

# Изменчивость, ее формы и проявления.



- **Наследственное многообразие человека - результат длительной эволюции живой материи.**
- *Факторы эволюции в течение долгого времени 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. Так, полноценное питание, удовлетворение потребности в витамине С позволили человеку в процессе эволюции «утратить» ген L-гулонолактонооксидазы, катализирующей синтез витамина. Наличие этого гена у животных - страховка от развития цинги, а человек из-за такой «всеобщей врождённой ошибки метаболизма» подвержен авитаминозу С.



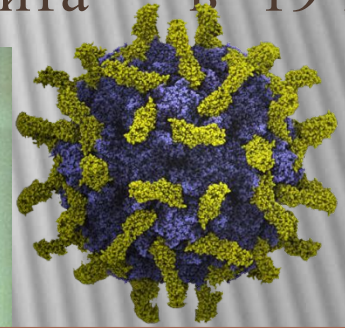
В процессе эволюции человек «приобретал» и **нежелательные признаки**, имеющие прямое отношение к патологии человека

Большинство видов животных невосприимчиво к **дифтерийному токсину и вирусу полиомиелита**, потому что у животных **отсутствуют соответствующие рецепторы** мембран клеток

У человека эти рецепторы есть. Ген рецепторов для дифтерийного токсина локализован в 5-й, для вируса полиомиелита - в 19-й хромосоме



**Corynebacterium diphtheriae**



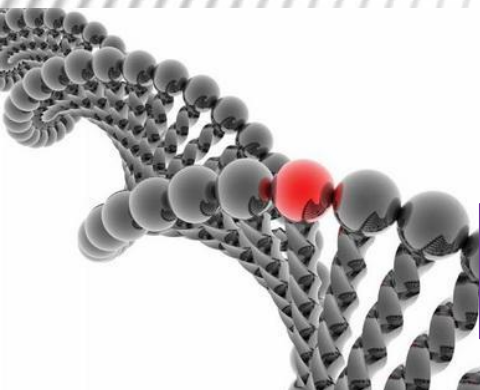
**Вирус полиомиелита**



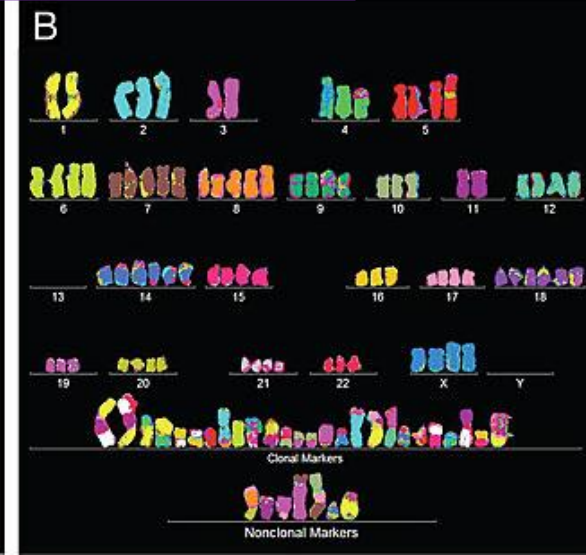
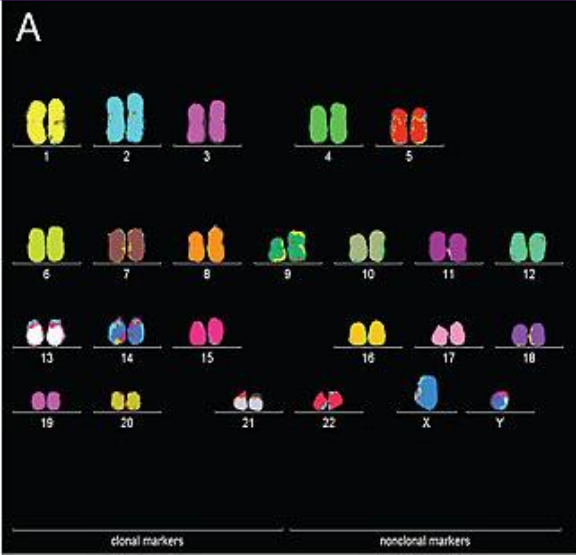
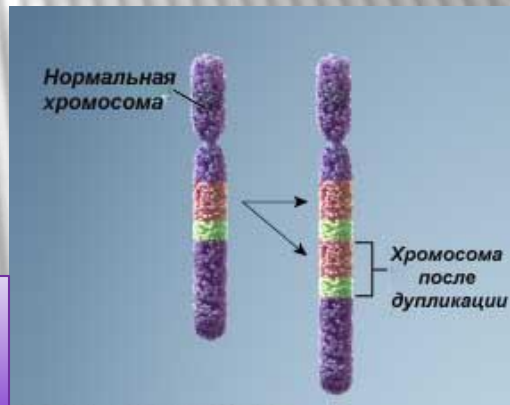


# Актуальность темы.

Установлено, что 50% всех зачатий человека заканчивается спонтанными абортами и что 50% этих абортированных эмбрионов содержат хромосомные аномалии. Среди новорожденных у 7% наблюдаются большие врожденные пороки, еще у 8% - генные мутации.

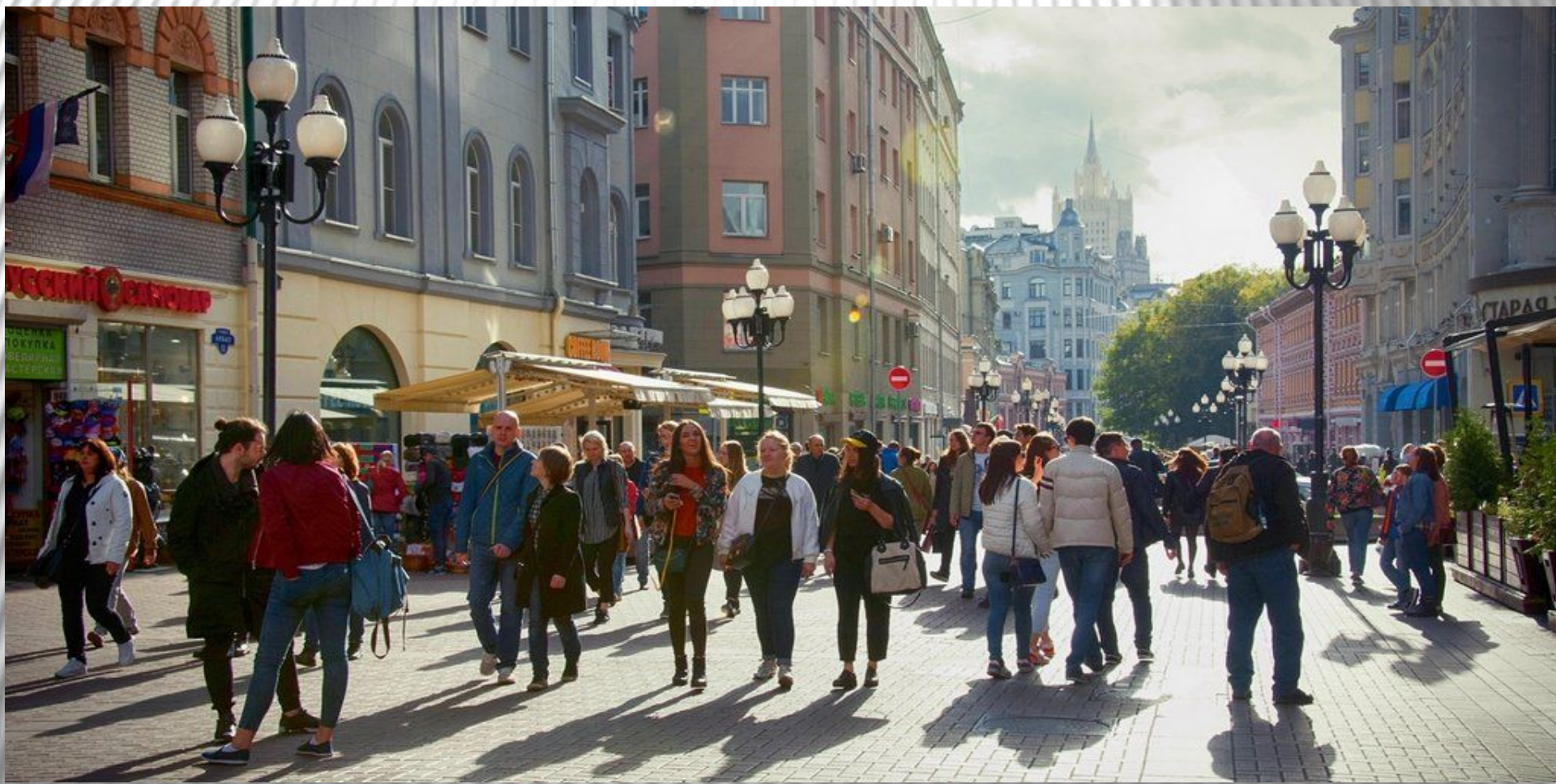


Хромосомный набор нормальной (А) и раковой клетки (В)





- ❖ 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



# 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*



# Изменчивость

Генотипическая

Фенотипическая

Мутационная

Комбинативная

Модификационная

В результате изменения генов

В результате изменения хромосом

В результате изменения геномов

В результате кроссинговера

В результате случайного расхождения  
негомологичных хромосом

В результате случайного расхождения  
хроматид в анафазу 2

В результате случайной встречи гамет

Экологическая

Географическая

Сезонная

Возрастная



**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 (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





# Признаки модификационной изменчивости

1. Массовый, групповой характер.
2. Адаптивные свойства.
3. Модификации могут исчезать на протяжении жизни особи.
4. Определенные модификационные изменения могут сохраняться всю жизнь, но они не наследуются.



