

Лекция 7. Виды изменчивости и виды мутаций у человека. Факторы мутагенеза

План:

1. Роль генотипа и внешней среды в проявлении признаков.
2. Основные виды изменчивости.
3. Фенокопии и генокопии.
4. Причины и сущность мутационной изменчивости.
5. Эндо - и экзомутагены. Мутагенез, его виды
6. Виды мутаций (генные, хромосомные, геномные)
- 7 Антимутагенез

1 Роль генотипа и внешней среды в формировании фенотипа - **ПРОЧИТАТЬ!!!!**

В генетической информации заложена возможность развития определенных свойств и признаков, реализующаяся лишь в определенных условиях среды. Одна и та же наследственная информация в разных условиях может проявиться по-разному.

Генотип дает лишь возможность развития признака. Но для того чтобы признак развился, то есть возможность превратилась в действительность, необходимы вполне определенные условия внешней среды. Для того чтобы физическое и психическое развитие человека шло нормально, необходим не только генотип, обуславливающий нормальное течение всех процессов обмена веществ в организме, но и определенный комплекс условий внешней среды. Например, при отсутствии йода в рационе у человека может развиваться кретинизм.

Внешняя среда может оказывать влияние на ферментативные процессы, протекающие в организме, и в известной степени изменяет их течение, поэтому один и тот же генотип в разных условиях среды может дать различное фенотипическое проявление. Так, цвет кожи у человека в значительной мере определяется генотипом. Но цвет кожи людей с одинаковым генотипом очень сильно зависит от времени пребывания на солнце.

Таким образом, фенотип есть результат взаимодействия между генотипом и средой. Их взаимодействие можно сформулировать в виде нескольких положений:

- 1) организмов вне среды не существует. Поскольку организмы являются открытыми системами, находящимися в единстве с условиями среды, то и реализация наследственной информации происходит под влиянием среды;
- 2) один и тот же генотип способен дать различные фенотипы, что определяется условиями, в которых он реализуется в процессе онтогенеза особи;
- 3) в организме могут развиваться лишь те признаки, которые обусловлены генотипом.

2 Основные виды изменчивости

Записать определение изменчивости, виды изменчивости, их определения, характеристики модификационной изменчивости, механизмы комбинативной изменчивости, ее значение.

Под изменчивостью понимают свойство живых организмов приобретать в процессе онтогенеза новые признаки и свойства (морфологические, физиологические, биохимические) и особенности индивидуального развития под влиянием факторов среды. Особенности индивидуального развития приводят к отличиям потомков от их родителей. Генетическая

информация определяет потенции развития свойств и признаков организма, которые реализуются в определенных условиях среды. Одна и та же наследственная информация в разных условиях проявляется по-разному. Примером могут служить монозиготные близнецы, воспитываемые в разных семьях. Следовательно, наследуется не готовый признак, а определенный тип реакции на воздействия внешней среды.

С эволюционной точки зрения различают два вида биологической изменчивости: групповую (различия между популяциями) и индивидуальную (различия между особями одной популяции). Примером групповой изменчивости может служить окраска кожи у европейцев и африканцев, характер оволосения и структуры волос, разрез глаз. Индивидуальная изменчивость гораздо шире групповой. Она включает все различия между конкретными индивидами по характеру, темпераменту, цвету глаз, наличием определенной группы крови, росту, телосложению. Наличие общих групповых признаков позволяет объединить всех людей на земле в единый вид *Homo sapiens*. Тем не менее мы легко выделяем в толпе знакомого человека. Чрезвычайное разнообразие людей обусловлено их генетическим отличием.

Некоторая часть изменчивости организма проявляется только в виде вариации признаков; другая часть затрагивает генетический аппарат. В этой связи различают

| ИЗМЕНЧИВОСТЬ | | |
|---|---|---|
| <p>Модификационной изменчивостью называют изменение фенотипа под действием факторов внешней среды, которое происходит без изменения генотипа.</p> <p>Характеристики:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. обратимый характер 2. адекватный характер 3. приспособительный, 4 массовость 5. модификации не наследуются | <p>Комбинативная - результат кроссинговера и обмена генов, которые имелись у родителей</p> | <p>Мутационная изменчивость – изменение генетического материала под влиянием факторов внешней среды.</p> |

фенотипическую, или ненаследственную, и генотипическую — наследственную изменчивость.

