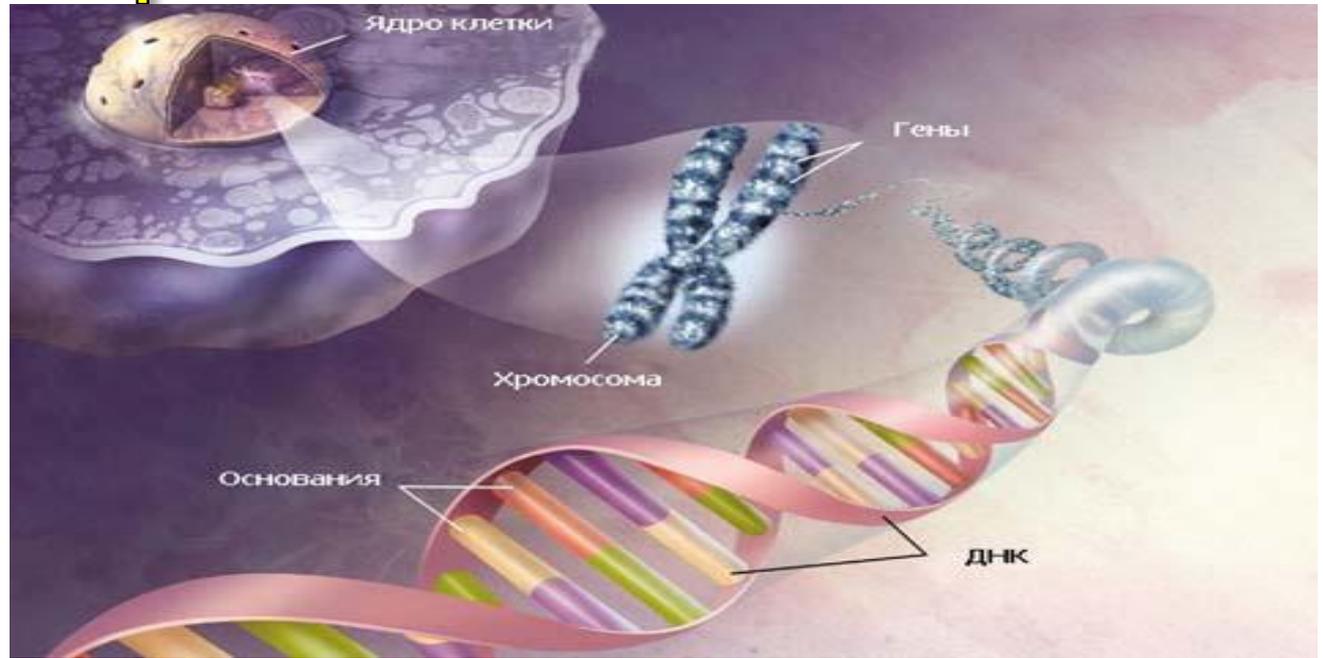


# Тема лекции:



**Изменчивость, её формы.  
Фенотипическая, комбинативная и  
мутационная изменчивость.  
Антимутационные барьеры.**

# План

- 1. Классификация форм изменчивости;
- 2. Виды фенотипической изменчивости
- 3. Комбинативная изменчивость
- 4. Мутационная изменчивость
- 5. Виды и механизмы генных, хромосомных и геномных мутаций, их роль в патологии человека.

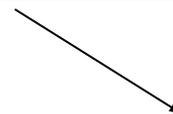
# Формы изменчивости



## Фенотипическая

- Модификации
- Фенокопии
- Морфозы

## Генотипическая



Комбина-  
тивная

Мутаци-  
ционная

### ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Способность живых организмов приобретать в ходе индивидуального (онтогенез) и исторического (филогенез) развития новые признаки.

**Фенотип** – это результат взаимодействия генотипа и внешних условий.

**Фенотипическая изменчивость** – изменения фенотипа при изменении внешних условий, не затрагивающие генотип.

# Модификации -

изменения фенотипа в пределах нормы реакции, вызванные обычными для существования данного вида факторами внешней среды, и не связанные с изменениями генотипа

**Норма реакции** – пределы фенотипической изменчивости, определяемые генотипом.

## Модификации:

- Имеют групповой, обратимый и адаптивный характер.
- Обычно не передаются следующим поколениям (однако существуют длительные модификации, которые исчезают постепенно, в течение

### ***Примеры модификаций.***

Усиление пигментации кожи под действием УФ-лучей.

Увеличение количества эритроцитов в крови при гипоксии

# Фенокопия –

ненаследственное изменение фенотипа, сходное с проявлением определенных изменений генотипа (в медицине – ненаследственные болезни, сходные с наследственными).

- Как правило, имеют необратимый и неадаптивный характер.

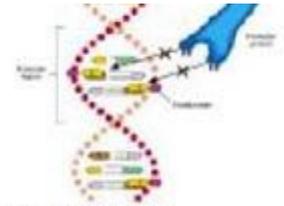
- \* Не передаются следующим поколениям.

Фенокопии  
возникают под  
воздействием  
тератогенов

- **Фекомелия**  
(укороченные  
ластовидные руки).  
Результат действия на  
плод *талидомида*.
- **Глухонемота**. Может  
быть вызвана у ребенка  
*вирусами краснухи*,  
если мать переболевает  
краснухой на ранних  
этапах беременности.

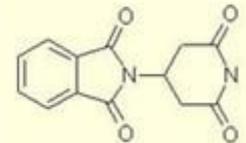
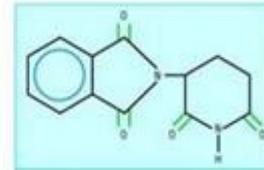
## Примеры фенокопий

Норма  
развитие идет  
по наиболее вероятному -  
нормальному пути



Талидомид

Мутация  
изменяет ход развития



Воздействие  
среды (лечение)  
может компенсировать  
действие мутаций и вернуть  
развитие к норме



Вредное  
влияние среды  
может привести к отклонению  
от нормального пути развития  
даже при отсутствии мутации

# Гипотиреоз

Наследственная  
форма (нарушение  
синтеза гормона)

Ненаследственная форма  
(фенокопия) –  
недостаток  
щитовидного йода



**Желтые молочные зубы.** Прием женщиной в последние 3 месяца беременности антибиотика тетрациклина.



**Кариес зубов.** Действие кислотообразующей микрофлоры зубного налета.

# Морфозы –

ненаследственные изменения, вызванные экстремальными или необычными для данного вида факторами внешней среды.

- Носят неадаптивный и необратимый характер.
- Часто – это грубые морфологические изменения (ВПР), сходные с ВПР наследственного генеза.

## Пример морфо́за.



Расщелина губы (и) неба.



## Факторы риска развития расщелины у плода:

- Повышенная температура тела беременной.
- Дефицит витаминов и микроэлементов (медь).
- Инфекционные заболевания матери, диабет.
- Прием в период беременности лекарственных препаратов, эстрогенов, андрогенов, инсулина, алкоголя и др.

# Значение фенотипической изменчивости для вида

- Повышаются адаптационные возможности организмов – достигается адаптация к изменяющимся условиям среды.