□ *Модификации - это фенотипические изменения, возникающие под влиянием условий среды и не связанные с изменениями генотипа*

□ **Модификации**

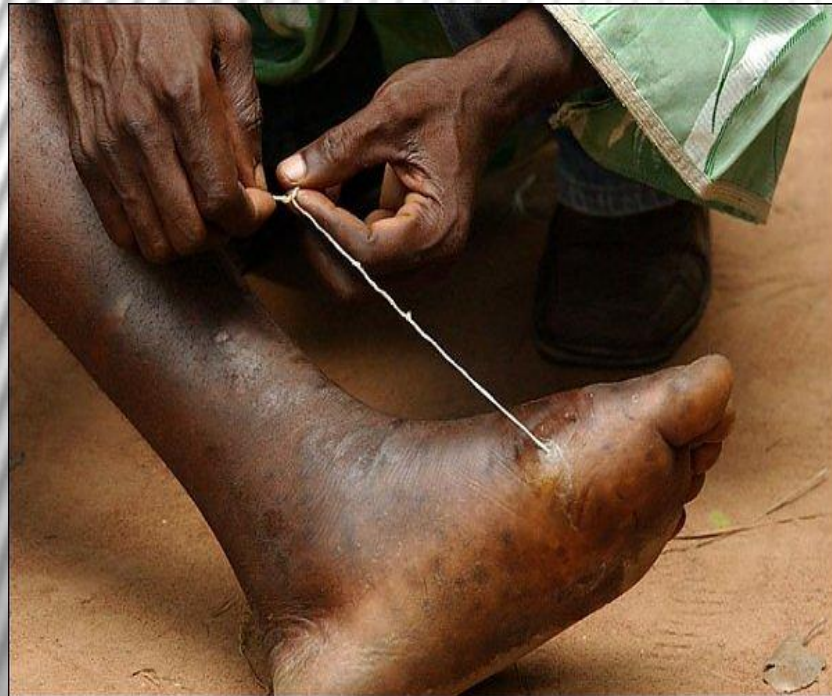
□ **не наследуются и**

□ **сохраняются лишь на протяжении жизни данного**





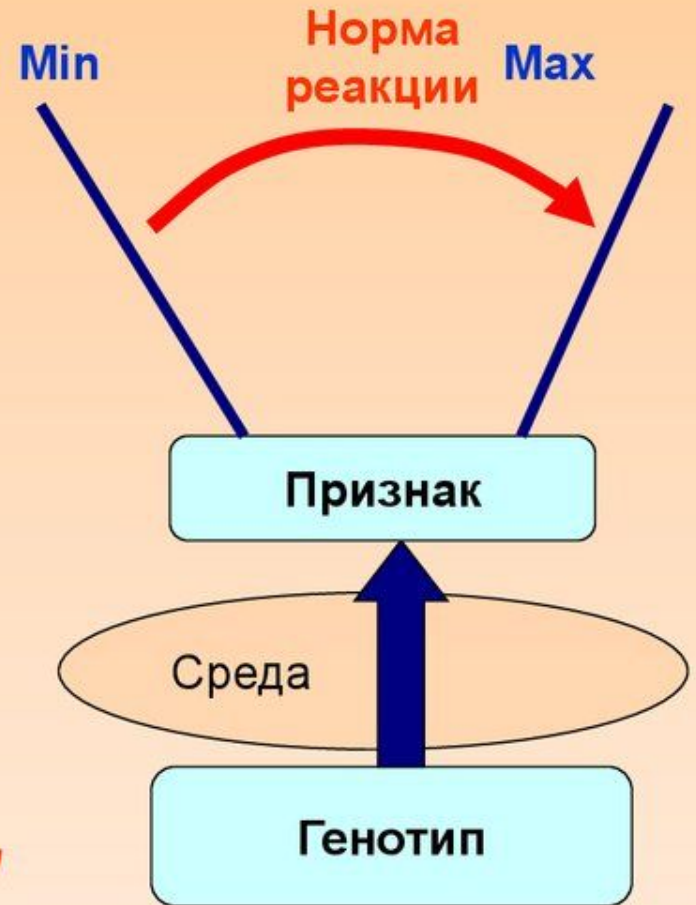
Инфекционные заболевания,  
протозойные заболевания,  
гельминтозы — после  
выздоровления человек  
имеет тот же неизменный  
генотип.



Изменение количества  
эритроцитов у человека при  
пребывании на разных  
высотах над уровнем моря:  
в 1 мм<sup>3</sup> крови у людей,  
живущих в местностях на  
уровне моря, их в два раза  
меньше, чем у людей,  
живущих высоко в горах.

# НОРМА РЕАКЦИИ

- ✗ Степень выраженности 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***





Различные проявления фенотипа организма, которые происходят в пределах данного генотипа, называются нормой реакции.

Норма реакции бывает:

Широкая. Широкую норму реакции имеют количественные признаки (рост, вес, размер стопы, кисти, количество эритроцитов и т.д.)



Узкая. Узкую норму реакции имеют качественные признаки (цвет глаз, группы крови и т.д.)

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

**У человека:**

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





## Какой у Вас фототип кожи, как его определить?

**1-й тип - кельтский тип** – это, как правило, люди с зелеными или голубыми глазами, с рыжими и светлыми волосами. Их отличает нежная, молочно-белая, фоточувствительная кожа, часто с обилием веснушек; очень светлые грудные соски. У представителей данного фототипа практически не образуется пигмент, поэтому солнечный ожог случается моментально, а загар получается никакой. Загар к вам не «липнет», а на солнце вы всегда получаете ожог.

**2-й тип - светлый европейский**  
(нордический или германский) – сюда относятся обладатели голубых, серых, зеленоватых глаз и светло-русых, каштановых волос. У них светлая кожа и светлые грудные соски. Веснушек, как правило, мало или нет совсем. Такие люди чувствительны к ультрафиолетовым лучам и потому загорают плохо, при этом легко получая солнечные ожоги. Солнечный загар проявляется после того, как проходит ожог.



**3-й тип - темный европейский (среднеевропейский или смешанный) –**  
этот тип представляют люди с карими, реже серыми глазами и темно-русыми или каштановыми волосами. У них слегка смуглая кожа без веснушек, грудные соски довольно темные. Кожа обладателей этого типа весьма благосклонно относится в ультрафиолетовым лучам, в связи с чем они хорошо загорают, но при длительном пребывании на солнце рискуют получить ожог.

**4-й тип - средиземноморский или южно-европейский** – к которому относятся люди с темными глазами, с темными волосами. Они обладают смуглой, оливковой кожей без веснушек. Счастливые обладатели данного фототипа загорают легко, быстро и практически без ожогов.

**5-й тип – индонезийский или средне-восточный** – почти не встречается в России. У представителей этого фототипа очень смуглая кожа без веснушек, волосы, глаза и соски темные. Получают очень быстрый и глубокий загар, редко обгорают и практически не имеют противопоказаний к загару.