При фенотипической изменчивости наследственный материал в изменения не вовлекается. Они касаются только признаков индивида и происходят под воздействием факторов внешней или внутренней среды. Подобные изменения не передаются по наследству. Если по выраженности признака изменения в организме не выходят за пределы нормы реакции, подобные изменения называются **модификационными**, они имеют адаптивное (приспособительное) значение. Наиболее четко модификационная изменчивость выявляется при изучении реакций организма на изменение факторов внешней среды.

Степень фенотипического проявления гена называется экспрессивностью. Она зависит от факторов внешней среды и влияния других генов.

Частота проявления гена называется пенетрантностью. Она выражается в процентном отношении числа особей, имеющих данный признак, к числу особей, имеющих данный ген.

Различная степень пенетрантности и экспрессивности генов имеет большое значение для медицинской генетики. Отягощенная наследственность, наследственная предрасположенность к заболеванию не обязательно должны проявиться.

Комбинативная изменчивость обусловлена рекомбинацией генов родителей, без изменения структуры генетического материала. Механизмы её следующие:

- рекомбинация генов при кроссинговере;
- независимое расхождение хромосом и хроматид при мейозе;
- случайное сочетание гамет при оплодотворении.

3 Фенокопии и генокопии

Записать определения «фенокопии», «морфоз», «генокопии», привести примеры этих явлений.

Одним из проявлений модификационной изменчивости является феномен фенокопирования. Термин «фенокопирование» был предложен для обозначения признаков, болезней или пороков развития, развивающихся под воздействием определенных условий среды, но фенотипически похожих на такие же состояния, обусловленные генетическими факторами (мутациями).

Фенокопии — это явление, когда признак под влиянием факторов внешней среды изменяется и копирует признаки другого генотипа (ненаследственная изменчивость копирует наследственную).

Пример — при заражении беременной женщины токсоплазмозом у ребёнка может наблюдаться поражение головного мозга как при болезни Дауна.

Так окраска кожных покровов африканцев характеризуется выраженной пигментацией, даже если человек не подвергается воздействию солнечных лучей. Кожа европейцев, как правило, пигментирована лишь в слабой степени, но становится смуглой под действием света. Таким образом, загорелые, но наследственно светлокожие индивиды представляют собой как бы «копии» генетически темнокожих людей.

Например, слепота, обусловленная помутнением хрусталика глаза (катаракта), может быть вызвана механическими повреждениями, или действием ионизирующего излучения, или в результате внутриутробного поражения вирусом краснухи. Но развитие катаракты может вызвать специфический ген без какого-либо дополнительного внешнего воздействия на организм.

Слабоумие может быть обусловлено специфическим генотипом (например, генной или геномной мутацией), но может развиваться при отсутствии йода в рационе ребенка или развиваться в результате повреждающего воздействия цитомегаловирус-ной инфекции на мозг плода во время внутриутробного развития.

Морфоз – проявление фенотипической изменчивости, ненаследственные изменения фенотипа, возникающие под действием экстремальных факторов среды, не носят адаптивный характер, необратимы. Например, шрамы, ожоги.

Генокопии — это одинаковое фенотипическое проявление мутаций разных генов. Пример — различные формы гемофилии, клинически проявляющиеся понижением свертываемости крови.

4 Причины и сущность мутационной изменчивости

Записать определение мутаций, их основные свойства (основные положения мутационной теории), значение мутационного процесса.

Мутация (лат. mutatio — изменение, перемена) — устойчивое изменение генетического материала под влиянием факторов внешней или внутренней среды и, как следствие, наследуемый признак.

Основные положения мутационной теории (1901–1903 гг, Гуго де Фриз):

1. Мутации возникают внезапно, скачкообразно, без всяких переходов.
2. Мутации наследственны, т.е. стойко передаются из поколения в поколение.
3. Мутации проявляются качественными изменениями.
4. Мутации не направлены – мутировать может любой локус, вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков в любом направлении.
5. Одни и те же мутации могут возникать повторно.
6. Мутации индивидуальны, т.е. возникают у отдельных особей.

Мутационный процесс является важнейшим фактором эволюции. Мутационный процесс изменяет гены и порядок их расположения в хромосомах и увеличивает генетическое разнообразие популяций. Он создает избыточные копии генов и открывает возможность усложнения организмов. Мутационный процесс, создавая новые аллели генов, изменяет частоты аллелей в популяциях.