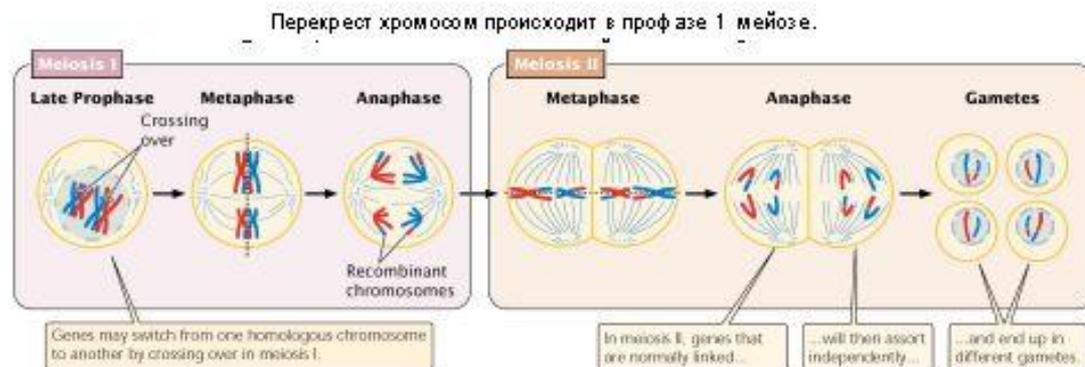
**Генотипическая  
изменчивость –**  
изменения, затрагивающие ДНК ядра  
или ДНК митохондрий.

**Комбинативная изменчивость –**

новые сочетания неизмененных генов родителей в  
генотипах потомства.

# Механизмы комбинативной изменчивости

- Случайное и независимое расхождение гомологичных хромосом в анафазе1 мейоза ( $2 \times 23 \times 150000$  генов) – **постоянный механизм. Дети получают разное количество хромосом отцовского и материнского происхождения.**
- Кроссинговер в профазе1 мейоза – **непостоянный механизм.** Приводит к рекомбинации генов в группе сцепления.
- Случайное сочетание гамет при оплодотворении.
- МГЭ.



# Значение комбинативной изменчивости

1. Возникает огромное гено- и фенотипическое разнообразие особей.
2. Повышаются адаптивные возможности.
3. Может возникнуть комбинация генов, которая проявится в фенотипе как болезнь, или исключит ее проявление.

# Мутации –

**редкие, случайно возникшие  
стойкие изменения генотипа.**

- Возникают ненаправленно под действием мутагенного фактора.
- Возникают редко.
- Могут быть вредными, полезными и нейтральными.
- Могут передаваться потомству.
- Являются причиной наследственных болезней человека (генные, хромосомные).

# МУТАГЕНЫ - ЭКЗОГЕННЫЕ

## Физические

Ионизирующее излучение, УФ-лучи, лазерные лучи, высокая температура и др.).

## Химические

Пестициды, нек. лек. пищ. в-ва, хим. в-ва

## Биологические

нек. вирусы, нек. простейшие

- **ЭНДОГЕННЫЕ** – активные радикалы

# Вредные мутации в зависимости от фенотипического эффекта:

- **Летальные** – вызывают гибель организма на уровне зиготы или раннего эмбриогенеза.
- **Сублетальные** – вызывают гибель организма до наступления репродуктивного периода. Не передаются потомкам.
- **Витальные** – совместимые с жизнью. Могут передаваться потомству.

# Мутации:

- **Спонтанные** – возникают ненаправленно под действием неизвестного мутагена. В среднем каждый человек является носителем 1-2 новых мутаций.
- **Индукцированные** – вызванные искусственно действием определенного мутагена.

# Мутации:

- 1. Генеративные.**
- 2. Соматические**

**Для разных типов мутаций их частота варьирует от  $10^{-6}$ - $10^{-8}$  на нуклеотид на генерацию до  $3 \cdot 10^{-1}$ .**

# 1. Генеративные мутации.

- \* Возникают в половых клетках.
- \* Проявляются в следующих поколениях.
- Могут наследоваться.

## 2. Соматические мутации:

- \* Возникают в соматических клетках.
- \* Не передаются потомству.
- \* Врожденные – мутаген действует на клетки эмбриона.

### **Фенотипический эффект:**

**мозаицизм, врожденные пороки развития.**

- \* Приобретенные – мутаген действует в постэмбриональный период. **Фенотипический эффект: опухоли.**

# МУТАЦИИ

- **1. ГЕННЫЕ**
- **2. ХРОМОСОМНЫЕ**
- **3. ГЕНОМНЫЕ**

# Генные мутации –

изменения нуклеотидного состава

~~гена~~  
Причины.

1. Замена нуклеотида:

- Миссенс мутация – изменение смысла кодона.

ЦТЦ-----ЦАЦ

глу        вал

- Нонсенс мутация.

АТГ-----АТТ

тир        нон

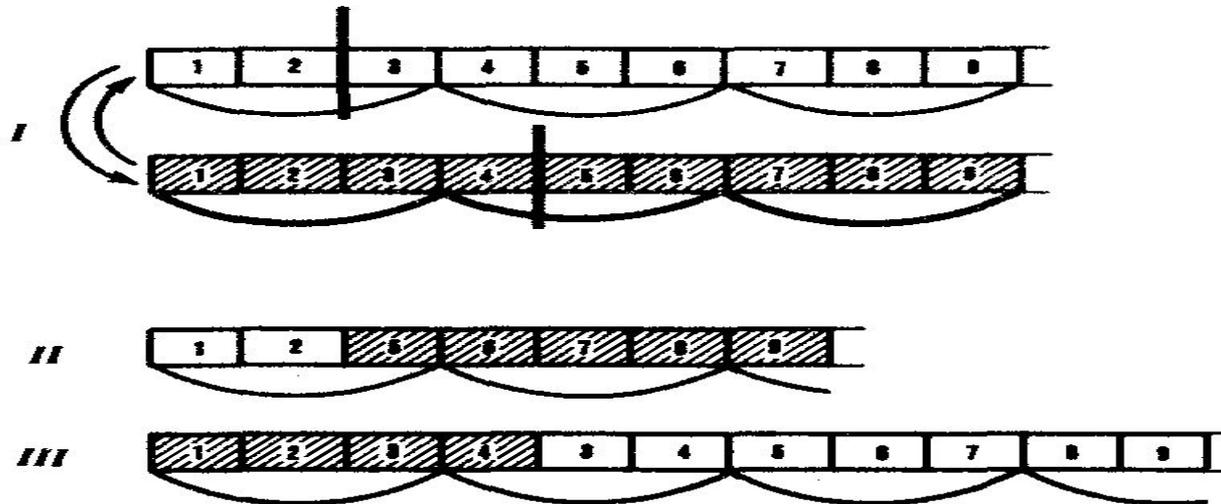
2. Выпадение нуклеотида – сдвиг рамки считывания.

3. Вставка нуклеотида – сдвиг рамки считывания.

# Мутации со сдвигом рамки считывания.



- происходят вследствие выпадения или вставки в нуклеотидную последовательность ДНК одной или нескольких пар комплементарных нуклеотидов.