кельтский тип



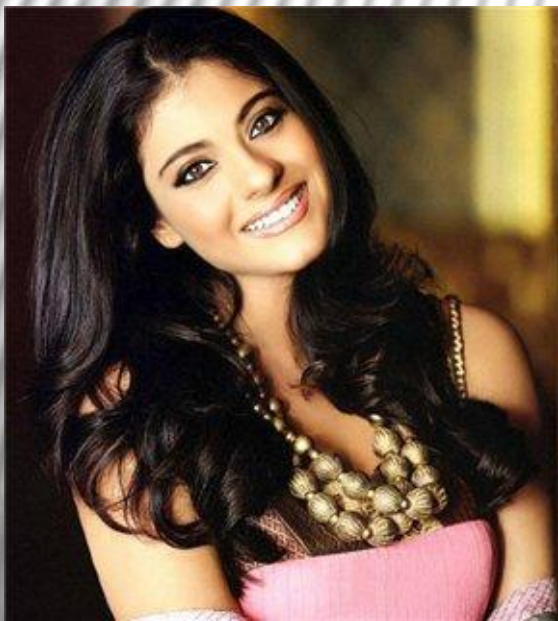
нордический или германский



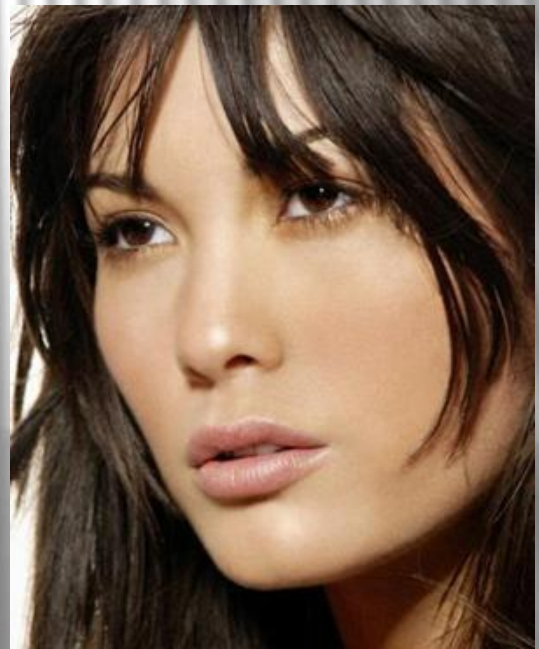
среднеевропейский или смешанный



средиземноморский или южно-европейский

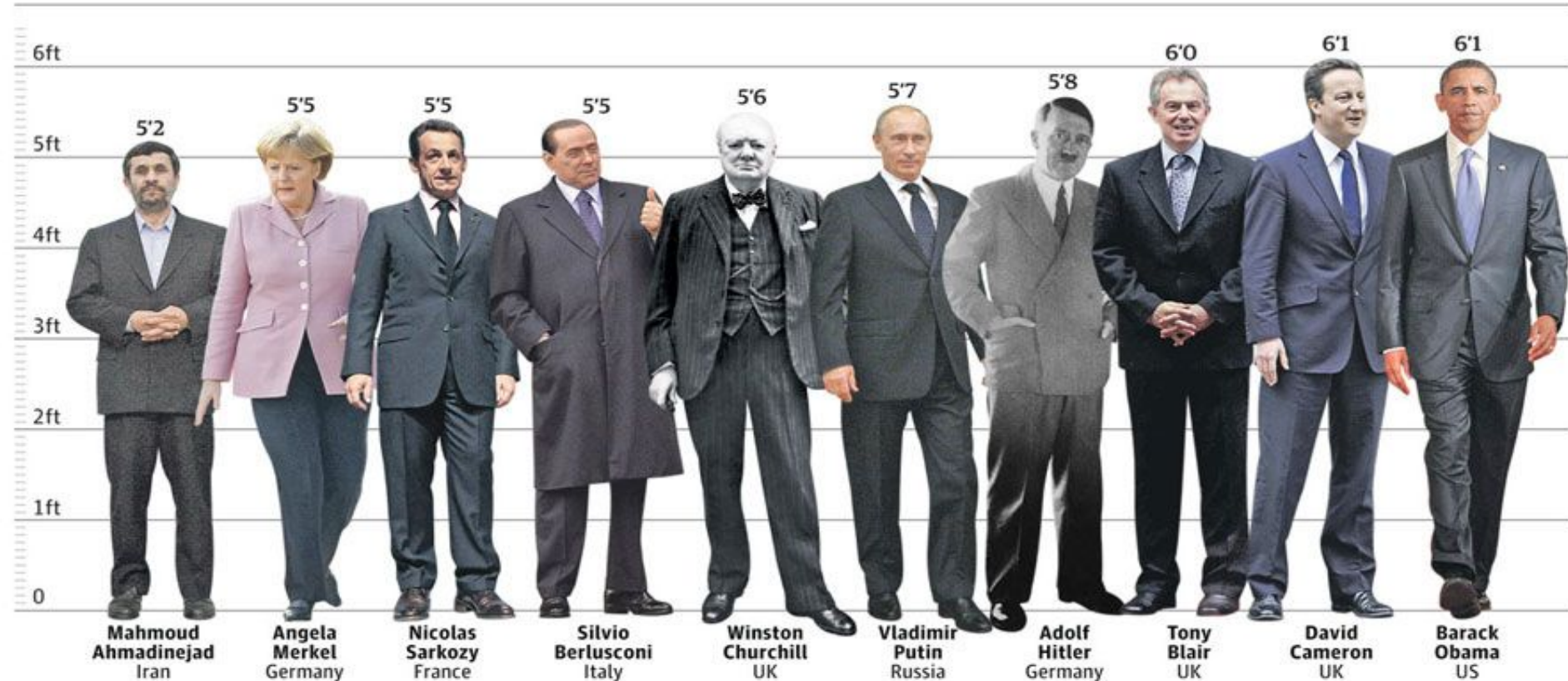


индонезийский или средне-восточный



- Для разных признаков и свойств организма границы, определяемые нормой реакции, неодинаковы
- Типичность клинической картины заболевания может быть объяснена подобием нормы реакции у людей, имеющих разные генотипы. Разные формы течения заболевания связаны с проявлением индивидуальности генотипов.

### Leaders heights





**Экспрессивность** – степень выраженности фенотипического проявления признака

**Min** → **Max**

Она зависит от факторов внешней среды и влияния других генов

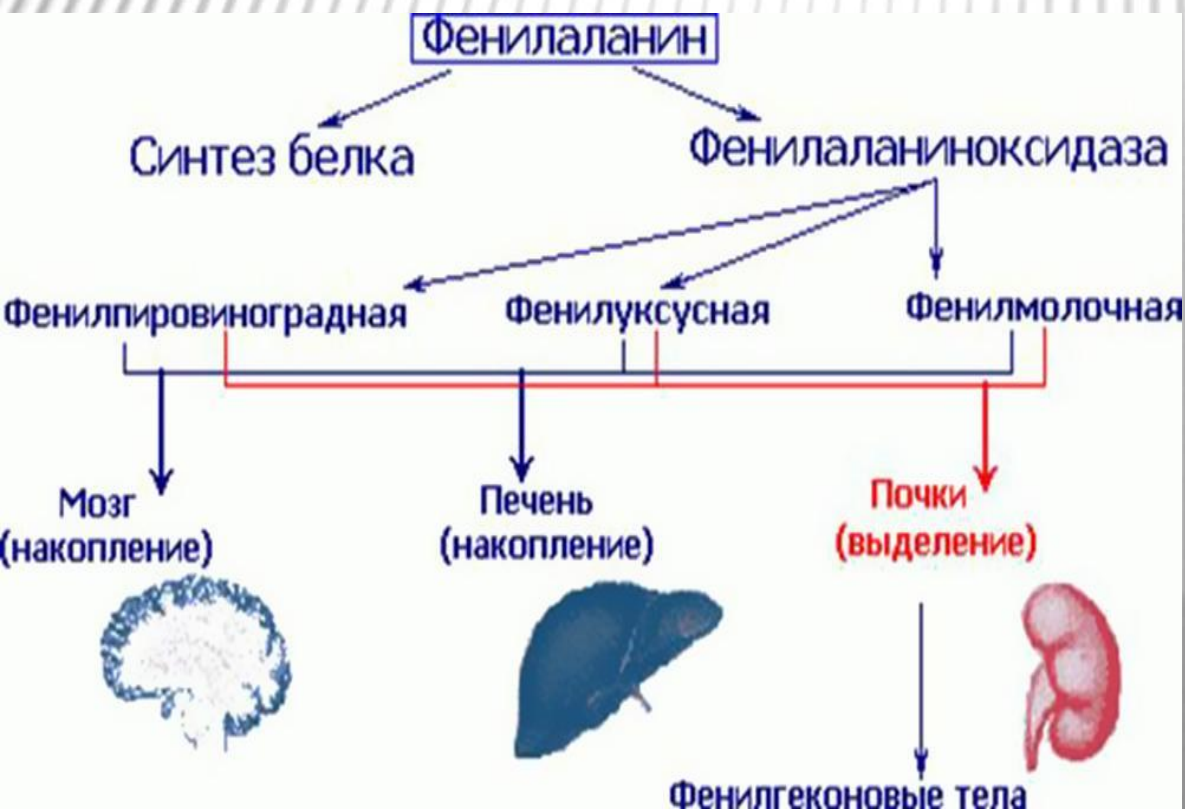
**Экспрессивность связана с изменчивостью признака в пределах нормы реакции.** Экспрессивность может выражаться в изменении морфологических признаков, биохимических, иммунологических, патологических и других показателей.

Пример, 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

Полидактилия может быть на одной, на двух руках или на ногах, количество пальцев может быть 6 и более



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)





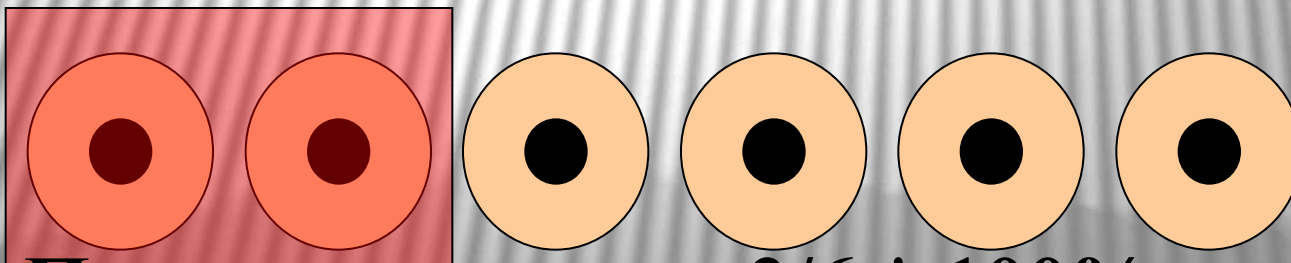
Один и тот же признак может проявляться у некоторых организмов и отсутствовать у других, имеющих тот же ген

*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 100% пенетрантность, наследственные болезни: эпилепсия — 67 %, сахарный диабет 65%, врожденный вывих бедра — 20 %.



