

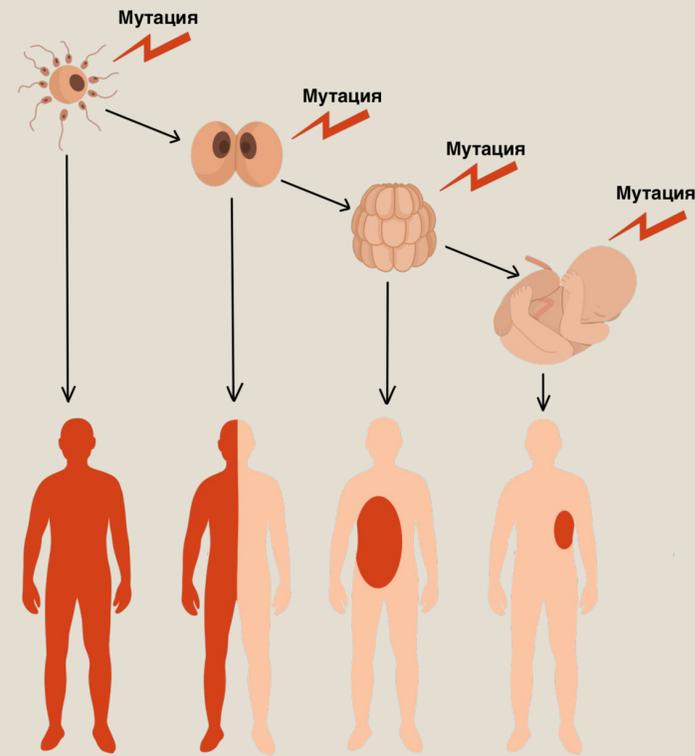


ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

Илатовская С.А., преподаватель генетики

Изменчивость -

Это
способность
живых
организмов
приобретать
новые признаки



ВИДЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Модификационная (ненаследуемая)

Комбинативная (наследуемая)

Мутационная (наследуемая)

Мутации

(лат. mutatio – изменение)
– внезапные наследуемые
изменения генетического
материала

В зависимости от уровня организации генетического материала:

- **Генные** – в ДНК изменяются отдельные нуклеотиды
- **Хромосомные** – изменения в строении хромосом; вовлекается много генов
- **Геномные** – изменения числа хромосом

По влиянию на жизнеспособность:

- **Летальные** – со смертельным исходом
- **Полулетальные** – со снижением работоспособности
- **Нейтральные** – не влияющие на жизнеспособность

В зависимости от природы мутации:

- **Спонтанные** – самопроизвольные
- **Индукцированные** – вызванные действием мутагенов

Мутационный процесс

Постоянно происходит у человека в половых клетках и является источником наследственных болезней. Частота возникновения спонтанных мутаций у человека примерно $1:10^{-5}$ – $1:10^{-7}$ генов на поколение (40-50 лет).

Мутации с повышенной частотой отмечены в очень больших по размерам генах (360 000 п.н. в гене нейрофиброматоза, 2×10^6 п.н. в гене миопатии Дюшенна). В этих генах мутации возникают с частотой 1 на 10 000 гамет.

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

- это изменения первичной структуры ДНК, последовательности нуклеотидов. Выявляются биохимическими и молекулярно-генетическими методами (хроматография, электрофорез, полимеразная цепная реакция, гибридизация)

