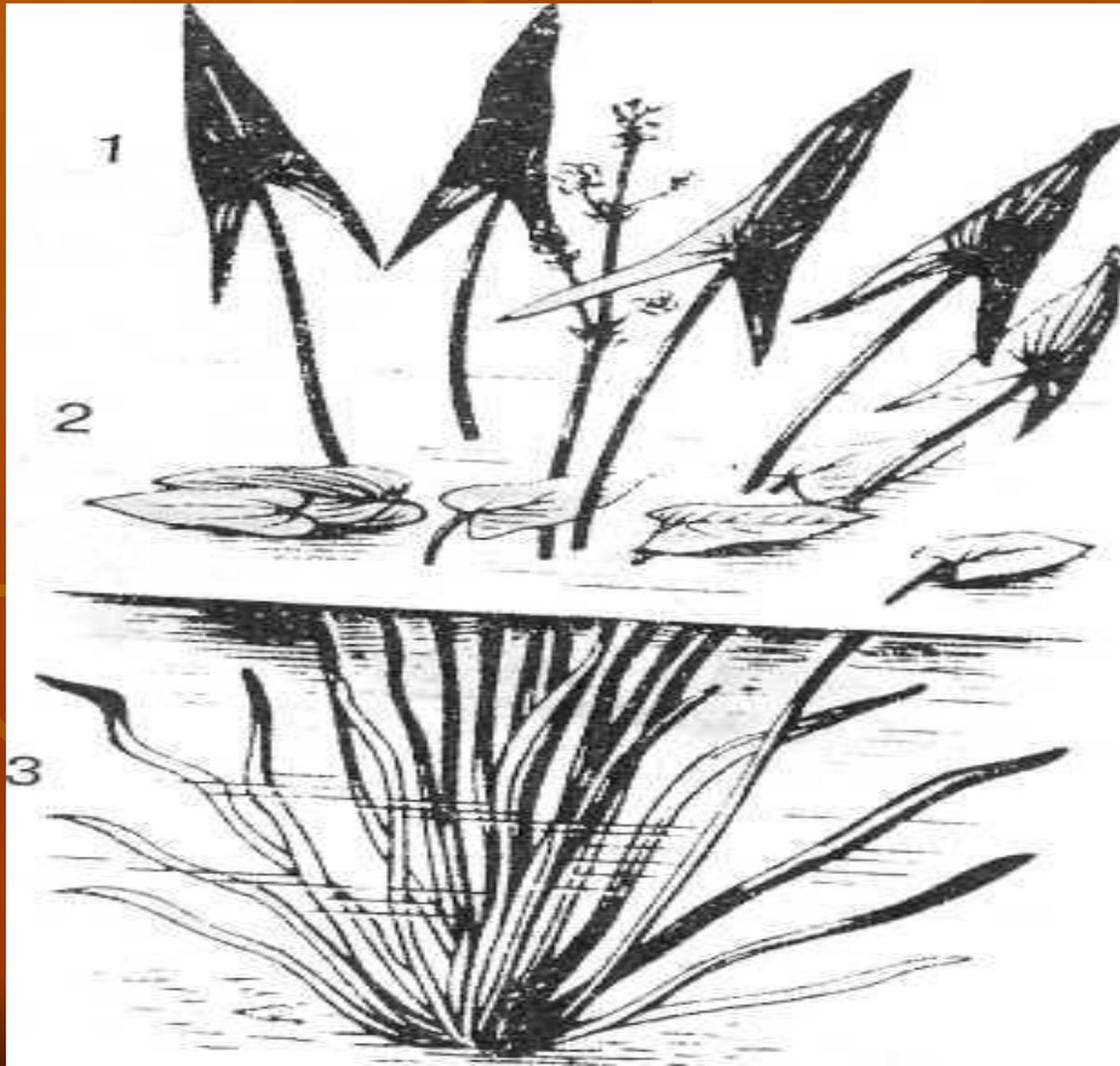
Многое зависит от тех условий, в которых находится человек. В ряде случаев болезнь как фенотипическое проявление можно предотвратить лекарственными препаратами или соблюдением диеты.

В Ы В О Д Ы:

Реализация генотипа происходит под контролем среды. Один и тот же генотип может давать разные фенотипы. Условия среды влияют на *количество особей* с данным признаком (ПЕНЕТРАНТНОСТЬ) и *степень его проявления* (ЭКСПРЕССИВНОСТЬ).

Модификация (гетерофилия) стрелолиста:

1 – стреловидные листья, 2 – эллипсовидные листья, 3 – лентовидные листья



Морфозы возникают в ответ на *экстремальные* факторы окружающей среды, имеют необратимый и неадаптивный характер (примеры: травматические ампутации, шрамы).



Длительные М. возникают при
воздействии высокой температуры,
например, на личинок *колорадского жука*.
Усиление окраски тела наблюдается только в
2-3 поколениях и исчезает. Наследуются через
цитоплазму по материнской линии.



НАСЛЕДСТВЕННАЯ И.

Связана с изменением **генотипа**.

Различают **два типа генотипической И.:**

КОМБИНАТИВНАЯ **МУТАЦИОННАЯ**



Комбинативная И. – новые сочетания генов
в генотипе.

Ч. Дарвин считал, что комбинативной И. и естественному отбору принадлежит важнейшая роль в создании новых форм в природе и хозяйстве человека.

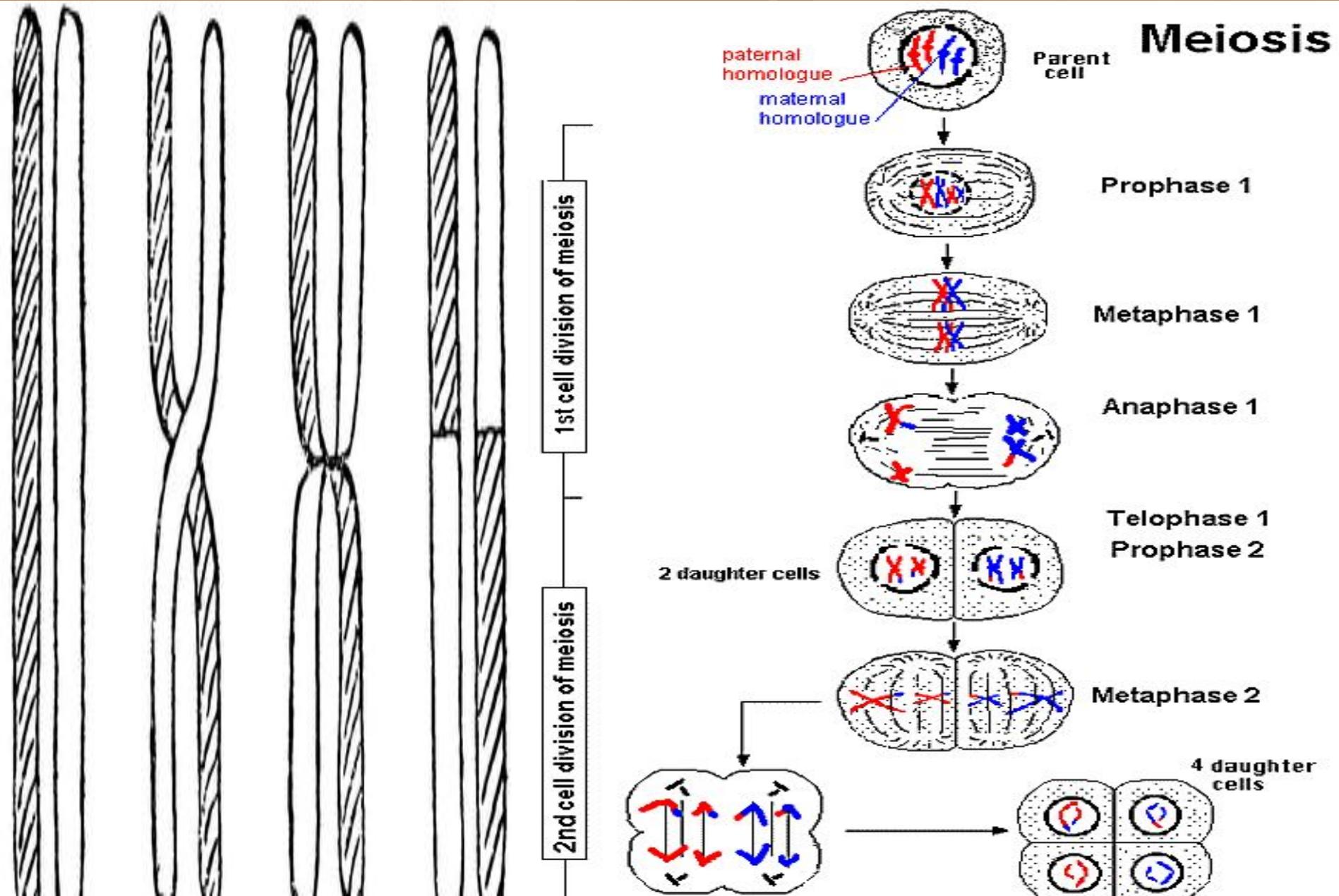
У прокариот (бактерий) комбинативная И. обеспечивается *трансформацией* и *трансдукцией*.