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

**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 зависимости 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.**



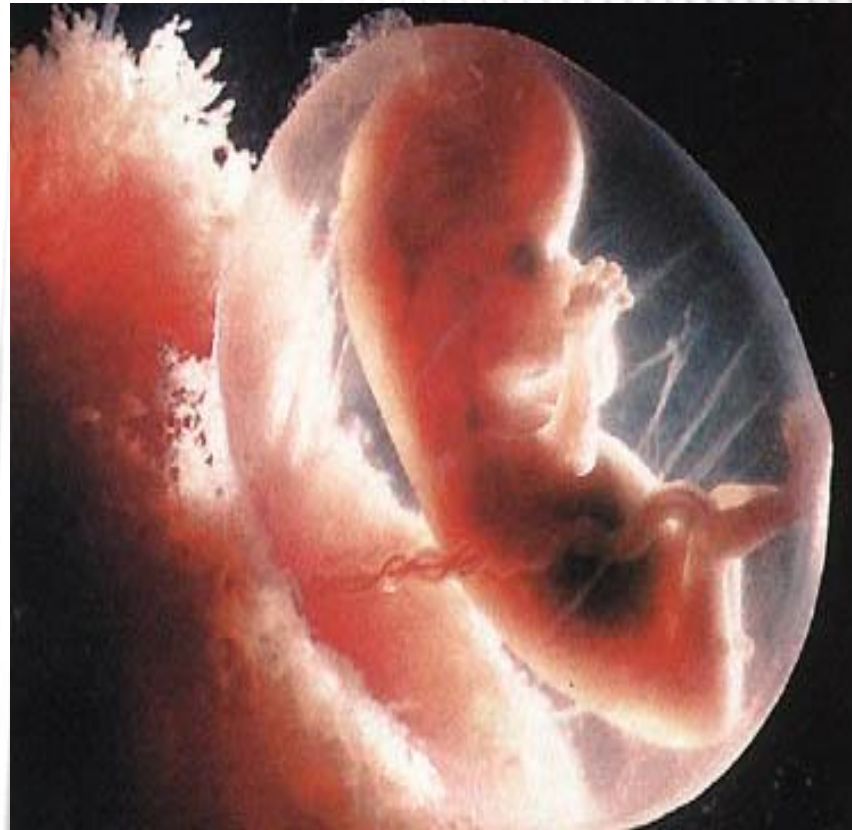
Факторы, приводящие к развитию врожденных пороков у детей, не связанных с нарушением наследственного материал, называются **тератогенными**





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)

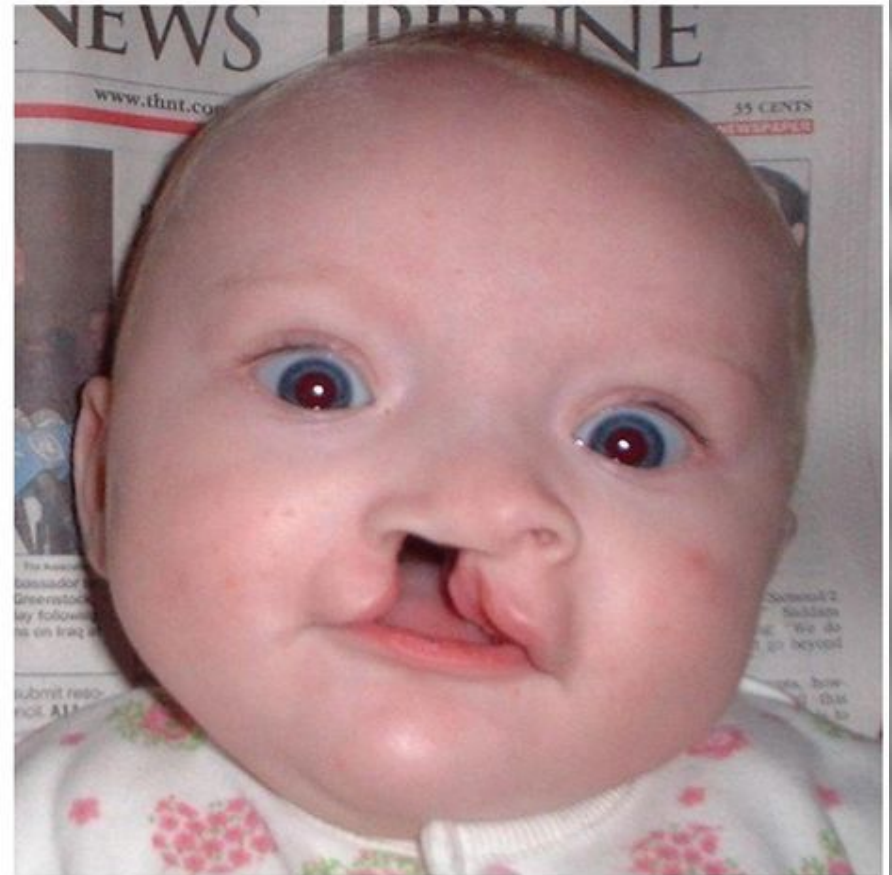


**Постимплантационный  
эмбрион**

К модификационной изменчивости относятся также **фенокопии**  
**Фенокопии** – ненаследственные изменения признаков организма под влиянием среды, копирующие мутации, отсутствующие в генотипе данного человека

## Фенокопии

- Заячья губа и волчья пасть у человека может сформироваться:
  1. В результате мутации
  2. По заболеванию матери токсоплазмозом





# ▣ TORCH-инфекции

Toxoplasmosis Rubella (краснуха)

Cytomegalovirus Herpes

Название **TORCH-инфекции** образовано начальными буквами в латинских наименованиях возбудителей заболеваний, потенциально опасных для нормального развития плода во время беременности.

- Наличие фенокопий значительно осложняет диагностику
- Поэтому **в критические периоды онтогенеза необходимо строго следовать здоровому образу жизни**



**Волчья пасть**



**Незаращение дужки пятого  
поясничного позвонка**

**Синдактилия**





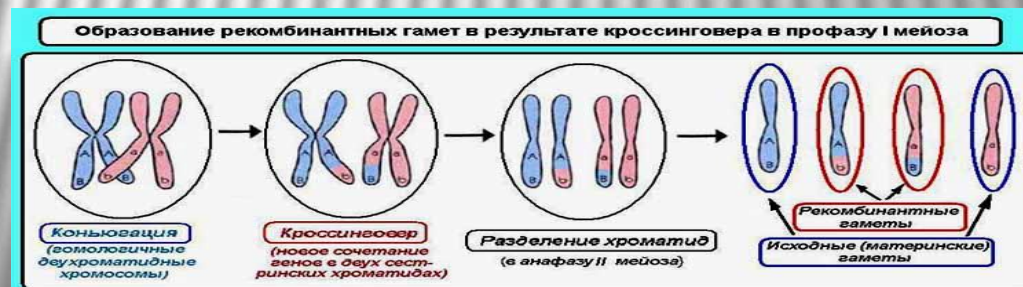
# Наследственная (генотипическая) изменчивость

- 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**

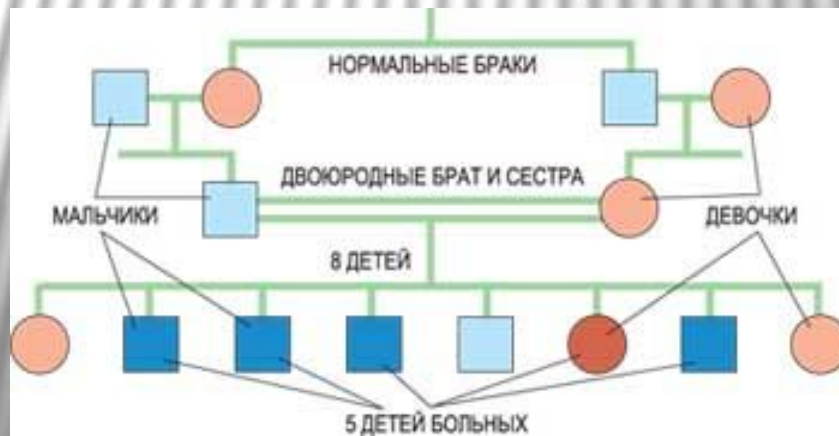
У микроорганизмов, размножающихся бесполом путем, появились своеобразные механизмы (трансформация и трансдукция), приводящие к появлению комбинативной изменчивости

Комбинативная изменчивость у здоровых родителей – носителей патологических генов может приводить к рождению больных детей, а у больных родителей иногда могут родиться здоровые дети

По мнению генетиков, династия египетских фараонов угасла из-за того, что среди них веками практиковались брачные союзы между родными братьями и сестрами. Сейчас во многих странах, включая Россию, близкородственные браки запрещены законом. А вот двоюродные и троюродные родственники юридически могут жениться. Но что говорят на этот счет ученые?

Яркий исторический пример *неблагоприятного влияния* родственных браков на потомство являют собой королевские династии.

Браки коронованных особ очень часто заключались из политических соображений, причем выбор женихов и невест ограничивался узким кругом царствующих домов, ранее породнившихся между собой.