Одновременно, мутационный процесс является главным источником изменений, приводящим к различным патологиям. Задачи науки на ближайшее время определяются как уменьшения генетического груза путем предотвращения или снижения вероятности мутаций и устранения возникших в ДНК изменений с помощью генной инженерии. В генетической информации заложена способность развития определенных свойств и признаков. Эта способность реализуется лишь в определенных условиях среды. Та же наследственная информация в других условиях может проявиться несколько иначе.

5 Эндо - и экзомуагены. Мутагенез, его виды

Записать определения (мутагенез, мутаген), классификацию мутагенов (эндо-, экзо-, физические, химические, биологические, привести примеры)

Процесс образования мутаций называется **мутагенезом**, а факторы, вызывающие мутации — **мутагенами**. Мутагены первоначально действуют на генетический материал особи, вследствие чего может измениться фенотип.

Мутагены могут быть эндомуагенами (определенные особенности самого организма человека, которые провоцируют изменения наследственного материала – возраст человека, особенности структуры самого гена) и экзомуагенами (факторы внешней среды).

Экзомуагены подразделяются на:

1. Физические — излучения, влажность, температура. Основные механизмы их действия: нарушение структуры генов и хромосом; образование свободных радикалов, которые вступают в химическое взаимодействие с ДНК; разрывы нитей ахроматинового веретена деления; образование димеров.

2. Химические — природные органические и неорганические вещества (нитриты, нитраты, алколоиды, гормоны, ферменты); продукты промышленной переработки природных соединений (угля, нефти); синтетические вещества (пестициды, инсектициды, пищевые консерванты, лекарственные вещества). Механизм их действия — дезаминирование, алкилирование, замена азотистых оснований их аналогами, ингибция синтеза предшественников нуклеиновых кислот.

3. Биологические — вирусы (краснухи, кори, гриппа), невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, риккетсии, простейшие, гельминты). Механизм их действия: вирусы встраивают свою ДНК в ДНК хозяина, продукты жизнедеятельности паразитов действуют как химические мутагены.

6. Виды мутаций

Записать классификации мутаций (их 5!!!): наибольшее внимание уделить классификации № 5 (по изменениям генетического материала), записать определения, примеры, формулы.

Мутации можно объединять в группы – классифицировать. Подходы к классификации мутаций разнообразны. Познакомимся с некоторыми из них. Принципиальной разницы между мутациями, отнесенными к той или иной группе, нет, так как их классифицируют исходя из соображений удобства.

1. По причинам: *спонтанные* (самопроизвольные) под действием естественных мутагенных факторов внешней среды без вмешательства человека и *индуцированные* в результате направленного воздействия определённых мутагенных факторов.



2. По мутировавшим клеткам: *генеративные* (в половых клетках и передаются по наследству при половом размножении) и *соматические* (передаются по наследству только при вегетативном размножении).



3. По исходу для организма: *вредные* — летальные (не совместимые с жизнью), полублетальные (снижают жизнеспособность организма) и стерильные (не влияют на жизнедеятельность организма, но резко снижают его плодовитость); *нейтральные* (не влияющие на процессы жизнедеятельности); *полезные* (повышают жизнеспособность).



4 По проявлению в гетерозиготе: рецессивные (большинство мутаций) и доминантные мутации.



5. По изменениям генетического материала: *геномные, хромосомные, генные.*

Геномные мутации обусловлены изменениями числа хромосом.

- *Полиплоидия* — кратное увеличение основного (гаплоидного) числа хромосом, используется в селекции растений и приводит к повышению урожайности. У млекопитающих и человека это летальные мутации.
- *Гаплоидия* — уменьшение диплоидного набора хромосом в 2 раза, например у трутней пчёл. Жизнеспособность гаплоидов снижается. Для млекопитающих и человека это летальная мутация.
- *Анеуплоидия (гетероплоидия)* — не кратное гаплоидному уменьшение или увеличение числа хромосом (потеря или добавление одной или нескольких хромосом).

Разновидности анеуплоидии:

Трисомия - синдромы Дауна (трисомия Т21), Эдвардса (трисомия Т18), Патау (Т13). Вероятность рождения таких детей повышается после 35 лет. Хромосомные нарушения возникают как минимум в 10% сперматозоидов и 25% овоцитов. Примерно 50% самопроизвольных выкидышей в 1 триместре беременности происходит по причине хромосомных нарушений, при этом в 95% наблюдаются трисомии по хромосоме 13 и 18; трисомия по хромосоме 16 приводит к летальному исходу.