Новые сочетания генов в генотипе:

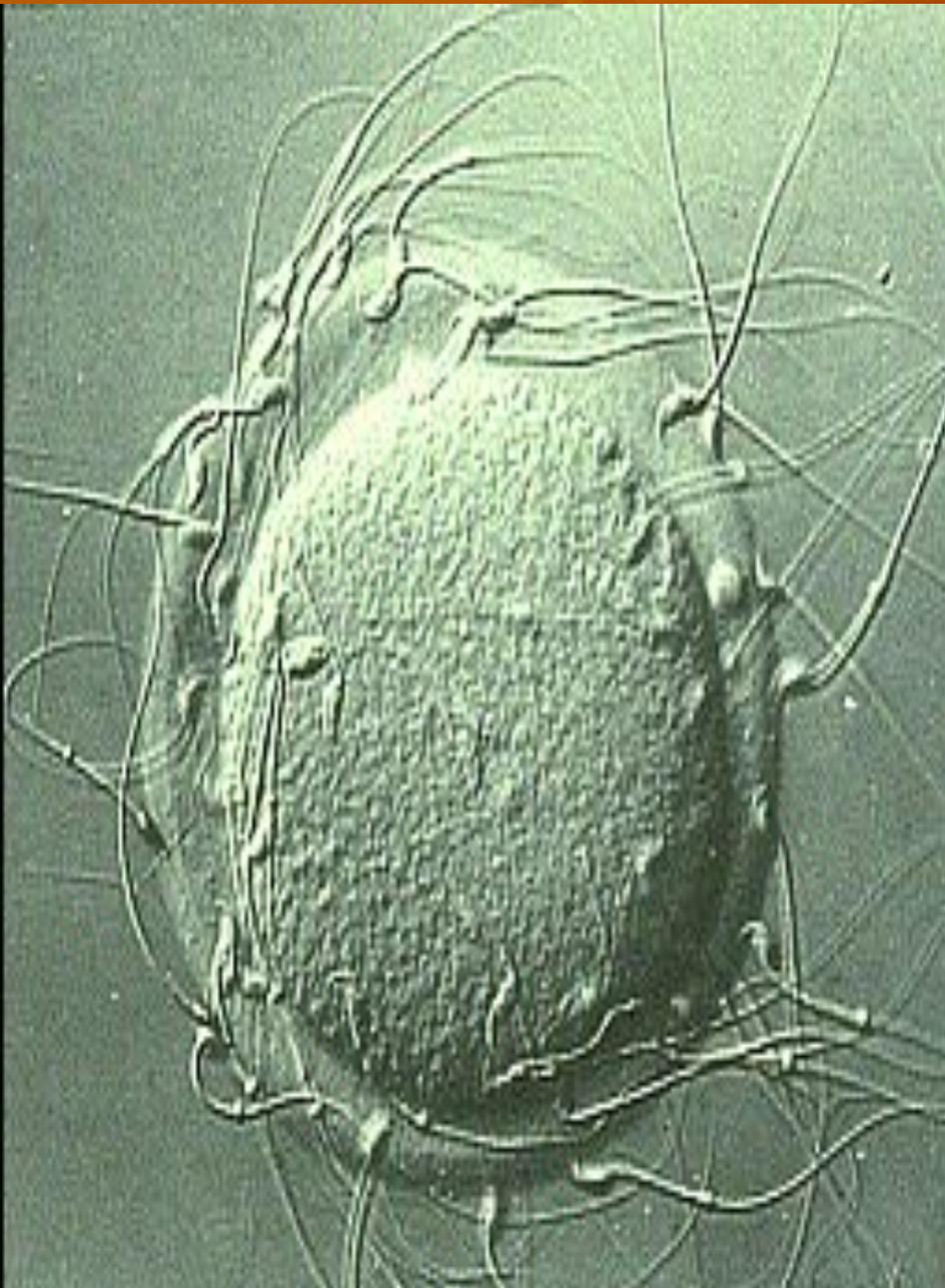
1. Перекомбинация генов в результате кроссинговера (перекреста) хромосом (пахинема профазы I мейоза).
2. Независимое расхождение гомологичных хромосом (анафаза I мейоза).
3. Непредвиденное сочетание гамет при оплодотворении.
4. Случайный подбор брачных пар.
5. Явление множественного аллелизма.

При мейозе хромосомы материнского и отцовского происхождения образуют в яйцеклетках и сперматозоидах большое количество новых сочетаний: 2^n в степени n , где n — количество пар хромосом. У человека количество возможных новых сочетаний генов составляет огромное число — 8.388.608.

Обеспечение новых сочетаний генов – I



Обеспечение новых сочетаний генов – II



МУТАЦИОННАЯ И.

Мутация (М.) – любое изменение наследственного материала (*генов или хромосом*).

М. возникают внезапно, скачкообразно и являются стойкими.

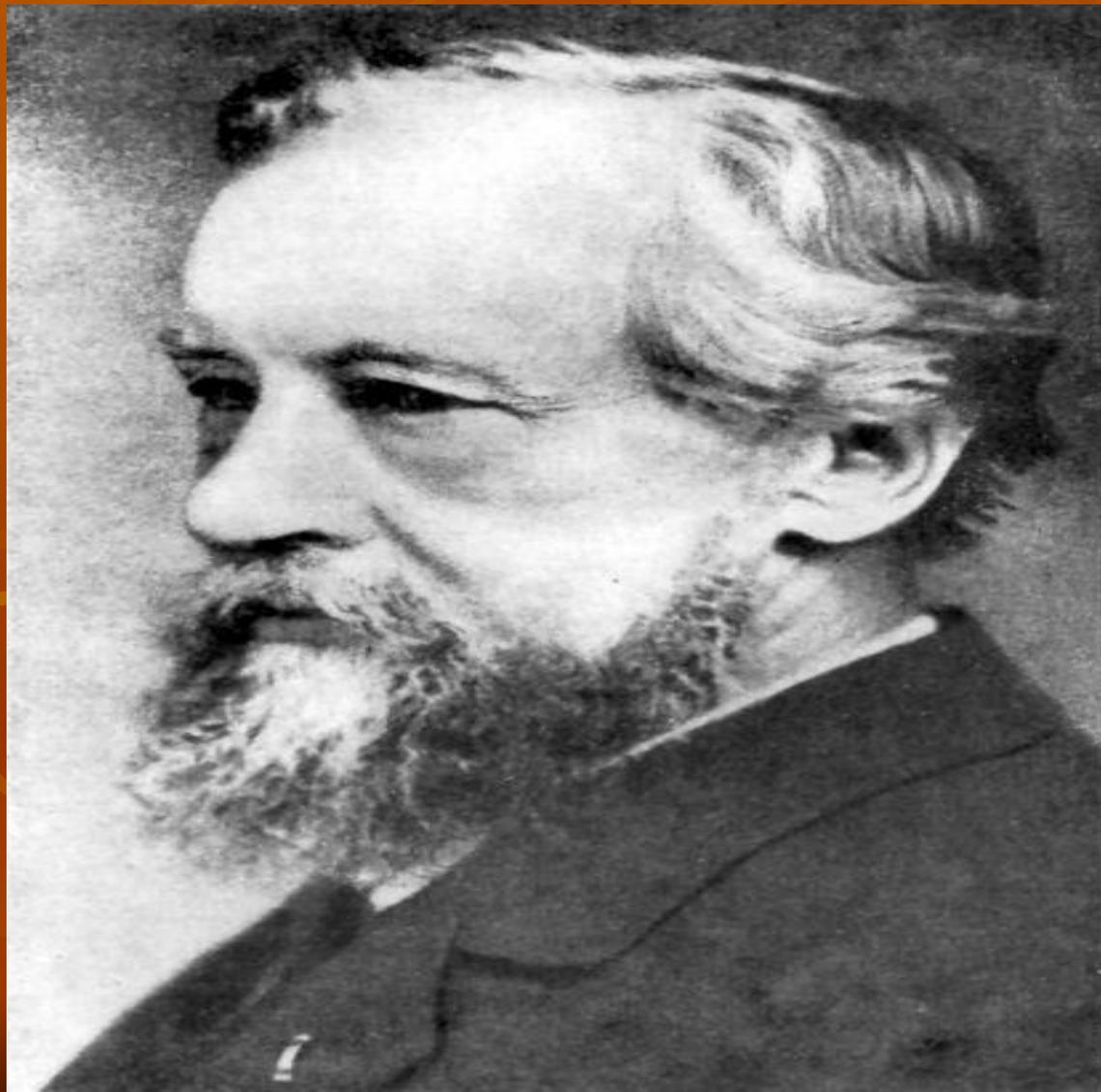
Термин “М.” предложил **Гуго де Фриз** (1901 г.).

С М. на генном уровне связан процесс **эволюции** – образование новых пород животных и сортов растений.

У человека М. могут проявляться изменениями:

- морфологии (*полидактилия – шестипалость*);
- физиологии (различные виды *гемофилии*);
- биохимии (болезни обмена веществ – *ферментопатии*).

Гуго де Фриз (1848 – 1935 гг.)



Примеры мутаций в живой природе



У человека выявлены **летальные гены (аллели)**, которые вызывают внутриутробную гибель или смерть в ранний постнатальный период.

Эти гены могут быть доминантными и рецессивными:

- *AA* (анэнцефалия, брахидактилия);
- *Aa* (расщелина дужек позвонков – *spina bifida*);
- *aa* (ихтиоз, идиотия Тея-Сакса).

Сублетальные гены (аллели) значительно снижают жизнеспособность и приводят к смерти до достижения половой зрелости.

Пример: ген серповидно-клеточной анемии. Люди с генотипом *aa* гибнут в раннем детском возрасте. При генотипе *Aa* признаки анемии проявляются в условиях дефицита O₂ (у жителей высокогорья).