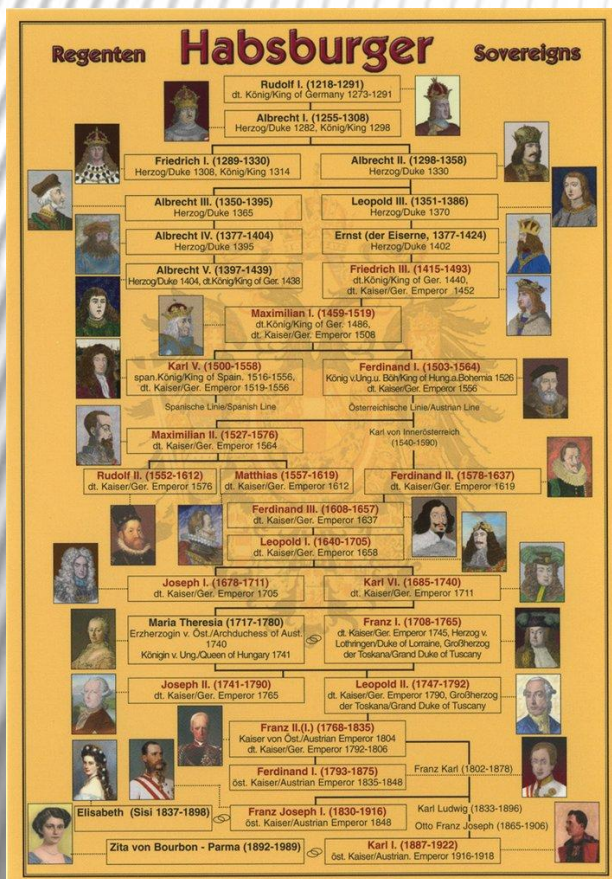
По мнению ученых, внешность Тутанхамона, который умер в 19 лет, была не очень привлекательной. У него был неправильный прикус и выдающаяся вперед нижняя челюсть. Его левая нога была сильно искривлена в районе лодыжки и ступни, так что из-за косолапости он, скорее всего, передвигался с тростью. Кроме того, у фараона были очень широкие бедра и узкие плечи.

Ученые считают, что, возможно, Тутанхамон страдал генетическими заболеваниями, причиной которых были близкородственные браки, распространенные в семьях египетских фараонов. Аргументом в пользу версии о генетических болезнях стали свидетельства о ранних смертях членов династии, к которой принадлежал Тутанхамон.





Характерна в этом отношении история дома Габсбургов, где члены королевской семьи не раз сочетались между собой родственными браками: так, Филипп II в первом браке был женат на двоюродной сестре, во втором - на племяннице; его сын Филипп III - на двоюродной сестре, Филипп IV - на племяннице. Известны потомки этих королей, представлявшие собой глубоких олигофренов, неспособных к какой бы то ни было деятельности.





# ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ как ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ и СОСТОЯНИЕ ФЕНОТИПА ОРГАНИЗМА -

- 1. ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ** в ПОЛУЧЕНИИ ПОТОМКОМ при ОПЛОДОТВОРЕНИИ ИЗБИРАТЕЛЬНО СУПРЕССИРОВАННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА одного из РОДИТЕЛЕЙ – ОТЦА или МАТЕРИ; ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПА в таком случае ПРОИСХОДИТ под КОНТРОЛЕМ АЛЛЕЛЬНОГО ГЕНА либо ОТЦОВСКОГО, либо МАТЕРИНСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (так как ГОМОЛОГИЧНЫЙ ГЕН или ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ВТОРОГО РОДИТЕЛЯ СУПРЕССИРОВАН);
- 2. ИМПРИНТИРОВАНИЕ ПРОИСХОДИТ** в СПЕРМАТОГЕНЕЗЕ/ОВОГЕНЕЗЕ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО путем **МЕТИЛИРОВАНИЯ ЦИТОЗИНОВ ДНК**;
- 3. ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИМПРИНТИРОВАНИЯ ВОСПРОИЗВОДИТСЯ** в случае ДЕЛЕЦИИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ УЧАСТКОВ ДНК или при ОДНОРОДИТЕЛЬСКОЙ ДИСОМИИ (ОРД), когда ОБЕ ГОМОЛОГИЧНЫХ ХРОМОСОМЫ УНАСЛЕДОВАНЫ ПОТОМКОМ либо от ОТЦА, либо от МАТЕРИ;
- 4. СЕЙЧАС ИЗВЕСТНО более 30-ти НАСЛЕДСТВЕННЫХ “БОЛЕЗНЕЙ ИМПРИНТИНГА”** ЧЕЛОВЕКА, например, синдромы **ПРАДЕРА-ВИЛЛИ** – ВЫКЛЮЧЕНЫ ОТЦОВСКИЕ ГЕНЫ и **АНГЕЛЬМАНА** – ВЫКЛЮЧЕНЫ МАТЕРИНСКИЕ ГЕНЫ УЧАСТКА **15(q11-q13)**; ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО, ГЕНОМНОЕ ИМПРИНТИРОВАНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ как МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ГЕННОЙ АКТИВНОСТИ в РАННЕМ ЭМБРИОГЕНЕЗЕ;
- 5. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА НА ПРИМЕРЕ синдрома АНГЕЛЬМАНА** – ДЕЛЕЦИЯ **15(q11-q13)** на МАТЕРИНСКОЙ ХРОМОСОМЕ – 70-75%, в КАРИОТИПЕ ПОТОМКА ОБЕ ХРОМОСОМЫ 15 от ОТЦА (ОДНОРОДИТЕЛЬСКАЯ ДИСОМИЯ) – 20-25%, НАЗВАННЫЙ УЧАСТОК МАТЕРИНСКОЙ ХРОМОСОМЫ 15 ИМПРИНТИРОВАН – 3-4%;



# 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.



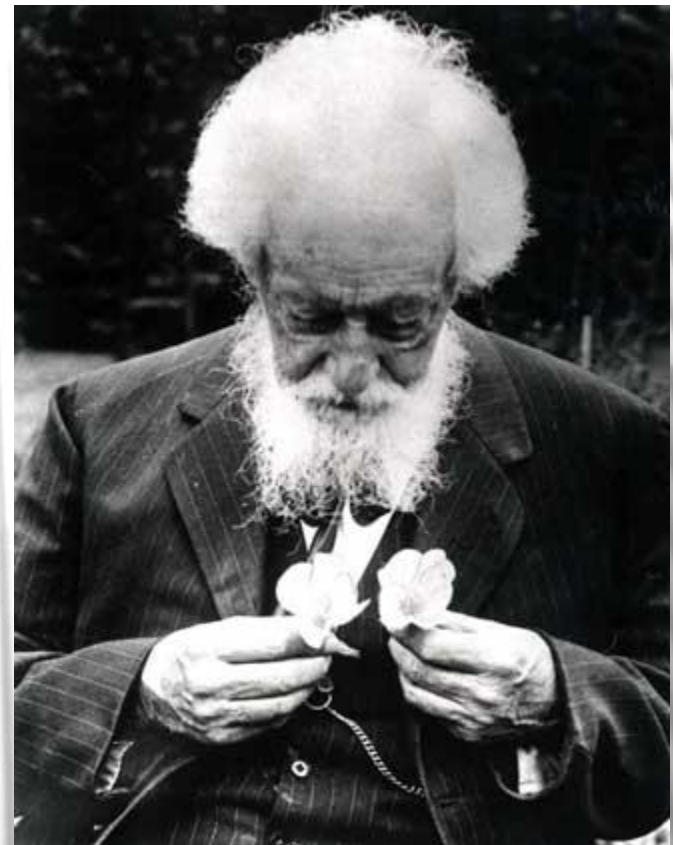


# Мутационная теория Хуго Де Фриза

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)**

# ***Существует много мутаций 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



# 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 -



- 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*.



Соматические мутации могут быть причиной:

\*доброкачественных и злокачественных новообразований;

\*лейкозов;

\*некоторых болезнях 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 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 мутации подразделяют на:

- ▣ **отрицательные**
  - ▣ **летальные** (несовместимые с жизнью)
  - ▣ **полуметальные** (снижающие жизнеспособность организма)
- ▣ **нейтральные**
- ▣ **положительные** (повышающие приспособленность и жизнестойкость организма).

**Роль хромосомных и геномных мутаций в эволюции.** Все перечисленные выше характеристики верны для всех типов мутаций – генных, хромосомных и геномных. Однако, такие геномные и хромосомные мутации как *полиплоидия* (кратное увеличение количества хромосом) и *дупликации* (удвоения определенных участков хромосом) играют особую роль в эволюции. Это связано с тем, что они увеличивают количество генетического материала и тем самым открывают возможность возникновения новых генов с новыми свойствами.

# 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 точечные** (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)

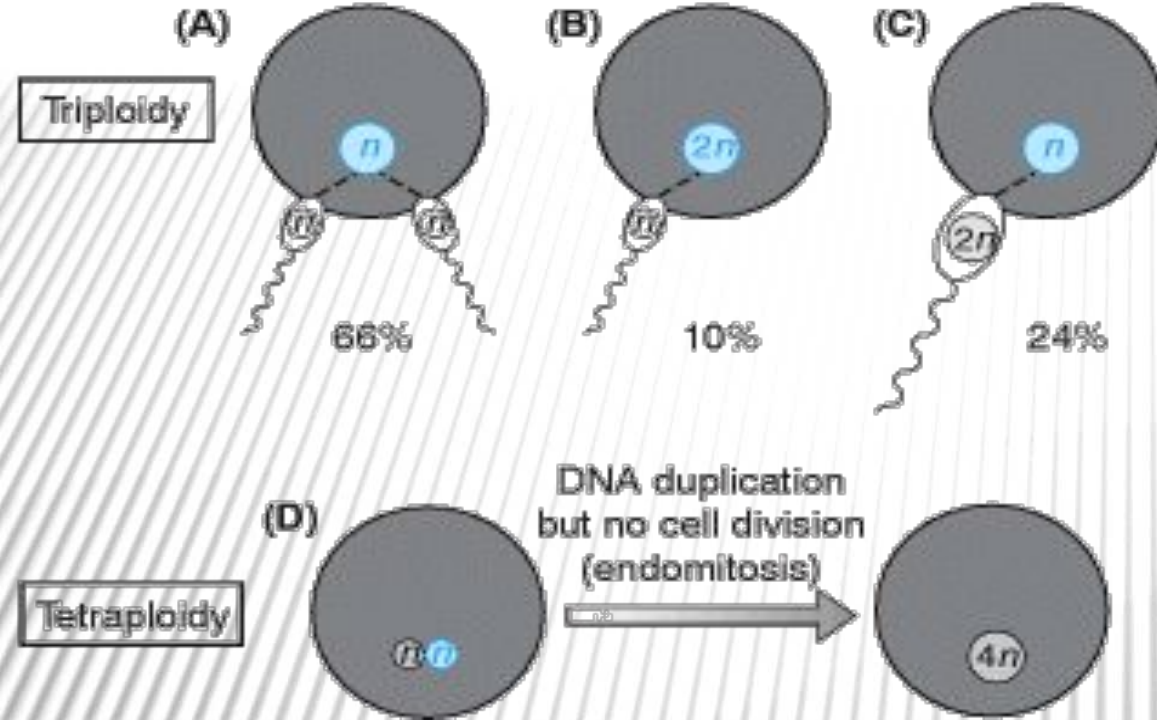
**Полиплоидия** — это увеличение диплоидного числа хромосом путем добавления целых гаплоидных наборов в результате нарушения мейоза

