

ИЗМЕНЧИВОСТЬ

1. Модификационная изменчивость
2. Комбинативная изменчивость
3. Система браков
4. Мутационная изменчивость

Изменчивость-

- - это свойство живых организмов существовать в различных формах.
- С точки зрения эволюции:
 - групповая
 - индивидуальная

изменчивость может реализовываться в пределах группы организмов в ряду поколений (групповая) или отдельных организмов или клеток в онтогенезе (индивидуальная)



Фенотипическая изменчивость

- (модификационная), ненаследственная изменчивость. **Отражает изменения фенотипа под действием условий существования организма.**
- Предел модификационной изм-ти ограничен **нормой биологической реакции.**
- **Модификационное изменение признака не наследуется, но норма реакции генетически детерминирована и наследуется.**

Фенокопии-

- - это вызванные средовыми воздействиями модификации фенотипа, имитирующие генотипические признаки.

При воздействии внешних условий (климатические, химические, биологические, социальные факторы) на генетический нормальный (не мутантный) организм, копируются признаки характерные для другого генотипа.

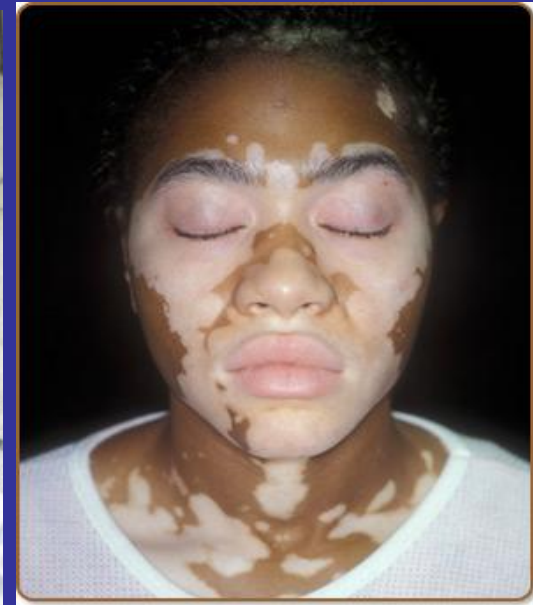
Фенокопии (примеры):

- - **плохая психическая приспособленность, плохая приспособленность к особенностям питания** могут влиять на цветовое зрение, приводя к возникновению **фенокопии цветовой слепоты**. **Генетический дефект** встречается **у 8% мужчин**.
- -**витилиго** (нарушение пигментации кожи). **Частота-1%** населения Земли. В **30%-случаев** генетически детерминированная патология. Но **под влиянием химических факторов (профессиональных)** тоже **возникает витилиго-это фенокопия**.
- -**талидомид** (седативный препарат) при приеме во время беременности **вызывает фекомелию у плода** (конечности укорочены и в виде ласт).

Английское общество жертв талидомида



Витилиго (встречается у 1% людей;
30% генетически детерминировано.
70%-профессиональное витилиго



Фенокопии

Появляются с большой частотой при действии факторов среды на ранних стадиях эмбрионального развития. И тогда они проявляются как врожденные болезни и пороки развития. Наличие фенокопий иногда затрудняет постановку диагноза.

Комбинативная изменчивость

результат:

- независимого расхождения хромосом при мейозе
- случайного сочетания хромосом при оплодотворении
- рекомбинации генов во время кроссинговера.

В случае комбинативной изменчивости **новые гены не возникают**. Появляется **новое**, ранее не существовавшее **сочетание генов**, которое приводит к появлению **организмов с другим генотипом и с другим фенотипом**.

