

# Лекция 4. Изменчивость – СВОЙСТВО ЖИВОГО.

## План лекции.

1. Формы изменчивости.
2. Механизмы комбинативной изменчивости.
3. Мутации и их классификация.
4. Генные мутации.
5. Хромосомные мутации.
6. Геномные мутации.
7. Антимутационные механизмы.



# Наследственность и изменчивость – важнейшие свойства живого

- Наследственность – свойство живых организмов передавать свои признаки потомству
- Изменчивость – свойство живых организмов приобретать новые признаки в ходе онтогенеза

# Классификация форм изменчивости

- **Генотипическая (наследственная)**
  1. **Комбинативная** (обусловлена возникновением новых генетических комбинаций)
  2. **Мутационная** (вызвана мутациями – изменениями наследственного материала)
- **Фенотипическая (ненаследственная, модификационная)**

Обусловлена факторами внешней среды  
**(Эпигенетическая)**

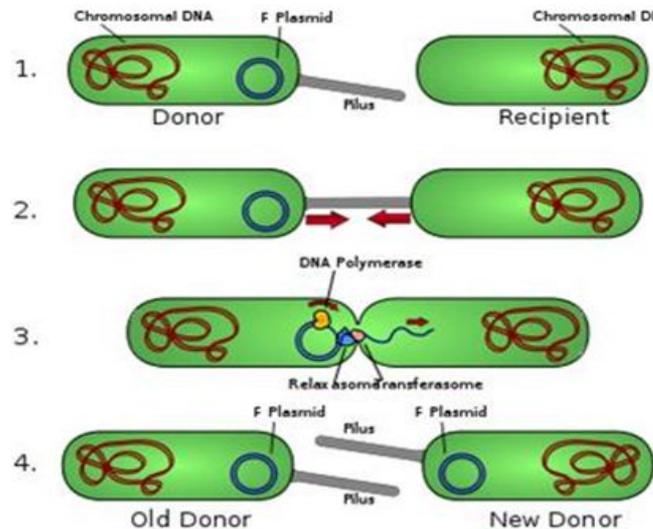
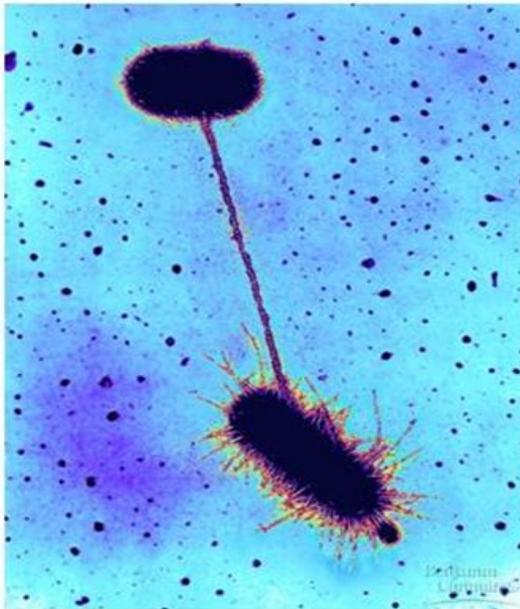
# Комбинативная ИЗМЕНЧИВОСТЬ

# Комбинативная изменчивость у прокариот

У прокариот существуют разные формы рекомбинации:

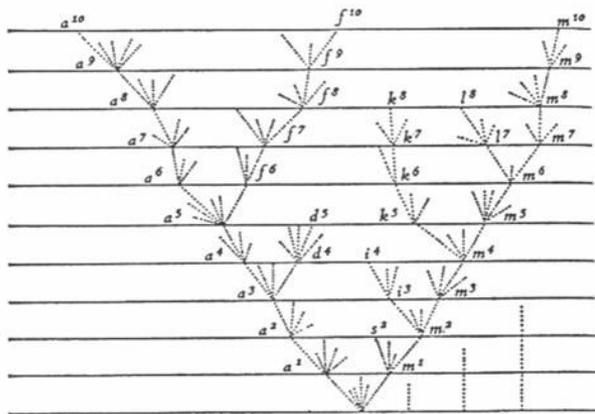
- конъюгация – целенаправленная передача ДНК одним организмом другому,
- трансдукции – перенос ДНК в составе вирусов, плазмид, мобильных генетических элементов,
- трансформация – захват клеткой «чужой» ДНК из внешней среды.

## Конъюгация



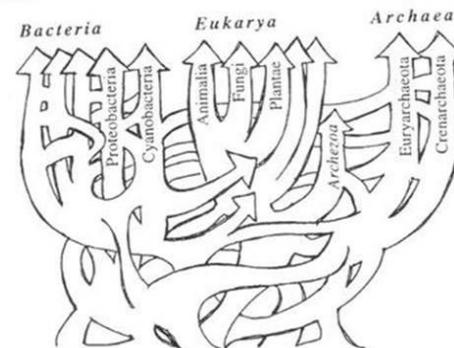
Изучение масштабов  
процесса горизонтального  
переноса генов у прокариот  
изменило представления об  
ЭВОЛЮЦИИ

Традиционные представления об эволюции, базирующиеся на принципе дивергенции (расхождения), недостаточны для понимания генеалогии видов



Дарвиновская схема дивергенции: ветви древа расходятся, чтобы больше никогда не сойтись.

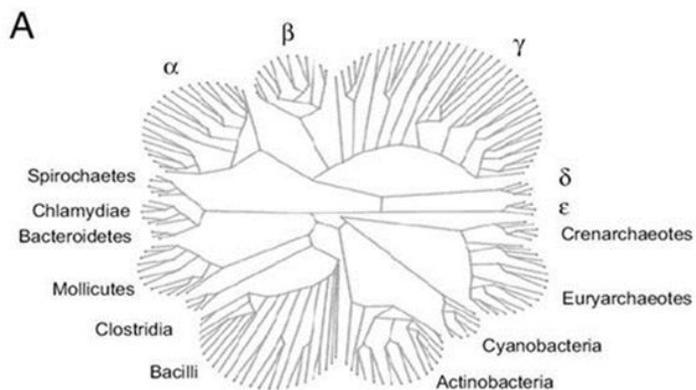
Данные геномики позволяют утверждать, что в ходе эволюции происходили массивные генные переносы как внутри царств, так и между ними.



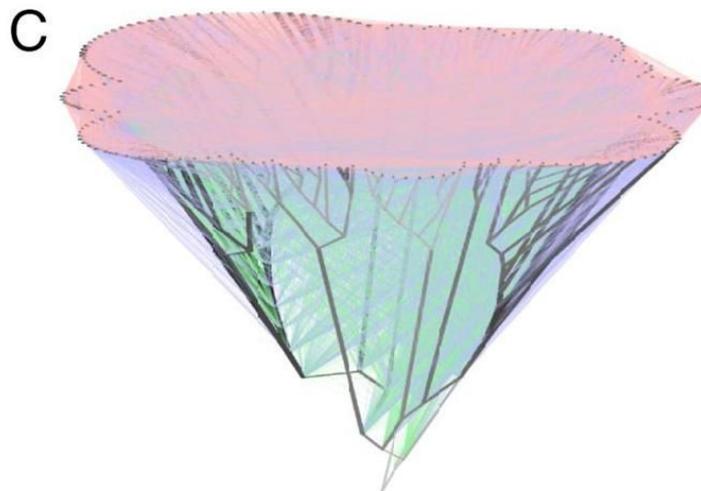
Картина эволюционных связей в мире прокариот представляла собой не столько ветвящееся дерево, сколько сеть: «ветви» сплетены друг с другом многократными переносами генов в самых разнообразных и неожиданных направлениях.

Рис. из статьи W.F.Doolittle. **Phylogenetic Classification and the Universal Tree.** Science, 1999. Vol. 284. N. 5423. P. 2124-2128

Анализ 180 прокариотических геномов показал, что не менее 80% генов в каждом геноме участвовали в процессе горизонтального обмена на том или ином этапе эволюции прокариот.



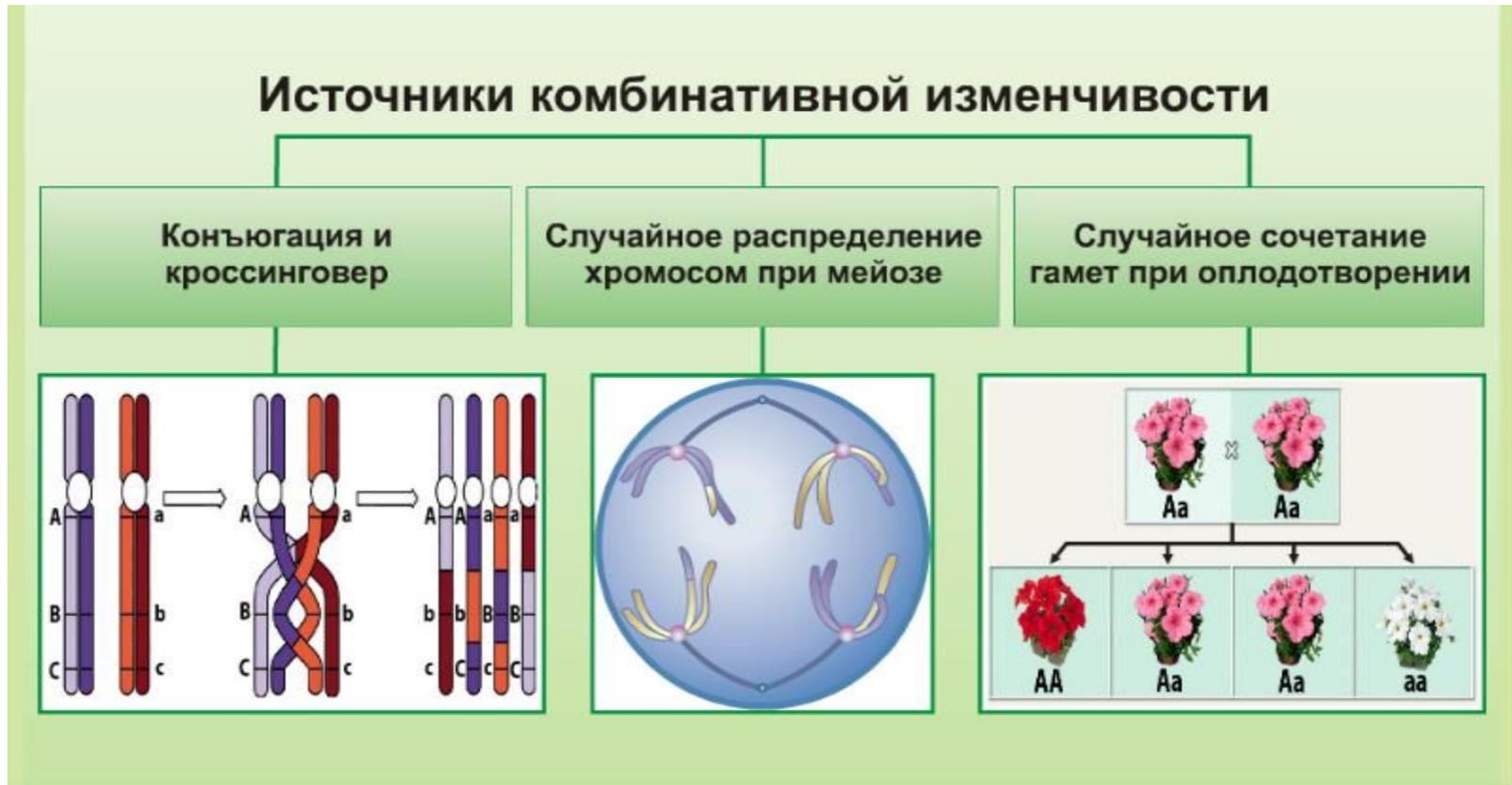
Некоторые теоретики предлагают даже считать всех прокариот одним биологическим видом.



Трехмерная схема эволюции прокариот

# Комбинативная изменчивость у эукариот в основном обусловлена половым процессом

1. Кроссинговер в профазе 1 мейоза
2. Независимое расхождение гомологичных хромосом в анафазе 1 мейоза
3. Случайная встреча гамет при оплодотворении



# 1. Кроссинговер – обмен участками гомологичных хромосом, происходит в профазе 1 мейоза.

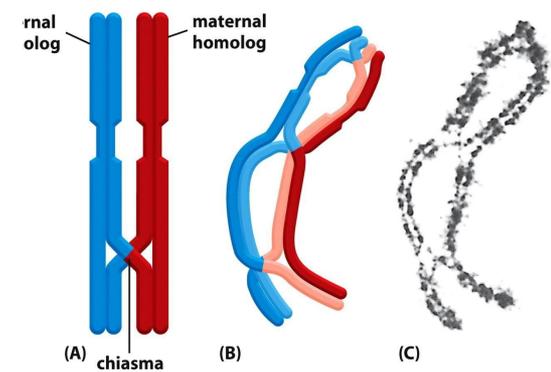
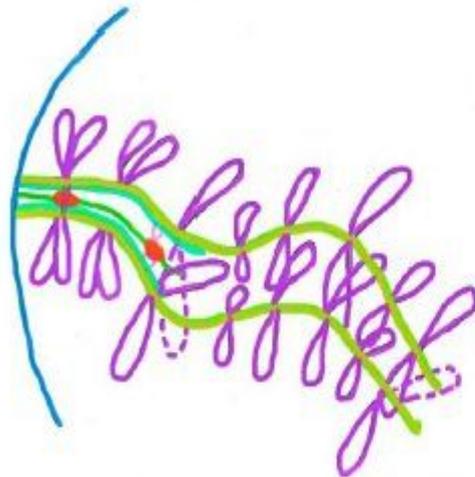
## Ход мейоза

Образование бивалентов -  
(спаривание)

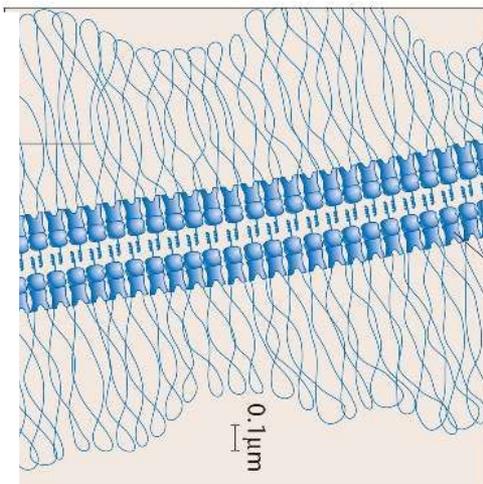
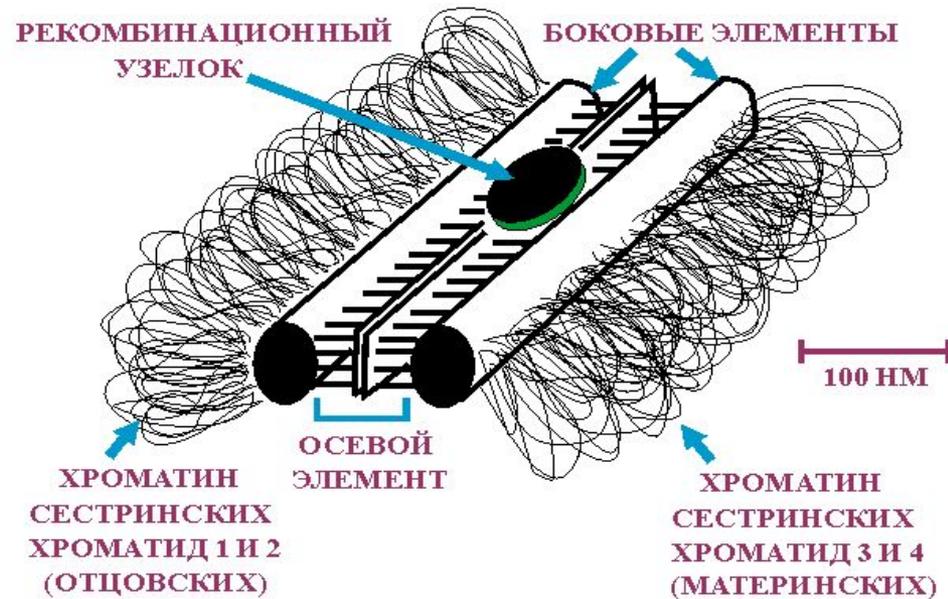
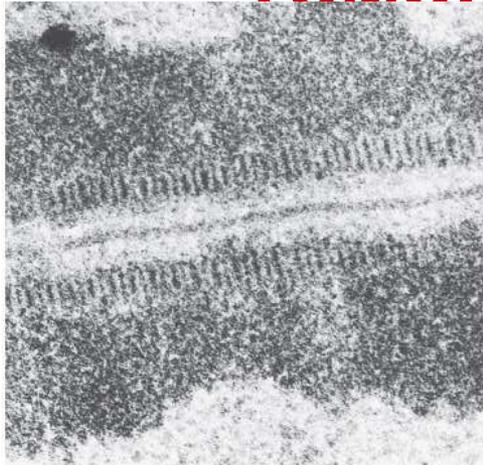
гомологичных хромосом

Образование

синаптонемного комплекса

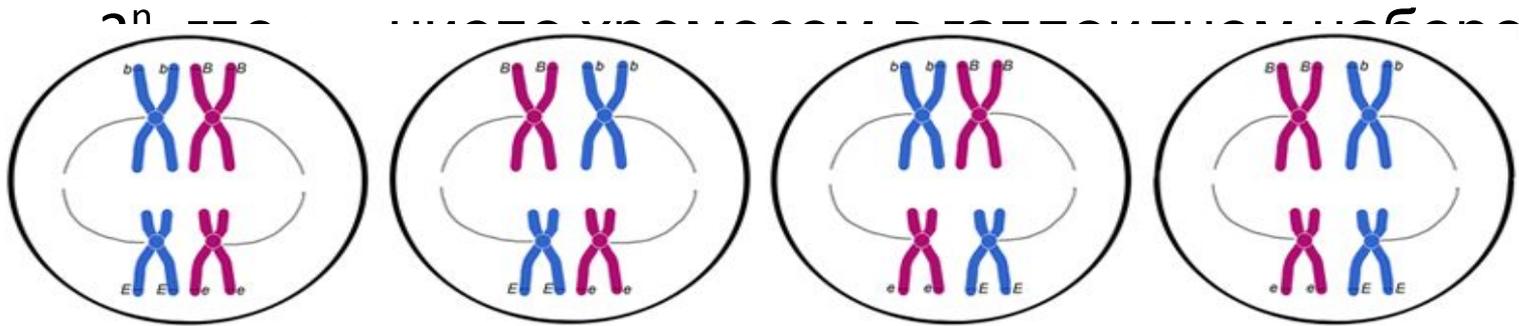


# Синаптонемальный комплекс – образуется между хроматидами гомологичных хромосом



Синаптонемальный комплекс представляет собой длинное белковое образование, напоминающее веревочную лестницу, к противоположным сторонам которого плотно прилегают два гомолога, так что получается длинная и узкая пара хромосом (бивалент)

**2. Независимое расхождение гомологичных хромосом в анафазе 1** дает необычайное разнообразие сочетаний хромосом у ПОТОМКОВ:



Так, у человека это будет  $2^{23} = 8388608$  возможных комбинаций расхождения хромосом.

**3. Случайная встреча гамет при оплодотворении** дает  $8388608 \times 8388608 = 8388608^2 = 7,036874418 \times 10^{13}$  (так написал компьютер)  
И это без учета кроссинговера, который делает все хромосомы немного разными...