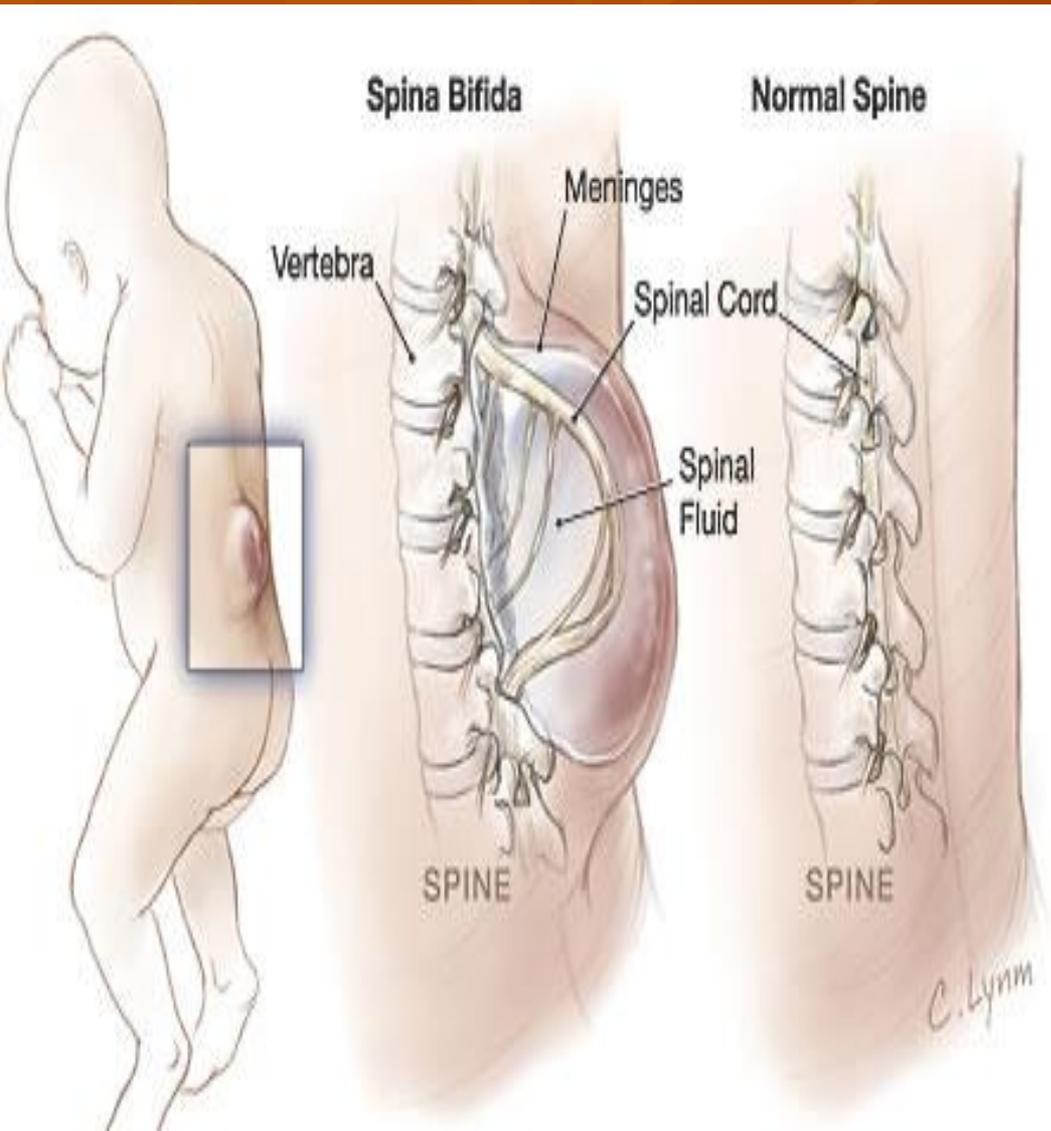
Действие летальных генов – I (*AA* – анэнцефалия, *aa* – ихтиоз)



Действие летальных генов – II (*AA* – брахидактилия, *aa* - идиотия)



Действие летальных генов – III (Aa – *spina bifida*)



М. возникают в любых клетках, поэтому их делят на СОМАТИЧЕСКИЕ и ГЕНЕРАТИВНЫЕ.

При вегетативном размножении новый признак сохраняется у потомков (селекция растений).

При половом размножении соматические М. значения не имеют, однако они влияют на формирование признака в индивидуальном развитии (**МОЗАИЦИЗМ**).

Примеры мозаицизма: разный цвет глаз, белое пятно на одном глазу.

Соматические М. влияют на метаболизм, являются возможной причиной старения и развития злокачественных опухолей (лейкоз, рак молочной железы и лёгких).

Генеративные М. у человека наследуются и проявляются в следующих поколениях.

Примеры мозаицизма в живой природе



Соматические мутации (старение, развитие рака)



КЛАССИФИКАЦИЯ М.:

1. *По клеткам:* соматические и генеративные.
2. *По отношению к норме:* полезные, нейтральные (индифферентные), сублетальные, летальные.
3. *По причине:* спонтанные и индуцированные.
4. *По уровню нарушений в наследственном аппарате:*
 - 4.1. **ГЕНОМНЫЕ** – изменение количества (числа) хромосом.
 - 4.2. **ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ** – изменение структуры хромосом.
 - 4.3. **ГЕННЫЕ (ТОЧКОВЫЕ)** – изменение молекулярной структуры гена (молекулы ДНК).

ГЕНОМНЫЕ М. бывают двух видов:

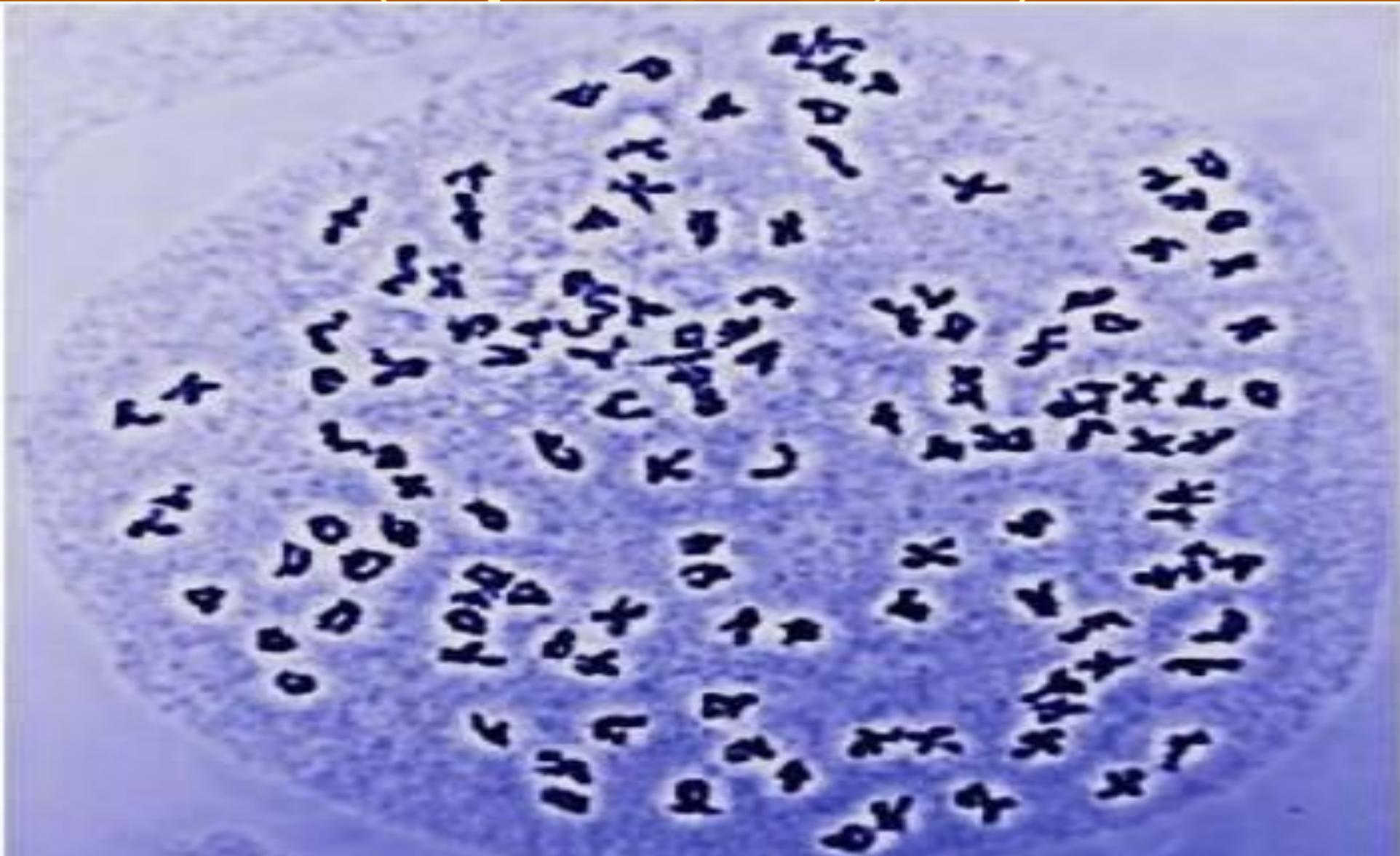
I. Полиплоидия – увеличение диплоидного набора хромосом ($2n$) на величину, кратную гаплоидному набору ($1n$): $2n + 1n = 3n$ (у человека – 69 хромосом).

Причины полиплоидии – нарушения мейоза, а также процесса оплодотворения.

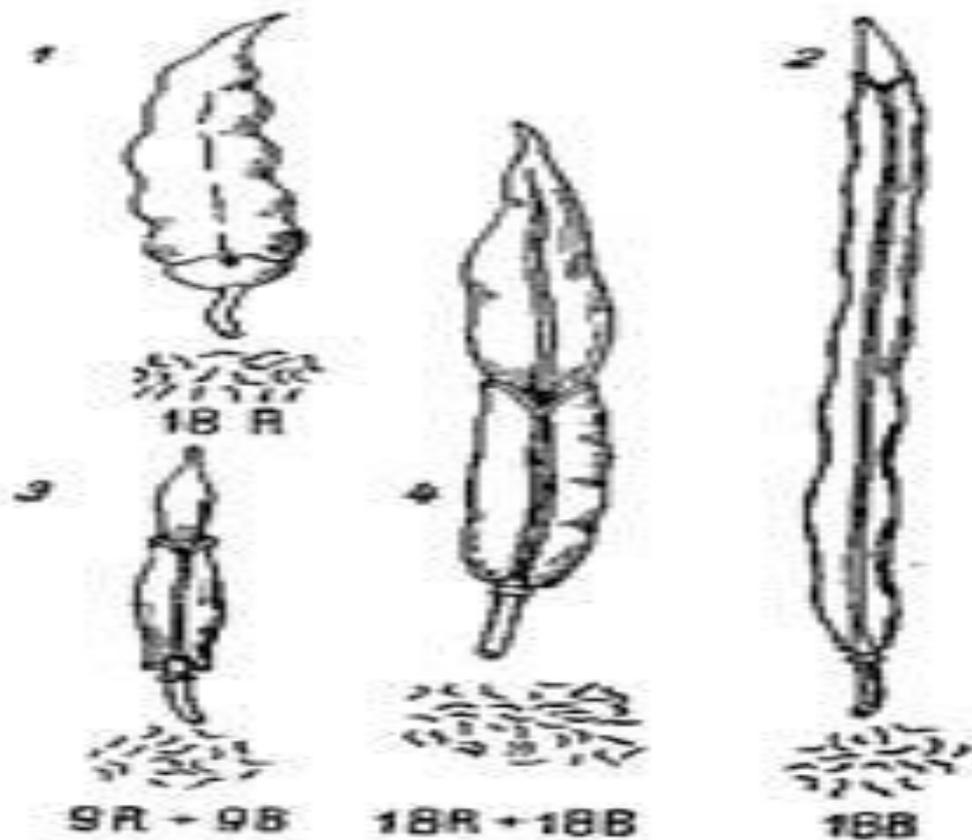
Формы полиплоидии: аутоплоидия (увеличение количества хромосом одного генома) и аллоплоидия (*рафанобрассика* – гибрид редьки и капусты, *тритикале* – гибрид пшеницы и ржи).