Система браков

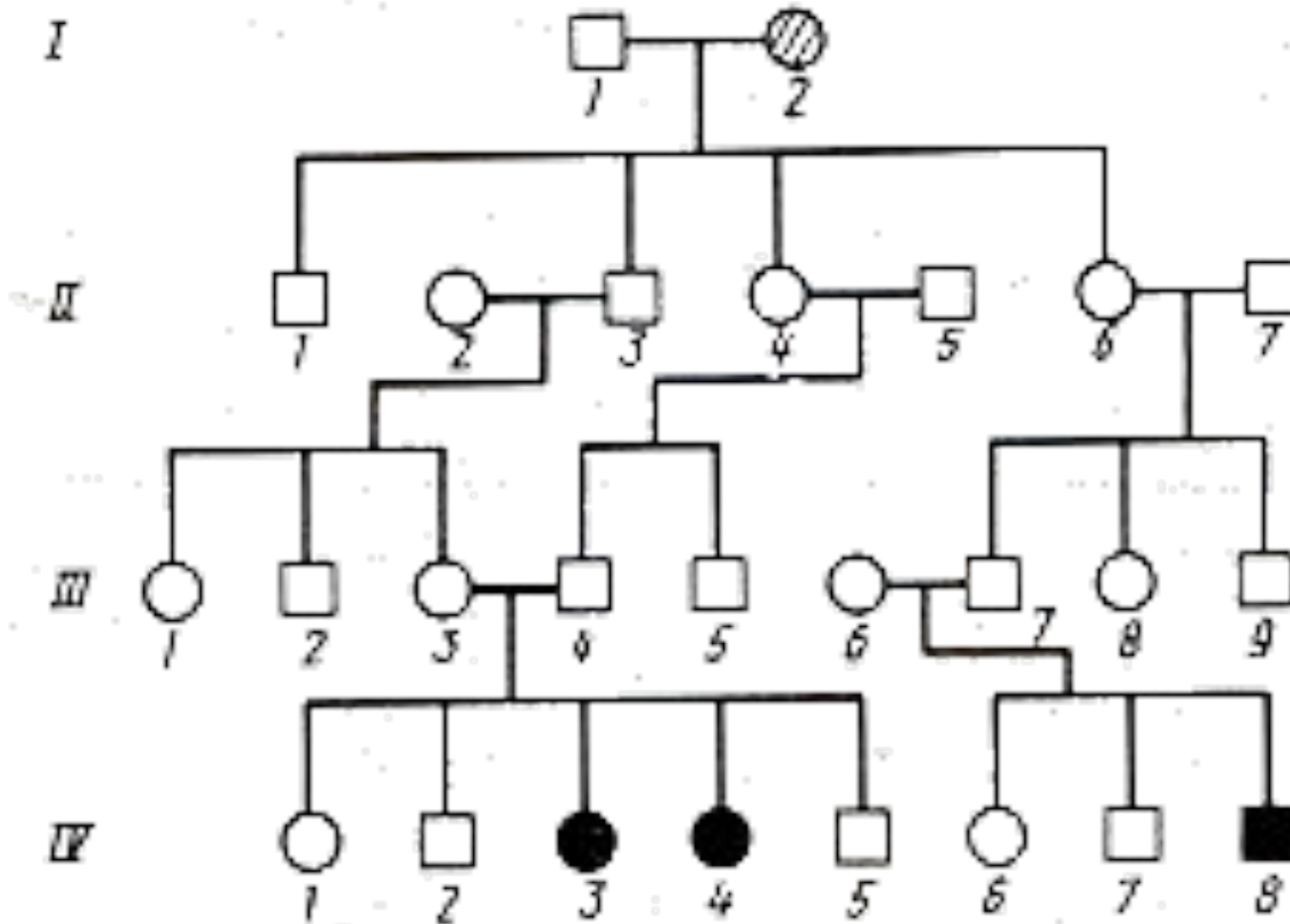
- Самая простая система браков – **панмиксия=случайный подбор пар.**

Ограничения панмиксии: религиозные, социальные, индивидуальные различия.

Отклонения от панмиксии:

- 1- люди, состоящие между собой в родстве, вступают в брак чаще, чем при случайном подборе пар – **инбридинг** (инбредные, кровнородственные браки)
- 2- люди, состоящие между собой в родстве, вступают в брак реже, чем при случайном подборе пар – **аубридинг** (аутбредные браки)

При аутосомно-рецессивном наследовании реализация гена в признак происходит в гомозиготном состоянии. Частота появления рецессивного потомства повышается при близкородственных браках



Инбредные браки для медицины

Вероятность обладания супругов одинаковыми генами (рецессивными, патологическими) будет выше, если они состоят в близком родстве.