# Горизонтальный перенос генов у эукариот также имеет место.

Животные обмениваются генами с паразитическими бактериями



Бактерии *Wolbachia* в яйце осы



*Drosophila ananassae* – вид, в геноме которого обнаружена копия генома вольбахии

Julie C. Dunning Hotopp et al. **Widespread Lateral Gene Transfer from Intracellular Bacteria to Multicellular Eukaryotes** // Science. Published Online August 30, 2007.

«**Вольбахия** — паразитическая бактерия, живущая в клетках многих беспозвоночных.

Вольбахию называют микробом-манипулятором, потому что она научилась при помощи регуляторных белков управлять размножением и развитием своим хозяев. Например, она умеет превращать самцов в самок, избирательно убивать зародышей мужского пола, повышать плодовитость

Вольбахия паразитирует в клетках беспозвоночных уже 100 миллионов лет, и ее предки тоже были внутриклеточными паразитами. При таком долгом и тесном сожительстве было бы даже странно, если бы фрагменты генома вольбахии не попадали бы хотя бы иногда в хозяйский геном. Это было доказано в 2007 году. У 4 видов насекомых и 4 видов круглых червей-филярий обнаружены фрагменты генома вольбахии, причем в одном случае - у *Drosophila ananassae* – геном бактерии оказался вставлен в геном хозяина целиком. Получается, что в ядрах клеток этих мух содержится генетическая информация сразу о двух разных организмах!

Многие гены, заимствованные мухой у бактерии, работают, или по крайней мере транскрибируются. Это значит, что инкорпорация бактериальной ДНК может быть видна в эволюции живых организмов. Источники: И.В. Марков «Борьба за горизонтальный перенос генов и эволюция живых организмов», ИОГЕН.

# Молекулярное одомашнивание.

Фрагменты ДНК вирусов и транспозонов часто «приручаются» высшими организмами и начинают выполнять полезные функции в геноме. Явление это настолько широко распространено, что для него даже предложен специальный термин – **молекулярное одомашнивание**.

Вот примеры эволюционных событий, связанных с молекулярным одомашниванием:

- 1) Ферменты теломеразы, служащие для восстановления концевых участков хромосом, возможно, ведут свое происхождение от обратных транскриптаз, кодируемых ретровирусами и ретротранспозонами.
- 2) Ген *Peg10*, необходимый для развития плаценты был позаимствован древними млекопитающими у ретротранспозона.

**Ретротранспозоны** (мобильные генетические элементы первого типа, или транспозоны) — это генетические элементы, которые могут самовоспроизводиться в геноме и являются вездесущими компонентами ДНК многих эукариотических организмов. У млекопитающих, практически половина генома (45-48 %) состоит из транспозонов или остатков транспозонов. Примерно 42 % генома человека состоит из ретротранспозонов, и около 2-3 % из ДНК-транспозонов.

(Из Википедии)



# Мутационная изменчивость

**Мутации** (лат. *mutatio* —  
изменение) — это внезапные скачкообразные  
изменения наследственного  
материала.

Термин предложен Хуго де Фризом. Процесс возникновения мутаций получил название **мутагенеза**.

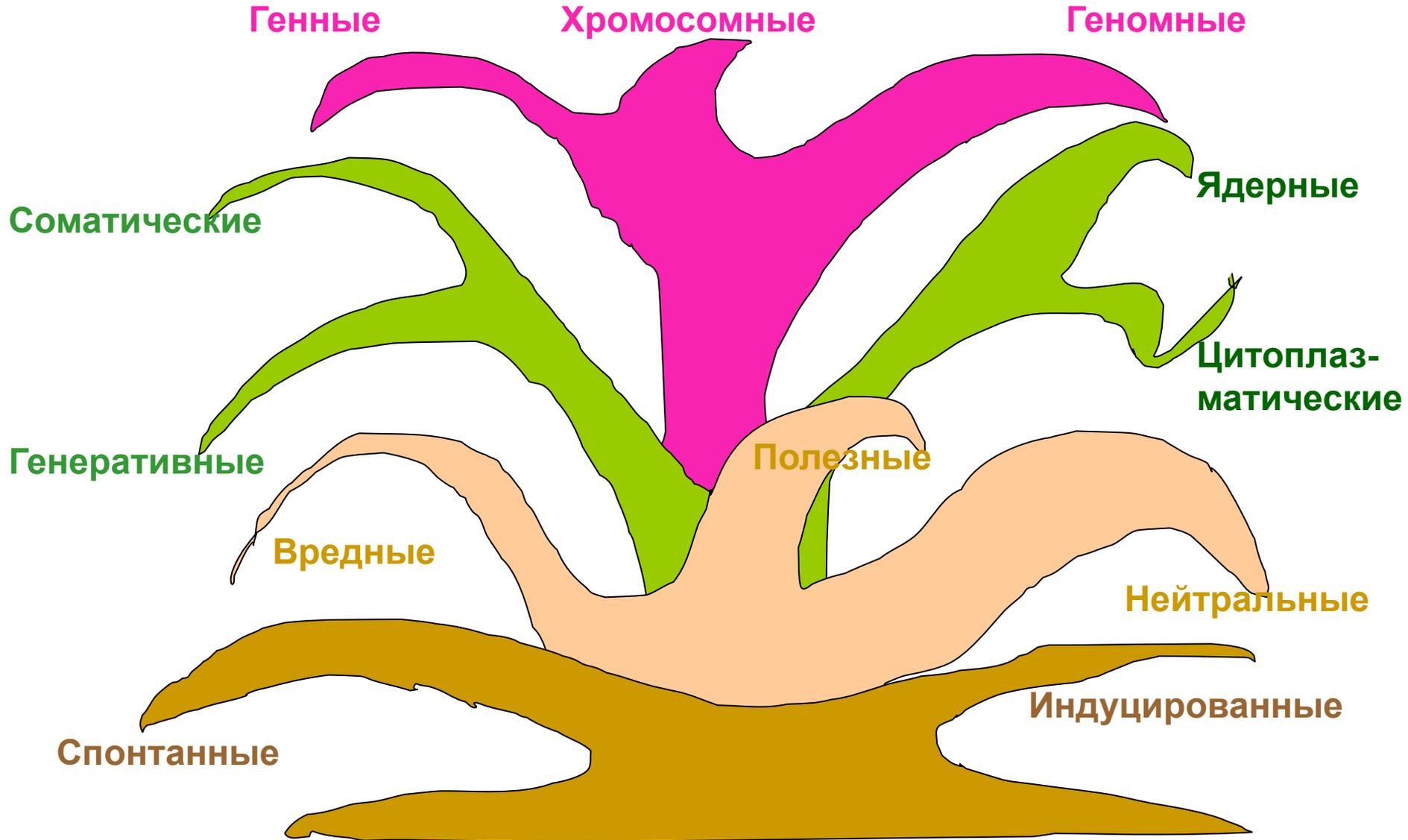


Дата рождения:	16 февраля 1848
Место рождения:	Харлем
Дата смерти:	21 мая 1935 (87 лет)
Место смерти:	Люнтерн (нидерл. <i>Lunteren</i> ), Гелдерланд
Страна:	Нидерланды
Научная сфера:	ботаник
Место работы:	Амстердамский университет
Альма-матер:	Лейденский университет

## «Не ошибается только тот, кто ничего не делает» (мудрость)

- В ходе **репликации** и **рекомбинации** постоянно возникают различные нарушения в структуре ДНК и хромосом, которые распознаются и исправляются системами **репарации**. Нарушения в ходе этих «трех **р**» могут приводить к мутациям.
- Нарушения **митоза** и **мейоза** также являются источником мутационной изменчивости.

# Классификация мутаций



# Генные мутации

## Вспомним свойства гена

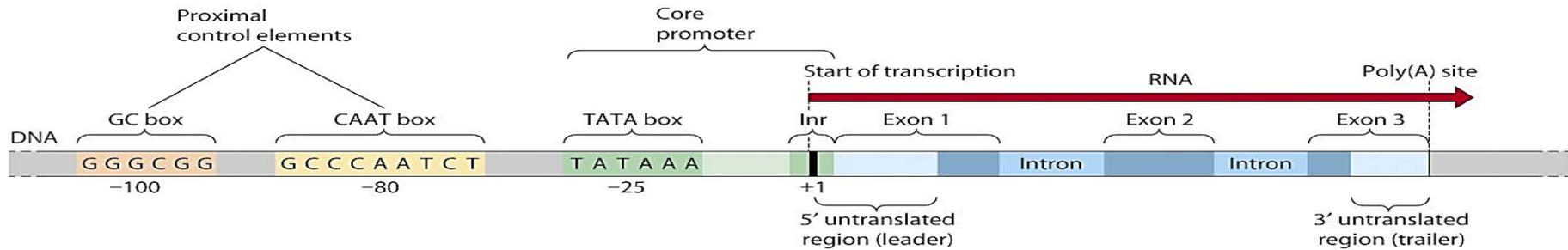
(и не спутаем со свойствами генетического кода!)

- **Дискретность** (имеет определенный размер и позицию - локус)
- **Лабильность** (может мутировать)
- **Стабильность** (однако мутирует редко)
- **Специфичность** (ген кодирует конкретный белок или нкРНК)
- **Аллельность** (в результате мутаций возникают варианты гена - аллели)
- **Плейотропность** (множественность действия гена)
- **Дозированность** действия (чем больше копий гена (доз) в генотипе, тем сильнее эффект гена)

• **Способности** взаимодействовать с другими

# Генные (истинные, точковые) мутации - это любые изменения нуклеотидов гена.

**Мутон** – наименьшая единица мутации – равен паре комплементарных нуклеотидов



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

## Мутации, влияющие на транскрипцию и процессинг РНК

- В области промотора
- В сайтах сплайсинга
- В сайте полиаденирования
- Мутации кэп-сайта
- Мутации в регуляторных элементах (энхансерах и сайленсерах)

## Мутации, влияющие на трансляцию и процессинг белка

- Мутации в иницирующем кодоне
- Мутации в стоп-кодонах
- Миссенс-мутации
- Нонсенс-мутации
- Мутации сдвига рамки считывания
- Мутации процессинга белка

# Основные виды генных мутаций

(рассмотрим только мутации в кодирующей части):

- замены нуклеотидов (чаще всего)
- вставка или выпадение нуклеотидов (реже)
- переворот нуклеотидов на  $180^\circ$  (самая редкая)

Пусть **РАЗ ДВА ТРИ** – исходная последовательность ДНК

- **Замена нуклеотидов:**  
**ТАЗ ДВА ТРИ**

- **Выпадение/вставка нуклеотидов:**

Число нуклеотидов не  
кратно 3 - сдвиг рамки  
считывания

**АЗД ВАТ РИ..**

Число нуклеотидов кратно 3  
– без сдвига рамки  
считывания

**РАЗ ТРИ**

- **Переворот нуклеотидов**  
**ЗАР ДВА ТРИ**

# ТАЗ ДВА ТРИ

## Возможные последствия замены нуклеотидов

- меняется аминокислота в белке – миссенс-мутация (missense)
- вместо кодона для аминокислоты появляться стоп-кодон - нонсенс-мутация (nonsense)
- аминокислота не меняется, возникает триплет-синоним – нейтральная, молчащая мутация (silent)
- стоп-кодон превращается в кодон аминокислоты (противоположная нонсенс-мутации)

# Возможные последствия выпадений (делеций) или вставок (инсерций)

- Без сдвига рамки считывания (если число пар нуклеотидов кратно трем) – выпадет/вставится 1, 2, 3 и т.д. аминокислоты **РАЗ ТРИ**
- Со сдвигом рамки (если число пар нуклеотидов не кратно трем) изменится весь пептид ниже места мутации **АЗД ВАТ РИ...**

Возможные последствия переворота участка гена (инверсии)      ЗАР ДВА ТРИ

- Изменится последовательность аминокислот, на затронутом участке гена.

# Относительная частота встречаемости вредных мутаций у человека

## Точковые мутации:

Миссенс	47%
Нонсенс	11%
Сайта сплайсинга	10%
Регуляторные мутации	1%

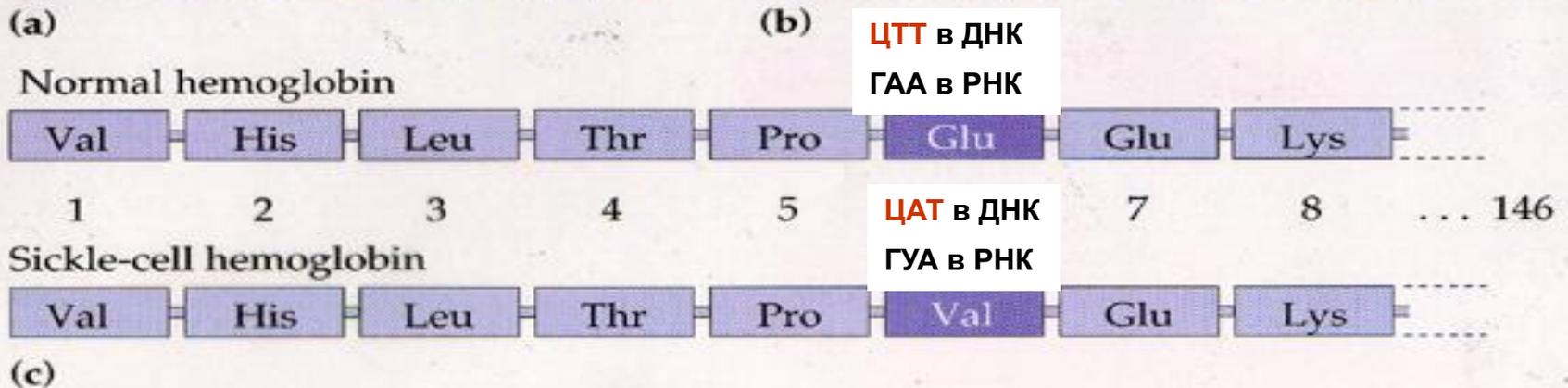
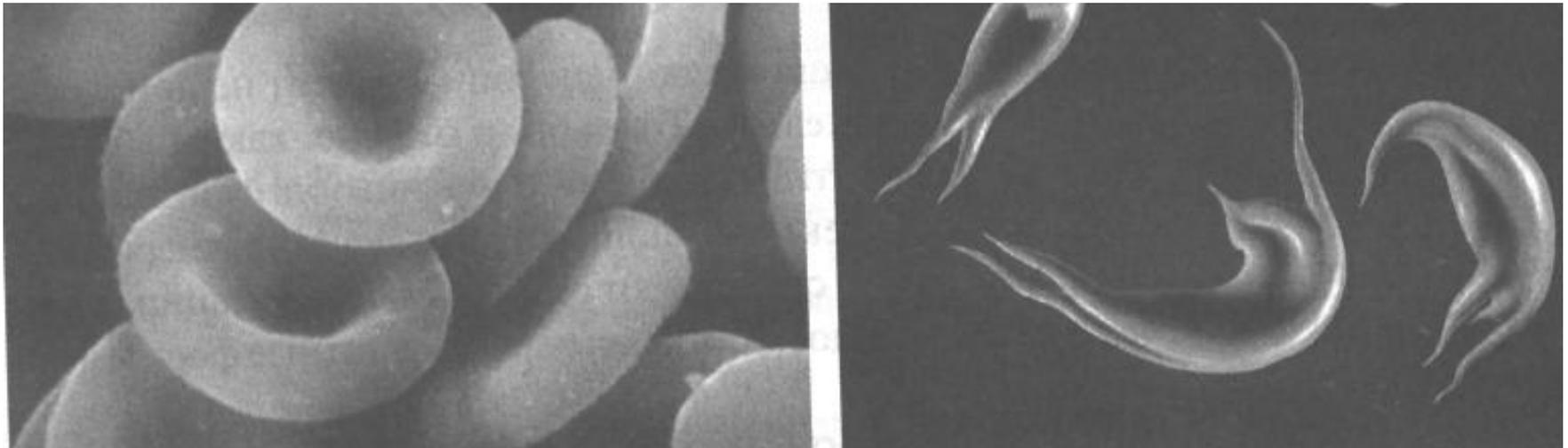
## Выпадения и вставки:

Крупные делеции	5%
Мелкие делеции	16%
Крупные вставки и дупликации	1%
Мелкие вставки	6%
Прочее	3%

# Примеры генных мутаций у человека

# Пример миссенс-мутации: серповидно-клеточная анемия.

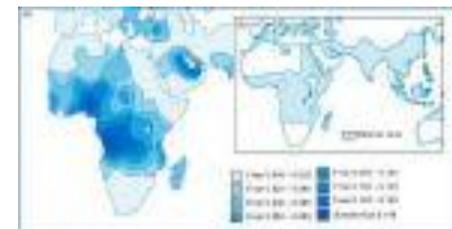
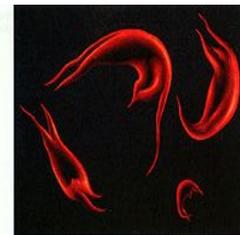
Замена пары нуклеотидов привела к замене аминокислоты в белке, т.е. изменилась первичная структура, что повлекло изменение вторичной, третичной и четвертичной и формы эритроцитов.



# Серповидно-клеточная анемия

HbS образуется в результате замены валина на глутаминовую кислоту в положении 6 b-цепи молекулы Hb. В венозном русле HbS полимеризуется с формированием длинных цепей, эритроциты становятся серповидными.

Это вызывает увеличение вязкости крови, стаз; создается механическая преграда в мелких артериолах и капиллярах, что приводит к тканевой ишемии (с чем связаны болевые кризы).

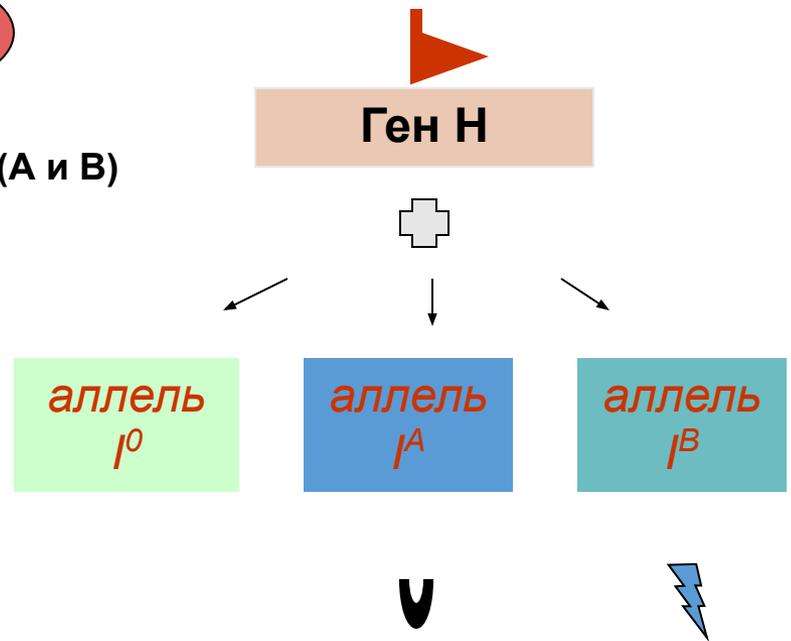
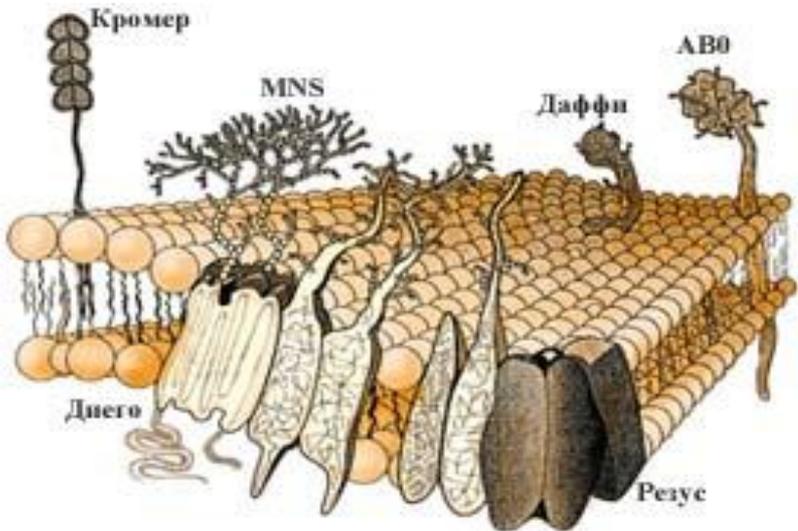
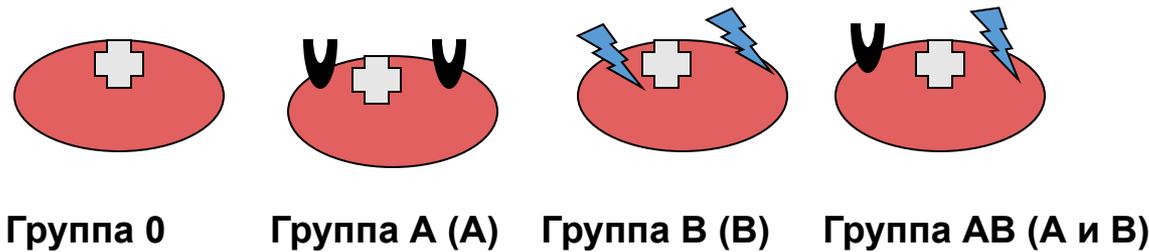


# Пример нонсенс-мутации: группа крови 0

**Нонсенс** мутация может возникнуть как в результате замены нуклеотида, так и при сдвиге рамки считывания. Пример: группа крови 0.