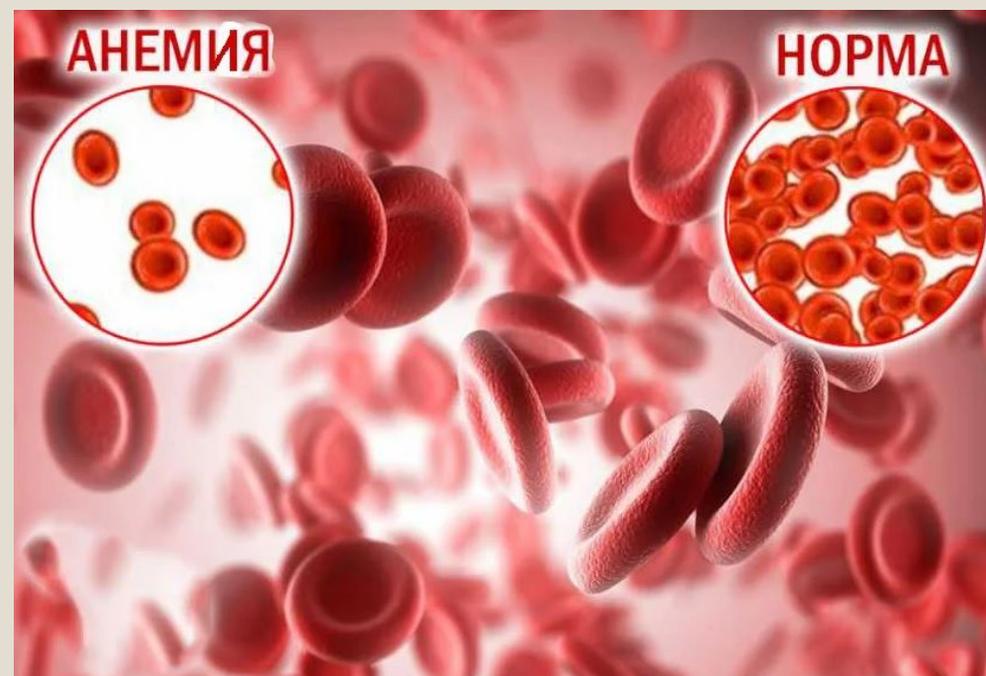
Генные мутации бывают **точечные** – замена одной пары нуклеотидов, **динамические** – увеличение числа нуклеотидных повторов, **делеции** – потери фрагментов ДНК разной протяженности, **инсерции** – вставки фрагментов ДНК, **дупликации** – удвоение участков ДНК.

МИССЕНС-МУТАЦИЯ

(англ. *mis* – ошибочный + *sense* – смысл)

- Замена нуклеотидов в кодирующей части гена, приводит к замене одного нуклеотида на другой. В результате в белке появляется другая аминокислота.

Является причиной всех известных гемоглобинопатий (анемий).



НОНСЕНС - МУТАЦИЯ

Однонуклеотидная замена в триплете превращает его в стоп-кодон. В результате полипептидная цепь становится укороченной, т.к. стоп-кодон преждевременно останавливает ее трансляцию



«МОЛЧАЩИЕ ЗАМЕНЫ»

Однонуклеотидная замена приводит к замене одного кодирующего триплета на другой без замены аминокислоты в полипептидной цепи.

Аминокислоты серин, лейцин, аргинин имеют 6 кодирующих триплетов каждая, а треонин, пролин, глицин, валин, аланин – по 4.

СПЛАЙСИНГОВЫЕ МУТАЦИИ

Замены нуклеотидов на границе экзон-интрон блокируют процесс сплайсинга. Приводят к более тяжелым последствиям, чем другие точечные мутации.

Две сплайсинговые мутации в гене, кодирующем белок цистатин, являются причиной возникновения эпилепсии.

Сплайсинговые мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости хлоридов вызывают муковисцидоз.

ДИНАМИЧЕСКИЕ – ЭКСПАНСИЯ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОВТОРОВ

Повторы триплетов характерны для генома человека. Мутацией называют **изменение числа повторов**, сопровождающееся клиническим проявлением болезни

1. Тринуклеотидные ЦАГ - повторы

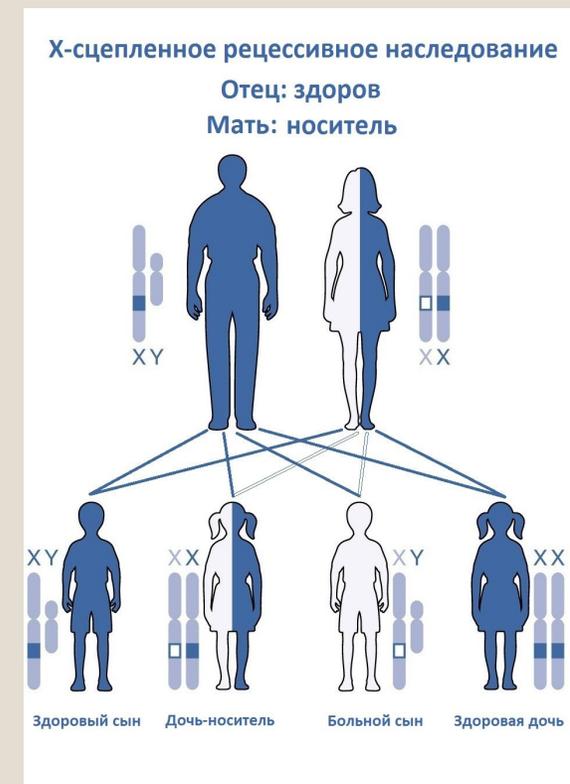
Такие повторы кодируют полиглутаминовые тракты. Долгие полиглутаминовые последовательности в молекуле белка приобретают новую функцию – высокую токсичность, которая является причиной дегенерации нейронов.