У полиплоидных форм отмечается увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору:

*3n — триплоид*

*4n — тетраплоид*

Полиплоидия может вызываться действием физических (высокая и низкая температура, радиоактивное излучение) и химических (колхицин) факторов



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

(A) Около 2/3 триплоидов человека связано с оплодотворением одной яйцеклетки 2-мя сперматозоидами (диспермия)

Другими причинами являются диплоидные яйцеклетки (B) или сперматозоиды (C)

Большинство триплоидов человека спонтанно abortируется, очень редко выживают до родов

Тетраплоиды (D) появляются в результате нарушения первого митотического деления после оплодотворения и не способны к дальнейшему развитию



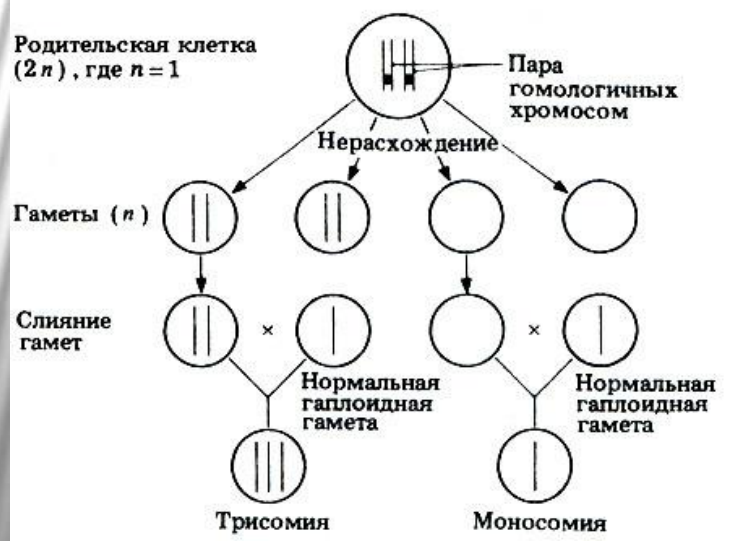
*Анэуплоидия, или гетероплоидия – это некрратное гаплоидному изменение числа хромосом в результате нарушения мейоза и митоза (+1, +2, ..., -1, -2, ...)*

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.**



Трисомия может быть по любой из хромосом и даже по нескольким

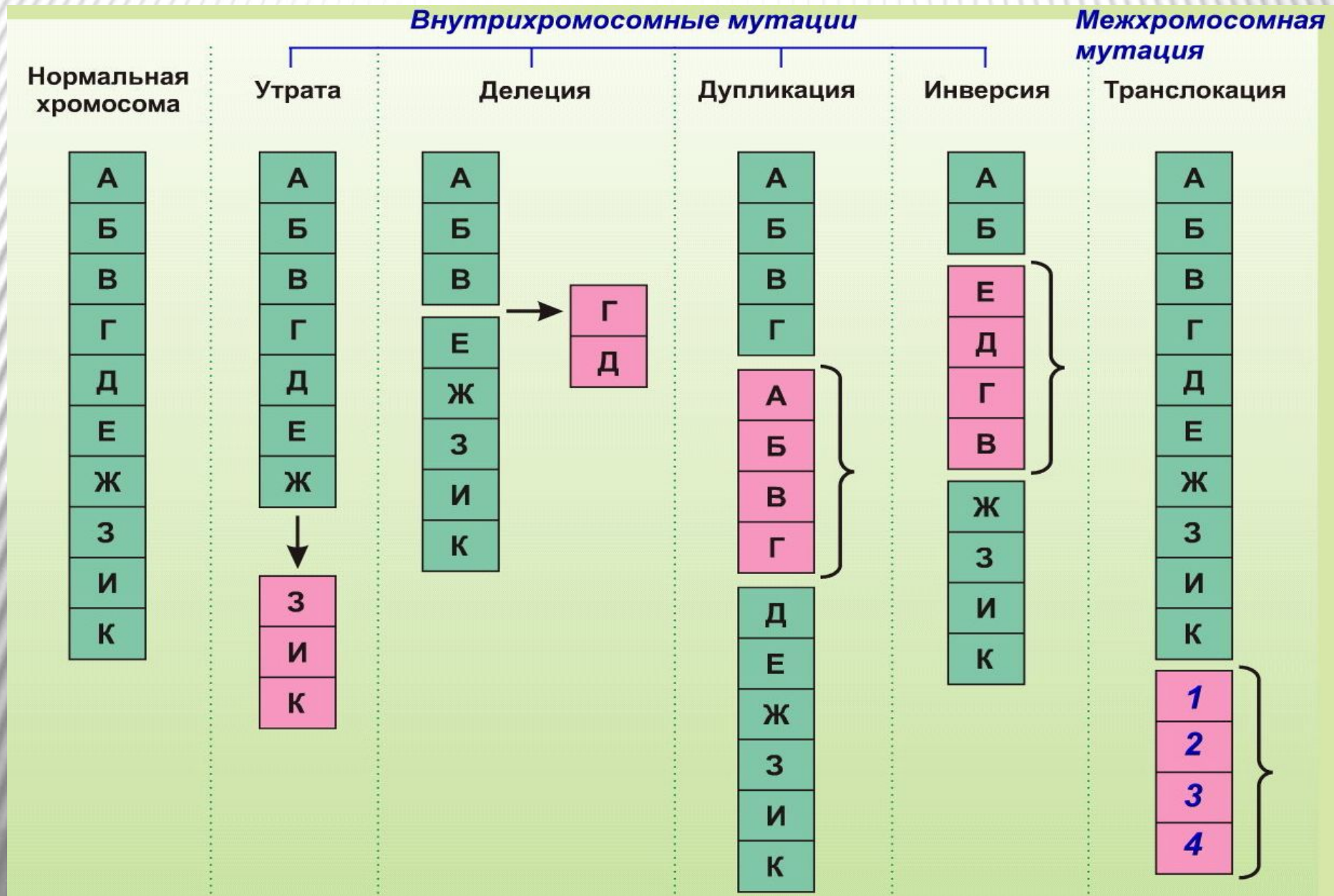
- Двойной трисомик имеет набор хромосом  $2n + 2$ , тройной —  $2n + 3$  и т. д.
- Появление третьей хромосомы в 21-й паре вызывает **болезнь Дауна**, которая сопровождается нарушением умственного развития, меньшей продолжительностью жизни (как правило, не больше 30 лет), уменьшением размеров головы,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





Тип мутации	Синдромы	Частота среди новорожденных
<b>А у т о с о м ы</b>		
Трисомия 21 <i>47, XX(XY)+21</i>	Дауна	1/700
Трисомия 13 <i>47, XX(XY)+13</i>	Патау	1/5 000
Трисомия 18 <i>47, XX(XY)+18</i>	Эдвардса	1/10 000
<b>П о л о в ы е х р о м о с о м ы ( ж е н с к и е )</b>		
XO, Моносомия <i>45, XO</i>	Шерешевского-Тернера	1/500
XXX, Трисомия <i>47, XXX</i>	XXX-синдром	1/700
<b>П о л о в ы е х р о м о с о м ы ( м у ж с к и е )</b>		
XXY <i>47, XXY</i>	Клайнфельтера	1/500
XXYY <i>48, XXY</i>	Клайнфельтера	1/500
XYY <i>47, XYY</i>	Дубль Y	1/1 000