У людей с данной группой крови в аллели гена  $I^A$  произошло выпадение (делеция) одного нуклеотида – в результате возник стоп-кодон. Синтезируется короткий и неактивный белок-фермент – антиген А не образуется.

Антигены **A** и **B** – олигосахариды, синтезируются из антигена H под действием белков-ферментов A (*аллель  $I^A$* ) или B (*аллель  $I^B$* ). Мутация «0» в гене (*аллель  $I^0$* ) привела к образованию неактивного белка.



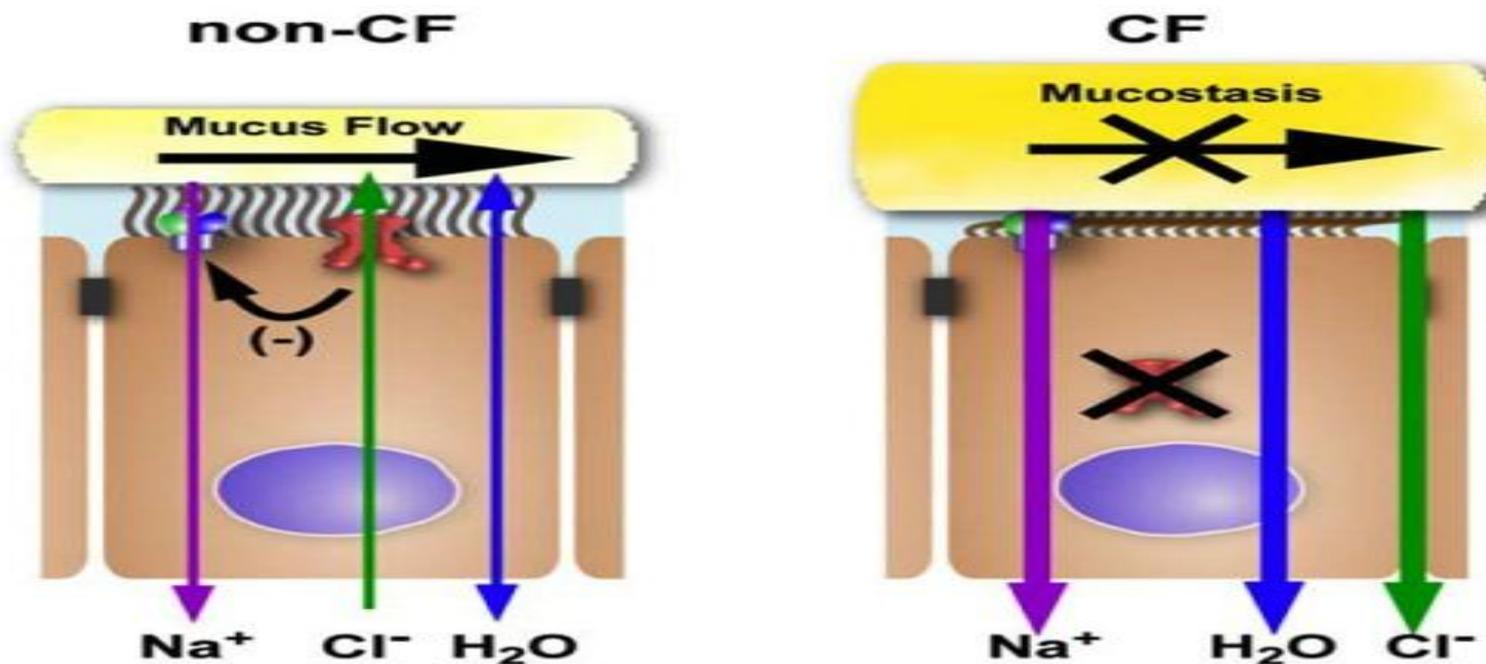
Антигены на мембране эритроцитов

## Примеры мутаций с выпадением или вставкой разного количества нуклеотидов

- Делеция (выпадение) 3 нуклеотидов – муковисцидоз
- Делеции или инсерции (вставки) большого числа нуклеотидов – МДД и МДБ – мышечные дистрофии Дюшенна (ранняя и тяжелая) или Беккера (поздняя и более легкая)

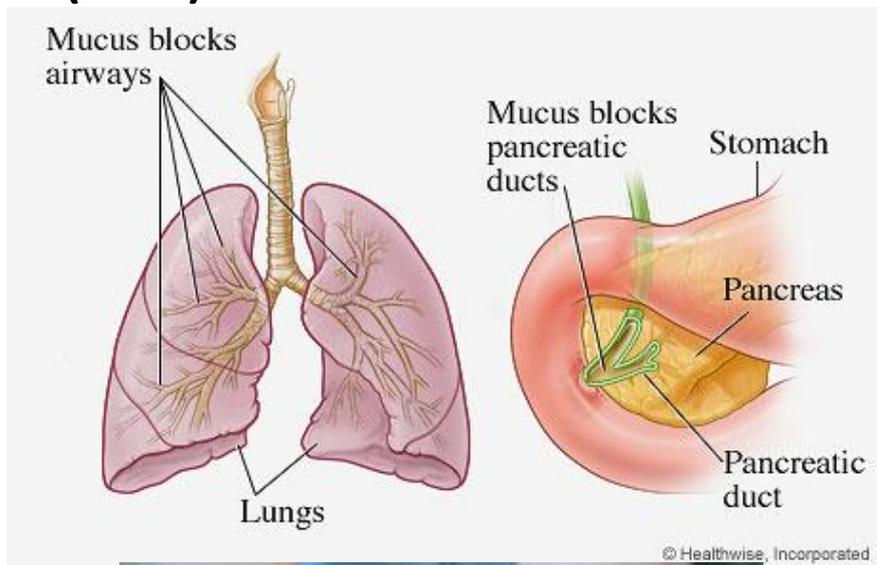
Пример мутации – выпадения трех нуклеотидов:  
муковисцидоз (cystic fibrosis).

У большинства пациентов выпадение 3  
нуклеотидов (и, как следствие, аминокислоты  
фенилаланина в позиции 508 - delF508)



Нарушается выделение секретов железами

# Пораженные органы при муковисцидозе (CF)



«Барабанные палочки» и «часовые стекла» – проявления хронической легочной инфекции



Мекониальный илеус – проявление CF

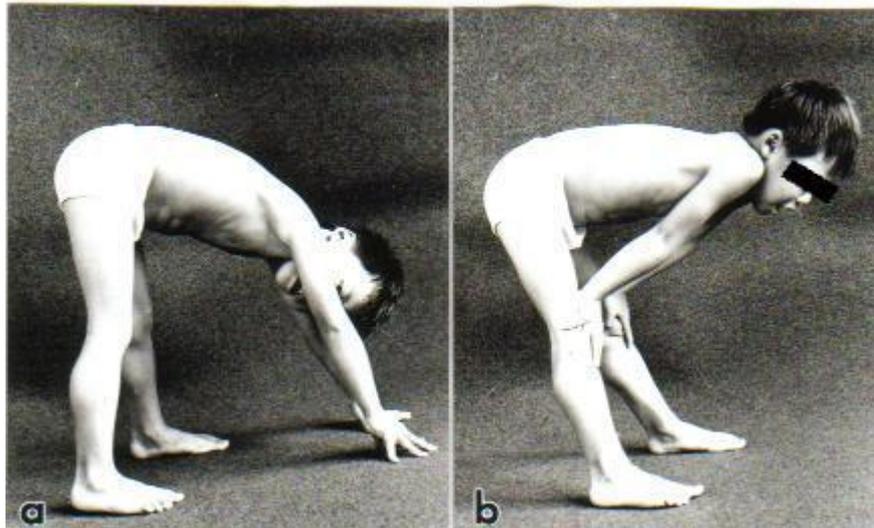
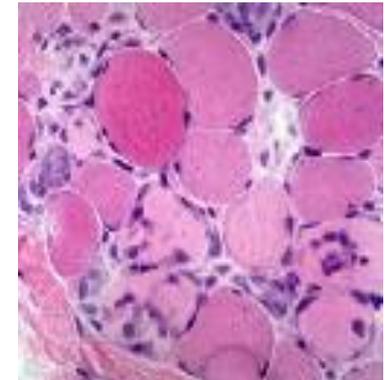
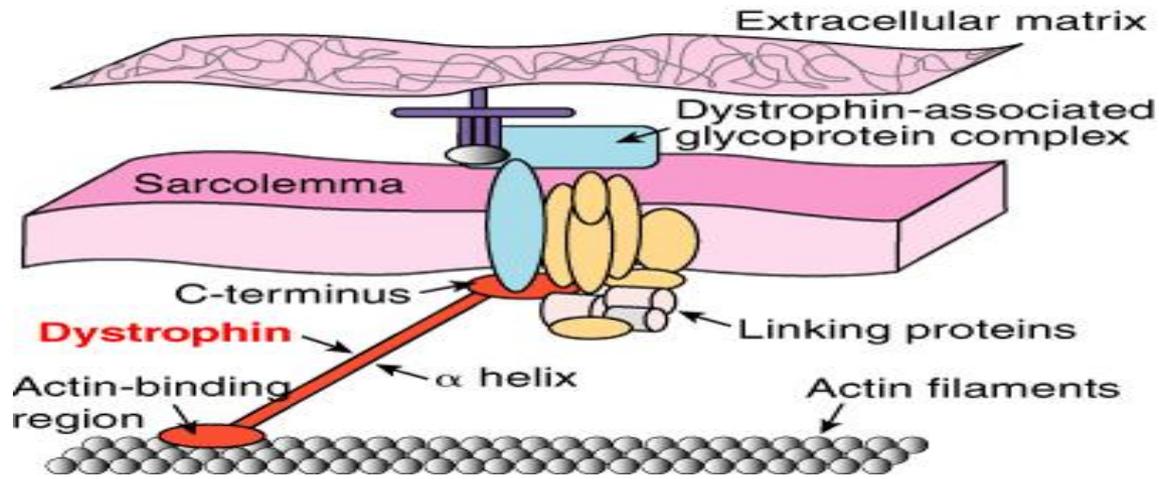
# Пример выпадения или вставок больших участков гена: мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера

**Крупные делеции** (выпадения) в гене дистрофина дают МДД (мышечная дистрофия Дюшенна), более раннюю и тяжелую форму;

**инсерции** (вставки) – МДБ (мышечная дистрофия Беккера), более легкую форму.

Наследуются X-сцепленно рецессивно

# Пример выпадения больших участков гена: мышечная дистрофия Дюшенна



## Мутации со вставкой нуклеотидов – болезни экспансии тринуклеотидных повторов

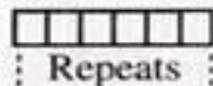
	Тринуклеотидные повторы	Число в норме	Число у больных	Тип наследования
Болезнь Гентингтона	CAG	6-35	36-120	аутосомно-доминантный
Миотоническая дистрофия	CTG	5-35	>200	аутосомно-доминантный
Синдром ломкой X-хромосомы	CGC	6-50	>200	X-сцепленный доминантный
Спинобульбарная мышечная атрофия	CAG	10-30	35-60	X-сцепленный доминантный

# Синдром ломкой X хромосомы (синдром Мартина-Белл).

Степень снижения интеллекта тем выше, чем больше вставка ЦГГ повторов.

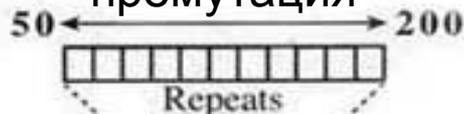


норма  
5 ← → 50



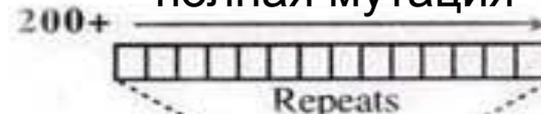
**CGG**

премутация  
50 ← → 200



**CGG**

полная мутация  
200+ ← →



**CGG**

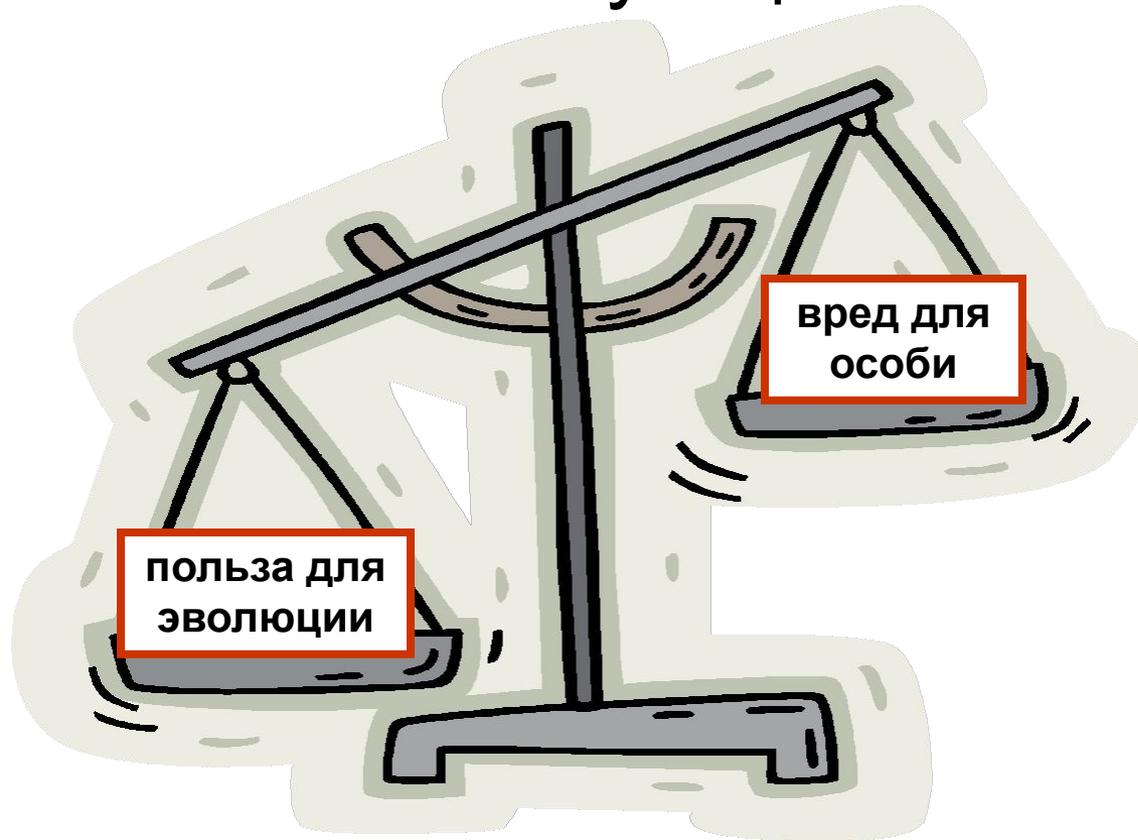
## Множественный аллелизм – наличие у гена более 2 аллельных форм

- *Как писал Лев Толстой (по другому поводу): Все счастливые семьи (норма) счастливы одинаково. Каждая несчастная семья (мутация) несчастна по-своему.*
- Чем длиннее ген, тем больше у него может быть мутантных форм (аллелей), совместимых с жизнью.
- Например, выявлено около 1000 мутаций гена муковисцидоза, большинство из них редкие.
- Часто встречающиеся в популяции мутации называются мажорными. Самая частая мутация при муковисцидозе (50% случаев) – **del 508** – приводит к выпадению **фенилаланина** в положении 508 белка CFTR и нарушает его работу.

# Частота генных мутаций

- Спонтанные мутации возникают самопроизвольно на протяжении всей жизни организма в нормальных для него условиях окружающей среды.
- Метод определения частоты спонтанных мутаций у человека основан на появлении у детей доминантного признака, если у родителей он отсутствует.
- Биолог Холдейн рассчитал среднюю вероятность появления спонтанных мутаций, которая оказалась равна  **$5 \times 10^{-5}$  на ген (локус) на поколение.**

# Значение генных мутаций



**Для биологии:** возникают новые аллели генов, что дает материал для естественного отбора и, следовательно, эволюции.

**Для медицины:** существуют генные (менделирующие) болезни, которых описано несколько тысяч.

# Биологические антимутационные механизмы

Для защиты от вредных мутаций природа выработала **антимутационные механизмы**

- **Две цепи ДНК** («запасная» цепь)
- **Вырожденность генетического кода** («запасные» триплеты)
- **Наличие повторяющихся генов** («запасные» гены)
- **Диплоидность** («запасной» набор хромосом)
- **Системы репарации** («слежка» на уровне ДНК)
- **Иммунная система** («слежка» на уровне организма)



Номенклатура генных мутаций  
и обозначения,  
применяющиеся при описании  
генных мутаций

# Названия

## генов

HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)

утверждает уникальные имена для всех известных человеческих генов. HGNC также указывает аббревиатуру (называющуюся *символом*) для каждого гена.

- Названия и аббревиатуру генов принято записывать курсивом.
- Названия белков, кодируемых генами записывают обычным шрифтом.
- Аббревиатура генов и белков человека дается заглавными буквами, других видов – маленькими.
- Например, ген *Sir2* дрожжей кодирует белок *Sir2*, а ген *SIR2* человека кодирует белок *SIR2*.

# Гены имеют не только названия, но и места на хромосомах («прописку»), например:

- Запись: 15q21.1/*FBN1* - fibrillin 1 означает, что ген, кодирующий белок фибриллин (мутация вызывает синдром Марфана), лежит на длинном плече 15 хромосомы в районе 2, бенде 1 и суббенде 1.
- Запись 07q31.2 – белок трансмембранный регулятор CFTR (мутация приводит к муковисцидозу) на хромосоме 7 и т.д.