В эволюционном плане **все люди состоят в родстве.**

2^n – число предков одного (любого) человека

n -число ступеней от данного потомка к его прямым предкам. Каждый человек имеет 2 родителей, 4 дедушек и бабушек, 8 прадедушек и прабабушек и т.д. Ск. предков у одного человека за 1 000 лет (в 1010 году)? $2^{30} - 2^{40}$

На **100 лет** приходится **3-4 поколения.**

В **X веке** население Земли насчитывало **400-500 млн** человек.

С точки зрения многовековой эволюции реально все люди родственники.

Ассортивные браки (предпочтительные) -

выбор брачного партнера оказывает влияние на генотип потомка:

- фенотипически сходные люди** (глухонемые, сходные по росту, умственному развитию, цвету кожи ...) вступают в брак чаще, чем при случайном подборе пар – **положительные ассортивные браки**
- Фенотипически сходные люди** (с одинаковыми фенотипами) вступают в брак реже, чем при случайном подборе пар – **отрицательные ассортивные браки.**

Группы инбридинга в человеческих популяциях

- браки между родственниками 1-ой степени родства = **инцестные браки** (отец-дочь, сын-мать, брат-сестра ..)
- близкородственные браки в **изолированных популяциях**
- близкородственные браки **поощряемые** по **религиозным, экономическим, социальным** и иным соображениям.

Правовые ограничения для заключения брака (Великобритания и США)

| № | Тип брака | Англия | США |
|----------|------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|
| 1 | Полные сибсы | Запрещен | Запрещен |
| 2 | Родитель-ребенок | Запрещен | Запрещен |
| 3 | Дед-внучка (и наоборот) | Запрещен | Запрещен |
| 4 | Полусибсы | Запрещен | Запрещен в 42 штатах |
| 5 | Дядя-племянница (тетка-племянник) | Запрещен | Запрещен |
| 6 | Полудядя-племянница (и наоборот) | Запрещен | Запрещен в 18 штатах |
| 7 | Двоюродные сибсы | Разрешен | Запрещен в 30 штатах |
| 8 | Двоюродные дядя-племянница (и наоборот) | Разрешен | Запрещен в 7 штатах |
| 9 | Дважды двоюродные сибсы | Разрешен | Запрещен в штате Северная Каролина |

Наиболее важные типы кровнородственных браков

| Обозначение | Тип брака | Коэффициент инбридинга |
|-------------|------------------------------------|------------------------|
| | Дядя — племянница | 1/8 |
| | Двоюродные сисы | 1/16 |
| | Троюродные сисы | 1/32 |
| | Двоюродный дядя — племянница | 1/32 |
| | Четверородные сисы | 1/64 |

Частота редких аутосомно-рецессивных болезней

| Болезни | Частота больных детей от... браков | |
|------------------------|------------------------------------|----------|
| | Неродственных | Кузенных |
| Фенилкетонурия | 1:15000 | 1:7000 |
| Пигментная ксеродерма | 1:23000 | 1:2200 |
| Болезнь Огуши | 1:32000 | 1:2600 |
| Общий альбинизм | 1:40000 | 1:3000 |
| Ахроматопсия | 1:73000 | 1:4100 |
| Микроцефалия | 1:77000 | 1:4200 |
| Болезнь Вильсона | 1:87000 | 1:4500 |
| Врожденный ихтиоз | 1:1000000 | 1:16000 |
| Амавротическая идиотия | 1:310000 | 1:8600 |
| Акаталаземия | 1:360000 | 1:9600 |