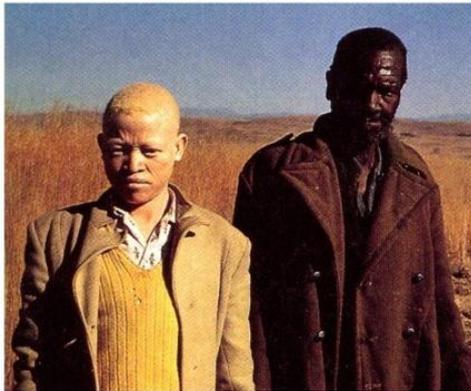


# Генные болезни человека с А-Р ТИПОМ наследования

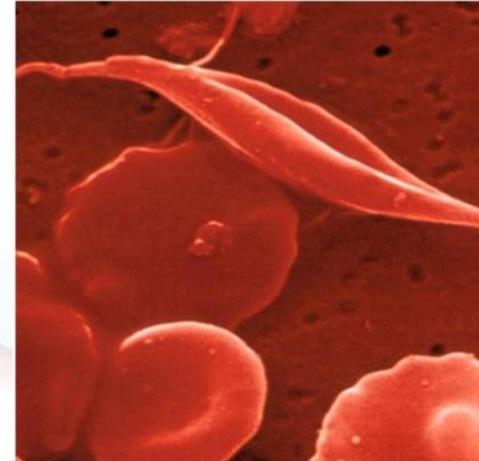
- Серповидно-клеточная анемия (HbA<sub>n</sub>HbS)
- Фенилкетонурия (aa)
- Альбинизм (aa)

Autosomal-recessive type

Pathologic traits



albinism

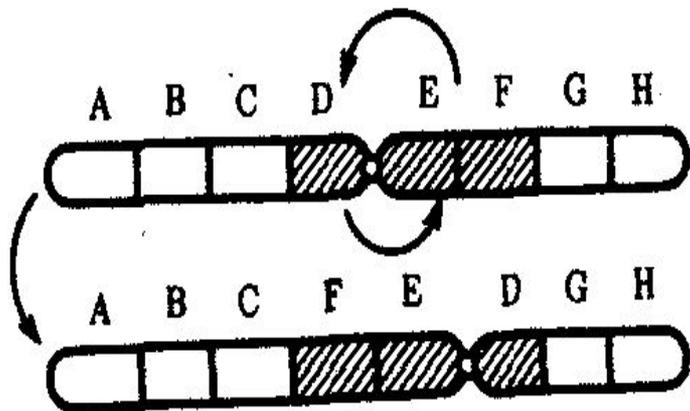


sickle-cell anaemia

# Хромосомные мутации (абберрации) – **изменения структуры**

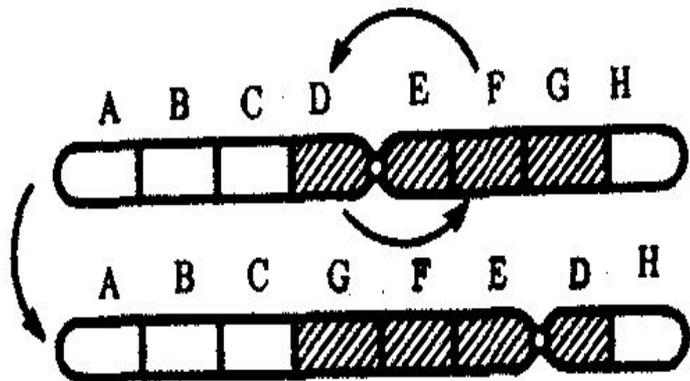
Некоторые виды **хромосом** аббераций:

- **Делеция и дефишенс** – потеря участка.
- **Дупликация** – удвоение участка
- **Инверсия** – переворот участка на  $180^\circ$ .
- **Транслокация** – обмен участками между двумя хромосомами, или объединение двух целых хромосом в одну (сбалансированная – количество генетического материала не изменяется, несбалансированная – изменяется).
- **Кольцевая хромосома** – замыкание хромосомы в кольцо.