Формула трисомии – $2n+1$

Пример формулы кариотипа: 47, XX, 21+ - кариотип женщины с синдромом Дауна;

47, XY, 13+ - кариотип мужчины с синдромом Патау

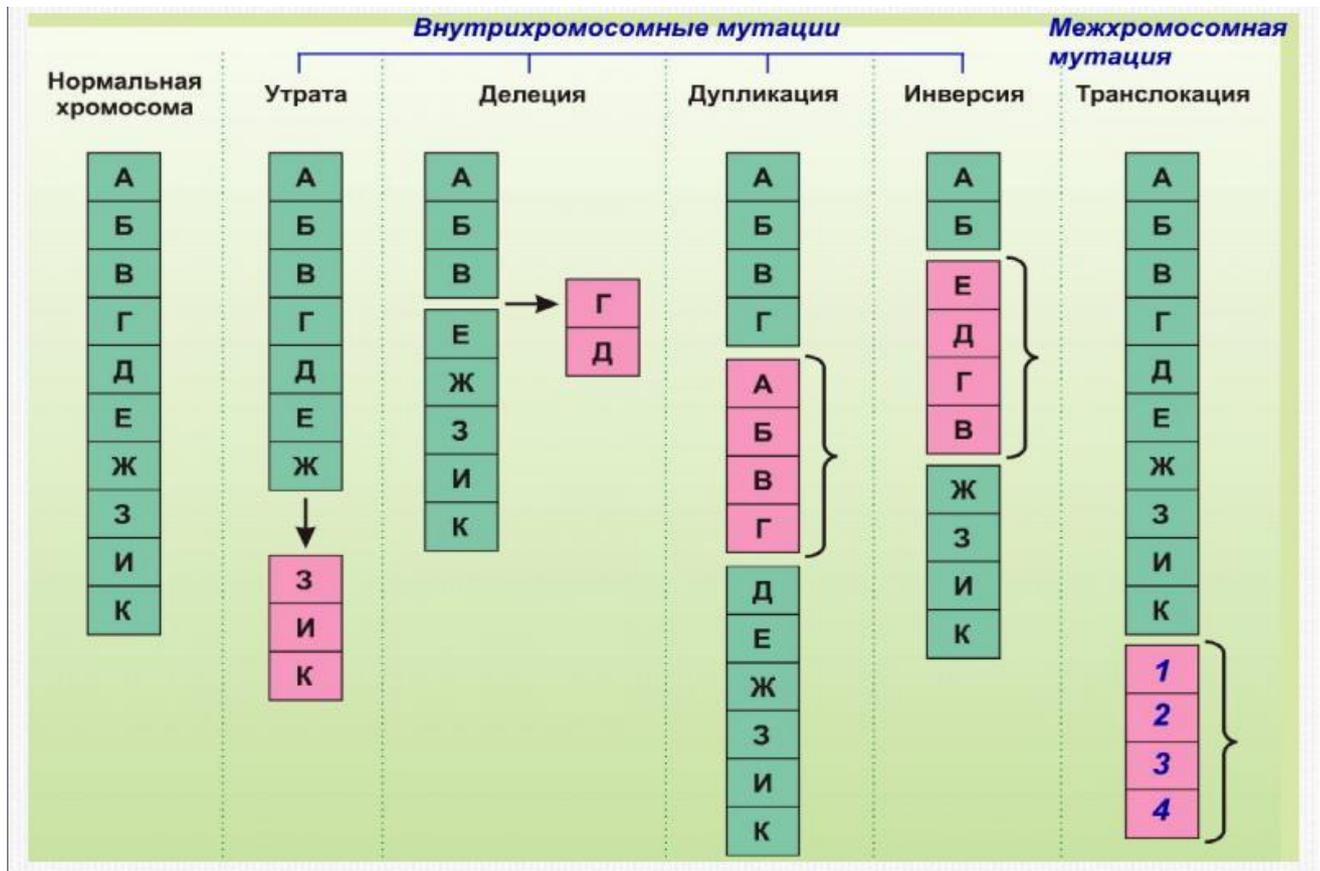
Моносомия — в наборе одна из пары гомологичных хромосом, например, синдромы Шершевского — Тернера

Формула моносомии – 2n-1

Пример формулы кариотипа: 45, X0 - кариотип женщины с синдромом Шерешевского-Тернера

Нулесомия — отсутствие пары хромосомы (летальная мутация).