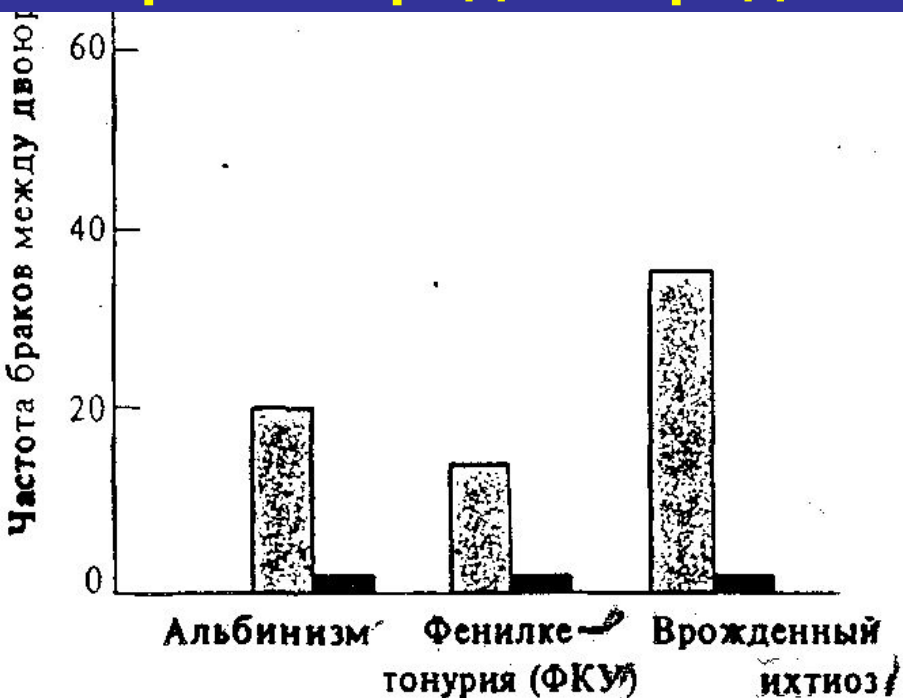
Влияние инбридинга на смертность детей (шт. Андхра Прадеш – Ю.Индия)

| Каста с уровнем жизни | Частота ББ | Смертность детей |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|
| Высоким | 48,26% преобладают ББ между теткой-племянником | 44,54% |
| Средним | 47,46% преобладают ББ между двоюродными сибсами | 44,54% |
| Низким | 40,63% | 44,54% |
| Не родственные браки | | 17% |

Структура родственных браков в Самаркандской области

| Тип брака | Сельское население | Городское население | Итого |
|----------------------------|--------------------|---------------------|------------|
| 1. дядя-племянница | 48 | 4 | 52 |
| 2. племянник-тетя | 14 | 4 | 18 |
| 3. двоюродные сибсы | 199 | 129 | 328 |
| 4. троюродные сибсы | 72 | 21 | 93 |
| 5. дальние родственники | 265 | 52 | 317 |
| 6. инцестные браки | 2 | 0 | 2 |

Кровное родство родителей рецессивных гомозигот



Высота столбиков означает частоту браков между двоюродными братьями и сестрами среди европейского населения в целом и среди родителей, дети которых страдают указанными заболеваниями. Врожденный ихтиоз-это тяжелое наследственное заболевание кожи.



Частота родственных браков в трех европейских популяциях

Коэффициент инбридинга

(α - средняя идентичная по происхождению)

| <i>Популяция</i> | <i>α</i> |
|---------------------------------------|----------------------------|
| США, католики | 0.00009 |
| Аргентина, католики | 0.00058 |
| США, мормоны | 0.00038 |
| Япония | 0.0046 |
| Гвинея | 0.026 |
| Индия, Андхра-Прадаи | 0.32 |
| Израиль и Иордания, самаритяне | 0.434 |
| Браки между 4-юродными | 0.0019 |
| Браки между 3-юродными | 0.0078 |
| Браки между 2-юродными | 0.0625 |
| Браки между дядей и тетей | 0.125 |

Классификация мутаций человека

МУТАЦИИ

Геномные

Полипloidия

Триплоидия

Тетраплоидия

Анеуплоидия:

1. Моносомия

2. Трисомия

Хромосомные

е

С вовлечением одной хромосомы

С вовлечением 2-х и 3-х хромосом

Транслокации

Инверсия

Делеция

Дупликация

Изохромосомы

Нереципрокные

Реципрокные

Робертсоновская

Терминальная

Интерстициальная

Генные

Выпадение

азотистого основания в мол. ДНК

Вставка лишнего основания в мол. ДНК

Замена одного основания другим

Перестановка положения нуклеотидов

Мутационная изменчивость

В результате мутационной изменчивости происходят и количественные и качественные изменения генотипа организма

Это единственный вид изменчивости, в результате которой появляются новые, ранее не встречавшиеся гены.

Уровни организации генетического материала:

-генный

-хромосомный

-геномный

Типы мутаций

-генные

-хромосомные

-геномные

Мутация – это внезапное наследственное изменение какого-либо фенотипического признака, вызванное резким структурным или функциональным изменением в генетическом материале.