Эволюция высших цветковых растений шла путём полиплоидизации, многие из них созданы искусственно. Также искусственно созданы полиплоидные формы у животных (*тутовый шелкопряд*).

Триплоидия у человека (кариотип 69,XY)



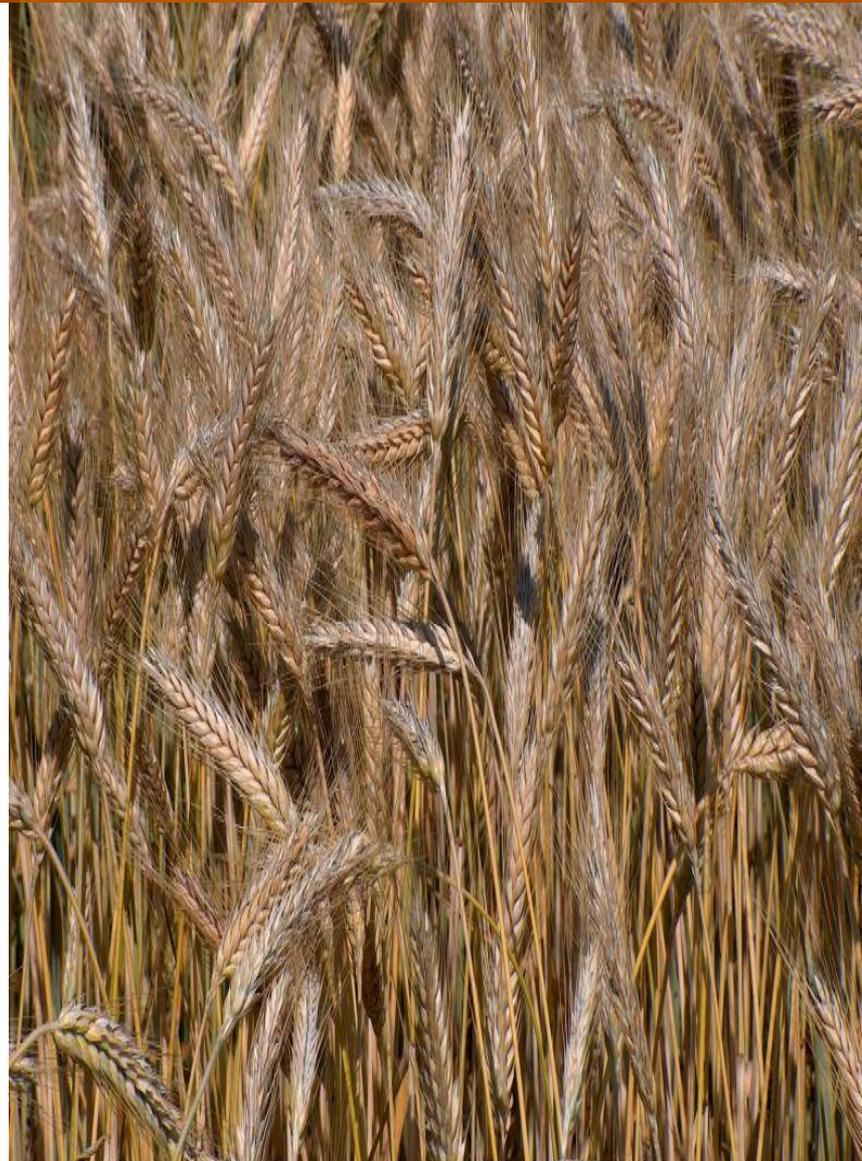
Примеры аллополиплоидов (рафанобрассика, тритикале)



95.

Плоды и хромосомные наборы редьки, капусты и их гибридов:

1 — редька; 2 — капуста; 3 — диплоидный гибрид; 4 — амфи-диплоид; R — редечные и

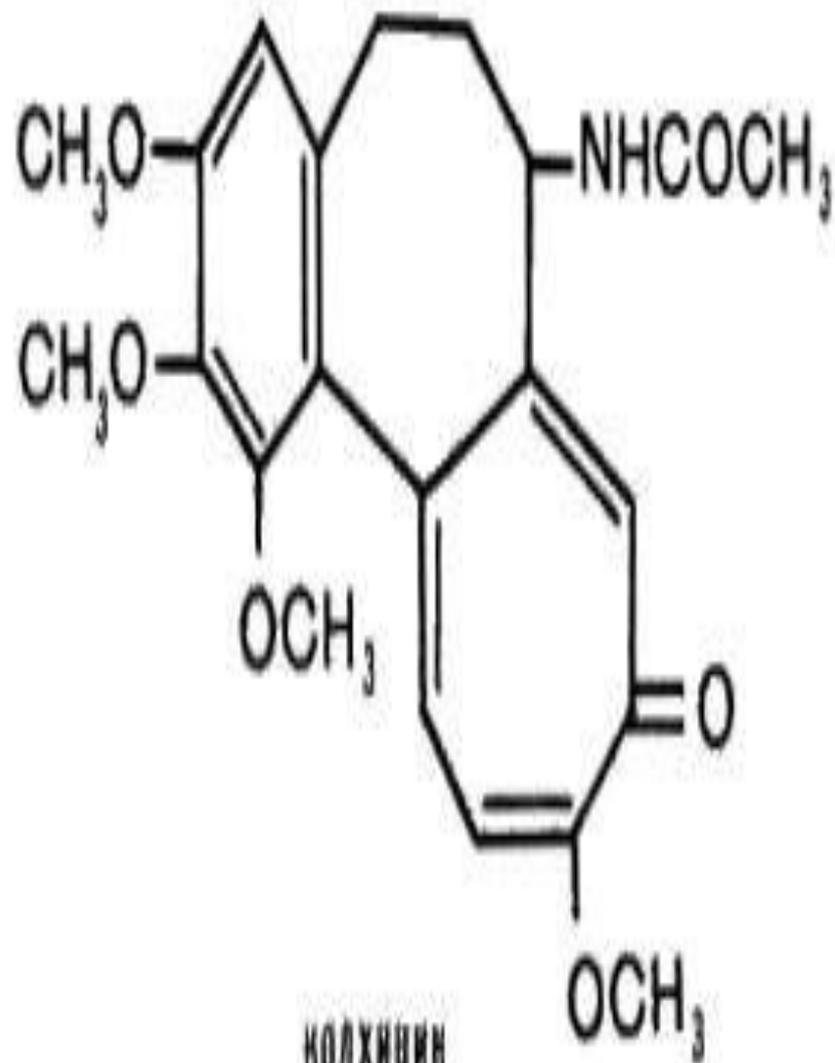


Для получения полиплоидных форм используют алкалоид **КОЛХИЦИН**



Рис. *Colchicum autumnale* L.

1 — цветущее растение; 2 — клубнелуковица
в продольном разрезе; 3 — венчик в развернутом
виде с тычинками и верхней частью столбика;



II. Анэуплоидия (гетероплоидия) — изменение диплоидного ($2n$) числа хромосом на величину, НЕ кратную гаплоидному набору ($1n$).

Виды анэуплоидий (гетероплоидий):

1. Нуллисомия ($2n - 2 = 44$ хромосомы).
2. Моносомия ($2n - 1 = 45$ хромосом).
3. Трисомия ($2n + 1 = 47$ хромосом).

Нуллисомии нежизнеспособны (эмбриолетальность).

Пример **моносомии** —

синдром Шерешевского-Тернера ($45, X0$).

Геномные M. и хромосомные aberrации — причина развития хромосомных наследственных заболеваний.

Примеры трисомий по аутосомам:

1. Синдром Дауна (47,XX/XY,+21).
2. Синдром Эдвардса (47,XX/XY,+18).
3. Синдром Патау (47,XX/XY,+13).

Примеры трисомий по гетерохромосомам:

У женщин – синдром “суперженщины” (47,XXX).

У мужчин возможны два варианта,

т. к. у них разные половые хромосомы – X и Y:

1. Синдром Клайнфельтера (47,XXY).
2. Синдром “супермужчины” (47,XY₂).

Синдром Дауна



Cambia el modelo
Tiene Síndrome de Down
y mucho que ofrecer



Объект исследования: пуповинная кровь плода
Кариотип плода: 47,XX,+21(синдром Дауна)
Рекомендовано медико-генетическое консультирование.

Нераспознанные

Синдром Дауна вызван присутствием трех копий одного из генов хромосомы 21 или всей хромосомы целиком.



рис 9.22.