- Хр21.2 – *DMD* – белок дистрофин (мутации - миопатия Дюшенна или Беккера) лежит на коротком плече X хромосомы.

Нумерация районов идет от центromеры к теломерам в каждом плече хромосомы



# Запись генных мутаций основана на описании изменений в **ДНК** или белке.

Например:

## В ДНК:

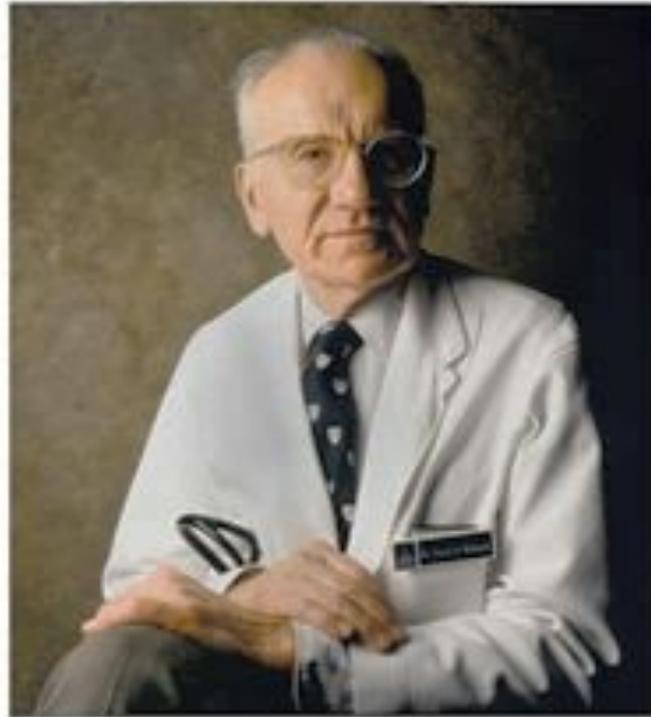
- *3821delT* - выпадения тимина в позиции № 3821.
- *2112ins13 kb* – после нуклеотида № 2112 вставилось 13 000 нуклеотидов (13 килобаз)
- *28(CTG)200* означает, что, начиная с 28-го нуклеотида, выявлено 200 CTG-тринуклеотидных повторов

## В БЕЛКЕ:

- *delF508* – выпадение фенилаланина в позиции 508
- *N44G* – замена аспарагина на глицин в позиции 44
- *W128X* – замена триптофана на стоп триплет

Аланин A Ала  
Аргинин R Арг  
Аспарагиновая  
кислота D Асп  
Аспарагин N Асн  
Валин V Вал  
Гистидин H Гис  
Глицин G Гли  
Глутаминовая  
кислота E Глу  
Глутамин Q Глн  
Изолейцин I Иле  
Лейцин L Лей  
Лизин K Лиз  
Метионин M Мет  
Пролин P Про  
Серин S Сер  
Тирозин Y Тир  
Треонин T Тре  
Триптофан W Три  
Фенилаланин F Фен  
Цистеин C Цис  
Стоп-триплет X

Огромная роль в собирании и описании генных мутаций у человека принадлежит **Виктору МакКьюсику**. Он опубликовал первый регистр мутаций и фенотипов человека в 1966 году.



(October 21, 1921 – July 22, 2008)

**Генетик В.П. Пузырев из НИИ медицинской генетики Томского научного центра (г. Томск) указывает на четыре положения, которые позволяют почитать В. Маккьюсика как «отца генетической медицины».**

- Прежде всего, Маккьюсик – **один из основателей**, может быть самый глубокий и последовательный, медицинской генетики, как отдельной клинической медицины.
- В. Маккьюсик – **пионер в картировании генов человека**. Вплоть до 1990 года он был организатором и участником в разных городах мира регулярных симпозиумов «Картирование генов человека» (Human Gene Mapping – HGM).
- В. Маккьюсик – **лидер проекта «Геном человека»**. Он со времени зарождения полного секвенирования генома поддерживал программу и соучаствовал в её реализации. В 1980 году он предположил, что через 20 лет возможно картирование всех генов человека. Так и случилось.
- В. Маккьюсик – **создатель каталога генов - «MIM»** («Mendelian Inheritance in Man»), менделеевской наследственности у человека.

# OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man

Мутация получает 6-значный номер

Номера генных мутаций (OMIM)

1	100000–199999	Аутосомно-доминантные
2	200000–299999	Аутосомно-рецессивные
3	300000–399999	X-сцепленные
4	400000–499999	Y-сцепленные
5	500000–599999	Митохондриальные
6	600000–	Аутосомные, описанные после 15 мая 1994 года

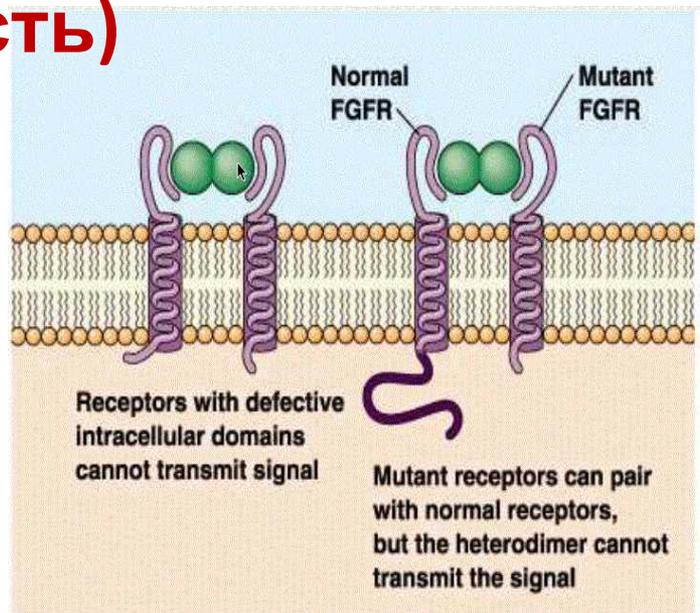
## Названия генных болезней возникают по-разному:

- Это может быть просто название, основанное на проявлении болезни – *ахондроплазия – «недоразвитие хряща»*
- Может быть синдром, названный по имени ученого (чаще) – *синдром Марфана*; или больного (реже)
- Может быть броское и необычное название – *синдром грима Кабуки, синдром счастливой куклы*

# Ахондроплазия (хондродистрофическая карликовость)

OMIM 100800

Мутация в белке-рецепторе к фактору роста фибробластов

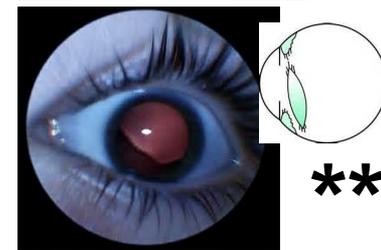
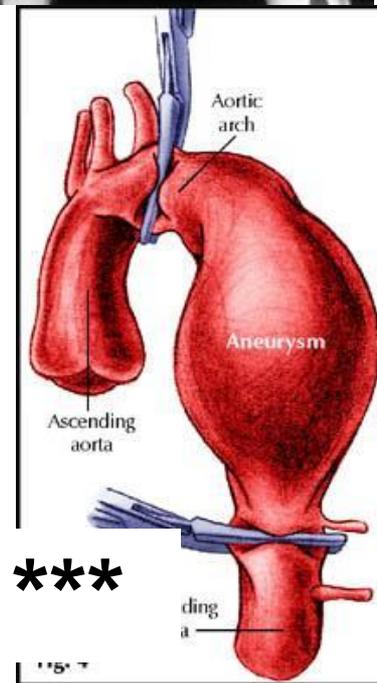
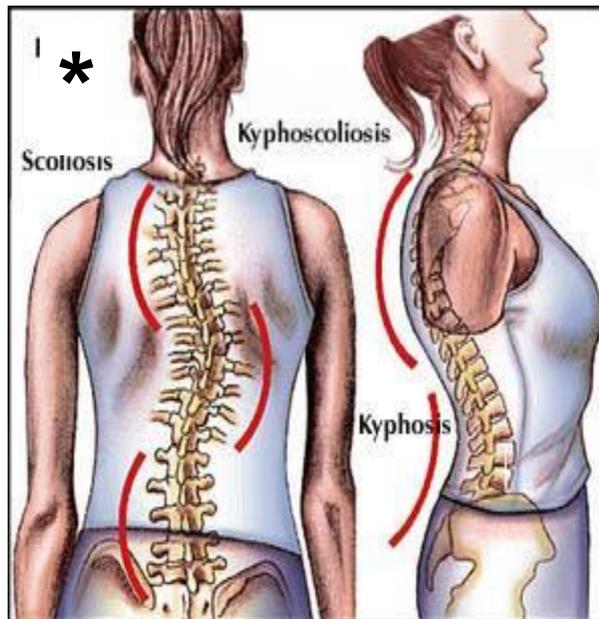
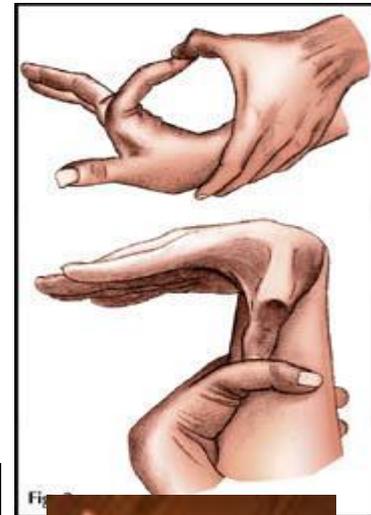
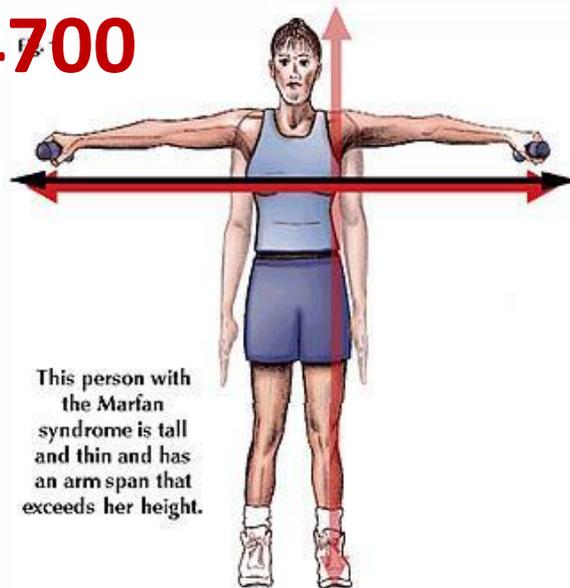


# Синдром Марфана ОМІМ 154700

Мутация в важном белке соединительной ткани – фибриллине.

Проявления – высокий рост, длинные конечности, растяжимая соединительная ткань.

Как следствие – сколиоз\*, подвывих хрусталика\*\*, аневризма аорты\*\*\*.



Copyright © 2005 by The Humana Press Company, Inc. All rights reserved.

# Синдром «грима Кабуки», ОМІМ 147920

Характеризуется задержкой роста и умственного развития, микроцефалией и характерными чертами лица; в чем состоит генетический дефект, пока не ясно.



# Теперь вы легко поймете описание генных болезней:

Моногенные болезни, номер по МакКьюсику	Локализация гена в хромосоме, размеры гена, число интронов	Частота встречаемости болезни; белок; размеры белка (в аминокислотах)	Типы и частота встречаемости мутаций (в %%)
Муковисцидоз OMIM # <b>219700</b>	7q31.2 CFTR <b>250 килобаз</b> <b>27 экзонов</b>	1:2500 в Европе; CF-трансмембранный регулятор <b>1480 ам.</b>	Мажорные: del F 508 (30-90%), W 1272 X (2-33%), 3732 del A (4%) и другие.
Миопатия Дюшенна OMIM # <b>310200</b>	Xp21.2 DMD <b>2,4 мегабаз</b> <b>73 экзона</b>	1:3500 мальчиков; дистрофин; <b>3685 ам.</b>	Мажорные: большие делеции(60%), дупликации (6–7%), нонсенс (9%), сплайсинга (3%), миссенс (1%), инсерция (1%).

# Хромосомные и геномные мутации.

- Хромосомные мутации – изменение строения отдельных хромосом. Могут возникать как нарушения кроссинговера.
- Геномные мутации – изменения количества хромосом в кариотипе. Могут возникать как следствие нарушений митоза и мейоза.

# Хромосомные мутации (абберации)

# Хромосомные мутации - изменение строения отдельных хромосом



**внутрихромосомные**



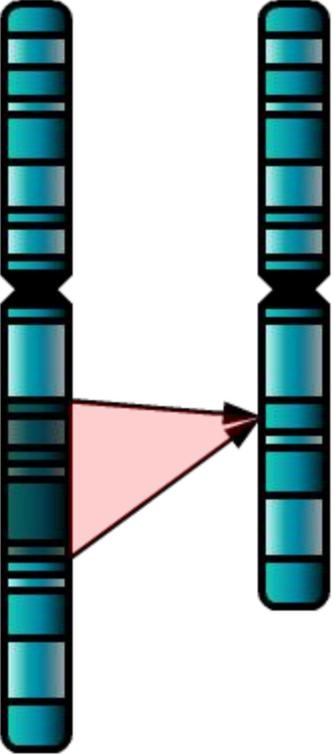
**межхромосомные**

**часто являются результатом нарушения  
кроссинговера – обмена участками  
между хромосомами, происходящего в  
профазе 1 деления мейоза**

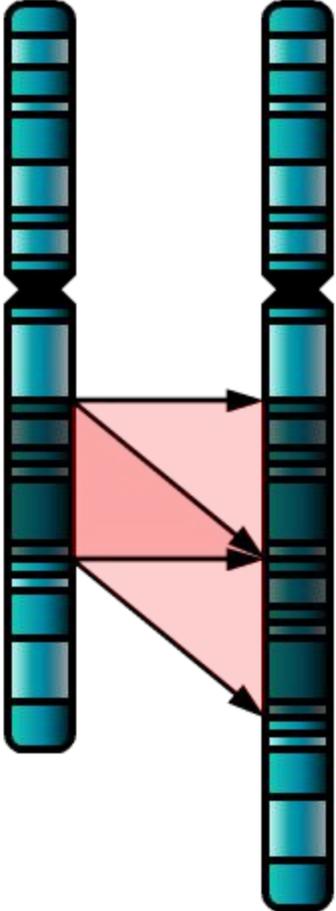
# Внутрихромосомные мутации

- Делеция и дефишенси (выпадение участка)
- Дупликация (удвоение участка)
- Инверсия (переворот участка на  $180^0$ )
- Кольцевая хромосома (замыкание в кольцо)
- Изохромосома (наличие только 2 р или 2 q плеч)

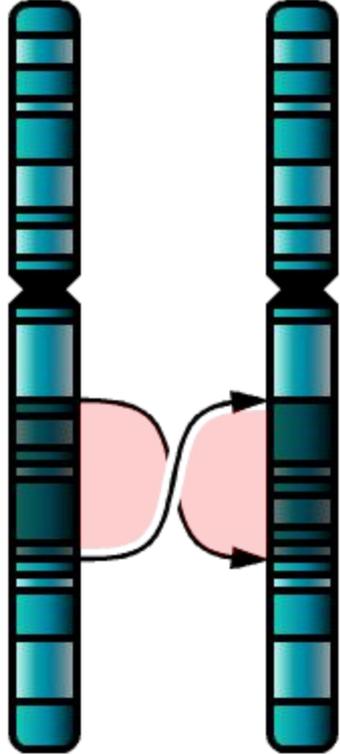
Делеция(del) Дупликация(dup) Инверсия(inv)



1

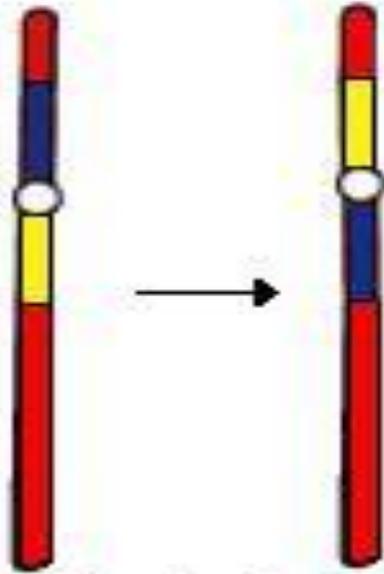


2

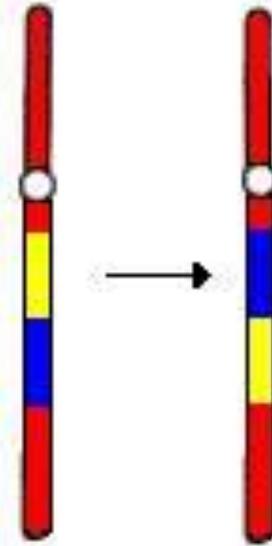


3

# Варианты инверсий

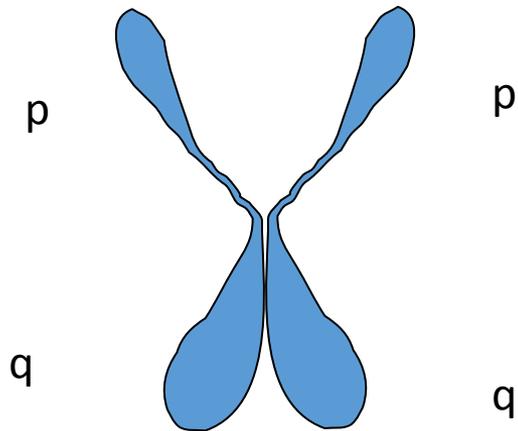


Перицентрическая  
(по разные стороны  
от центromеры)

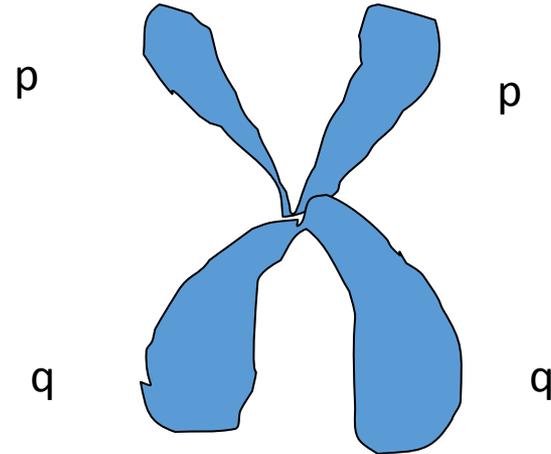


Парацентрическая  
(по одну стороны от  
центromеры)