Номенклатурные символы, **дополнительные** к тем, которые рекомендованы Чикагской конференцией (1966), (Парижская конференция, 1971)

del Делеция

der Производная хромосома

dup Дупликация (удвоение)

ins Инсерция (поворот на 180^0)

inv ins Инвертированная инсерция

гср Реципрокная транслокация

гее Рекомбинантная хромосома

rob Робертсоновская транслокация (центрическое слияние)

tan Тандемная транслокация

ter Терминальный или концевой (pter- конец короткого плеча, qter-конец длинного плеча)

: Разрыв (без соединения, как терминальная делеция)

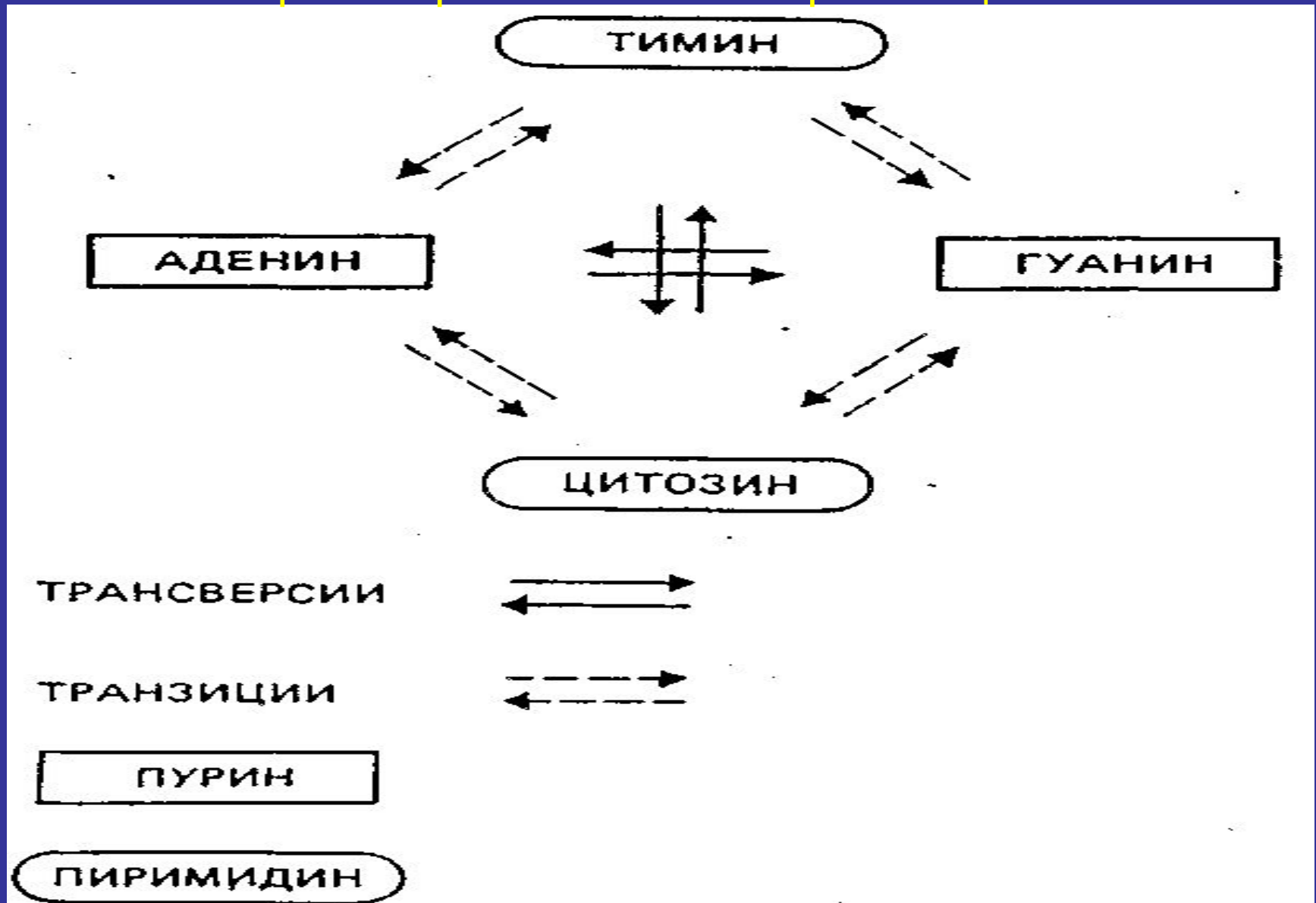
:: Разрыв и соединение

-> От-к

ТИПЫ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

| Замена | | Делеция | | Вставка | | Перестановка |
|--------|-----|---------|------|---------|-----|--------------|
| АТ | АТ | АТ | АТ | АТ | АТ | АТ |
| АТ | ГЦ* | --* | ---* | АТ | ГЦ* | ГЦ* |
| ГЦ | ГЦ | ГЦ | ---* | ГЦ | ГЦ* | АТ* |
| АТ | АТ | АТ | АТ | ГЦ* | АТ | АТ |
| | | | | АТ | ГЦ | |
| | | | | | АТ | |

Механизм возникновения мутаций на нуклеотидном уровне. Возможны **четыре** трансверсии и **восемь** транзиций



- 1) изменение биохимического фенотипа: НьА -> НьS;
- 2) аминокислотная замена: глутаминовая кислота -> валин;
- 3) **кодоны:**

Глутаминовая кислота

мРНК

ДНК

GAA

СТТ

GAG

СТС

GUU