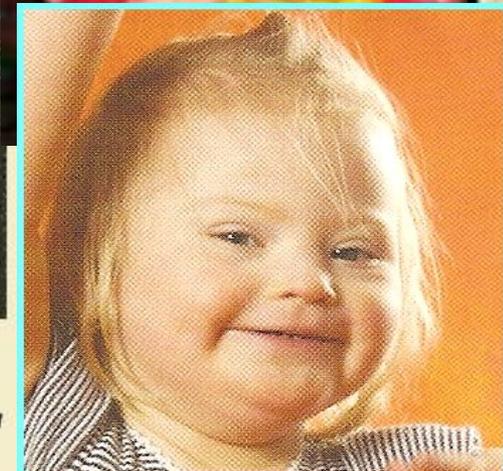
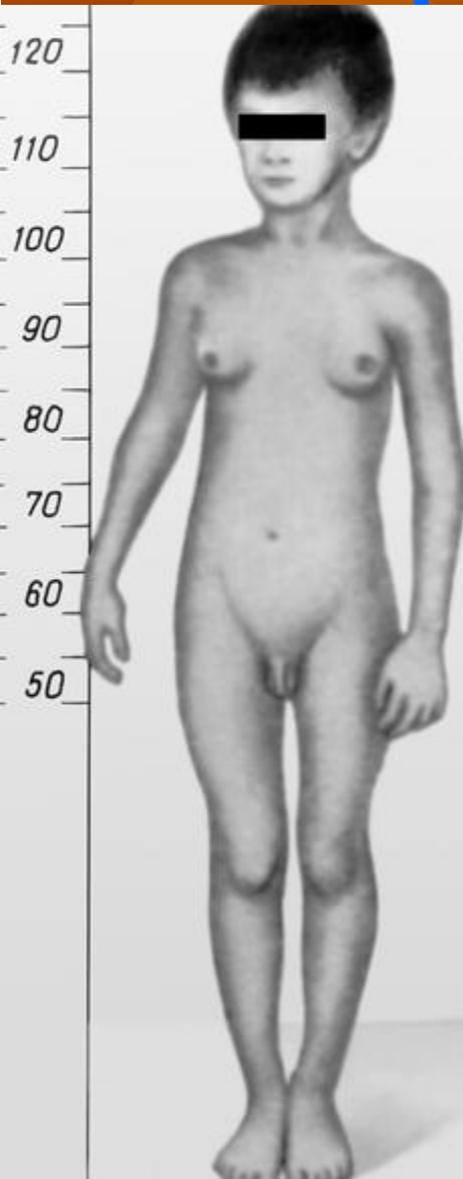
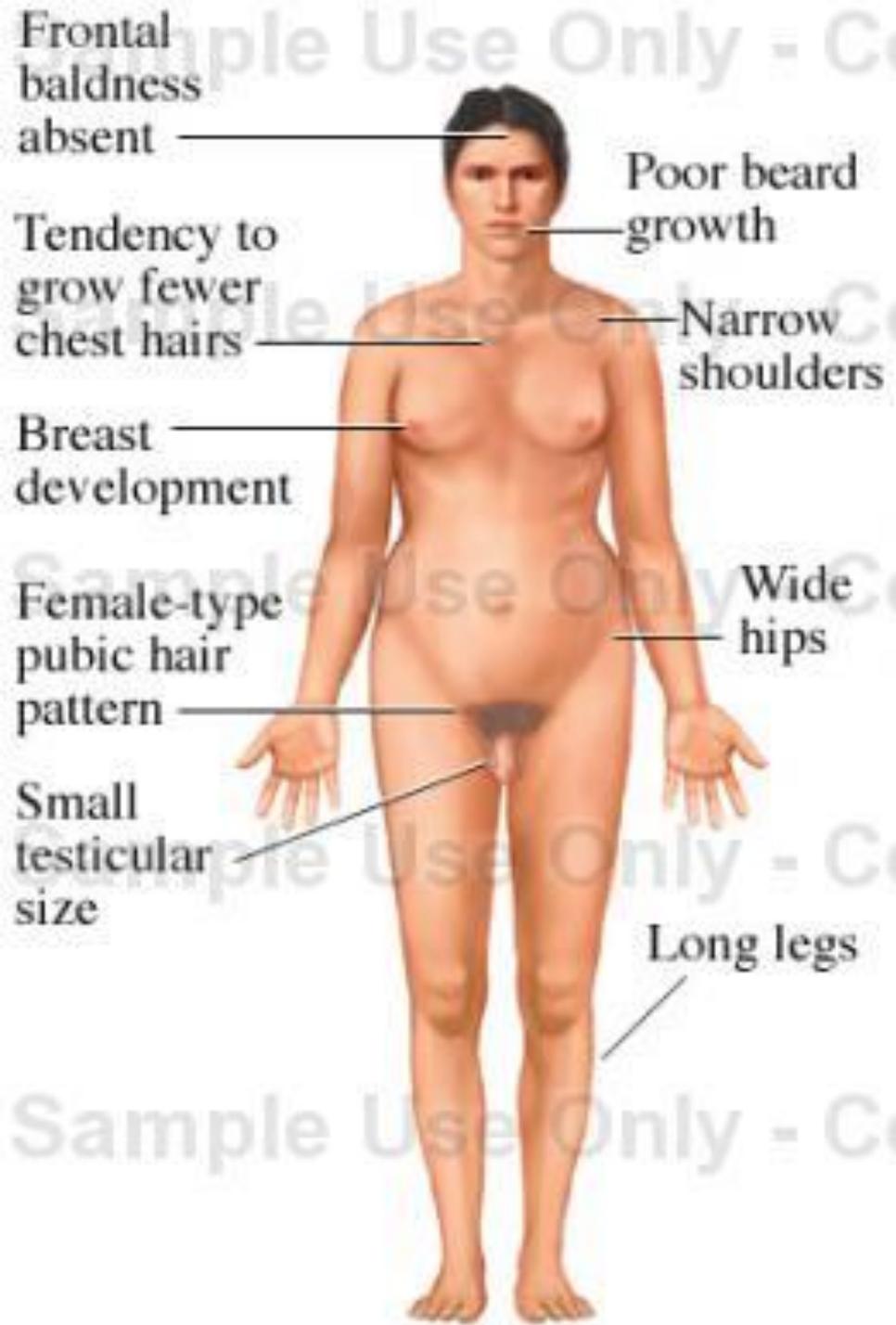
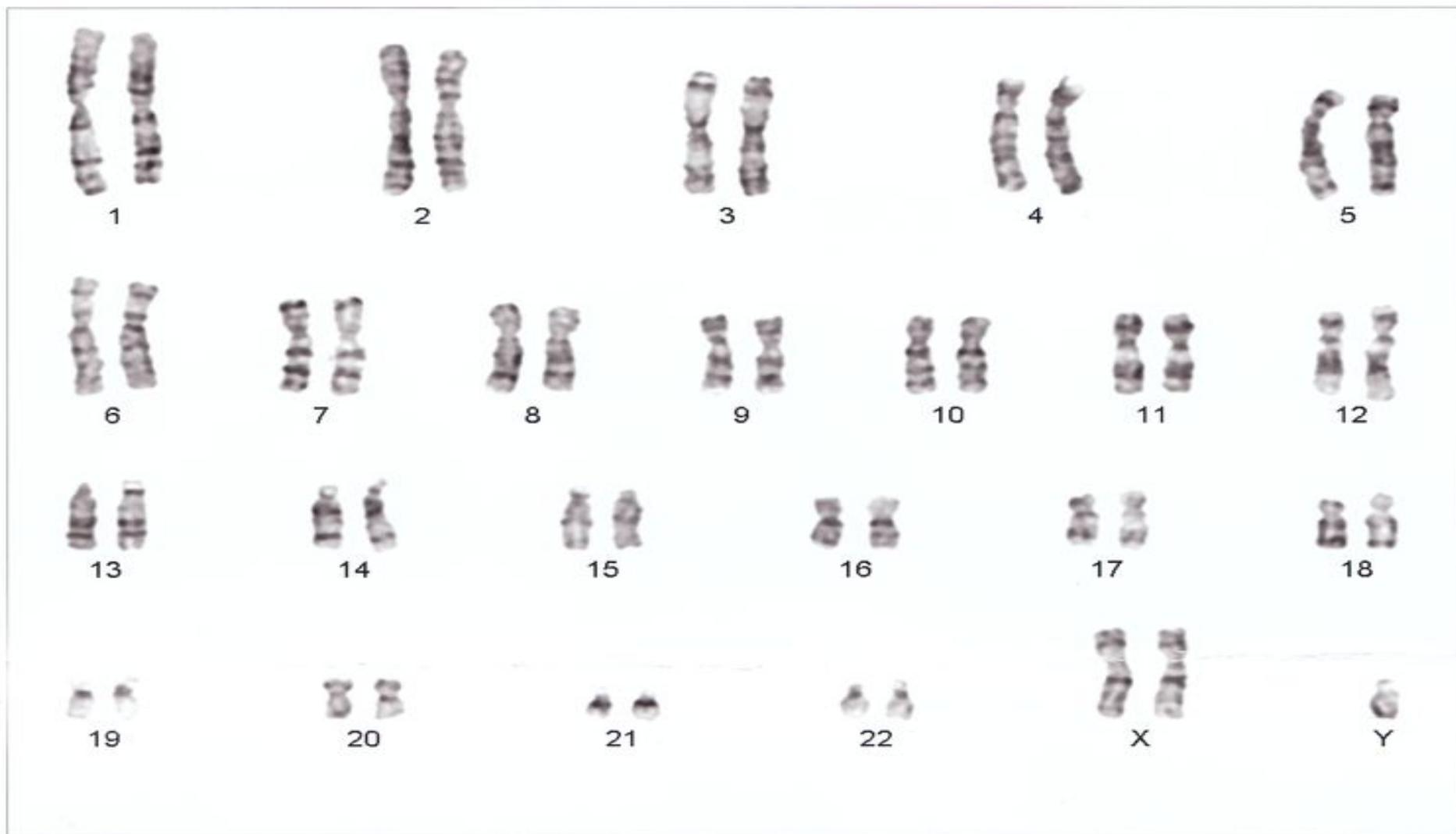