# Хромосомные мутации, или хромосомные перестройки (абберрации), выражаются в изменении структуры хромосом




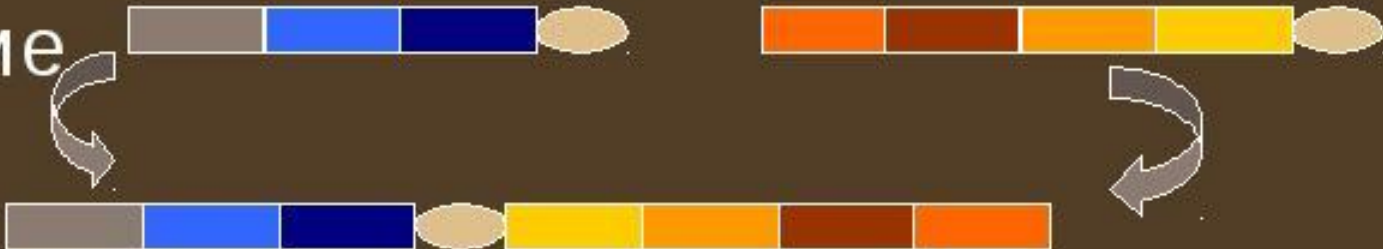




## Известны хромосомные aberrации разных типов:

- ▣ **нехватки** — это потеря концевых участков хромосомы;
- ▣ **делеции (*del*)** — выпадение участка хромосомы в средней ее части;
- ▣ **дупликация (*dup*)** — двух- или многократное повторение набора генов, локализованных в определенном участке хромосомы
- ▣ **инверсии (*inv*)** — поворот участка хромосомы на  $180^\circ$ , в результате чего в этом участке гены расположены в последовательности, обратной по сравнению с обычной
- ▣ **транслокации (*t*)** — перенос участка к другому концу той же хромосомы либо к другой, негомологичной хромосоме

# Хромосомные мутации (изменения в структуре хромосом, затрагивающие несколько генов)

- Утрата 
- Делеция 
- Дупликация 
- Слияние 



# Запись хромосомных мутаций



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

# 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



## Часто встречающиеся генные болезни человека

Болезнь	Приблизительная частота у новорожденных
Фиброз мочевого пузыря	1/1600 детей белой расы
Мышечная дистрофия Дюшена	1/3000 мальчиков (сцепленная с X-хромосомой)
Болезнь Гоше	1/2500 евреев Ашкенази; 1/75 000 других
Болезнь Тей-Сакса	1/3500 евреев Ашкенази; 1/35 000 других
Первичная пентозурия (доброкачественная)	1/2000 евреев Ашкенази; 1/50 000 других
Классическая гемофилия (дефект фактора VIII свертываемости крови)	1/10 000 мальчиков (сцепленная с X-хромосомой)
Фенилкетонурия	1/5000 ирландцев, кельтского происхождения; 1/15 000 других
Цистинурия	1/15 000
Метахромная лейкодистрофия	1/40 000
Галактоземия	1/40 000
Серповидно-клеточная анемия	1/400 афроамериканцев (и еще чаще в странах Западной Африки)
$\beta$ -талассемия	1/400 среди некоторых популяций Средиземноморья

**Серповидно-клеточная анемия** (синонимы: S-гемоглобинопатия, серповидно-клеточная болезнь, дрепаноцитоз, дрепаноцитарная анемия) — гемоглобинопатия, протекающая с гемолитической анемией, для которой характерно наличие в крови серповидных эритроцитов и периодическая закупорка ими микроциркуляторного русла в различных органах и тканях (особенно с замедленным кровотоком).

глутаминовая кислота → валин

**Normal**

**Missense Mutation**

Partial DNA Sequence  
of Beta Globin Gene: CCT GAG GAG  
GGA CTC CTC

CCT GTG GAG  
GGA CAC CTC

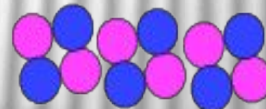
Partial RNA Sequence: CCU GAG GAG

CCU GUG GAG

Partial Amino Acid  
Sequence for Beta Globin: Pro — Glu — Glu

Pro — Val — Glu

Hemoglobin Molecule:



Red Blood Cell:





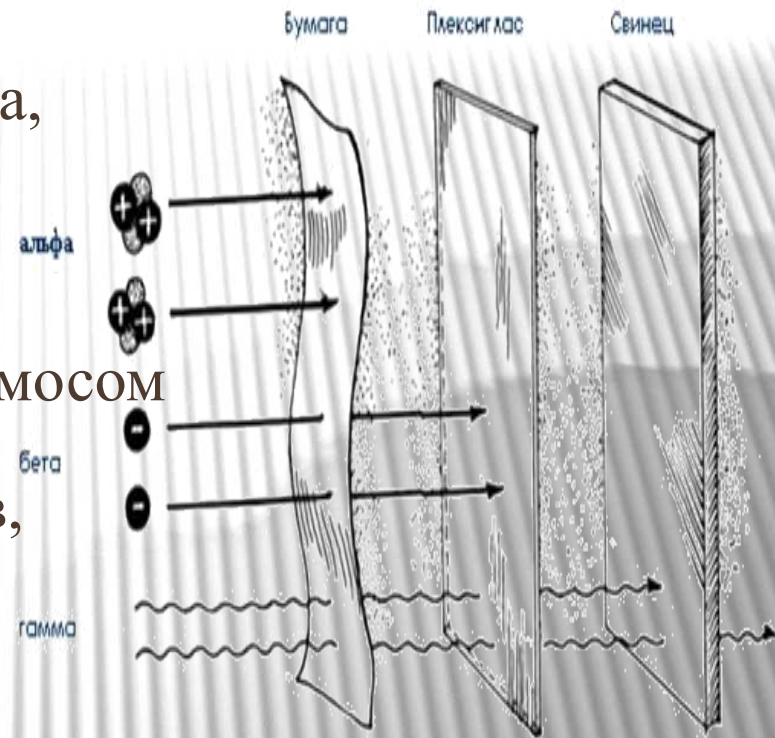
**Мутагены (мутагенные факторы) – это факторы, способные вызывать мутации.** Различают:

- ▣ **экзомутагены** (химические, биологические, физические)
- ▣ **эндомутагены** – нарушения репликации, транскрипции, трансляции, репарации, гены-мутаторы



**К физическим мутагенам** относятся различные виды излучений, температура, влажность и др. **Основные механизмы действия:**

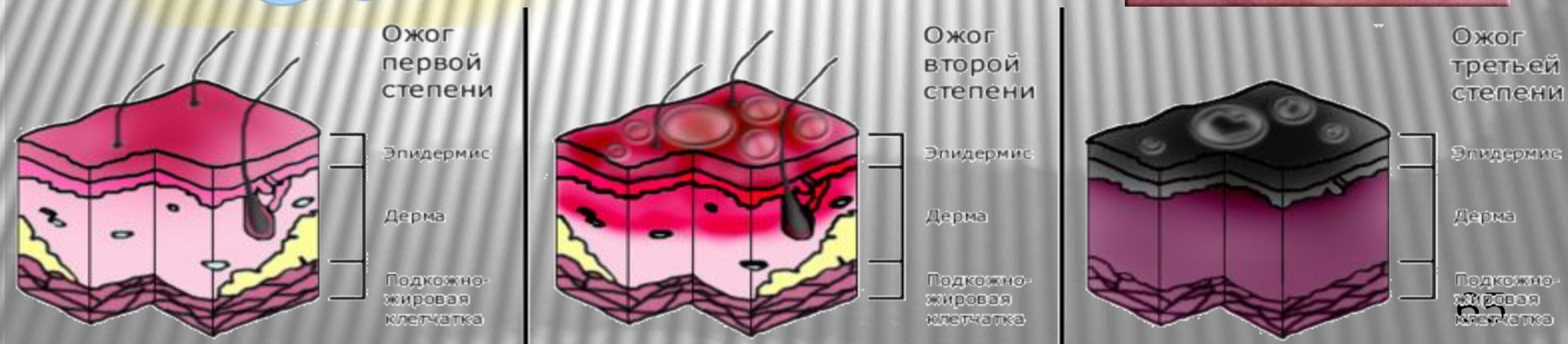
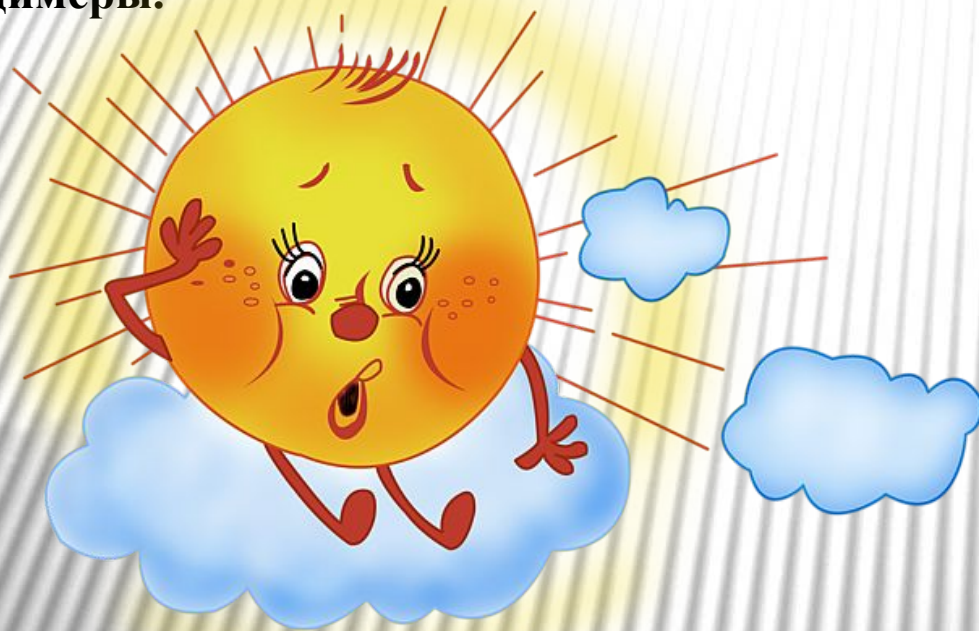
- нарушение структуры генов и хромосом
- образование свободных радикалов, вступающих в химическое взаимодействие с ДНК
- разрывы нитей ахроматинового веретена деления



Наиболее опасно для человека Альфа, Бета и Гамма излучение, которое может привести к серьезным заболеваниям, генетическим нарушениям и даже смерти. Степень влияния радиации на здоровье человека зависит от вида излучения, времени и частоты. Одной альфа-частицы может хватить, чтобы уничтожить живой организм или повредить огромное количество клеток.