Метацентрическая

Субметацентрическая

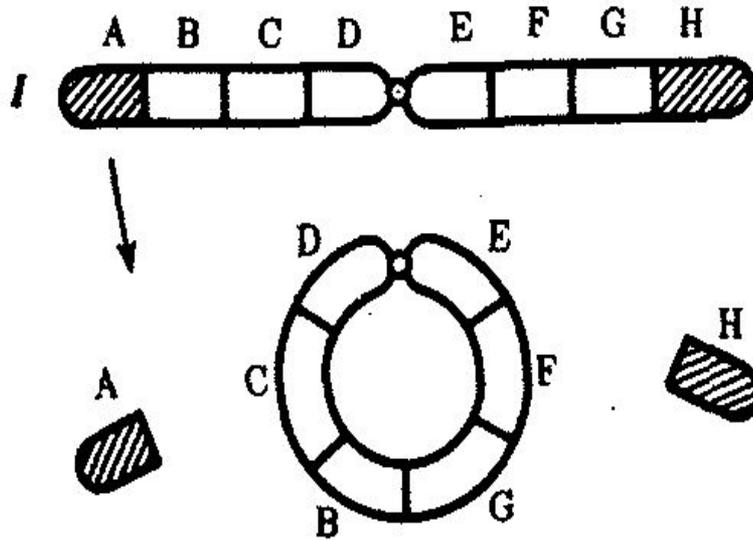


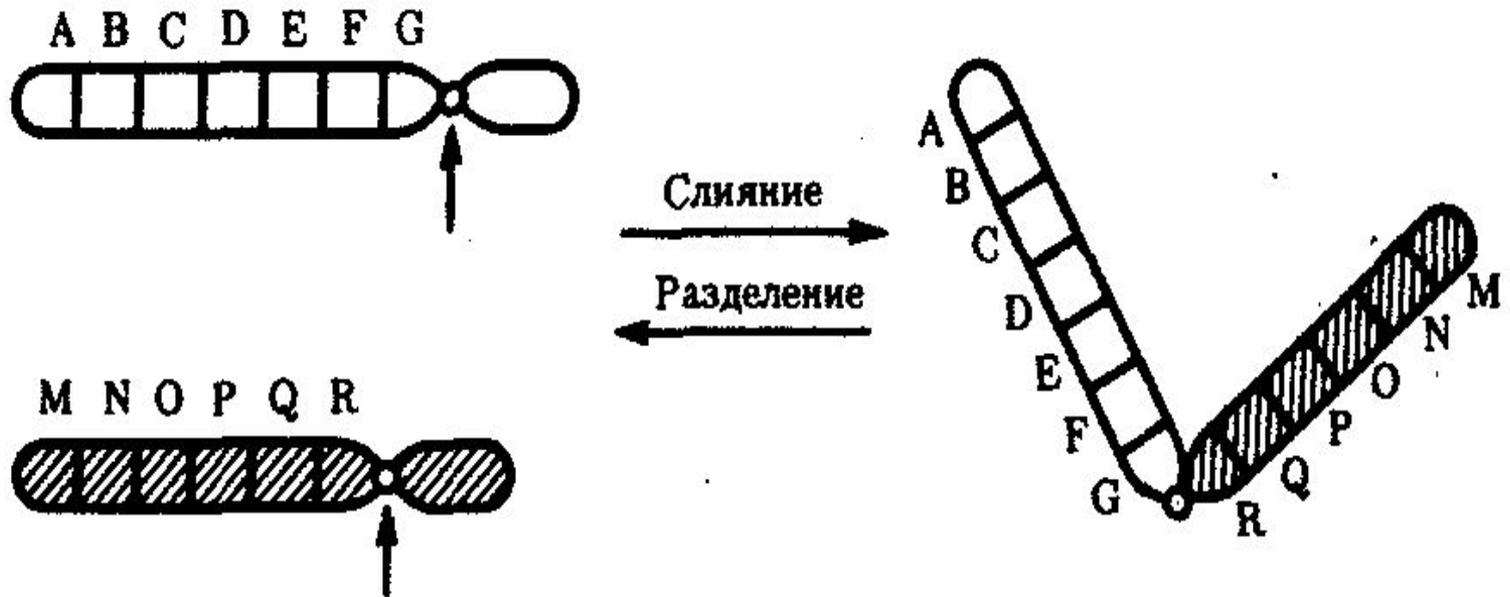
Метацентрическая

Акроцентрическая

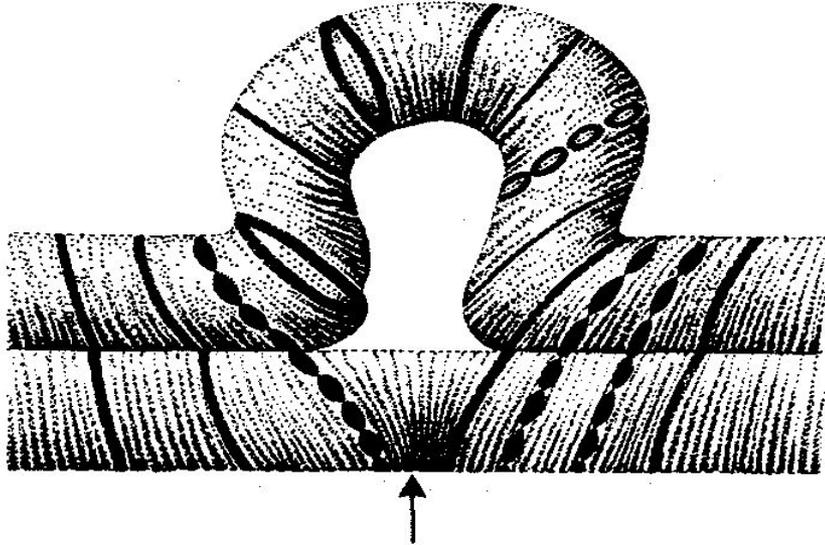
Изменение формы  
хромосом  
в результате  
periцентрических  
инверсий

- Образование кольцевых (I) хромосом

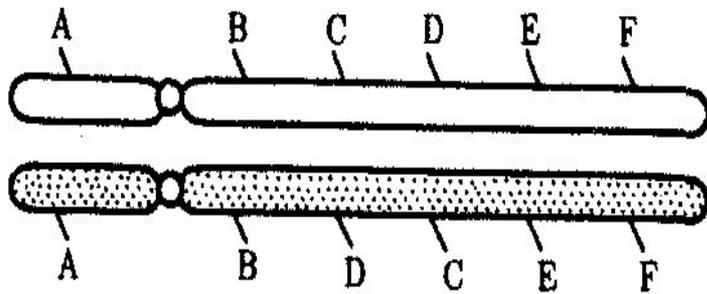




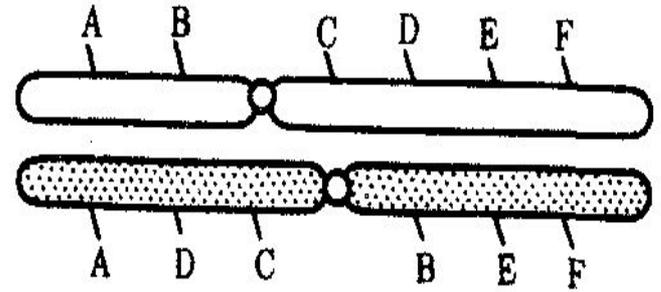
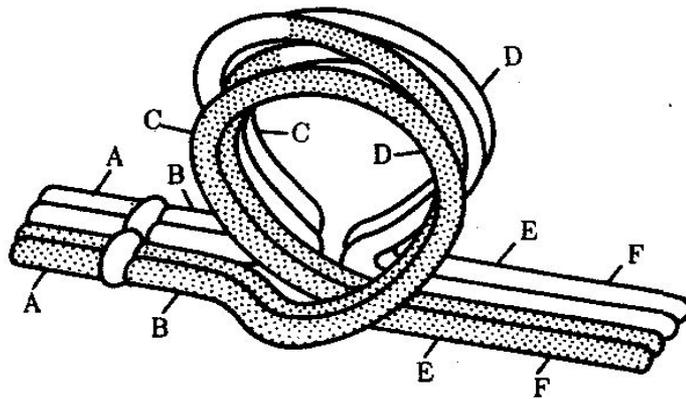
- Хромосомные перестройки, связанные с центрическим слиянием
- или разделением хромосом являются причиной изменения числа хромосом в кариотипе



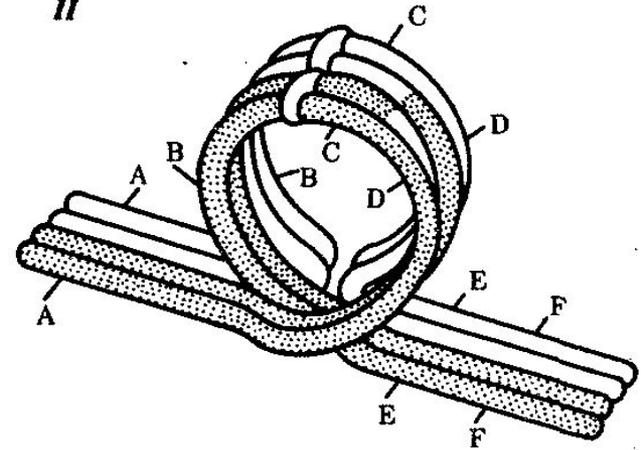
- Петля, образующаяся при конъюгации гомологичных хромосом, которые несут неравноценный наследственный материал в результате хромосомной перестройки