Валин

мРНК

ДНК

GUA

CAT

GUG

CAC

CAA

CAA

GUC

GAG

- 4) возможные замены оснований в случае, если в ДНК произошла только одна нуклеотидная замена:

СТТ-----> CAT

СТС-----> CAC

- 5) замена основания в ДНК: Т (тимин) -> А (аденин);

- 6) типы

замены: пуриновое основание замещается пиримидиновым -

«**трансверсия**». Пуриновое на другое пуриновое или пиримидинового на другое пиримидиновое «**транзиция**» .

Нонсенс- мутации

Замена одного основания на другое может превратить кодон в какой-либо из трех

нонсенс-триплетов:

УАГ УАА УГА

Эти триплеты не транслируются, но **приводят к преждевременной остановке синтеза растущей полипептидной цепи.**

Делеция или вставка одного или нескольких ТРИПЛЕТОВ влечет утрату или вставку одной или нескольких аминокислот соответствующего полипептида

Делеция или вставка одного или нескольких НУКЛЕОТИДОВ не кратное трем влечет нарушение порядка считывания генетической информации (сдвиг рамки считывания) 1 2 4 5 6
7 8 9 10 11.....

Эффект изменений молекулярной структуры гена

Большинство изменений в молекулярной структуре гена ведут к новым формам списывания с него генетической информации, которая реализуется на уровне биохимических процессов (метаболических путей) клетки. В конечном счете, **появляются новые свойства клеток и организма в целом.**