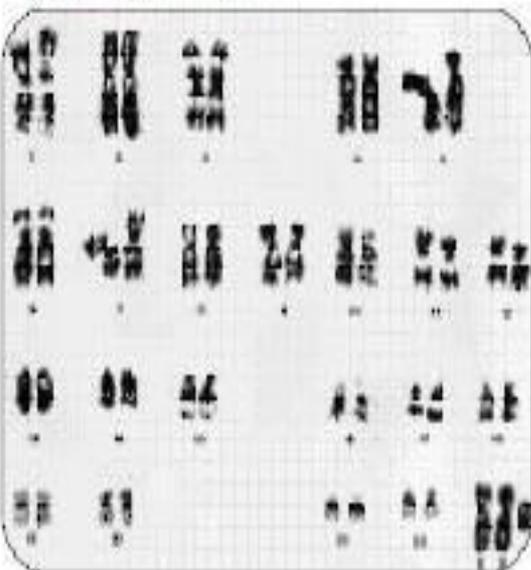
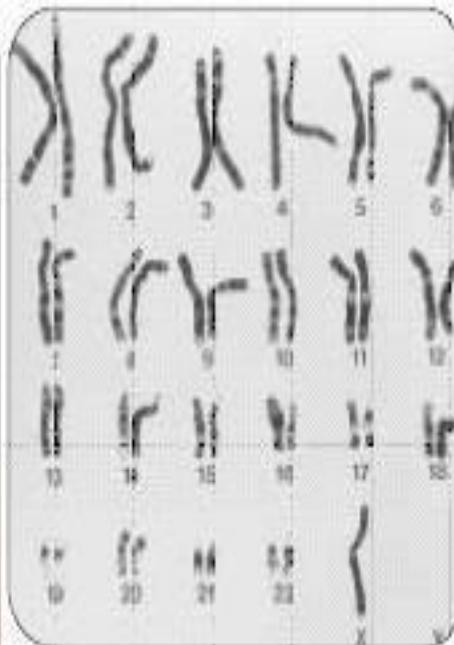
Рис. 12.7
Внешний вид больного с синдромом Дауна

Синдром Клайнфельтера



Кариотип при синдроме Клайнфельтера: 47,XXY

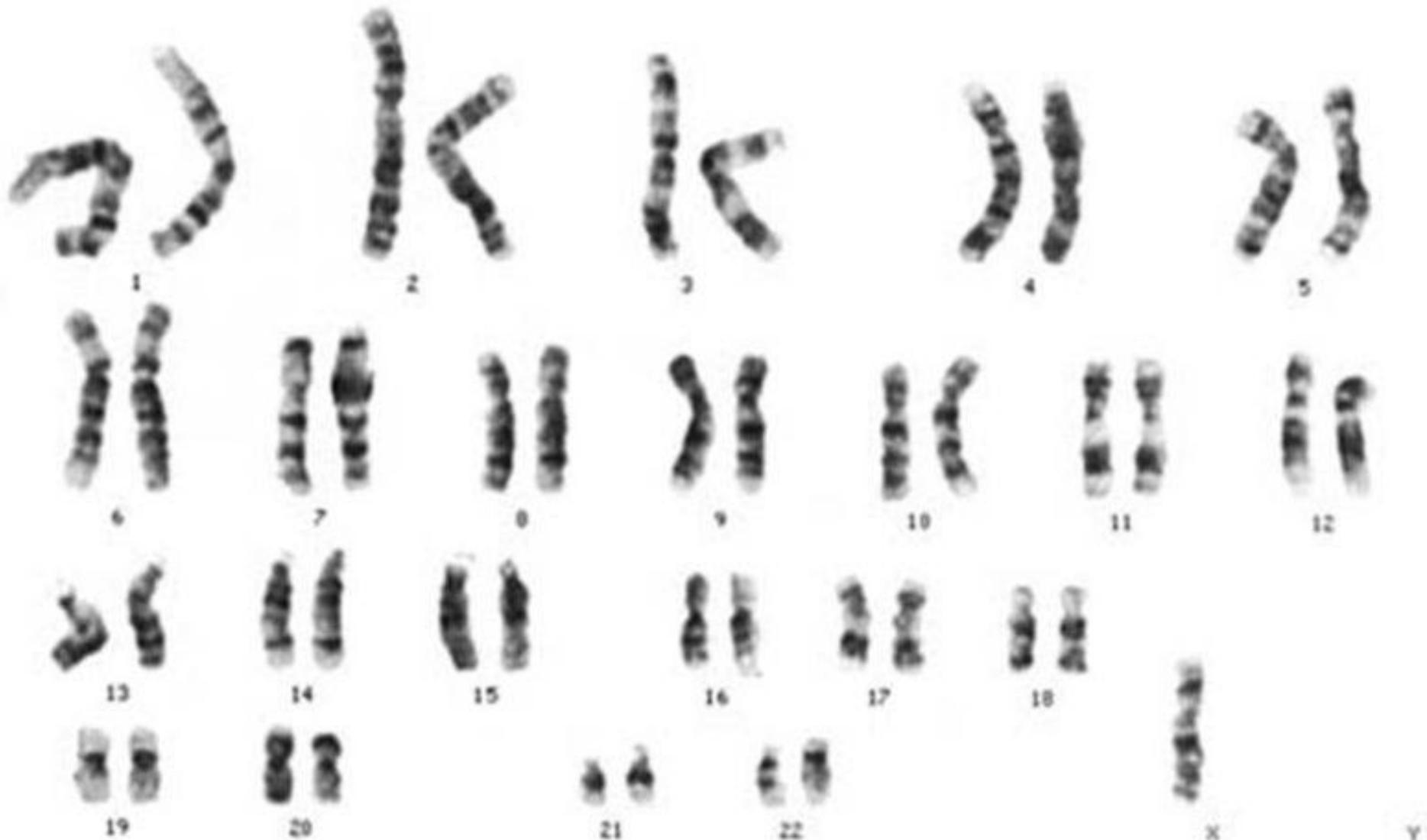




Слева: Синдром Клайнфельтера – генотип XXY , фенотип мужской. Семейные случаи – транслокация гена SRY на аутосому. Фенотип мужской при генотипе XX .

Справа: Синдром Тернера – индивид генотипа XO , фенотип женский.

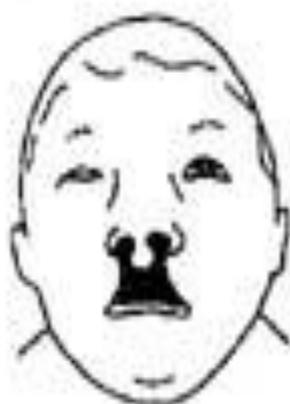
Кариотип при синдроме Шерешевского-Тернера: 45,X0



Trisomy 13 syndrome

= Patau 症候群

脳奇形
口唇/口蓋裂
1/5000~6000



小・無眼球症、虹彩欠損、
小頭症、無嗅腦症、
耳介低位、両眼隔離、
多指、心室中隔欠損、
心房中隔欠損、囊胞腎、
重複尿管、臍ヘルニア、
停留睾丸、発育不全、
精神発達遅滞、
白血球核付属物、
好中球過分葉

Trisomy 18 syndrome

= Edward 症候群

手指の重なり
女:男 = 3:1
1/3000~6000



弓状眉、両眼隔離、
大泉門開大、後頭部突出、
耳介変形、耳介低位、
小顎、翼状顎、猿線、
指の屈曲拘縮、胸骨短小、
乳頭間開離、動脈管開存、
心室中隔欠損、馬蹄腎、
重複尿管、Meckel 憩室、
狭骨盤、停留睾丸、
巨大陰核、筋緊張亢進、
踵の後方突出、
握り椅子状足、
短小背屈第1趾、
精神発達遅滞

Синдром Патау





Синдром Патау

Фенотипические признаки при синдроме Патау

микроцефалия



отсутствие бровей

**расщепление губы
и (или) нёба**



**деформированные
ушные раковины**



**полидактилия
(лишние пальцы)**

**аномальные
гениталии**



Синдром Эдвардса

Синдром Эдвардса

small mouth, small jaw, short neck



occiput, or back part of the skull, is prominent

dysplastic, or malformed ears



clenched hands with overlapping fingers

flexed big toe; prominent heels

UKC/CH/1

Copyright the Lucina Foundation, all rights reserved.



downsyndrome.ca

Синдром “суперженщины”



Синдром “супермужчины”



ХРОМОСОМНЫЕ М. (АБЕРРАЦИИ).

Возникают вследствие разрыва хромосом с образованием их фрагментов, однако при этом нормальная структура хромосом не восстанавливается:

1. Внутрихромосомные (нехватки, дупликации, инверсии).
2. Межхромосомные (транслокации).

Нехватка – потеря концевой или срединной участка хромосомы (соответственно дефицисы и делеции).
Пример: синдром “кошачьего крика” (46,XX/XY,del15p).

Дупликация – удвоение участка хромосомы.

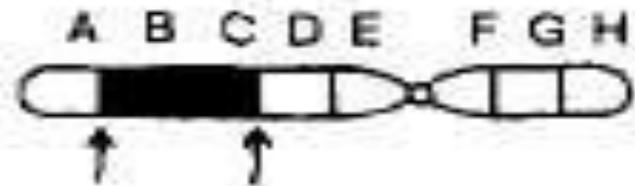
Инверсия – разрыв хромосомы и поворот оторванного участка на 180°.

Транслокация – отрыв участка хромосомы и его прикрепление к негомологичной хромосоме. Пример: транслокационная форма синдрома Дауна.