# Возникновение **изохромосомы** (i) при неправильном разделении хроматид

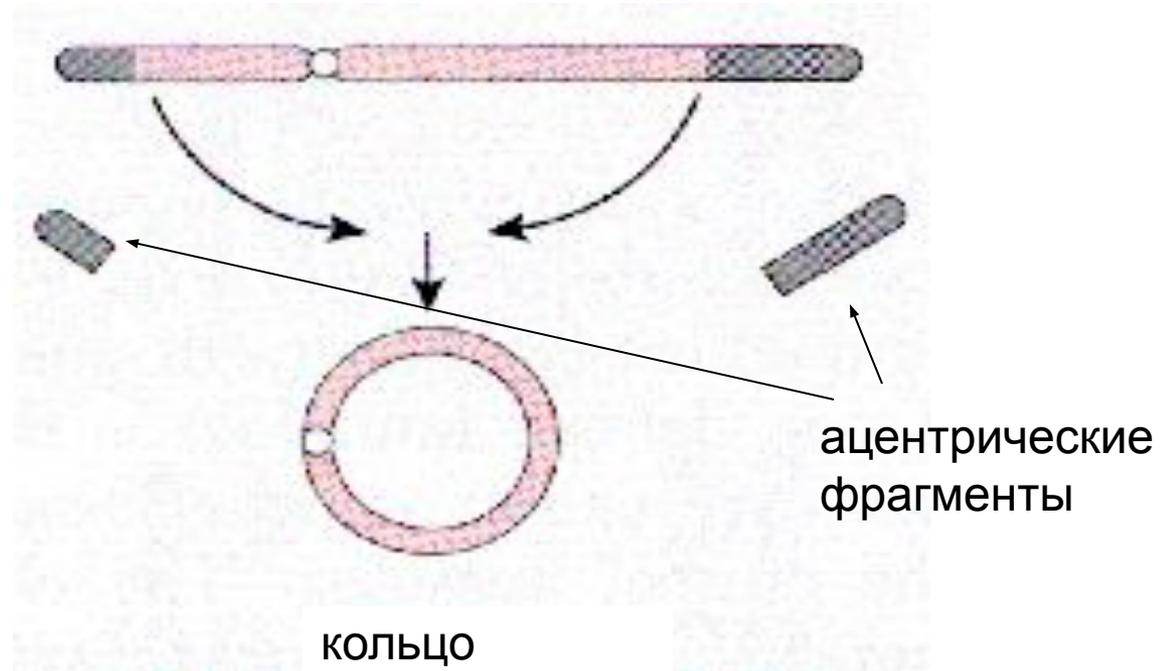


Нормальное расхождение в анафазе



Появление изохромосом

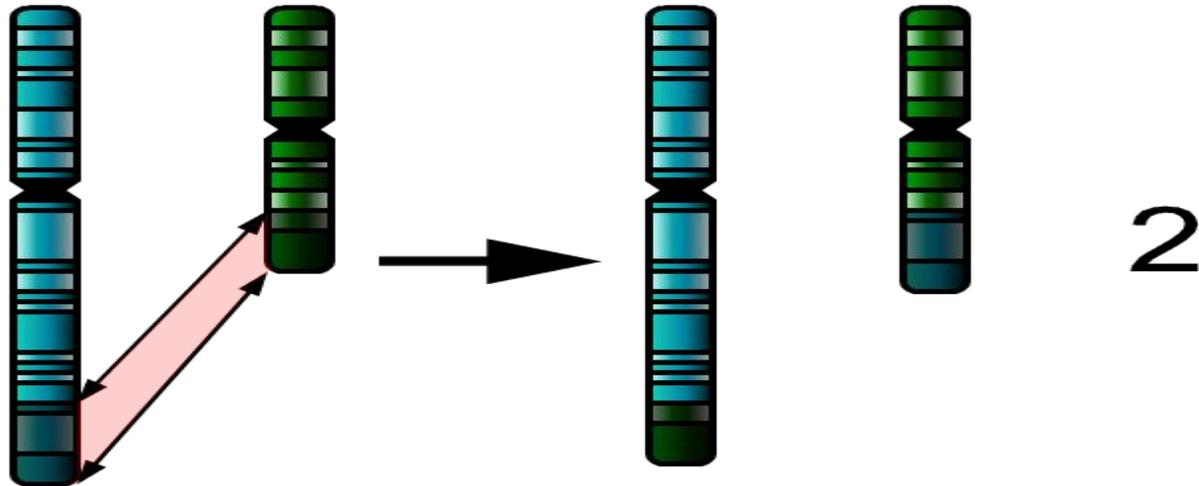
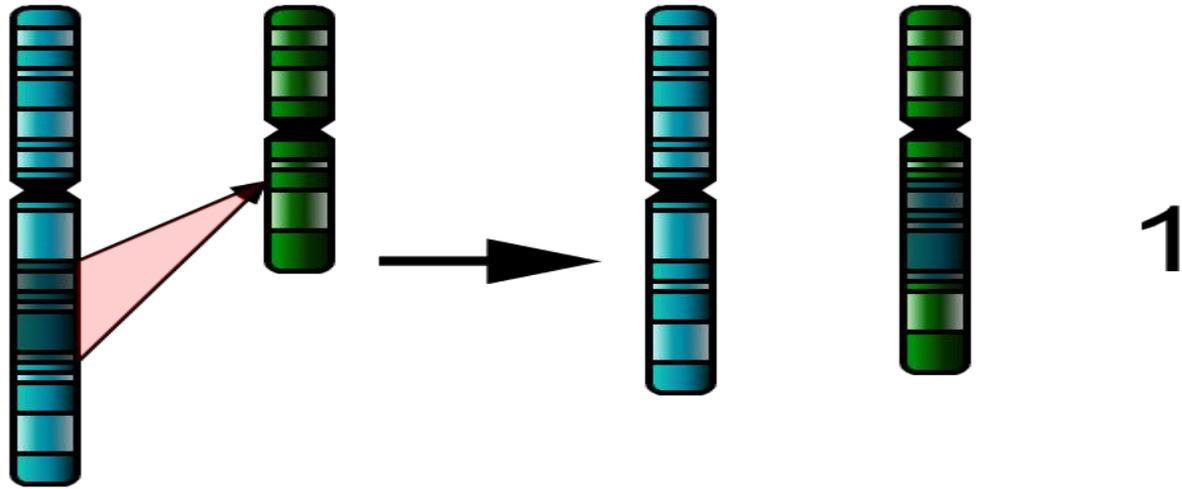
# Образование кольцевой хромосомы (r)



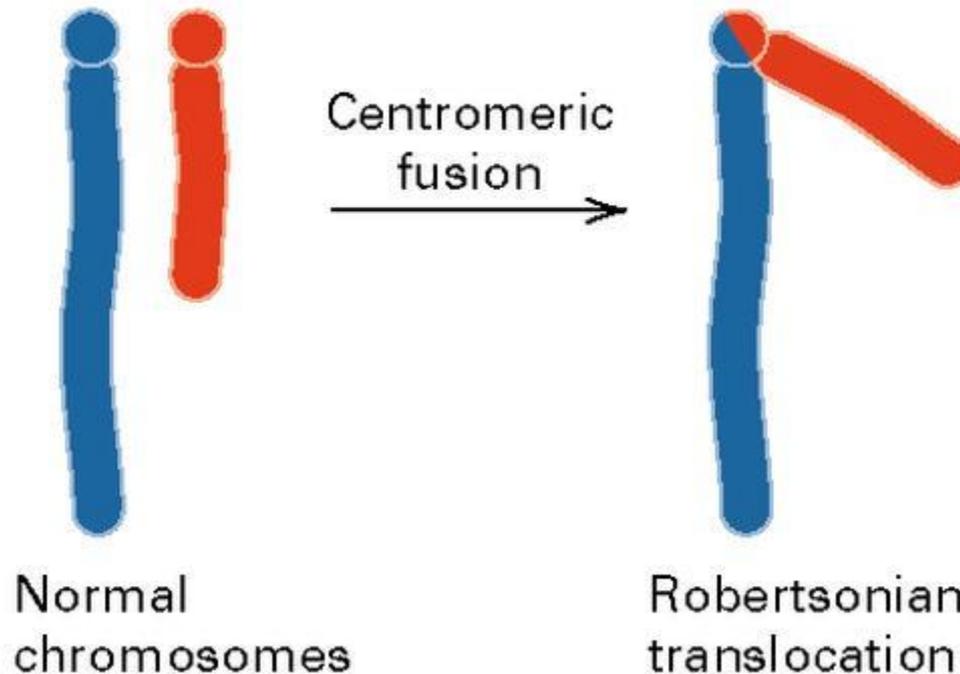
# Межхромосомные перестройки - транслокации

- Взаимные (реципрокные)
- Невзаимные (нереципрокные)
- Робертсоновские (центрические слияния)

Транслокация (t):1 – невзаимная  
(инсерция), 2 – взаимная (реципрокная)

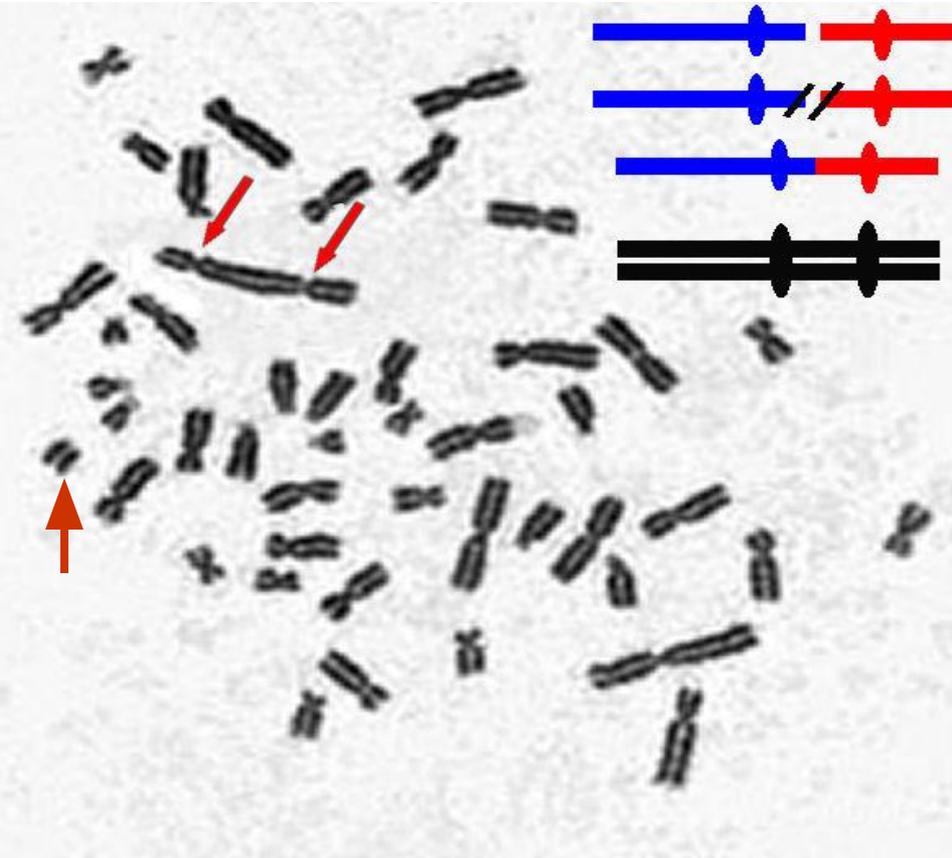
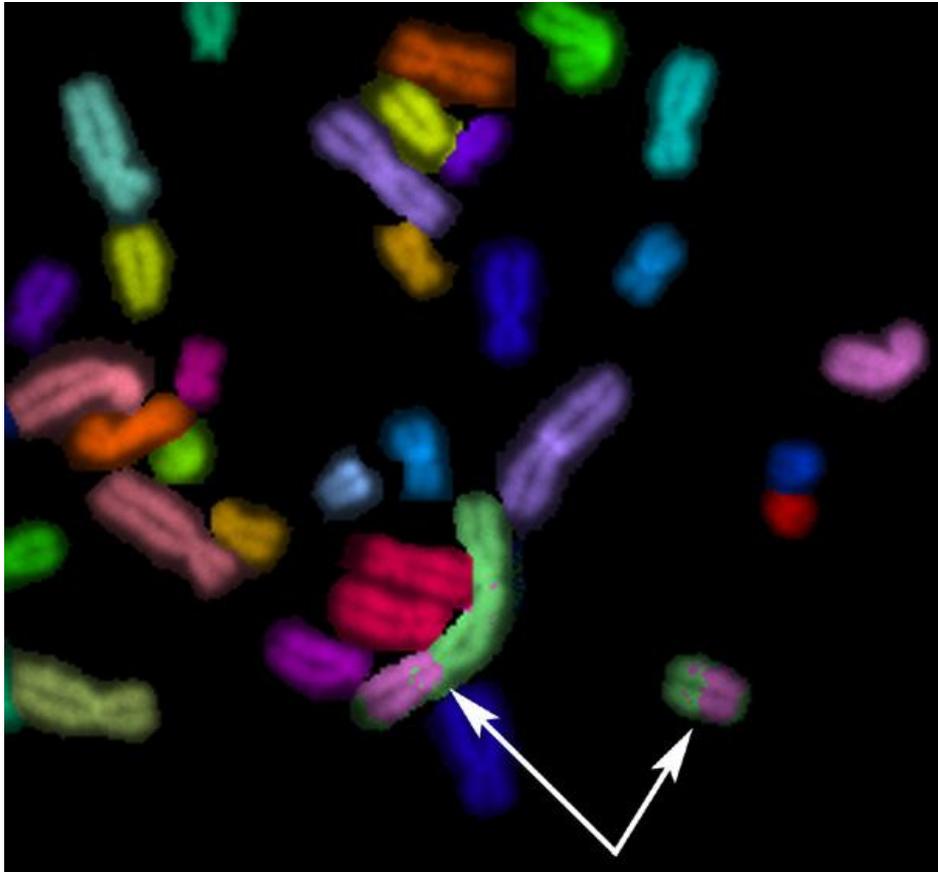


# Робертсоновская транслокация (rob) (центрическое слияние)



У человека происходит между разными акроцентриками – хромосомами 13,14,15,21,22

В результате транслокаций могут возникать **дицентрические** (dic) хромосомы и **ацентрические** фрагменты



# С клинической точки зрения хромосомные мутации удобнее делить на

- **сбалансированные**  
(нет потери или добавления генов)

Например,

- инверсия,
- реципрокная транслокация
- Робертсоновская транслокация
- **В фенотипе не проявляются**

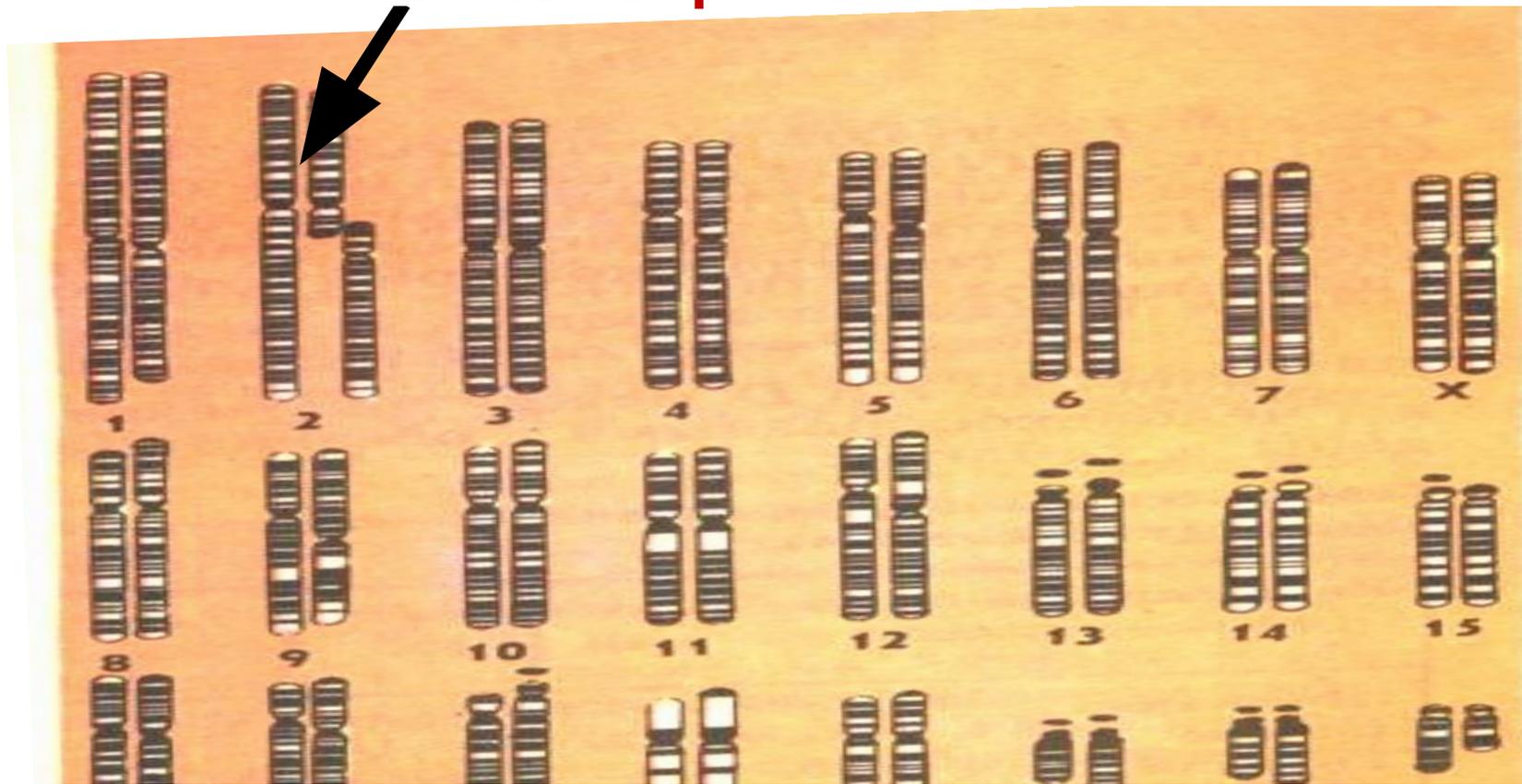
- **несбалансированные**  
(гены теряются или добавляются)

Например,

- делеция
- дупликация
- изохромосома
- кольцевая с потерей материала
- **Проявляются в виде хромосомных синдромов**

# Примеры хромосомных мутаций у человека

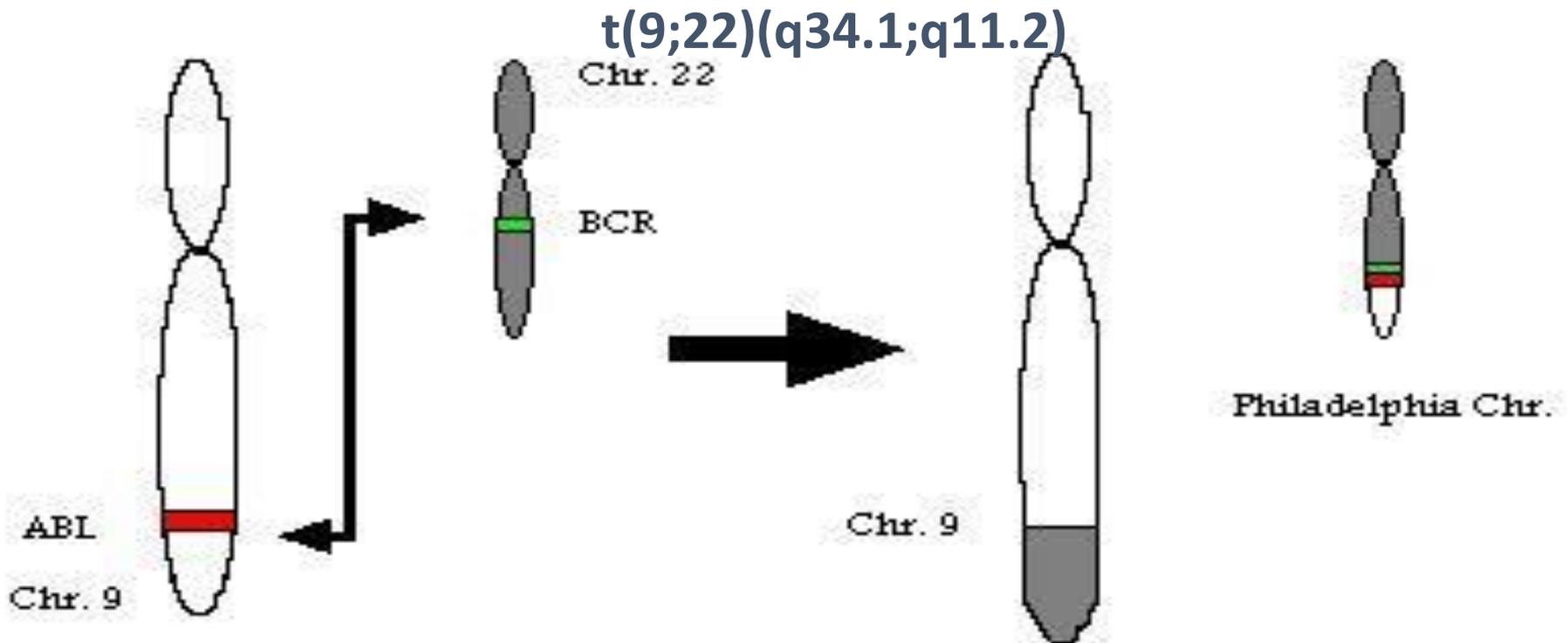
# Робертсоновская транслокация и эволюция человека



Сравнение хромосомных наборов **человека** (слева) и **шимпанзе** (справа). Видно, что наша хромосома **2** – результат **Робертсоновской транслокации** у нашего общего с шимпанзе предка.