Хорея Гентингтона



2. Образование полиаланиновых трактов

Повторы триплетов, кодирующих аланин (преимущественно кодоны ГЦГ) приводят к наследственным заболеваниям со множественными ВПР



3. Экспансия некодирующих повторов

Известно 9 болезней: атаксия Фридрейха



Что такое синдром ломкой X-хромосомы?

- Синдром ломкой X-хромосомы или синдром Мартина-Белл - это наследственное заболевание, которое, как правило, передается от родителя к ребенку.



ДЕЛЕЦИИ (ПОТЕРЯ) И ИНСЕРЦИИ (ВСТАВКА)

Если теряется или вставляется число нуклеотидов, не кратное трем, то нарушается последовательность триплетов, а следовательно и аминокислот в белке. Это мутация со «сдвигом рамки считывания».

1. Семейная гиперхолестеринемия – более 150 точковых мутаций со «сдвигом рамки».
2. Поликистоз почек – описано 20 мутаций (4 делеции, инсерция, 8 нонсенс-мутаций, 2 миссенс-мутации и 5 сплайсинговых мутаций)

ДУПЛИКАЦИЯ ГЕНА

Приводит к увеличению количества его продукта, что может приводить к патологии

Дупликация гена IGF1R, кодирующего гормон роста соматомедин, проявляется патологическими признаками: макроцефалия, умственная отсталость, гигантизм

ИНВЕРСИЯ ГЕНА

Происходит в результате внутрихромосомной гомологичной рекомбинации. Инверсия 22-го интрона гена, кодирующего VIII фактор свертывания крови, приводит к развитию гемофилии А. Тяжелая форма гемофилии А в 50% случаев обусловлена этим видом мутации.

Гемофилия А

(рецессивная мутация в X-хромосоме) вызвана генетическим дефектом, отсутствием в крови необходимого белка — так называемого фактора VIII (антигемофильного глобулина). Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80-85 % больных гемофилией. Тяжелые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора — 5-20 %.



ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ

- изменения структуры хромосом. Выявляются цитогенетическим методом с помощью современной техники микроскопирования

ДЕЛЕЦИЯ

Потеря участка хромосомы. В результате возникает генный дисбаланс – частичная моносомия.

Синдром Вольфа-Хиршхорна – делеция короткого плеча 4 хромосомы: глубокая УО, микроцефалия, расщелина губы и/или неба, пороки сердца и др.

Синдром «кошачьего крика» – делеция короткого плеча 5 хромосомы: плач, похожий на крик кошки, ВПР, отставание психомоторного развития и др.

КОЛЬЦЕВАЯ ХРОМОСОМА

Образуется путем
концевых делеций в
обеих плечах
хромосомы, после
чего концы
хромосомы
соединяются

Синдром кольцевой хромосомы 9

- Кариотип 46 XX или XY, r (9).
- Основные клинико-морфологические признаки: характерное лицо - микроцефалия, косой разрез глаз, ретрогнатия, короткая шея.
- У всех больных наблюдается умственная отсталость, задержка психомоторного развития.



(из С.И.Козлова и др., 1996)

ДУПЛИКАЦИЯ

Удвоение участка хромосомы.
Возникает генный дисбаланс – тройной набор генов (частичная трисомия)

Лимфосаркома и миелома – дополнительный хромосомный район в длинном плече 14-й хромосомы (14q+).

Неонатальный сахарный диабет – дупликация в области длинного плеча 6-й хромосомы (задержка внутриутробного развития, гипергликемия и др.)

ИНВЕРСИЯ

Переворот сегмента хромосомы на 180° . При этом изменяется линейная последовательность генов.

Инверсии не вызывают патологических изменений у носителя, но в результате кроссинговера при образовании гамет могут образовываться летальные комбинации хромосом (без центromеры или с двумя центromерами)

ТРАНСЛОКАЦИЯ

Перенос участка хромомомы на негомологичную хромосому:

А) реципрокная – сбалансированная – взаимный обмен участками между негомологичными хромосомами. Изменяется сцепление генов – гены разных хромосом наследуются как одна группа сцепления

При транслокациях общее число генов не меняется, и у носителя патологии не наблюдается, но в следующих поколениях возникают частичные моносомии и частичные трисомии, вызывающие тяжелые хромосомные болезни.