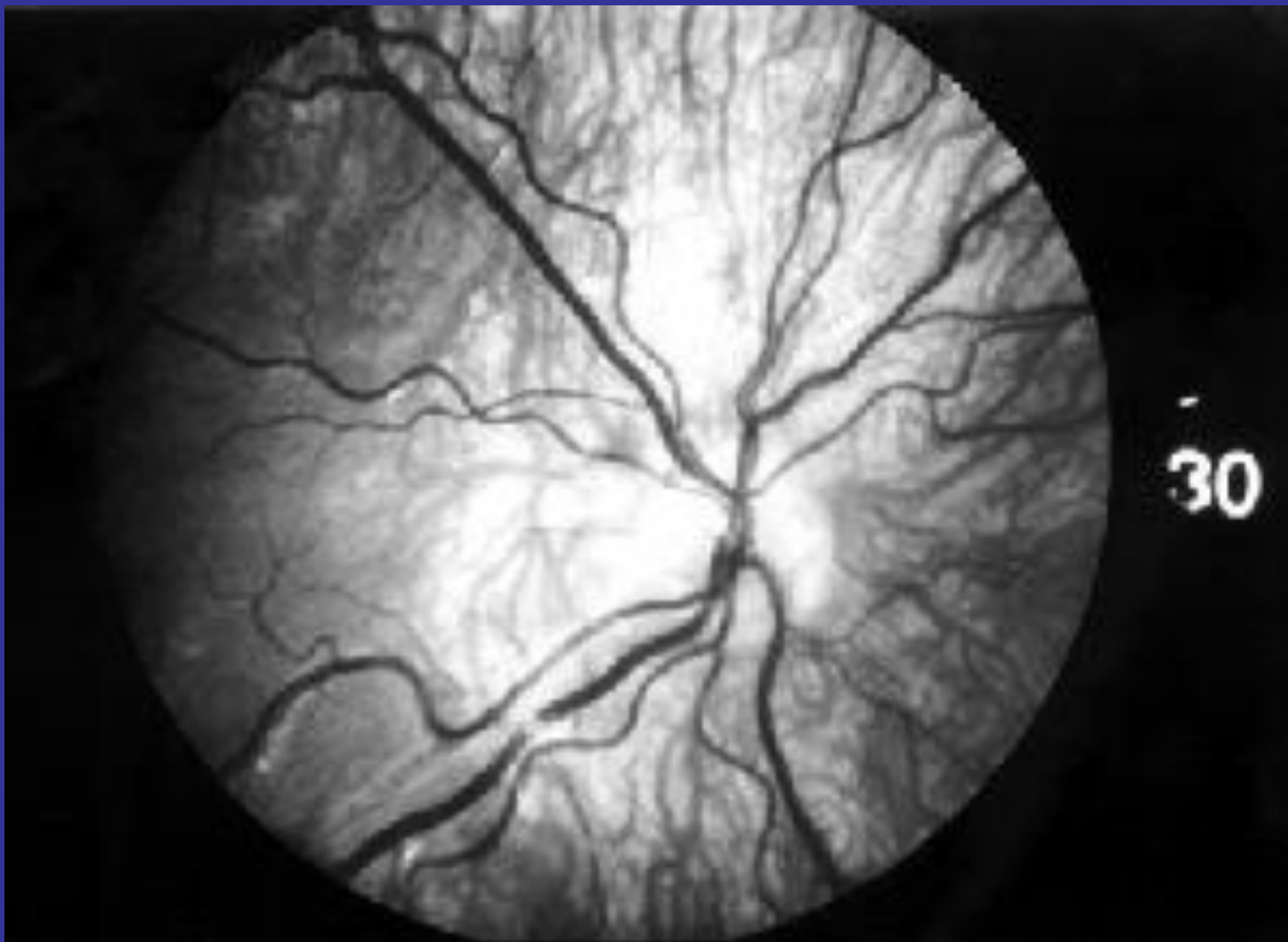
В геноме человека открыто множество генных мутаций, затрагивающих его морфологию, обмен веществ, поведение, интеллект и т.п.