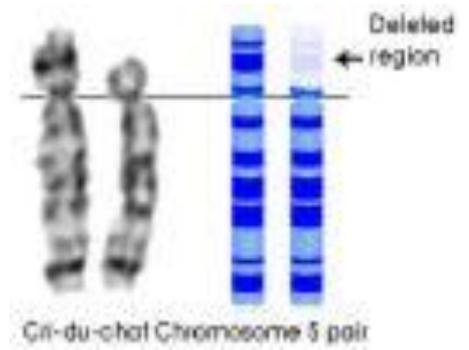
# При лейкозах выявляются множественные хромосомные перестройки.

Самый известный пример: **Филадельфийская хромосома** – транслокация между 22 и 9 хромосомами – пример соматической мутации, ведущей к развитию **хронического миелобластного лейкоза**





Делеция  
короткого  
плеча  
хромосомы 5  
– синдром  
кошачьего  
крика, cri du  
chat



# Синдромы кошачьего крика, Вольфа-Хиршхорна и Вильямса, вызванные делециями



7 days  
A. Deletion 5p--: Cri-du-chat syndrome



9 months



3 years



6 years

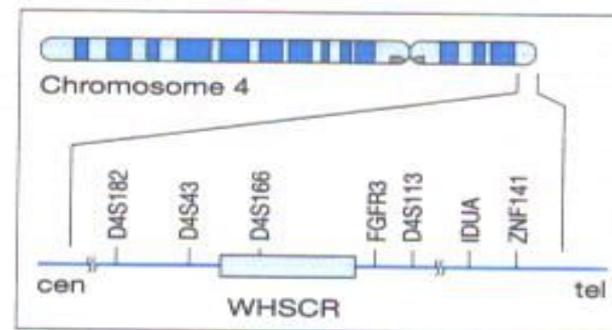
-- Синдром кошачьего крика



1. Age: 1 1/4 years  
B. Deletion 4p--: Wolf-Hirschhorn syndrome



2. Age: 4 years



3. Scheme of physical map of 4p16

-- Синдром Вольфа-Хиршхорна



Синдром Вильямса

# Геномные мутации

# Геномные мутации – изменения количества хромосом

- Полиплоидии (эуплоидии)  $k \cdot n$ , где  $n$  – целое число более 2

( $k = 1$  – гаплоидия  $n$ )

( $k = 2$  – норма  $2n$ )

$k = 3$  – триплоидия  $3n$

$k = 4$  – тетраплоидия  $4n$

и так далее

- Анеуплоидии (гетероплоидии)  $2n \pm k$ , где  $k$  не равно  $n$ .

$2n + 1$  - трисомия

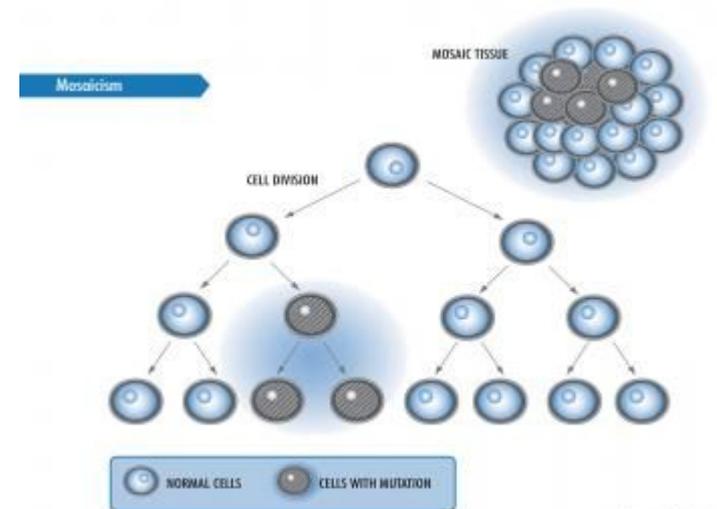
$2n + 2$  - тетрасомия

$2n - 1$  - моносомия

$2n - 2$  - нулисомия и так далее

# Причины геномных мутаций – нарушения расхождения хромосом.

- При нерасхождении в мейозе (**генеративная мутация**) все клетки будут иметь измененное количество хромосом – полная трисомия.
- При нерасхождении в митозе (**соматическая мутация**) только некоторые клетки – «мозаицизм».
- Мозаицизм всегда приводит к более легкой форме синдрома



# Полиплоиди



- у растений приводит к увеличению размеров



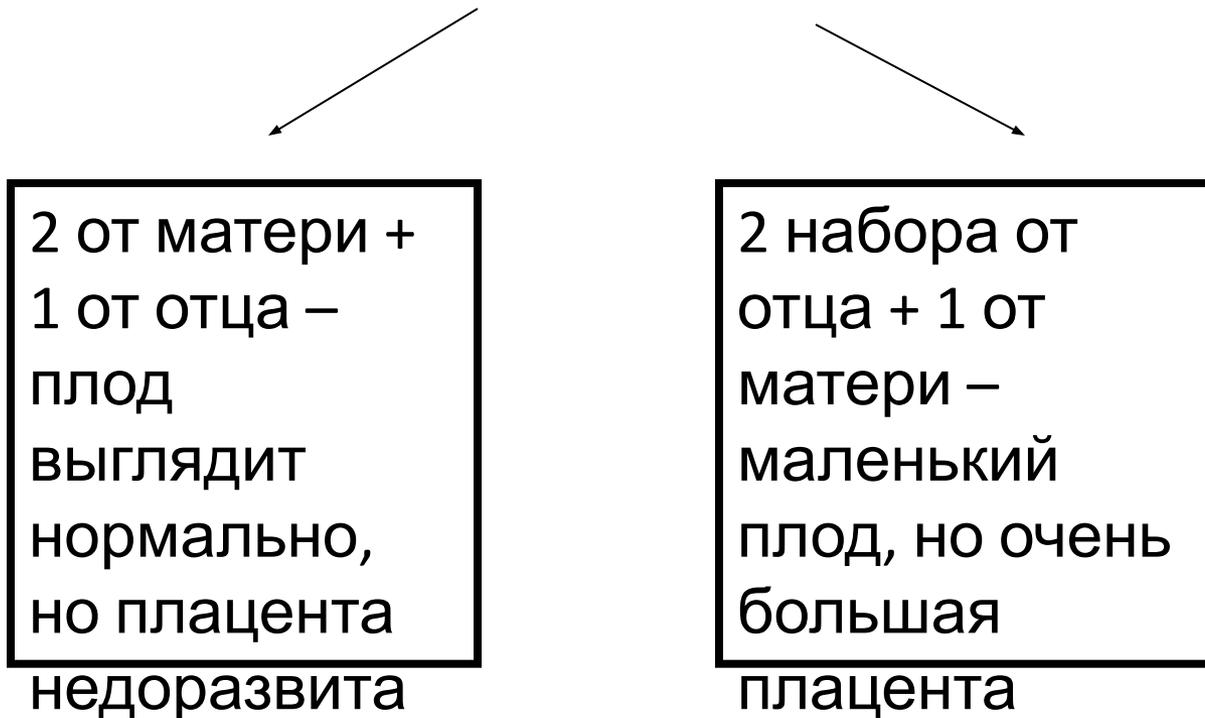
# У животных и человека приводит к гибели плода



Handwritten text in a non-Latin script, possibly Cyrillic, arranged in four lines. The text is illegible due to blurring and low resolution.



При триплоидии ( $3n$ ) характер нарушения зависит от того, чьих хромосомных набора два, а чьих один



Triploidy can result from either two [sperm](#) fertilizing one [egg](#) (60%) or from one sperm fertilizing an egg with [two copies of every chromosome](#)



# **Анеуплоидии – изменение количества отдельных хромосом**

- Чем меньше генов в хромосоме, тем вероятнее, что плод с анеуплоидией доживет до рождения.
- Абсолютное большинство погибает на ранних сроках беременности.

# Примерное количество генов в хромосомах человека

Chromosome	Total number of gene loci
1	869
2	566
3	490
4	348
5	435
6	564
7	419
8	324
9	326
10	307
11	579
12	476
13	158
14	277
15	263
16	344
17	530
18	137
19	599
20	215
21	119
22	228
X	537
Y	46

**Найдите  
хромосомы,  
в которых  
меньше  
всего генов**

Это старые данные, но  
смысл не изменился

# Анеуплоидии возникают при нарушениях расхождения отдельных хромосом

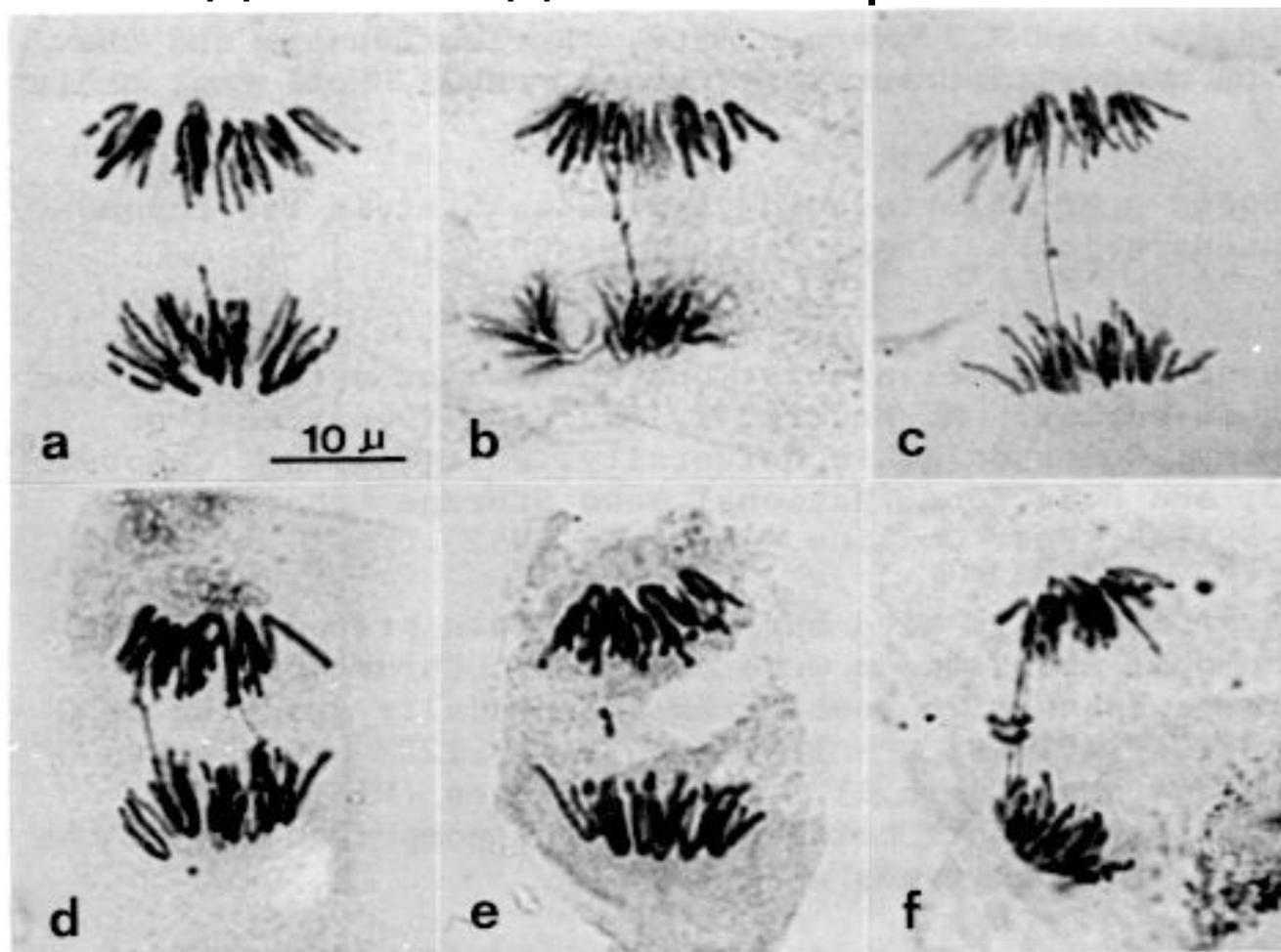
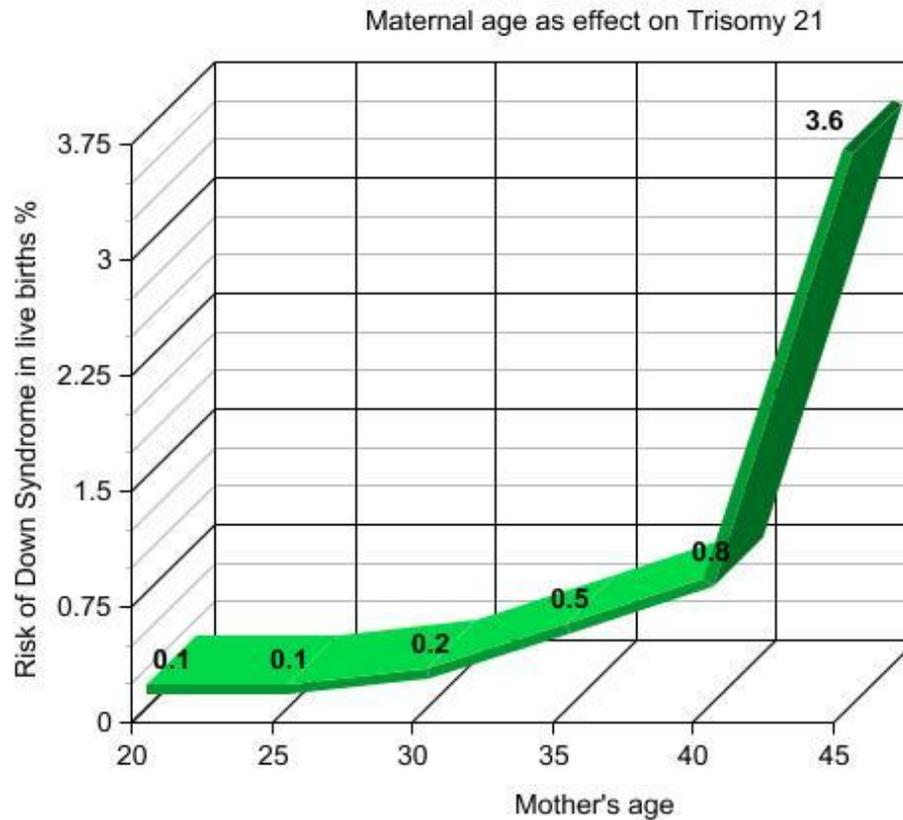


Figure 1. Chromosomal aberrations induced by artificial seed aging; a) normal; b, c) single bridge; d) double bridge; e) single fragment; f) double bridge and double fragment.

# Есть связь между частотой анеуплоидии у ребенка и возрастом матери



American Family Physician: Aug 15, 2000

# Примеры совместимых с жизнью анеуплоидий у человека:

синдром Дауна (1:700)

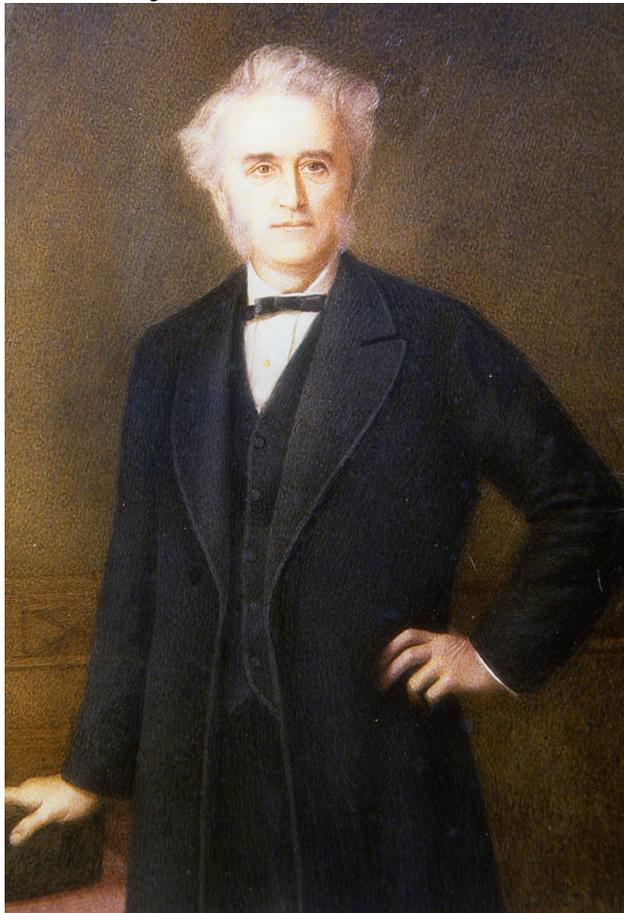
синдром Патау (1:5000-8000)

синдром Эдвардса (1:3000-6000)

большинство анеуплоидий приводят к гибели плода и спонтанным выкидышам на ранних сроках беременности)

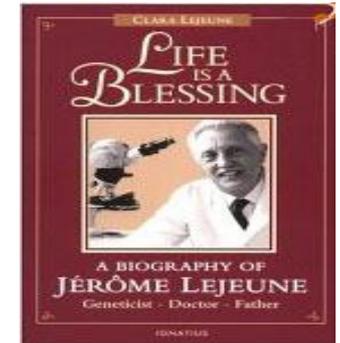
## Джон Лэнгдон Хэйдон Даун

(англ. *John Langdon Haydon Down*;  
18 ноября 1828, Торпойнт,  
Корнуолл, Англия — 7 октября  
1896, Лондон) — учёный,  
впервые описавший синдром  
Дауна и назвавший его



## Жером Лежен

фр. *Jérôme Jean Louis Marie Lejeune*

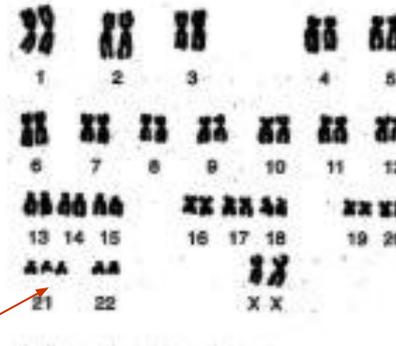
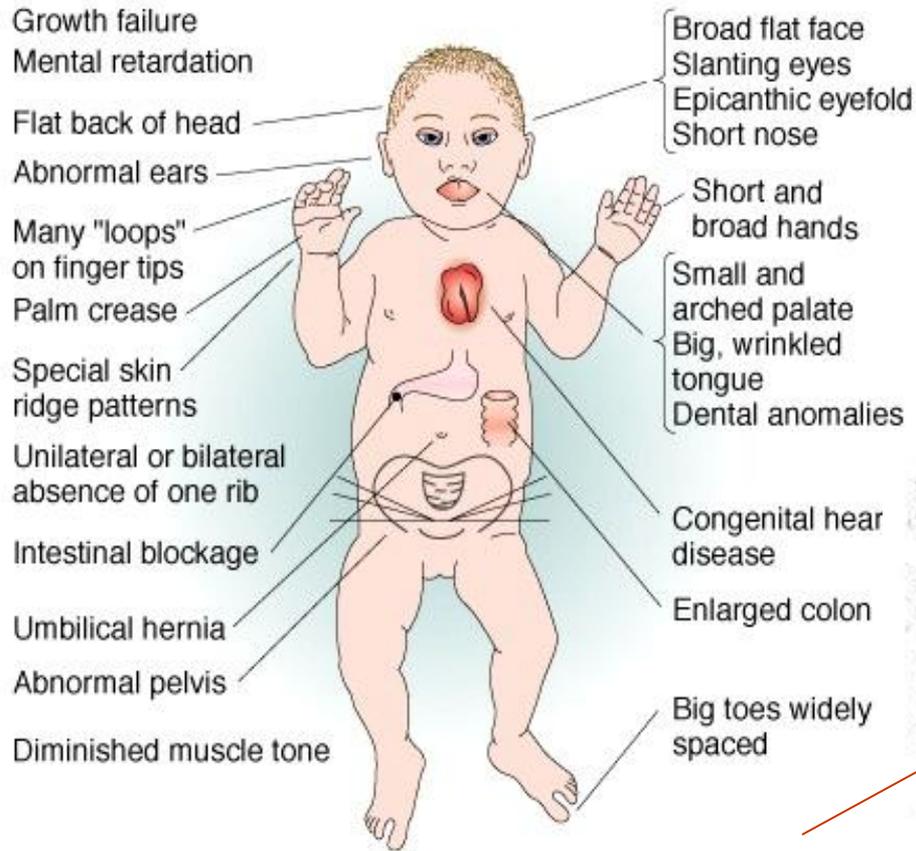


Выяснил хромосомную природу  
синдрома Дауна в 1959 году, также  
впервые описал синдром кошачьего  
крика — иногда его называют  
«синдромом Лежена».