ТРАНСЛОКАЦИЯ

Б) инсерционная
односторонний
перенос одной
хромосомы на другую
(участок удаляется из
одной хромосомы и
вставляется в другую)

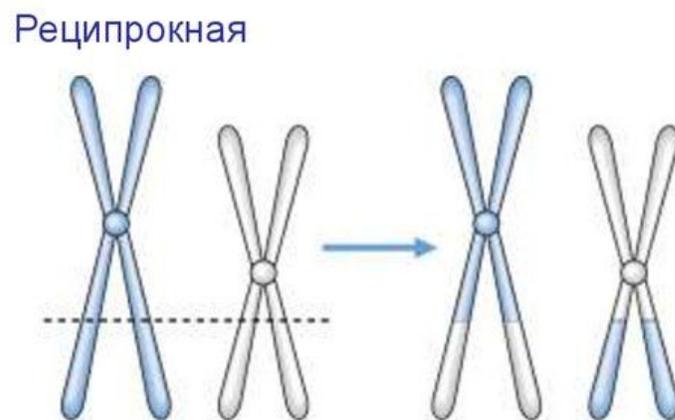
Хромосомная транслокация может перенести протоонкоген в новое положение, где он начинает работать непрерывно, переводя нормальную клетку в раковую. При хронической лейкемии выявляется транслокация длинного плеча 22-й хромосомы на длинное плечо 9-й с образованием т. н. «филадельфийской» хромосомы.

РОБЕРТСОНОВСКАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ

- Образуется одна хромосома из двух акроцентрических с потерей ими коротких плеч

Общее количество хромосом уменьшается, но потеря коротких плеч не проявляется в фенотипе, т.к. их гены имеют сходные функции, и гены оставшихся хромосом компенсируют работу потерянных. Носитель РОБ здоров, но при образовании гамет могут образовываться гаметы с нуллисомией или дисомией, что проявится у детей тяжелыми хромосомными заболеваниями.

Реципрокные и Робертсоновские транслокации



ОБРАЗОВАНИЕ ИЗОХРОМОСОМ

Две сестринские хроматиды одного и того же плеча, образовавшиеся при репликации хромосомы, остаются соединенными центромерой и становятся плечами одной хромосомы. В последующих поколениях возникают частичные моносомии и частичные трисомии – это ведет в дальнейшем к возникновению тяжелых хромосомных болезней.



ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ

- Изменения количества
хромосом. Выявляются
цитогенетическим методом

АНЕУПЛОИДИЯ

-Изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному.
Причина – нерасхождение хромосом в мейозе и образование несбалансированных гамет.

**Анеупл
оидия**

Моносомия

Трисомия

Полисомия

МОНОСОМИЯ

Потеря хромосомы.
Приводит к летальному
исходу. Моносомия у
человека известна только
по половой хромосоме
– моносомия X-
хромосомы – синдром
Шерешевского-Тернера



ТРИСОМИЯ

Добавление хромосомы.
Гибель эмбриона, тяжелые
аномалии. У человека
встречаются полные
трисомии хромосом 13, 18 и
21 (синдромы Патау,
Эдвардса и Дауна
соответственно). Описаны
трисомии хромосом 8 и 17.



ПОЛИСОМИЯ

У человека встречается только по половым хромосомам – три-, тетра- и пентасомии.



МОНОПЛОИДИЯ

Гаплоидный набор
хромосом в соматических
клетках.

Летальный исход у человека

ПОЛИПЛОИДИЯ

Увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному. Широко встречается у растений, у животных – редко и обычно приводит к летальному исходу на ранних стадиях эмбриогенеза. Полиплоидия у человека обнаруживается в материале выкидышей. Случаи рождения три-и тетраплоидных людей крайне редки. В мировой литературе было описано 32 новорожденных с триплоидией (69,XXY или 69,XXX). Продолжительность жизни новорожденных с полной триплоидией от 17 минут до 7-9 суток. Описаны случаи мозаицизма: диплоидия-триплоидия у жизнеспособных детей 9-10 лет.

У внутриутробно погибших эмбрионов с нарушением кариотипа тетраплоидия как причина эмбриональной гибели регистрируется в 49% случаев.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!