I

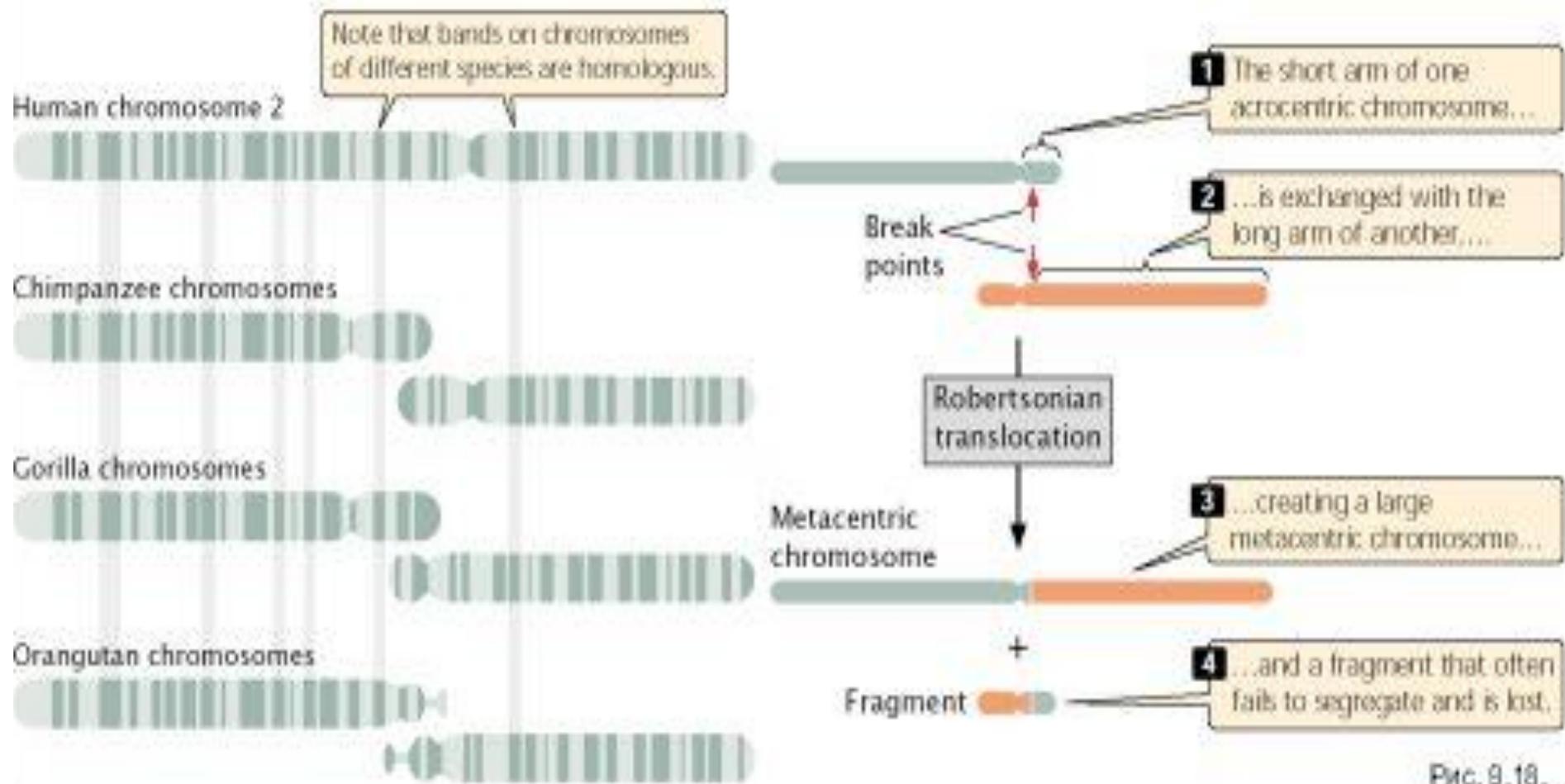


II

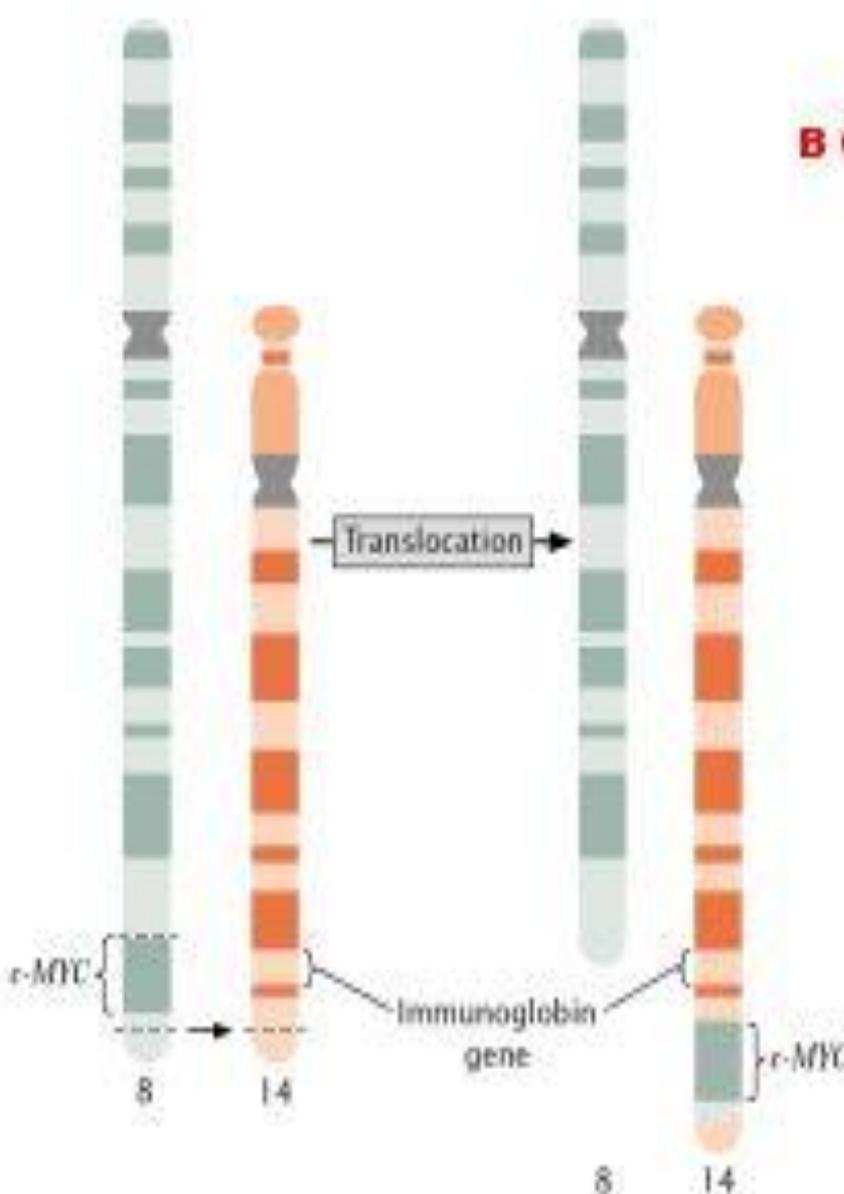


- **Конъюгация хромосом при инверсиях:**
- / — парацентрическая инверсия в одном из гомологов, //
- перидентрическая инверсия в одном из гомологов

**Хромосома №2 человека образована при транслокации, произошедшей у наших предков после отхождения от ствола всех приматов: у оранга, горииллы и даже шимпанзе (5 млн лет расхождения) две разных хромосомы соответствуют хромосоме 2 человека. Все люди на Земле имеют общего предка, у которого произошла эта транслокация.**