Действие УФ лучей как мутагенов состоит в том, что они взаимодействуют с молекулами нуклеиновых кислот и поглощаются ими, особенно лучи с длиной волны 260 – 280 нм. Попадая в молекулу нуклеиновой кислоты, они поглощаются входящими в ее состав органическими основаниями. Оказалось, что тимин, урацил, цитозин более чувствительны к ультрафиолетовым лучам, чем аденин и гуанин. При облучении УФ-лучами две соседние молекулы тимина соединяются друг с другом в пары, образуя так называемые **ТИМИНОВЫЕ димеры**.



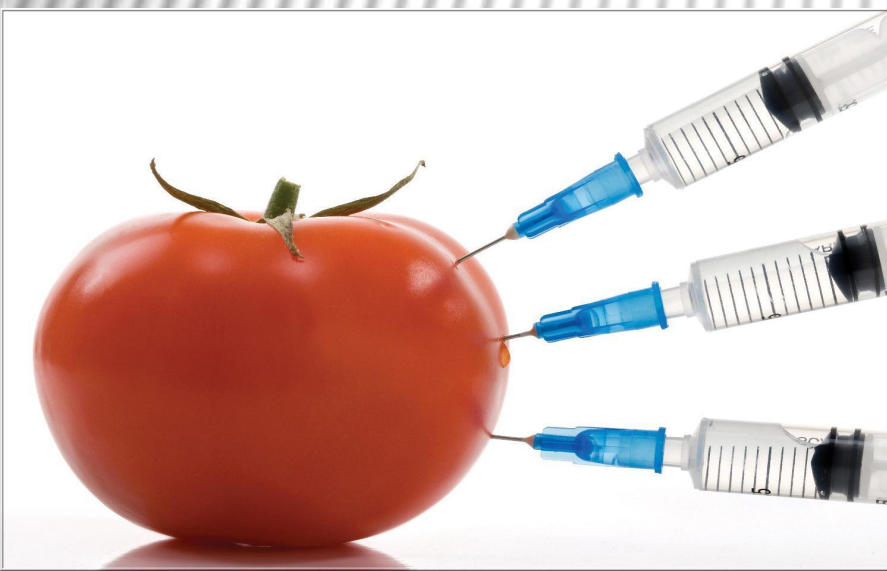
# Химические мутагены

*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**.





# 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.



## Нитраты и нитриты

Нитриты используются в качестве добавок при производстве колбасных и рыбных изделий. Поэтому больше всего нитрозаминов обнаружено в:

- копчёных мясных продуктах и колбасах - до 80 мкг/кг
- Солёной и копчёной рыбе - до 110 мкг/кг
- Сырах, копчёных сырах - до 10 мкг/кг
- Солёно-маринованных изделиях - до 12 мкг/кг



# Биологические мутагены

К *биологическим мутагенам* относят вирусы, невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, простейшие, гельминты).

**Вирусы вызывают как генные, так и хромосомные мутации, вводя определенное количество собственной генетической информации в генотип клетки-хозяина.**

Продукты жизнедеятельности паразитов действуют как химические мутагены.





*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.**



**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)

**Пути снижения концентраций вредных веществ: создание безотходных технологий; переход от химических средств борьбы в сельском хозяйстве на безвредные биологические; создание устойчивых сортов растений, не требующих химических средств защиты; выявление мутагенов в окружающей среде и их изъятие .**



# Гомологические ряды в наследственной изменчивости (закон Вавилова)

Известно, что мутирование происходит в различных направлениях, Однако это многообразие подчиняется определенной закономерности, обнаруженной в 1920 году **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»



**ВАВИЛОВ**  
Николай Иванович  
1887-1943

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

За огромные заслуги перед человечеством решили увековечить лабораторную мышь в новосибирском Академгородке.

Памятник, символично совместивший в себе образ лабораторной мыши и ученого, разместили неподалеку от Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Бронзовая двухметровая скульптура изображает ученую мышь в очках с накинутым на плечи платком, вяжущую на спицах цепь ДНК.



Создатели композиции не без юмора поясняют: мышь изображена в момент научного открытия, и в ее взгляде можно прочесть приближение счастливого озарения. Мышка, по задумке, расположилась в центре так называемого биологического квартала Академгородка.



# Генетический груз



Множество хронических болезней человека есть проявление генетического груза. Генетический груз на сегодняшний день составляет до 10% для новорожденных детей.

Частота спонтанных генных мутаций установлена в пределах  $10^{-10}$  на геном на поколение.

Для радиации удваивающая доза для генетических последствия составляет 1 Гр.

**Генетический груз – это часть наследственной изменчивости популяции, определяющая появление организмов со сниженными приспособительными признаками**

С течением времени в популяции **накапливаются вредные рецессивные мутации**, носителями которых являются **гетерозиготы**

Сейчас генетический груз человека **опасно высокий**.  
Так, человечество имеет:

- ▣ 200 млн гетерозиготных носителей гемоглобинопатий,
- ▣ 5% - гена муковисцидоза,
- ▣ 3% - гена врожденного гипотиреоза,
- ▣ 3% - болезней хромосомной нестабильности,
- ▣ 2% - фенилкетонурии



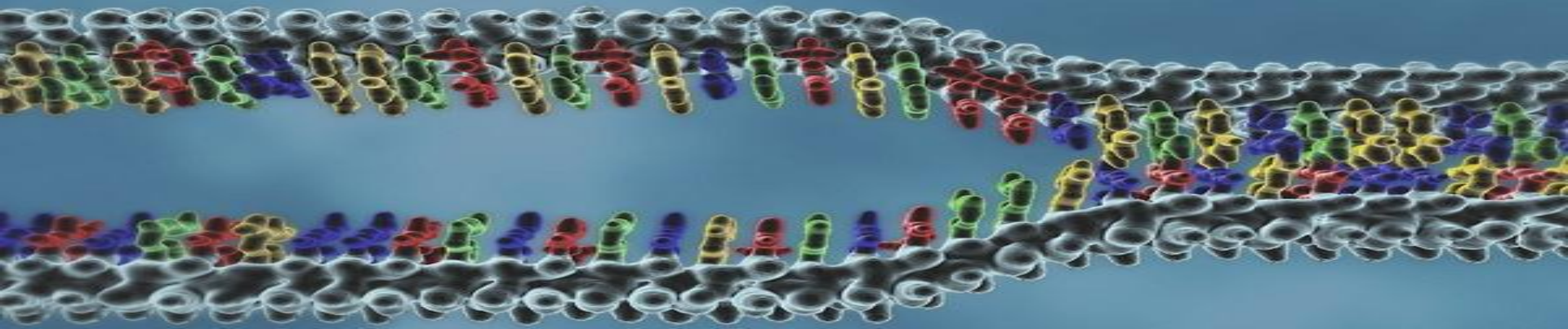
- В целом эффекты генетического груза у человека выражены в эволюционно-генетических явлениях
  - балансированного полиморфизма
  - летальности
  - сниженной фертильности



На основе постоянно протекающих мутаций и отбора генотипов при длительной эволюции человека в популяциях сформировался **балансируемый полиморфизм** - явление, когда в популяции представлены две или более формы аллелей одного гена, причём частота редкого аллеля составляет не менее 1%.

Поскольку возникновение мутаций — редкое событие ( $1 \times 10^{-7}$ ), то частоту мутантного аллеля в популяции более 1% можно объяснить только **каким-то селективным преимуществом этого аллеля** для организма и постепенным накоплением в ряду поколений после его появления.

**Примерами балансируемого полиморфизма** являются группы крови АВО, резус, гены муковисцидоза, фенилкетонурии, первичного гемохроматоза.







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

**Увеличение генетического груза – опасное явление, т.к. естественный отбор для человека может утратить значение направляющего фактора эволюции.**

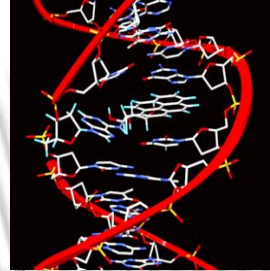
**Естественный отбор ограничивает рождение детей только с несовместимыми для жизни пороками.**

**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.**



# Основные характеристики мутационной изменчивости



1. Мутационные изменения возникают внезапно, и в результате у организма появляются новые свойства.
2. Мутации наследуются и передаются из поколения в поколение.
3. Мутации не имеют направленного характера, то есть нельзя достоверно сказать, какой именно ген мутирует под воздействием мутагенного фактора.
4. Мутации могут быть полезными или вредными для организма, доминантными или рецессивными.



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.

Определенный вклад в снижение вредных последствий генных мутаций вносит явление экстракопирования генов, кодирующих жизненно важные макромолекулы. Оно заключается в наличии в генотипе нескольких десятков, а иногда и сотен идентичных копий таких генов. Примером могут служить гены рРНК, тРНК, гистоновых белков, без которых жизнедеятельность любой клетки невозможна.

Существенное значение имеет также функциональная неравнозначность замен аминокислот в полипептиде. Если новая и сменяемая аминокислоты сходны по физико-химическим свойствам, изменения третичной структуры и биологических свойств белка незначительны.



Желаю Вам крепкого генетического  
здоровья !