Виды хромосомных aberrаций



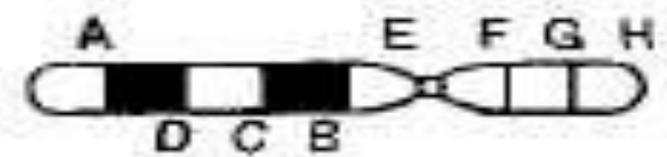
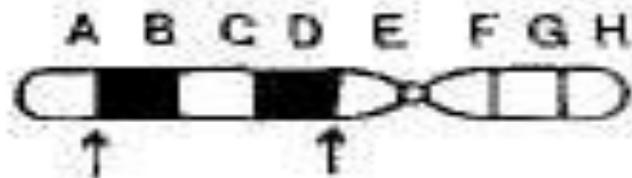
Делеция



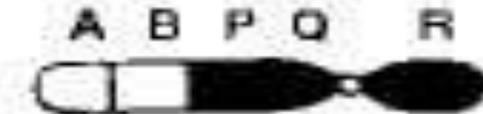
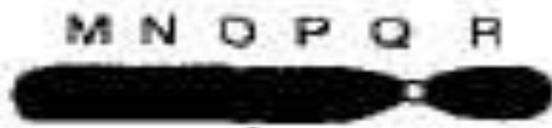
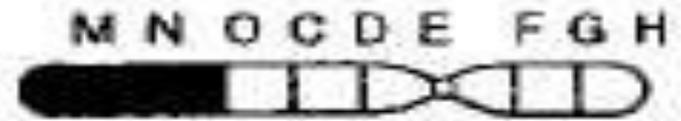
Дупликация



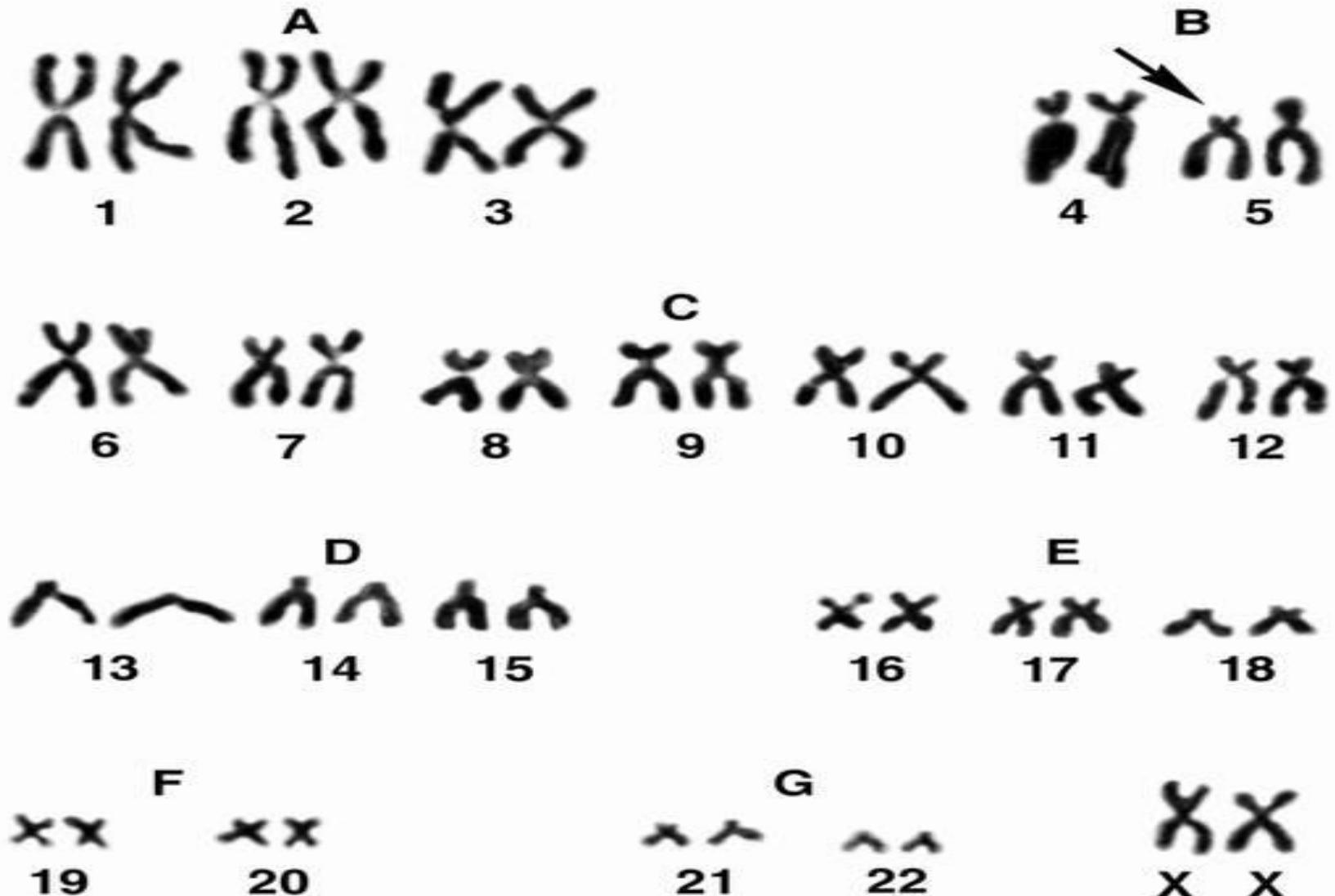
Инверсия



Транслокация



Кариотип при синдроме “кошачьего крика”: 46,XX,del5p



Синдром “кошачьего крика”



ГЕННЫЕ (ТОЧКОВЫЕ) М.

Происходит изменение структуры молекулы ДНК или одной пары нуклеотидов (*точковые М.*).

Виды генных М.:

1. **Замена** нуклеотида: транзиция (А → Г, Г → А, Т → Ц, Ц → Т), трансверсия (А → Т, А → Ц, Г → Т, Г → Ц).
2. **Инсерция** (вставка) нуклеотида.
3. **Делеция** (выпадение) нуклеотида.
4. **Дупликация** (удвоение) нуклеотида.
5. **Инверсия** (поворот) участка ДНК на 180°.

Генные М. – причина развития моногенных (менделевских) наследственных заболеваний.

Виды генных М. по проявлению:

1. Миссенс-мутации (75 %).

Происходит замена аминокислот в полипептиде.

Пример: серповидно-клеточная анемия (СКА).

2. Сайленс-мутации (20 %).

В полипептид включается та же аминокислота (вырожденность генетического кода).

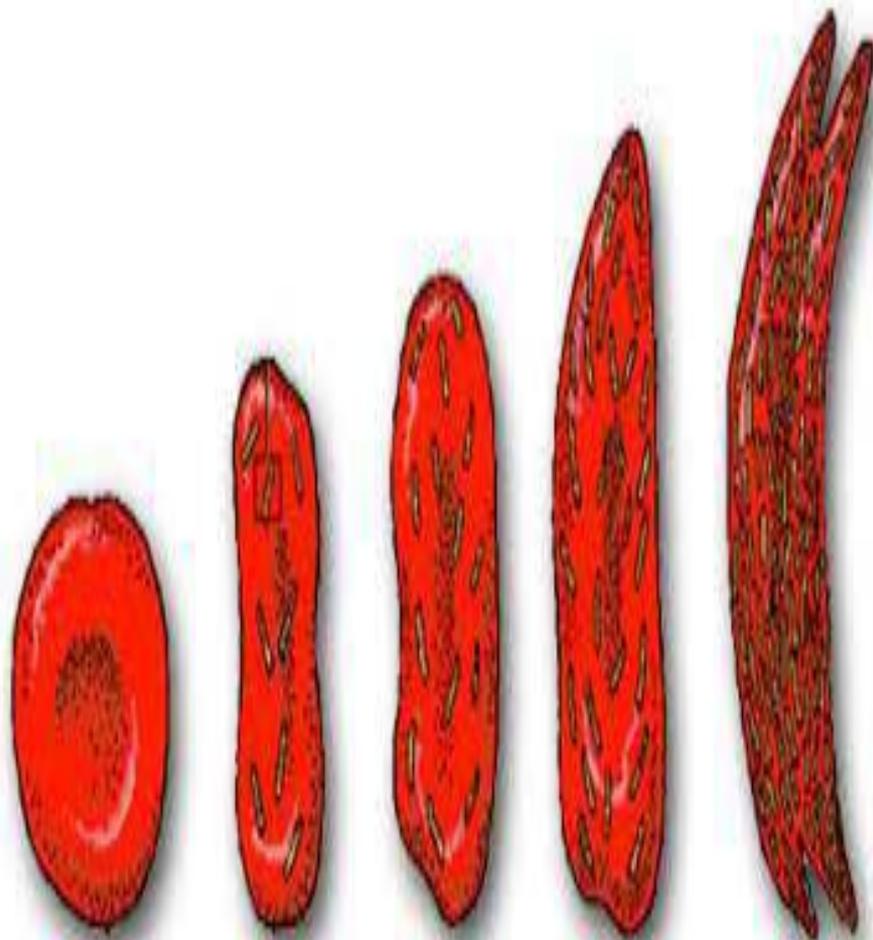
Пример: УУУ – Фен, УУЦ – Фен.

3. Нонсенс-мутации (5 %).

Образуется один из трёх стоп-кодона (УАА, УАГ, УГА) и синтез полипептида прекращается.

Пример: УАЦ (Тир) – УАА (терминатор).