ВИДИМЫЕ МУТАЦИИ

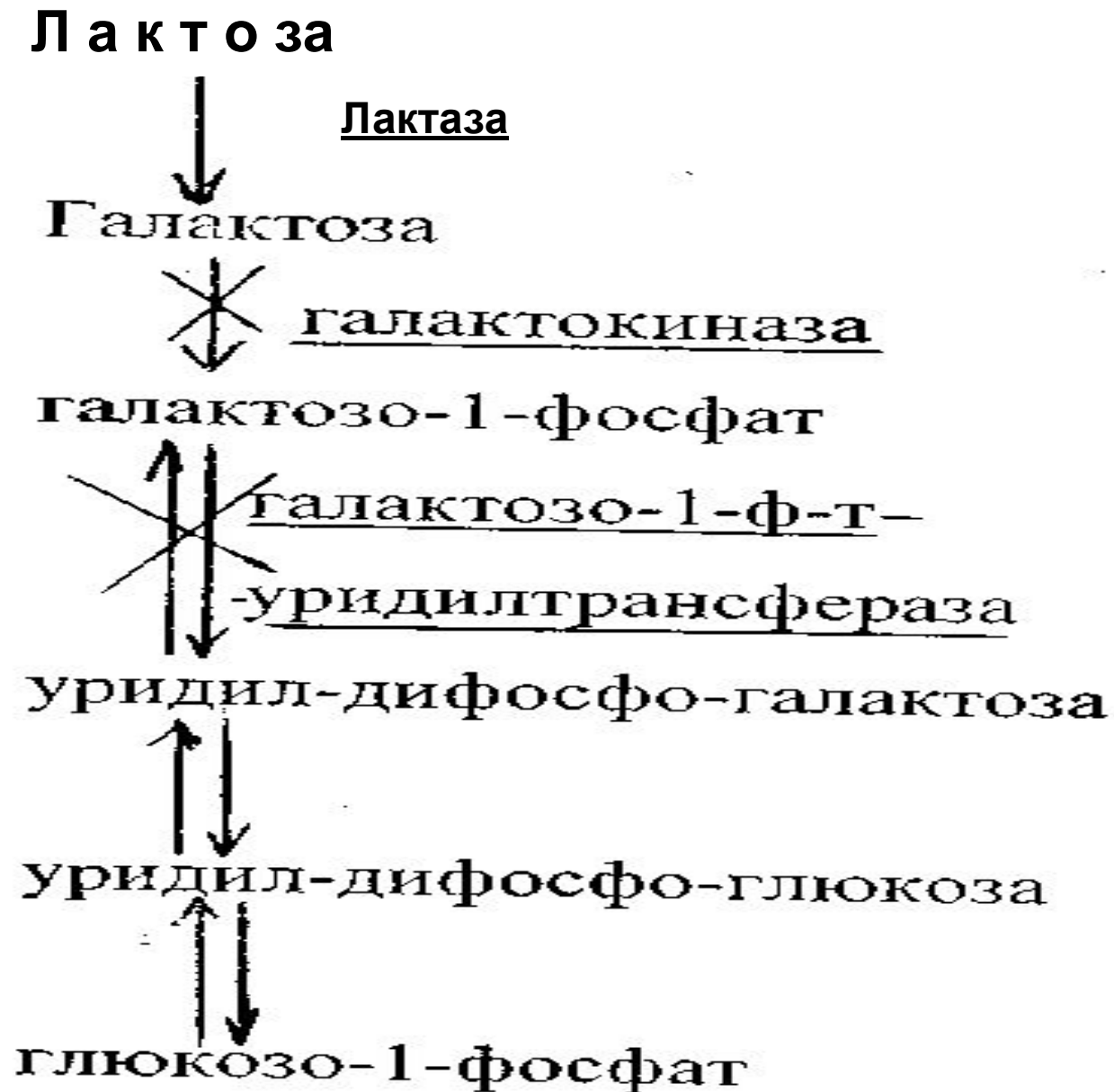
Альбинизм: в результате этой мутации ген доминантной, нормальной, окраски превратился в рецессивный аллель, потерявший способность к выработке пигмента (**меланина**)



Альби́низм



Галактоземия (биохимические мутации)



Фенилкетонурия

Фенилпировиноградная кислота

Фенилаланин



*Фенилаланин
-4-
гидроксилаза*

Тирозин

Мутации нарушающие жизнеспособность организмов

- **Летальные** (обуславливают гибель организма на одной из стадий онтогенеза. Эти мутации несовместимы с жизнью и приводят к спонтанным абортам)
- **Полулетальные** (в разной мере
- **Сублетальные** ослабляют жизнеспособность организма или клетки)

Пример: **Брахидактилия** (а/д заболевание).
Этот признак проявляется у гетерозигот (**Vv**).
Гомозигота доминантная (**VV**)
нежизнеспособна

Хромосомные мутации = = хромосомные абберации

- это **структурные перестройки одной или нескольких хромосом.**

Выражаются в наличии **внутрихромосомных и межхромосомных** мутаций и связаны либо:

-с **утратой** (del p ; del q)=частичные моносомии

-с **дупликацией** (dup)

-с **переносом** участков хромосом (**t** реципрокные, нереципрокные, робертсоновские)

-с **инверсией** (inv)

-с **поперечным разрывом центромеры** (iso)

Клинические проявления структурных перестроек

- клинически **все хромосомные болезни, связанные со структурными перестройками хромосом** - это последствия либо **частичных трисомий**, либо **частичных моносомий**.
- **Клинически**, как правило, они характеризуются **множественными пороками развития**.

Геномные мутации -

- изменение числа хромосом в кариотипе.

Типы геномных мутаций:

- **Полипloidия** – увеличение числа хромосом кратное **гаплоидному** ($3n, 4n, 5n, 8n \dots$)
- **Гаплоидия** – хромосомы представлены в наборе в единичном числе (n).
- **Анеуплоидия=Гетероплоидия** – изменение числа хромосом за счет добавления или потерь хромосом ($47, XX+21; 45, X0 ; \dots$)