**Геномные и хромосомные мутации  
в соматических клетках человека и животных  
часто связаны с развитием рака.**



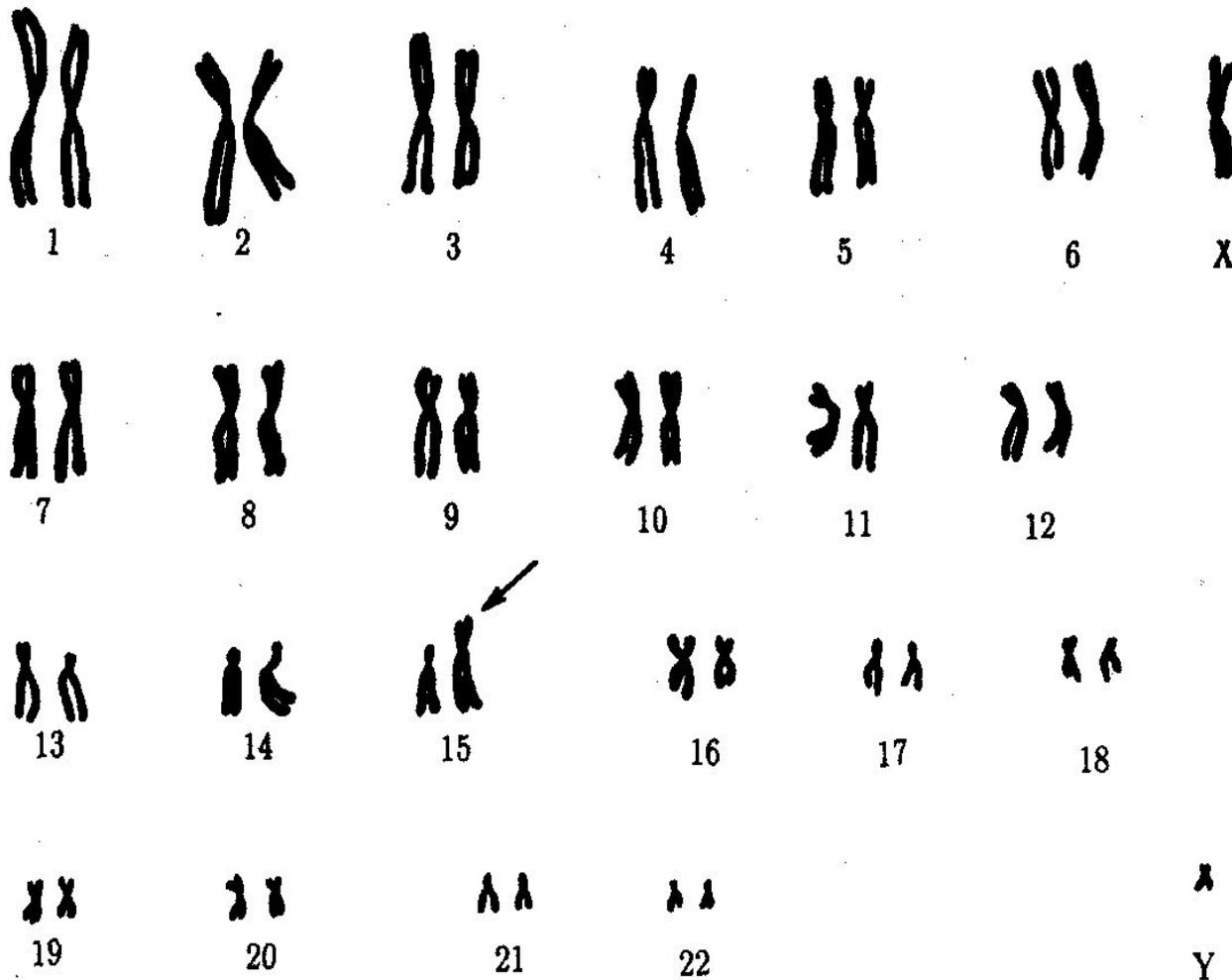
Реципрокная транслокация хромосом 8 и 14 в лимфоцитах человека приводит к лимфоме Бёркита: К гену иммуноглобинов присоединяется ген онкогена *c-MYC* меняя его регуляцию.

Рис. 9.32.

# Хромосомные мутации:

- Как правило, **сублетальные и летальные**
- Потомству, как правило, **не передаются** (кроме сбалансированных транслокаций и инверсий)
- Определяют развитие хромосомных заболеваний.

Кариотип при транслокационном синдроме Дауна  
(одна 21-я хромосома присоединена к 15-й хромосоме —  
указано стрелкой)



# Синдромы, связанные с абберрациями

Синдром	Признаки
<b>Кошачьего крика</b> <b>46,5p- (del)</b>	Монголоидный разрез глаз, умственная отсталость, аномалии прикуса, высокое или широкое плоское небо
<b>Частичная трисомия</b> <b>46,10p+ (dup)</b>	Деформация лица и черепа, олигофрения, треугольный рот, тонкая завернутая внутрь верхняя губа, арковидное небо, расщелина губы и неба, аномалии зубов

# Механизмы хромосомных мутаций

Разрывы ДНК (ДНП):

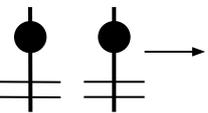
фрагменты: центрические и ацентрические

1. в хромосоме 1 разрыв: - делеция,



2. в хромосоме 2 разрыва: делеция,  
инверсии

3. в неск. хромосомах 1 и 2 (>) разрывов:



делеции, дупликации, транслокации,  
инверсии; разные фигуры (дицентрики,  
кольца)

# Геномные мутации – изменения числа хромосом.

Виды геномных мутаций:

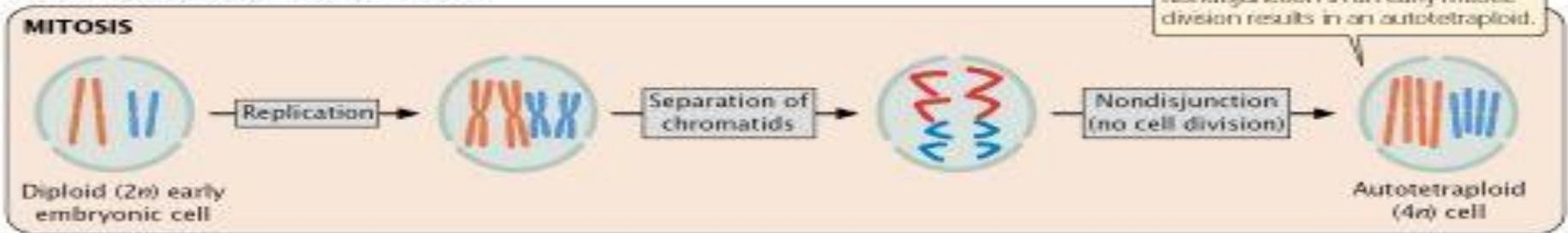
- **Полипloidия ( $2n + n$ ).**
- мозаичные формы жизнеспособны –  $46, XX/92, XXXX$ .
- **Гетеропloidия:**
  - **Моносомия ( $2n - 1$ ),** по аутосомам и  $45, Y0$  – летальны.  
 $45, X0$  с. Шерешевского-Тернера, (1:2500 среди девочек).
  - **Трисомия ( $2n+1$ ).**
    - С. Дауна  $47, +21$  (1:700)
    - С. Патау  $47, +13$  (1:4000)
    - С. Клайнфельтера  $47, XXU$  (1:700)
    - С. Трисомия –X  $47, XXX$  (1:1000).
  - **Полисомия ( $2n + 2, 3, \dots$ ).** Только по половым