Хромосомные мутации (абберации) обусловлены изменениями хромосом. Они могут быть внутривхромосомными и межхромосомными. К внутривхромосомным относятся перестройки внутри одной хромосомы.



ЗАПИСАТЬ СХЕМУ!!!!

Четыре важных хромосомных мутации. Буквы означают в этом случае видимые в световой микроскоп фрагменты хромосом, которые могут быть перестроены. Подобные механизмы можно наблюдать и в генах, и в генетических фрагментах. Особо важным для эволюции считается генная дупликация (удвоение), которая даже через световой микроскоп различима как изменения последовательности генов в хромосомах.

Делеция (нехватки) - del - выпадение части хромосомы. Делеция участка короткого плеча 5-й хромосомы приводит к развитию синдрома кошачьего крика.

Пример формулы кариотипа: 46, XX, del5p⁻ - больная девочка с делецией участка короткого плеча 5-ой хромосомы

Дупликация – add (dup) - удвоение участка хромосомы. Результатом дупликации во второй хромосоме мухи дрозофилы может служить появление полосковидных глаз.

Пример формулы кариотипа: 46, XX, dup 5 (q13q31) - больная девочка с дупликацией участка длинного плеча 13-31 5-ой хромосомы

Инверсия - inv - отрыв участка хромосомы, поворот его на 180° и прикрепление к месту отрыва. При этом нарушается порядок расположения генов.

Пример формулы кариотипа: 46, XY, inv7(p13q21) – больной мальчик с инверсией участка 7-ой хромосомы

Межхромосомные перестройки происходят между негомологичными хромосомами.

Транслокация - trans — это обмен сегментами между негомологичными хромосомами.

Различают транслокации:

- реципрокные — две хромосомы обмениваются сегментами;
- нерципрокные — сегменты одной хромосомы переносятся в другую;
- робертсоновские — две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами, общее число хромосом уменьшается на одну.

Нехватки и дубликации всегда проявляются фенотипически, так как изменяется набор генов и наблюдаются частичные моносомии при нехватках и частичные трисомии при дубликации. **Не всегда проявляются инверсии и транслокации.** В этих случаях затрудняется конъюгация гомологичных хромосом и нарушается распределение генетического материала между дочерними клетками. Выявляются хромосомные aberrации цитогенетическими методами.

Генные мутации называются точковые, или трансгенации - связаны с изменениями структуры генов и вызывают развитие болезней обмена веществ (их частота 2-4%).

Изменения структурных генов.

1. Сдвиг рамки считывания происходит в случае выпадения или вставки одной или нескольких пар нуклеотидов в молекулу ДНК.

2. Транзиция – мутация, при которой происходит замена пуринового основания на пуриновое или пиримидинового на пиримидиновое ($A \leftrightarrow G$ или $C \leftrightarrow T$). Такая замена приводит к изменению кодонов.

!!!! ПУРИНОВЫЕ АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ: аденин (A), гуанин (G)

!!!! ПИРИМИДИНОВЫЕ АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ: цитозин (C), тимин (T)

3. Трансверсия – замена пуринового основания на пиримидинового или пиримидинового на пуриновое ($A \leftrightarrow C$; $G \leftrightarrow T$) – приводит к изменению кодонов:

- миссенс-мутации - изменение смысла кодонов;

- нонсенс-мутации - образуются бессмысленные кодоны (

УАА, УАГ, УГА). Эти кодоны не определяют аминокислоты, а являются терминаторами – они определяют конец считывания информации.

7 Антимутагенез

Записать определение, примеры антимутагенов.

Антимутагенез – это, воздействие на клетку и организм, которое блокирует или уменьшает вероятность возникновения мутаций. Устойчивость генетического материала обеспечивают антимутационные механизмы.

1. Естественные барьеры: диплоидный набор хромосом (парность хромосом), двойная спираль ДНК, избыточность (вырожденность) генетического кода, повтор некоторых генов.

2. Репарация структуры ДНК- это внутриклеточный процесс восстановления поврежденной молекулы ДНК.

Антимутагены - это вещества различной природы, которые в небольших концентрациях способны стабилизировать мутационный процесс. Примерами могут быть биологически активные соединения, гистамин и серотонин, антиоксиданты, сульфаниламидные препараты,

свежие овощные соки и некоторые другие. Наиболее эффективным антимуtagenом является α -токоферол, который снижает число как генных, так и хромосомных мутаций. Чем больше токоферолов содержалось в растениях, тем больше была устойчивость их генетического аппарата к различным внешним воздействиям.