французский детский врач, генетик

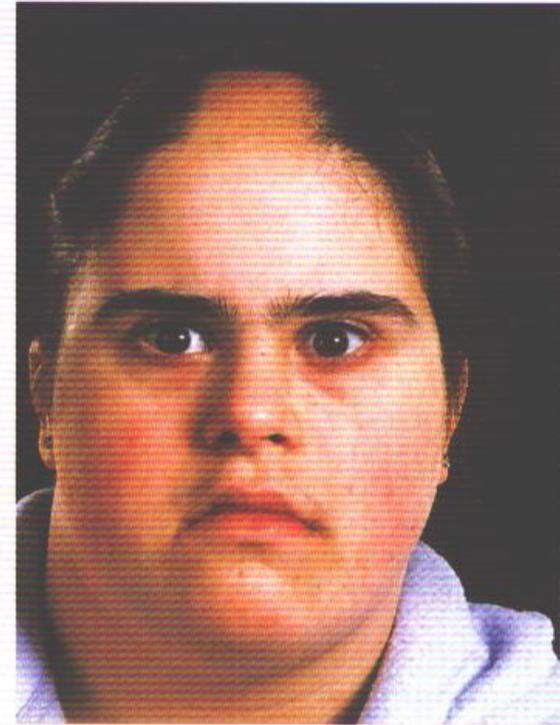
<b>Дата рождения:</b>	26 июня 1926
<b>Место рождения:</b>	пригород Парижа под названием Монтруж
<b>Дата смерти:</b>	3 апреля 1994
<b>Место смерти:</b>	Париж

# Синдром Дауна-трисомия 21



(a)

# Синдром Дауна



**Fig. 3.1** Facial view of a young adult with Down syndrome.



**Fig. 3.2** View of the feet in an adult with Down syndrome showing brachydactyly.

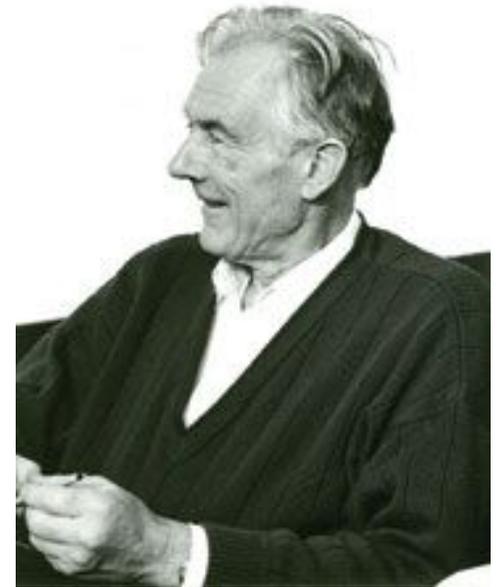
Трисомию 13 описывали еще в 17 веке, но хромосомная природа синдрома была установлена Клаусом Патау в 1960 году.

Более 80% детей с синдромом Патау умирают на протяжении первого года жизни. Мозаичная форма дает лучший прогноз.

**Klaus Patau (1908–1975)**



John Hilton Edwards (1928  
–2007) описал  
трисомию 18 в 1960  
году



Половина детей с синдромом Эдвардса умирают на первой неделе жизни. В среднем, дети живут 15 дней при полной трисомии 18.

# Синдром Патау, трисомия 13

## Trisomy 13 (Patau syndrome)

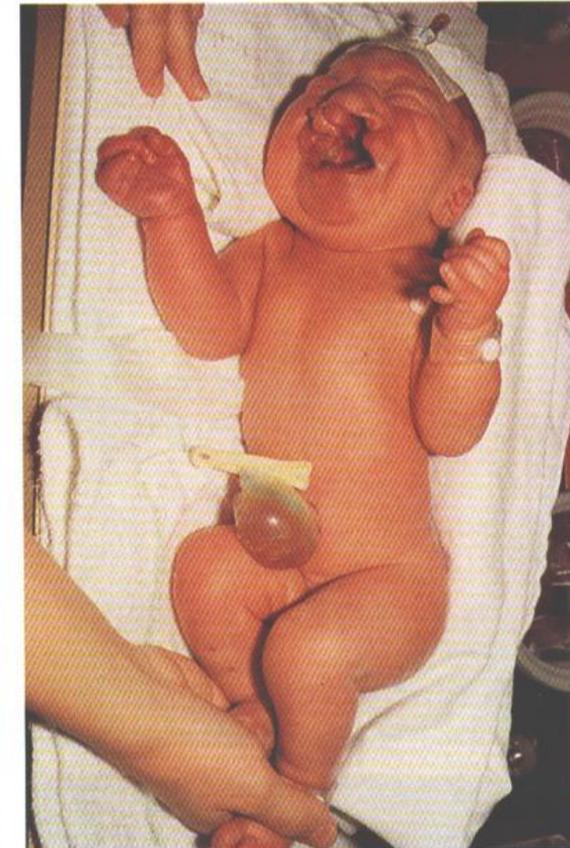
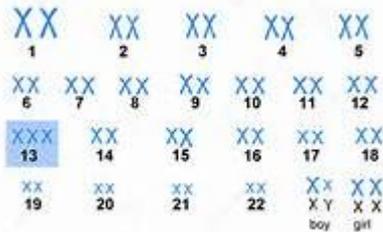
Genetic mechanism is nondisjunction during oogenesis

Features:

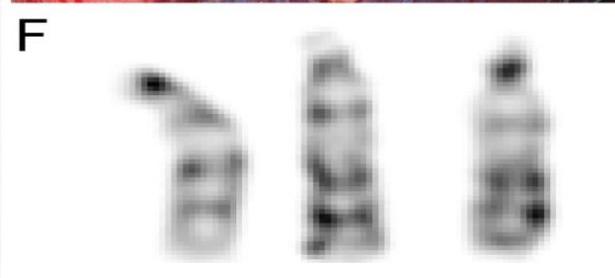
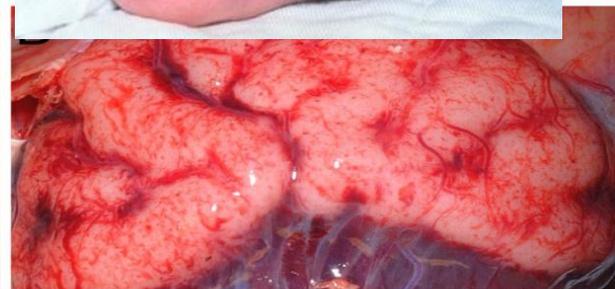
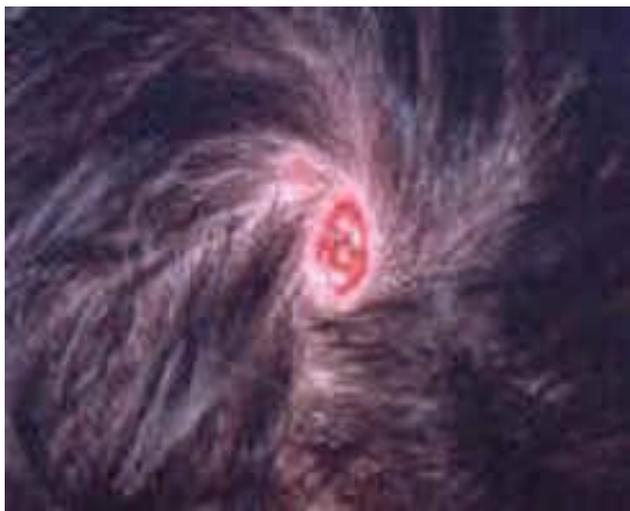
- Polydactyly
- Cleft lip and palate
- Microphthalmia
- Microcephaly
- Intellectual disability
- Cardiac anomalies



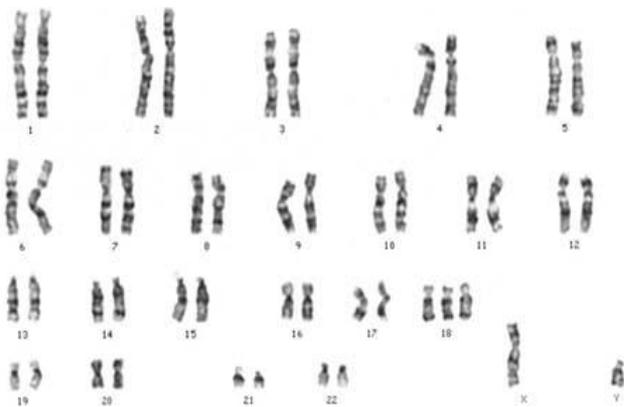
Patau syndrome karyotype



# Трисомия 13 – синдром Патау

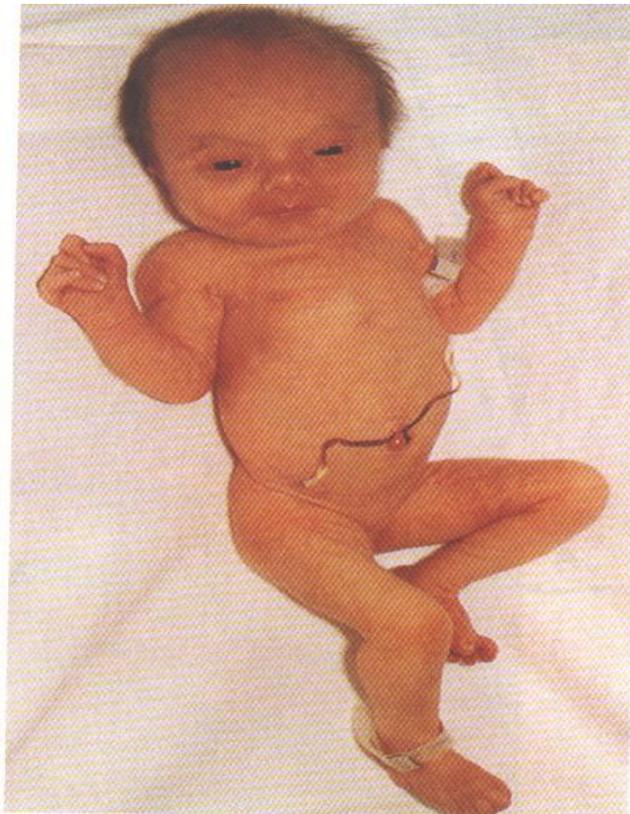
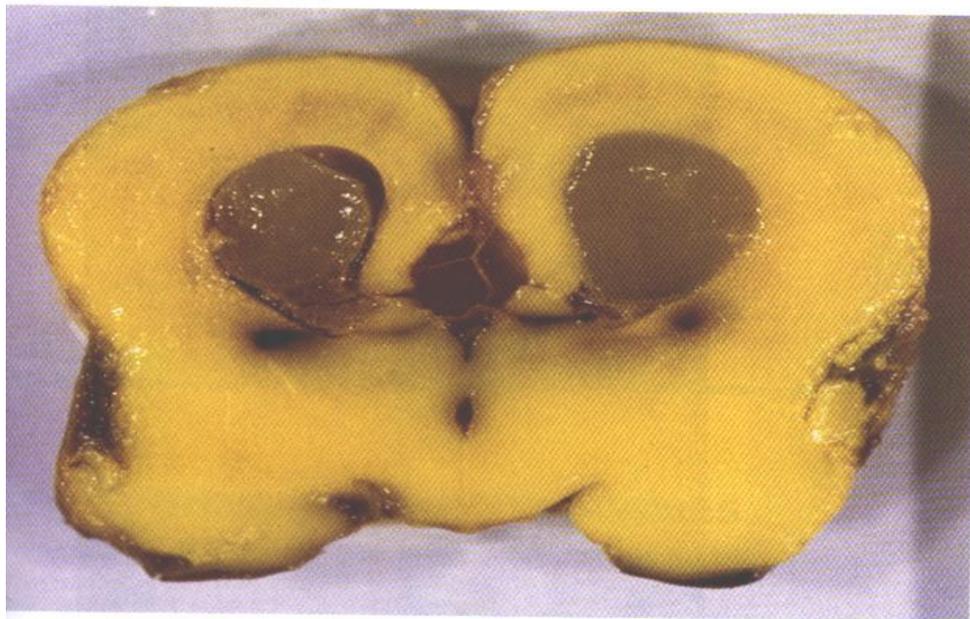


# Трисомия 18 – синдром Эдвардса



# Синдром Эдвардса, трисомия 18

Кисты в мозге



Стопа-качалка

Анеуплоидии по половым  
хромосомам **не приводят** к  
тяжелым нарушениям  
развития **благодаря**  
**способности X хромосомы**  
**образовывать тельце Барра!**

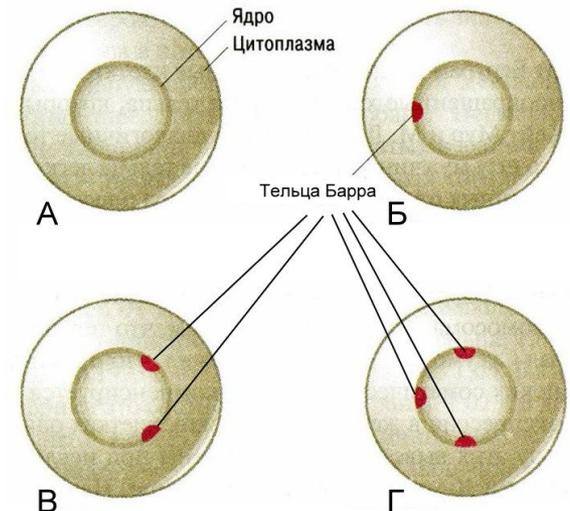
Зависимость количества телец  
Барра от числа X-хромосом:

А. ХУ или ХО

Б. ХХ или ХХУ

В. ХХХ или ХХХУ

Г. ХХХХ или ХХХХУ



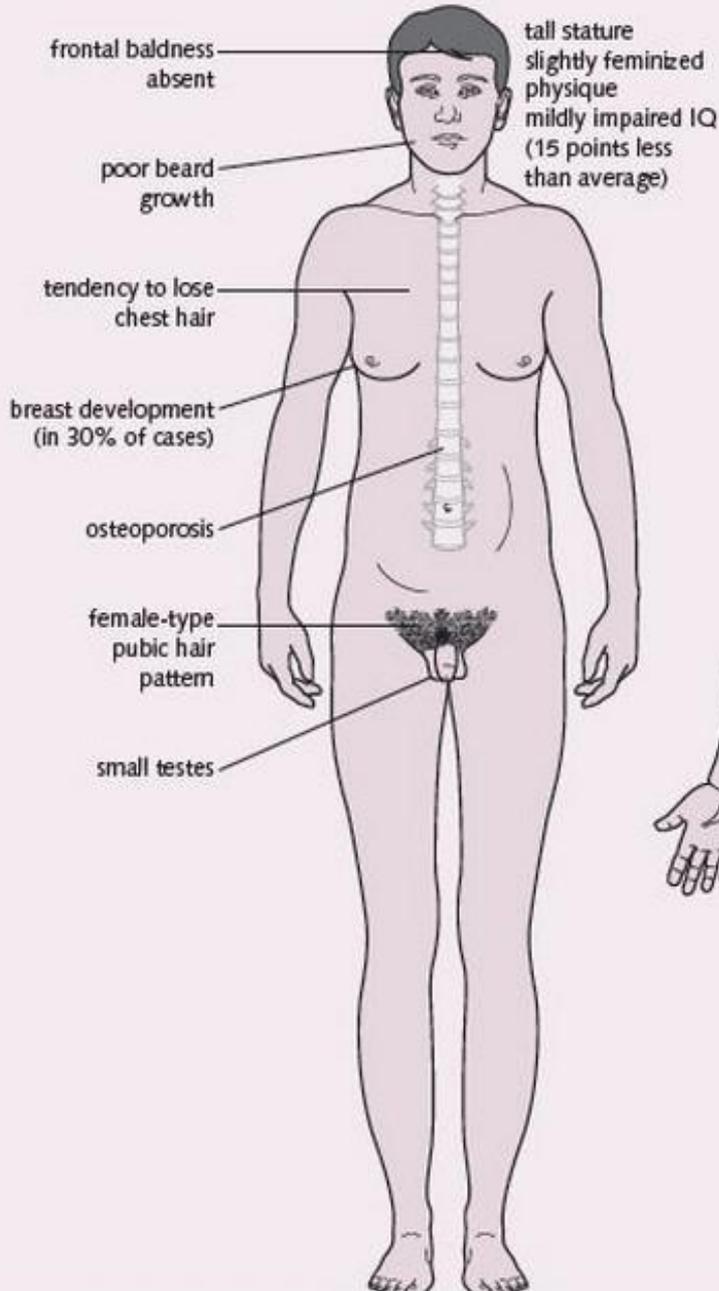
# Женщины ХХХ (трипло-Х) или мужчины ХУУ нормальны.

Синдром трипло-Х встречается с частотой 1:1000 девочек. Их отличает более высокий рост, они здоровы и фертильны.