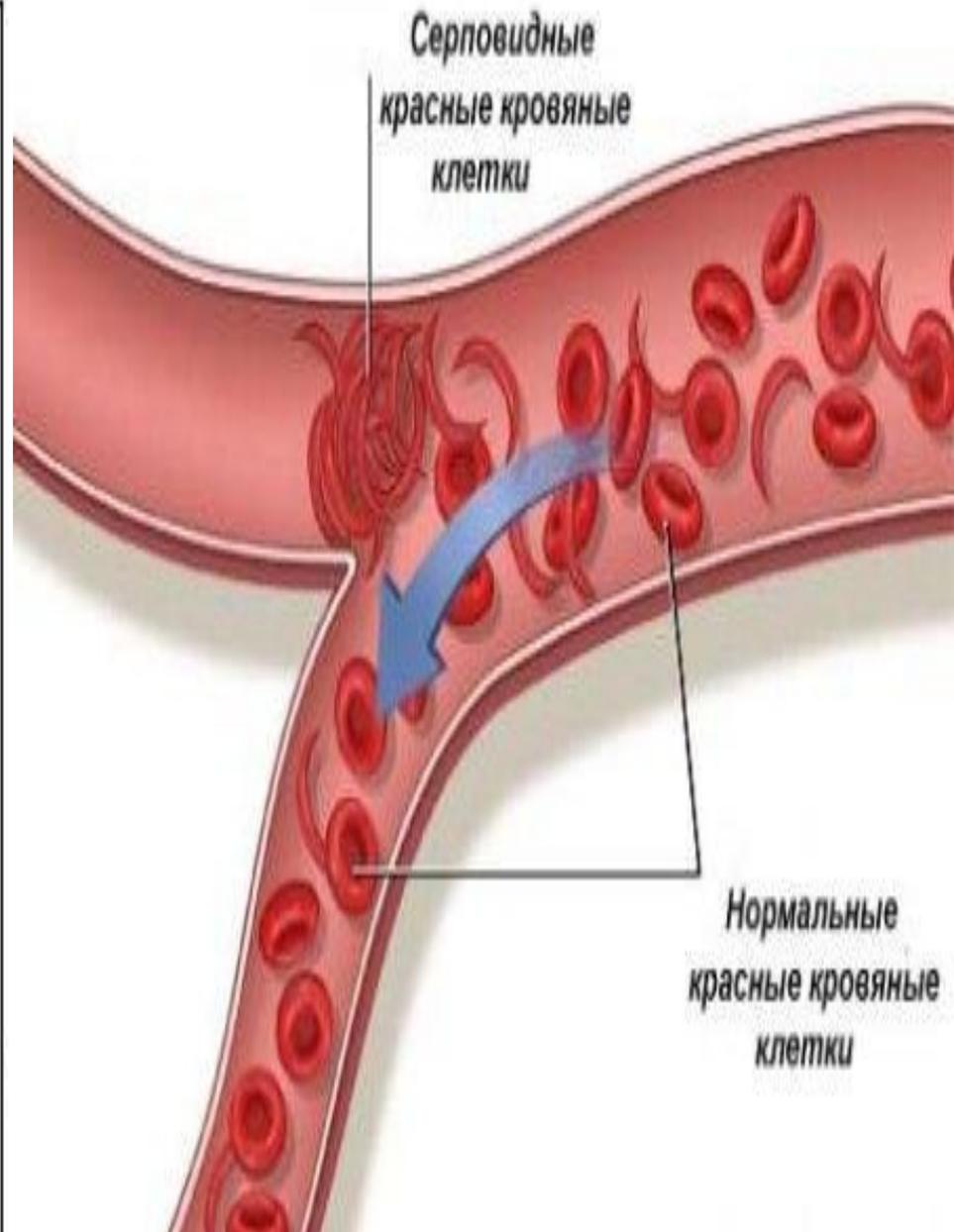
Серповидно-клеточная анемия



Нормальные эритроциты

Формирование серповидных эритроцитов

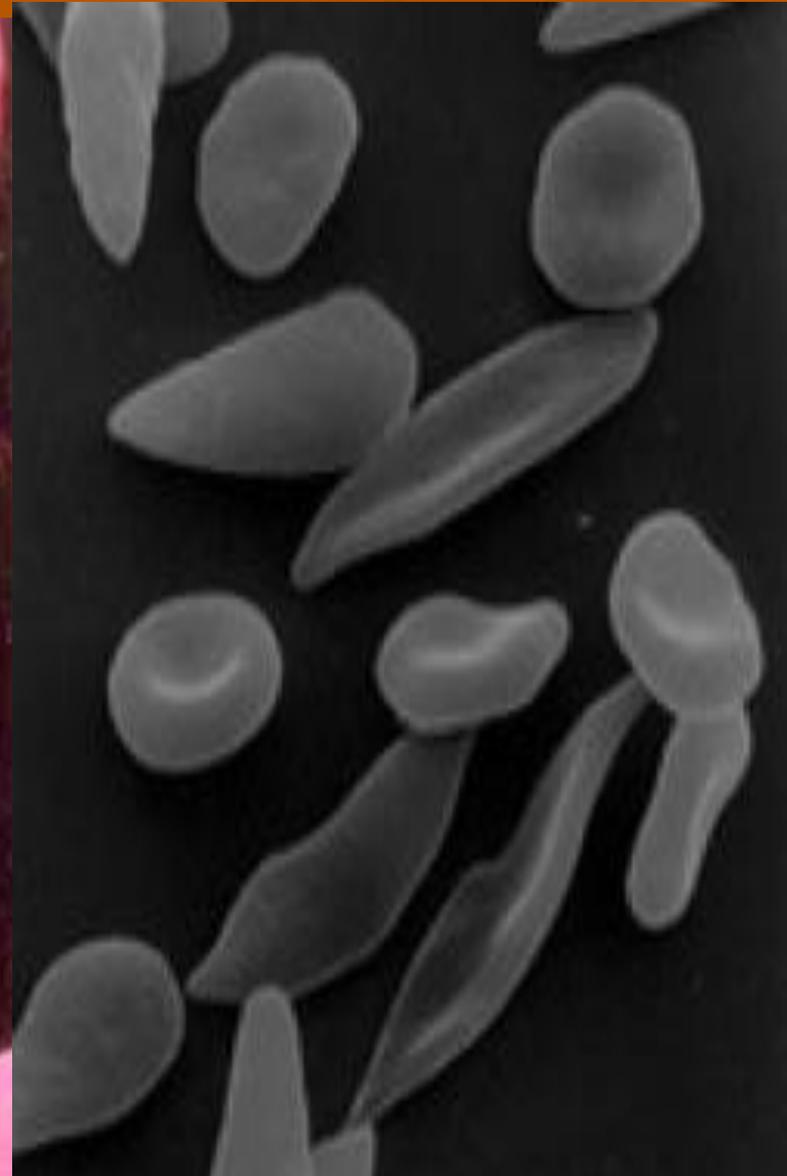
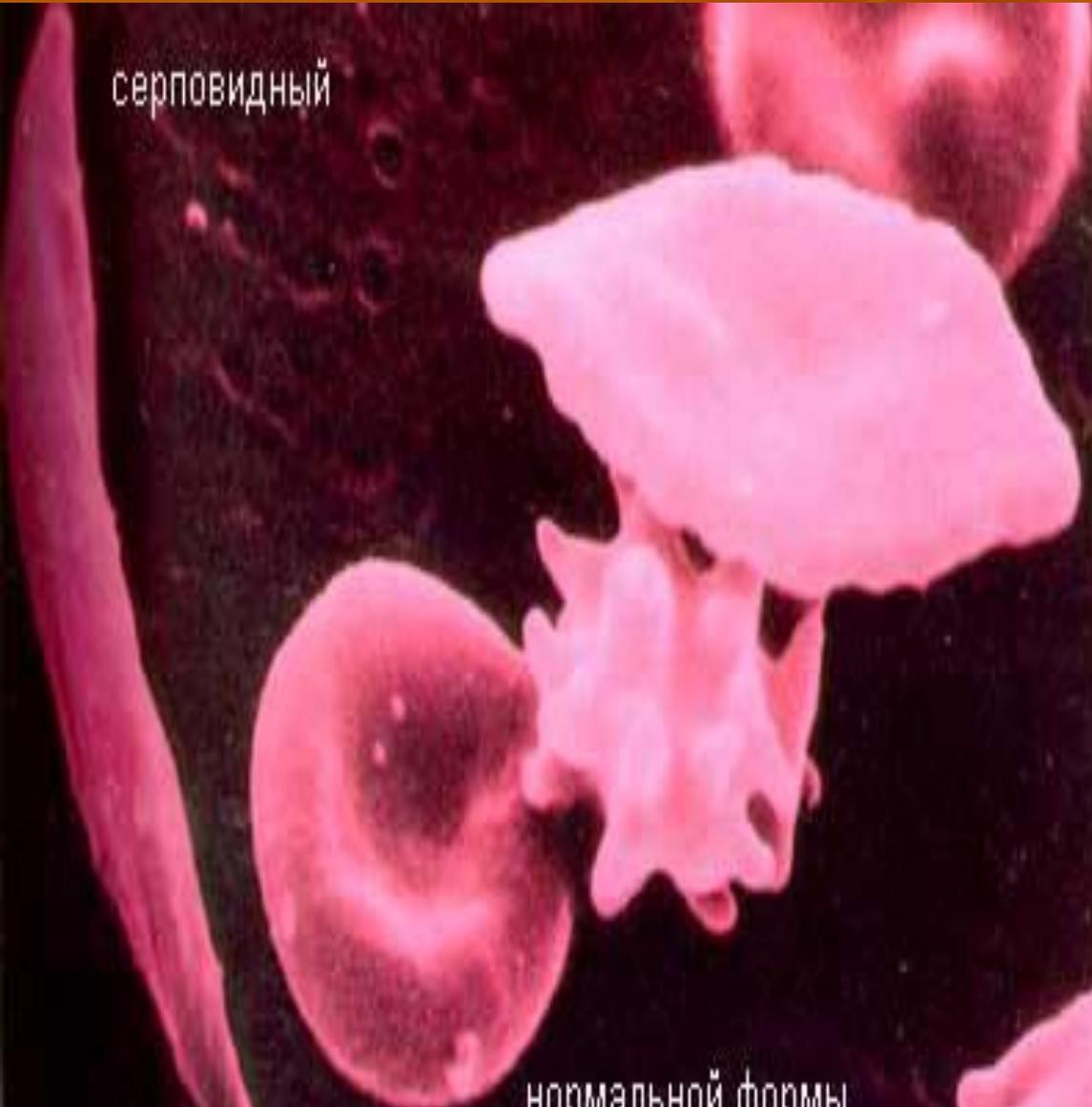
Серповидные эритроциты



Серповидные красные кровяные клетки

Нормальные красные кровяные клетки

Изменение эритроцитов при серповидно-клеточной анемии



ИНДУЦИРОВАННЫЙ МУТАГЕНЕЗ.

1. Физические мутагены.

Ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация, нейтроны, гамма-лучи (Co-60), свободные радикалы, критические температуры.

2. Химические мутагены.

Йод, аммиак, формальдегид, этиленмин, иприт, пестициды, лекарственные препараты (цитостатики), концентрированные кислоты, модифицированные азотистые основания (5-бромурацил, 2-аминопурин).

3. Биологические мутагены.

Вирусы, токсины (антигены) бактерий, простейших, гельминтов, плесневых грибов, мобильные элементы генома (транспозоны).

АНТИМУТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ:

1. Способность ДНК к репарации (самокоррекции).
2. Вырожденность генетического кода.
3. Парность хромосом в диплоидном ($2n$) наборе.
4. Явление амплификации генов.
5. Функциональная неравнозначность замены нуклеотидов в ДНК и аминокислот в полипептидной цепи. *Пример:* при серповидно-клеточной анемии резко меняются свойства молекулы *Hb*, т. к. аминокислота Глу – гидрофильная, Вал – гидрофобная.

БЛАГОДАРИЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