# Механизмы геномных мутаций.

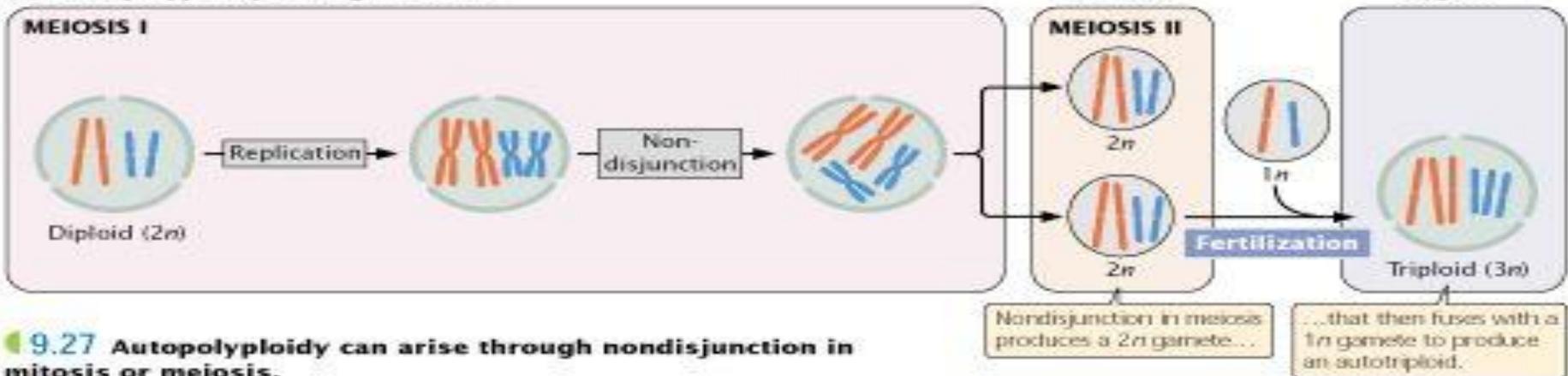
- 1. Нерасхождение хромосом в анафазе митоза или мейоза.

9.27. Удвоение всего числа хромосом в геноме (автополиплоидия) может возникать из-за нерасхождения хромосом в митозе или мейозе.

(a) Autopolyploidy through mitosis



(b) Autopolyploidy through meiosis



9.27 Autopolyploidy can arise through nondisjunction in mitosis or meiosis.

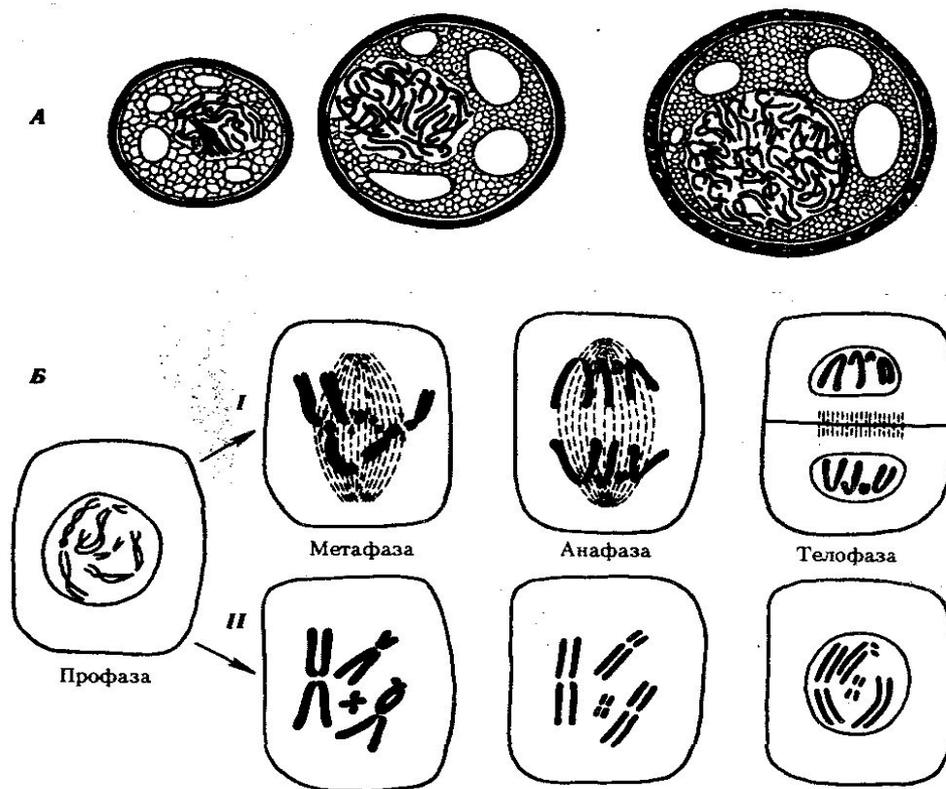
У прямых предков человека как вида полиплоидия (чаще всего удвоение) случалась неоднократно, но последний раз – более 100 миллионов лет назад

# Образование полиплоидных клеток в результате разрушения веретена деления.

А — различные наборы хромосом (12, 24, 48) в пыльцевых зернах одного из сортов гиацинта;

Б — образование полиплоидных клеток

/—в норме, //—при разрушении веретена деления колхицином

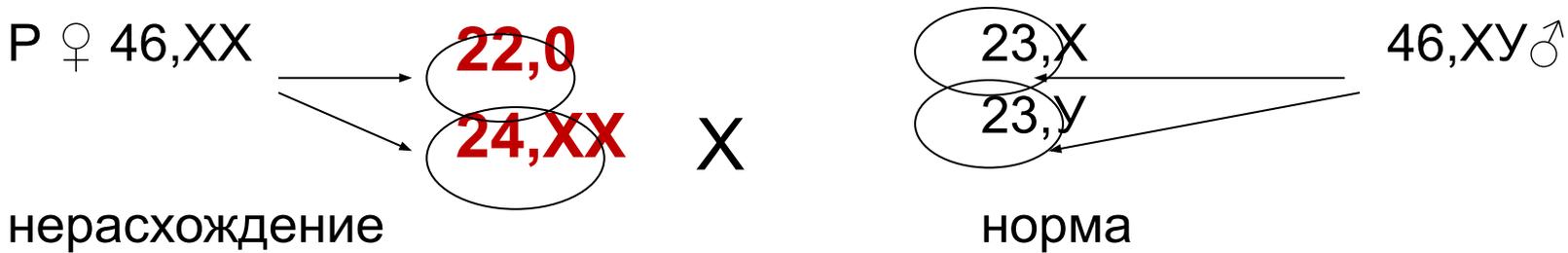


# Механизмы геномных мутаций

- **2. Утрата отдельной хромосомы** вследствие «анафазного отставания». Приводит к мозаицизму – 46,XX/45,XO.
- **3.** Наличие в клетках, вступающих в мейоз или митоз, хромосомных мутаций.
- **4. Полиплоидизация** (3п, 4п и т.д.):
  - А) двойное оплодотворение,
  - Б) отсутствие 1-го мейотического деления и образование диплоидных гамет.