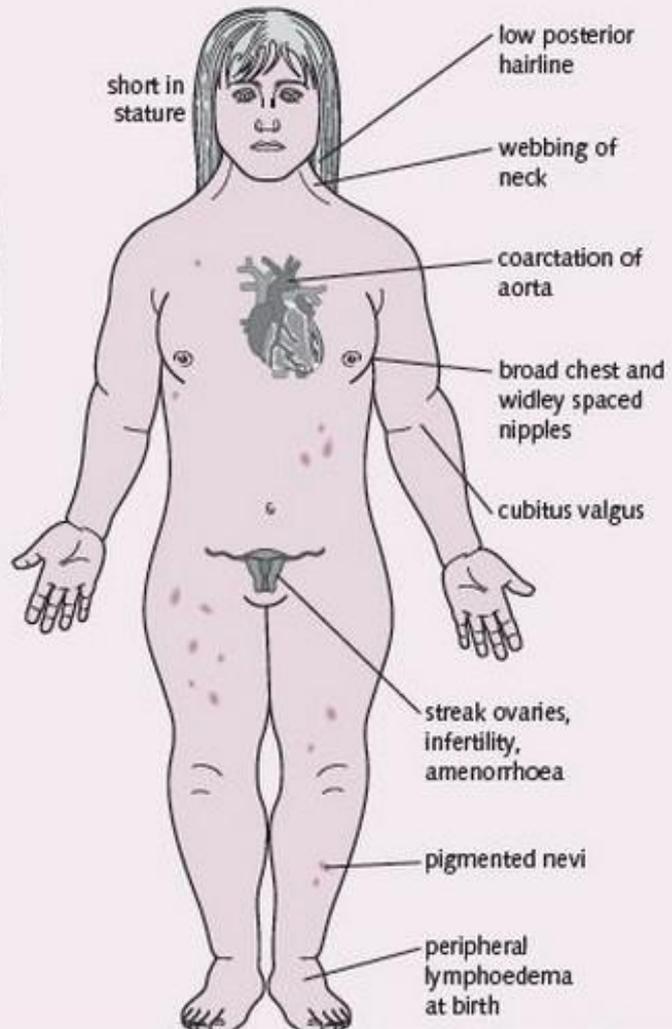
ХУУ («супер-мужчина») также встречается с частотой 1 на 1000 мальчиков. Мнение, что для мужчин 47,ХУУ характерна агрессивность НЕ ПОДТВЕРЖДАЕТСЯ.



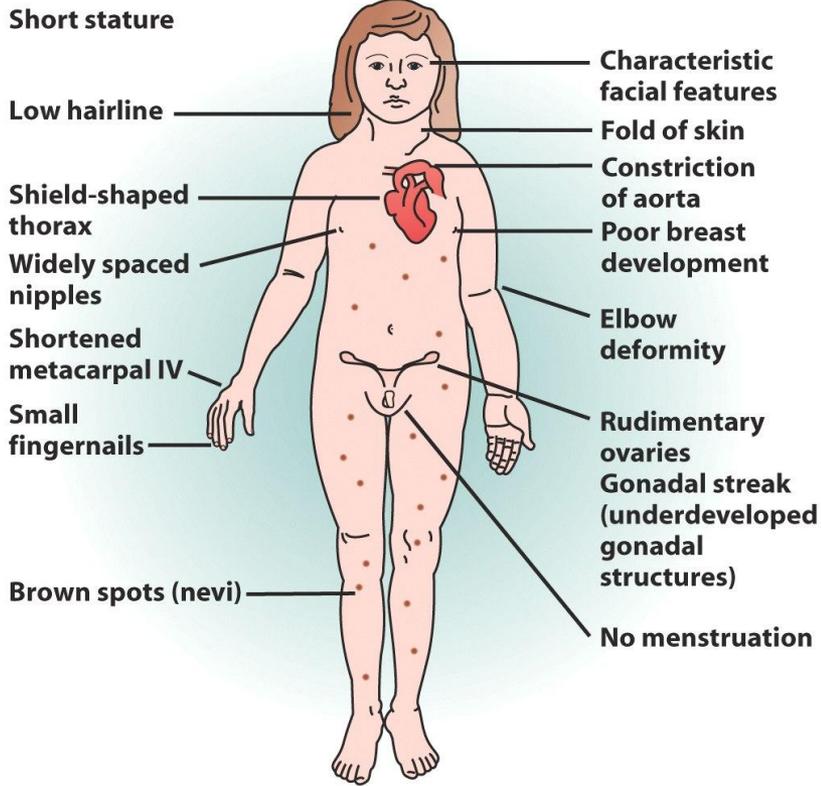
**A** Klinefelter syndrome



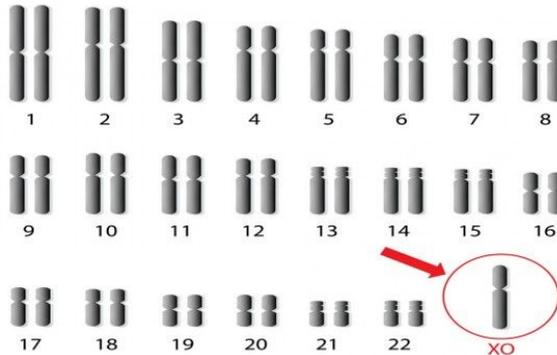
**B** Turner's syndrome



# Синдром Шерешевского-Тернера, 45,X (1:1000-2000 у девочек)



Turner's Syndrome



<http://dermis.net>

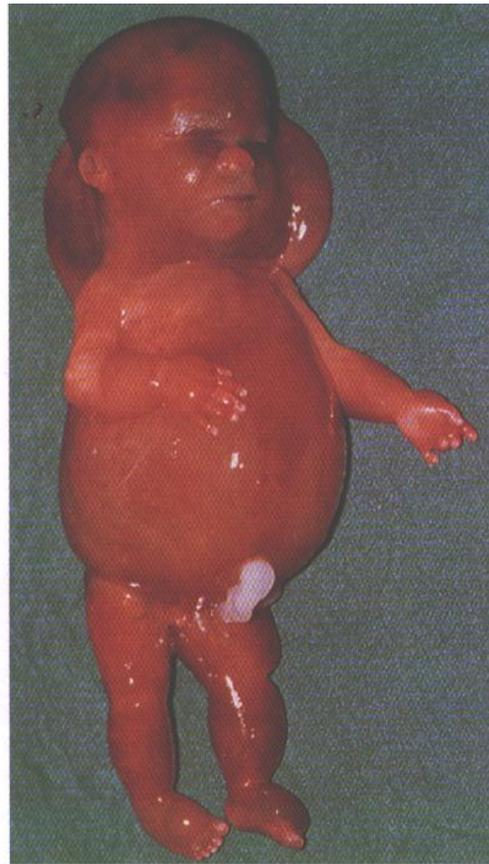
# Синдром Шерешевского-Тернера, 45,X

**Николай Адольфович Шерешевский** (9 ноября 1885, Москва — 1961, там же) — советский эндокринолог и терапевт, учёный-медик, именем которого назван синдром Шерешевского-Тернера. Доктор медицинских наук, профессор (1933). Заслуженный деятель науки РСФСР (1936). Один из основателей советской школы эндокринологии. Впервые эта болезнь как наследственная была описана в 1925 г. Н. А. Шерешевским ...



**Henry H. Turner** (August 28, 1892 – August 4, 1970) was an American endocrinologist, noted for his published description of Turner Syndrome in 1938.

# Плод с синдромом Шерешевского-Тёрнера

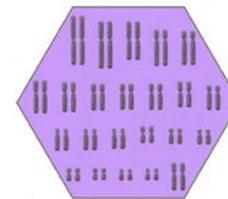


Кариотип при синдроме Тернера:

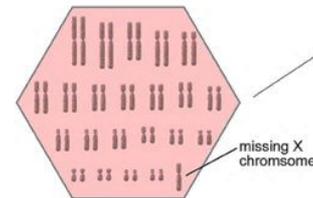
**50%** - полная моносомия 45, X

**30-40%** - мозаицизм; чаще 45,X/46,XX, реже 45,X/46,XY

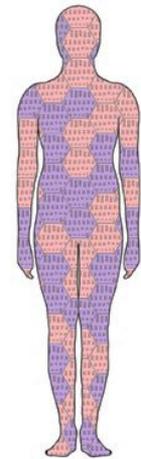
**10-20%** - изохромосомы, кольцевые хромосомы,



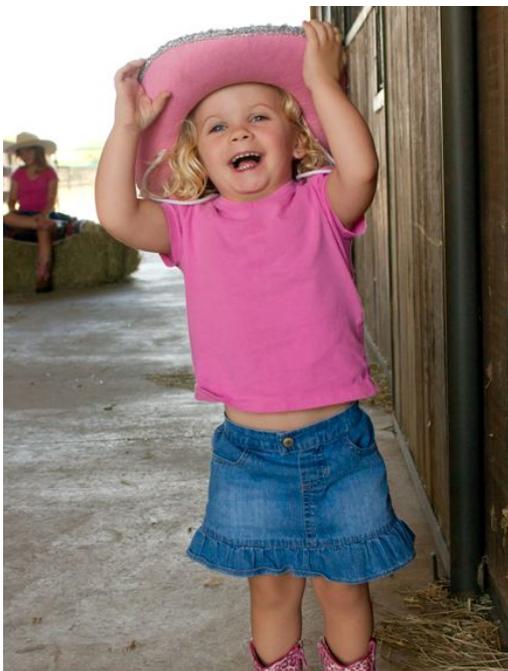
Normal cell with 46 chromosomes



Cell missing a chromosome



Chromosomal Mosaicism



*Juliana*  
*Turner's Syndrome*  
*and CHD Awareness*

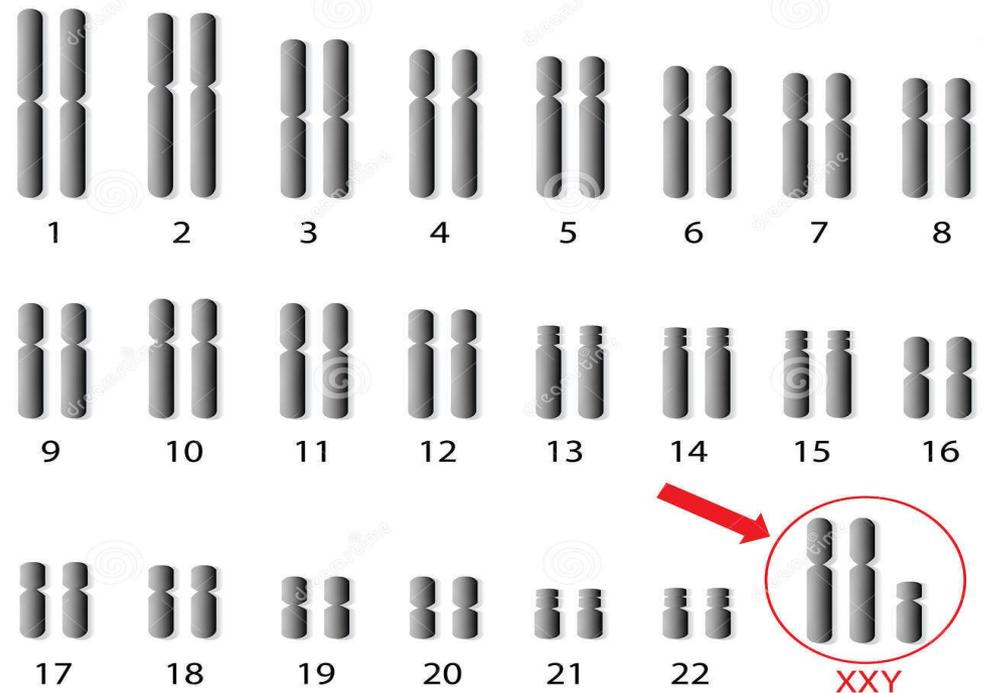
# Синдром Клайнфелтера (более одной X при наличии Y) 1:500-1000 у мальчиков)



Женский тип оволосения и гинекомастия



Klinefelter Syndrome



Download from  
Dreamstime.com

ID 28951617  
Nasrat M. I. | Dreamstime.com

А также XXXY, XXXXY, XXYY, XXXYY т.  
д.

Признаки: высокий рост, женский тип оволосения, бесплодие, гинекомастия

Harry Klinefelter  
(1912-90)

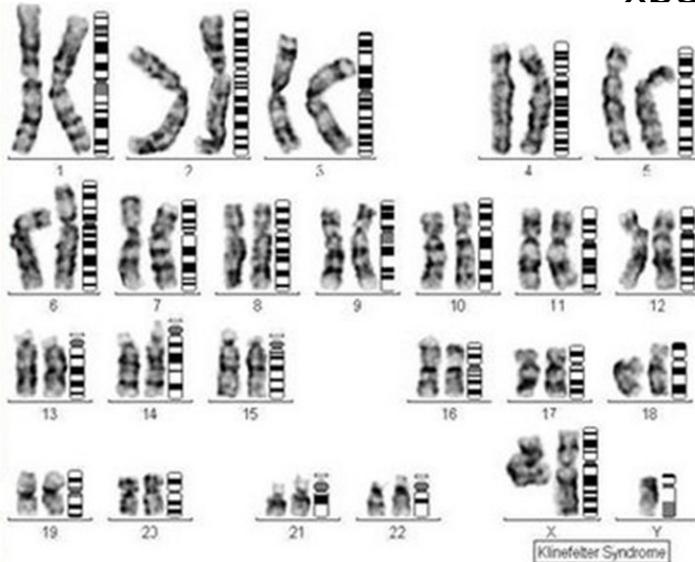


Синдром Клайнфелтера был описан в 1942 году эндокринологом Г. Клайнфелтером. Через 14 лет две группы исследователей выявили хромосомную природу синдрома.

Хромосомная конституция может быть различной:

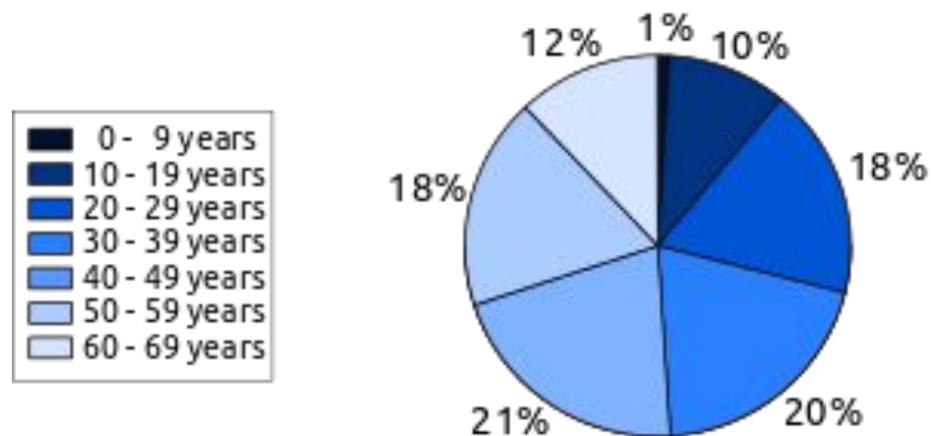
Мозаицизм – примерно 15% случаев;  
Степень отставания в умственном и физическом развитии коррелирует с количеством дополнительных X-хромосом.

При синдроме Клайнфелтера может наблюдаться гинекомастия и повышен риск рака груди





## Klinefelter syndrome - postnatal diagnosis -



Диагноз чаще ставится  
взрослым, чем детям.

Мужчина с мозаичной формой синдрома Клайнфелтера 46,XY/47,XXY,  
диагноз был поставлен в 19 лет.

# Как записывается хромосомный диагноз:

сперва общее количество хромосом,  
затем половые хромосомы,  
затем нарушения.

Норма:

46,XX или 46, XY

# Примеры записи хромосомного диагноза

**46,XX обычная женщина 46,XY обычный мужчина**

**46,XX,del(14)(q23)**

**Женщина с 46 хромосомами и делецией участка 23 на длинном плече хромосомы 14**

**46,XY,dup(14)(q22q25)**

**Мужчина с 46 хромосомами и дупликацией участка 22 – 25 на длинном плече 14 хромосомы**

**46,XX,r(7)(p22q36)**

**Женщина с 46 хромосомами и кольцевой хромосомой номер 7.**

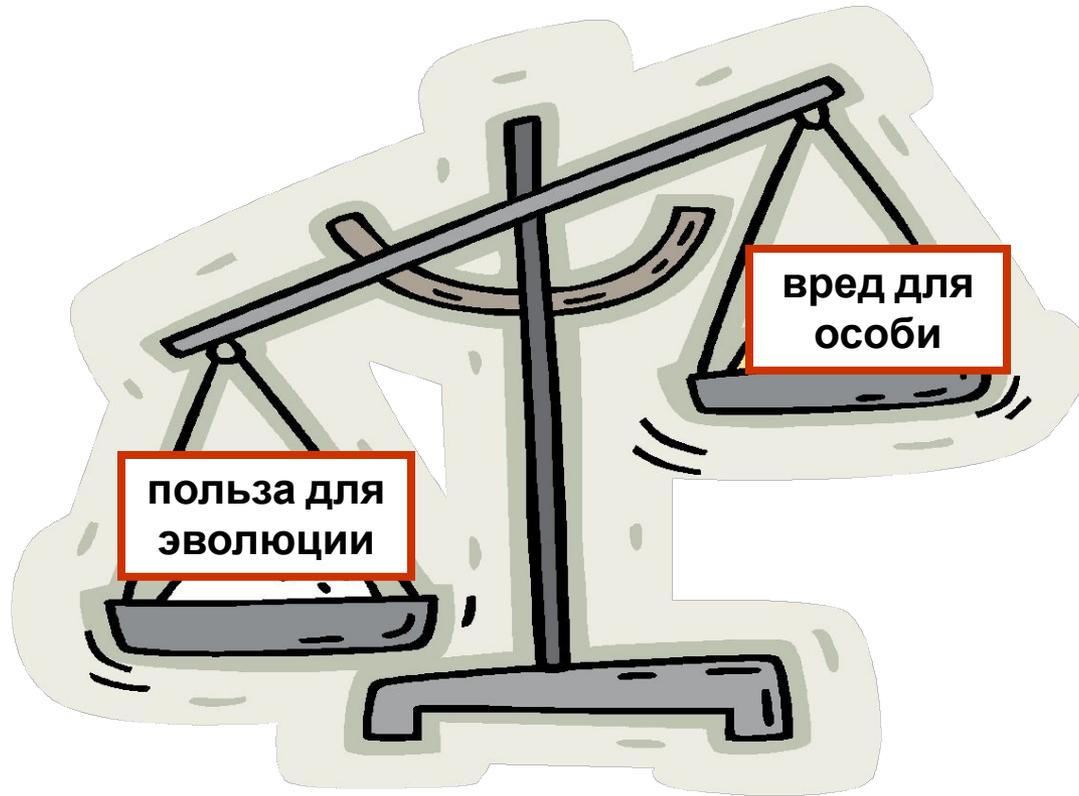
**47,XY,+21**

**Мужчина с 47 хромосомами и лишней хромосомой 21 (синдром Дауна)**

**45,X/46,XX/47,XXX**

**Женщина с мозаичным кариотипом**

# Помните: значение мутаций огромно!!!



**Для биологии:** возникают новые аллели генов, новые хромосомы и кариотипы, что дает материал для естественного отбора и, следовательно, эволюции.

**Для медицины:** наследственные болезни, которых описано несколько тысяч.



РНМУ

имени Н.И. ПИРОГОВА



СПАСИБО ЗА ВАШИ МАШИНЫ!