# Механизмы геномных мутаций (нарушение расхождения половых хромосом в мейозе)

1. Нерасхождение половых хромосом в анафазе I мейоза в оогенезе (норма: 46,XX 23,X)



45,ХО

45,УО

47,XXX

47,XXY

С. Тер.-Шер.

летал. зигота

с. Триполо «X»

с. Клайнфельтера

2. Нерасхождение половых хромосом в анафазе I в сперматогенезе (норма: 46,XY 23,X и 23,Y)



45,ХО

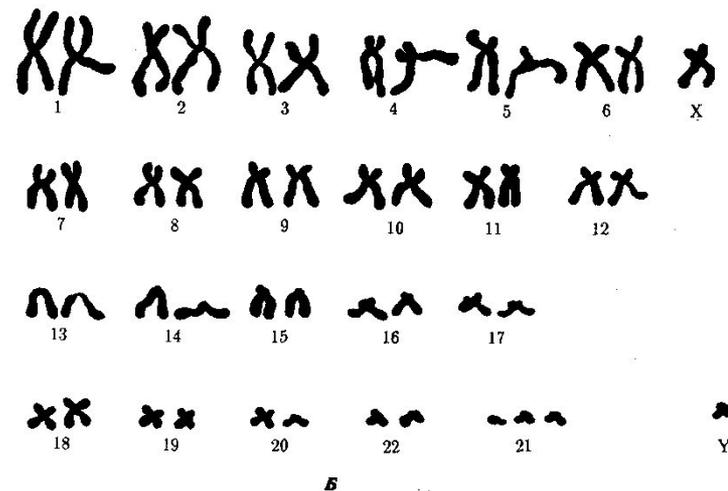
47,XXY

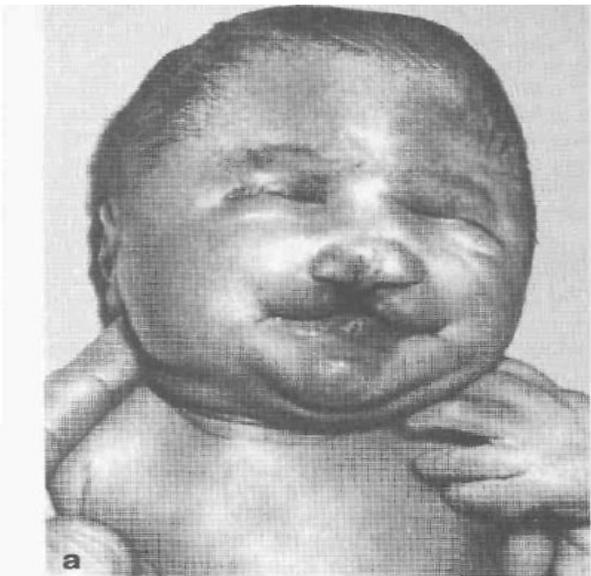
с. Тер.-Шер.

с. Клайнфельтера

# Синдромы, связанные с аномалиями числа хромосом

Синдром	Признаки
Дауна 47,212121	Умственная отсталость, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, мелкие постоянные зубы, неправильная форма зубов и позднее их прорезывание, аркообразное небо
Шерешевс кого- Тернера 45,ХО	Кожные складки на шее, низкий рост, первичная аменорея, микрогнатия



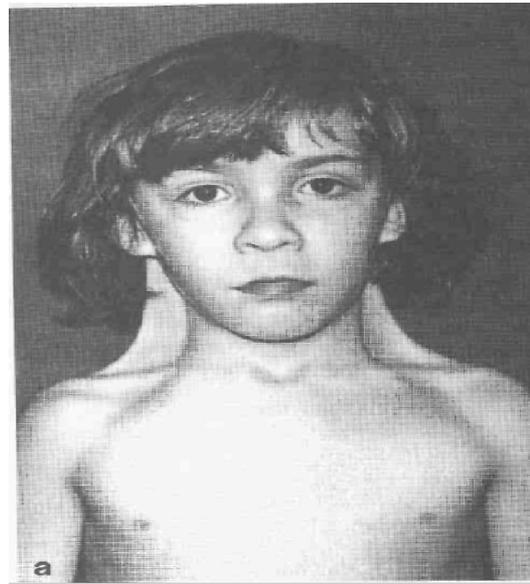
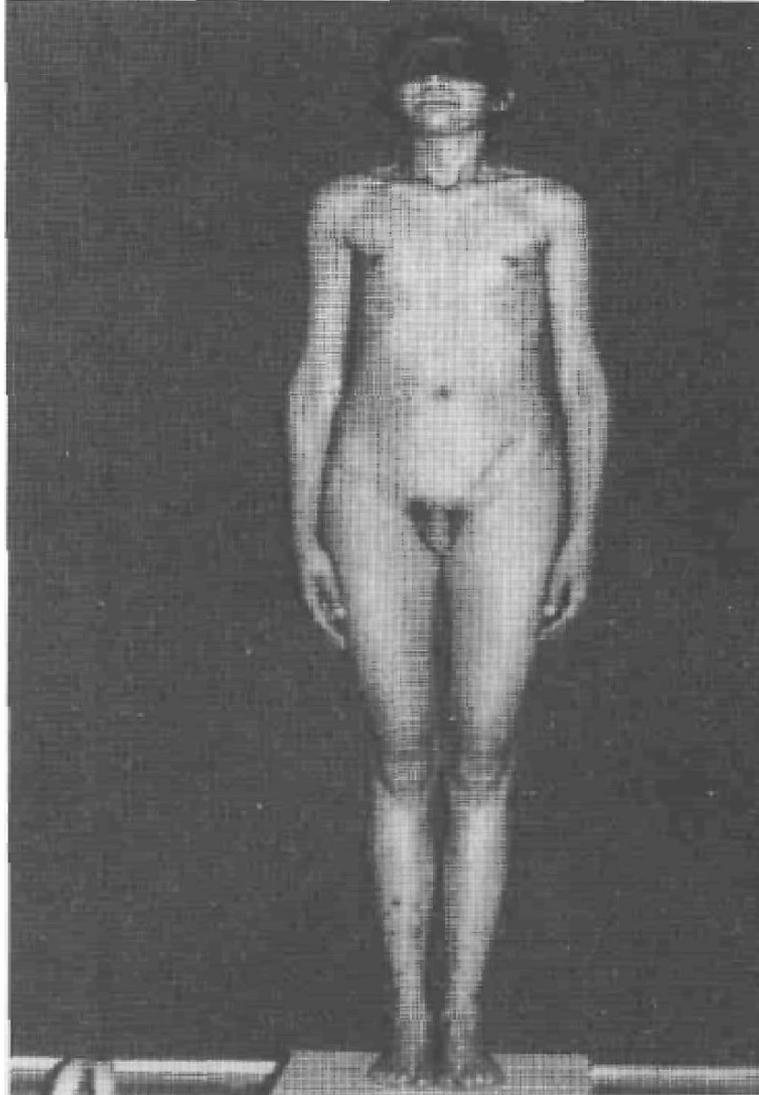


Хромосомы 18 трисомии  
синдром(с. Эдвардса)  
47,+18



Синдром  
Патау  
(трисомия  
по 13 хр.)  
47,+13

# Хромосом XXУ синдром 47,XXУ



Синдром  
Шерешевского –  
Тернера  
45,ХО