Домашнее задание

1. Определите тип хромосомной aberrации (установите соответствие).

В результате воздействия биологического мутагена последовательность генов в хромосоме изменилась

1.1 с ABCDEFGH на ABCEFGH

1.2 с ABCDEFGH и MNOPQR на ABPQR и MNOCDEFGH

1.3 с ABCDEFGH на ABCFEDGH

1.4 с ABCDEFGH на ABCBCDEFGH

А) делеция

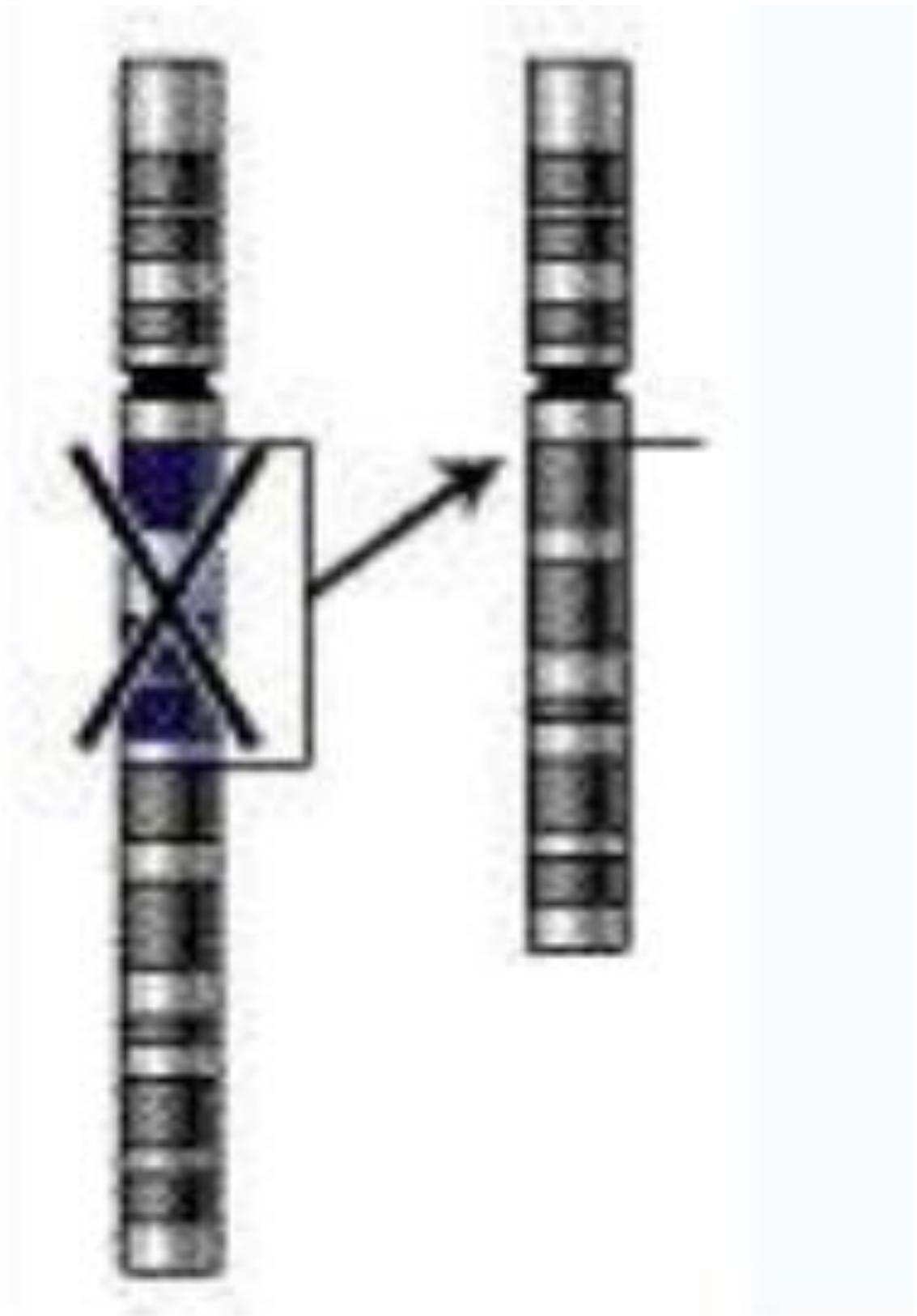
Б) инверсия

В) дупликация

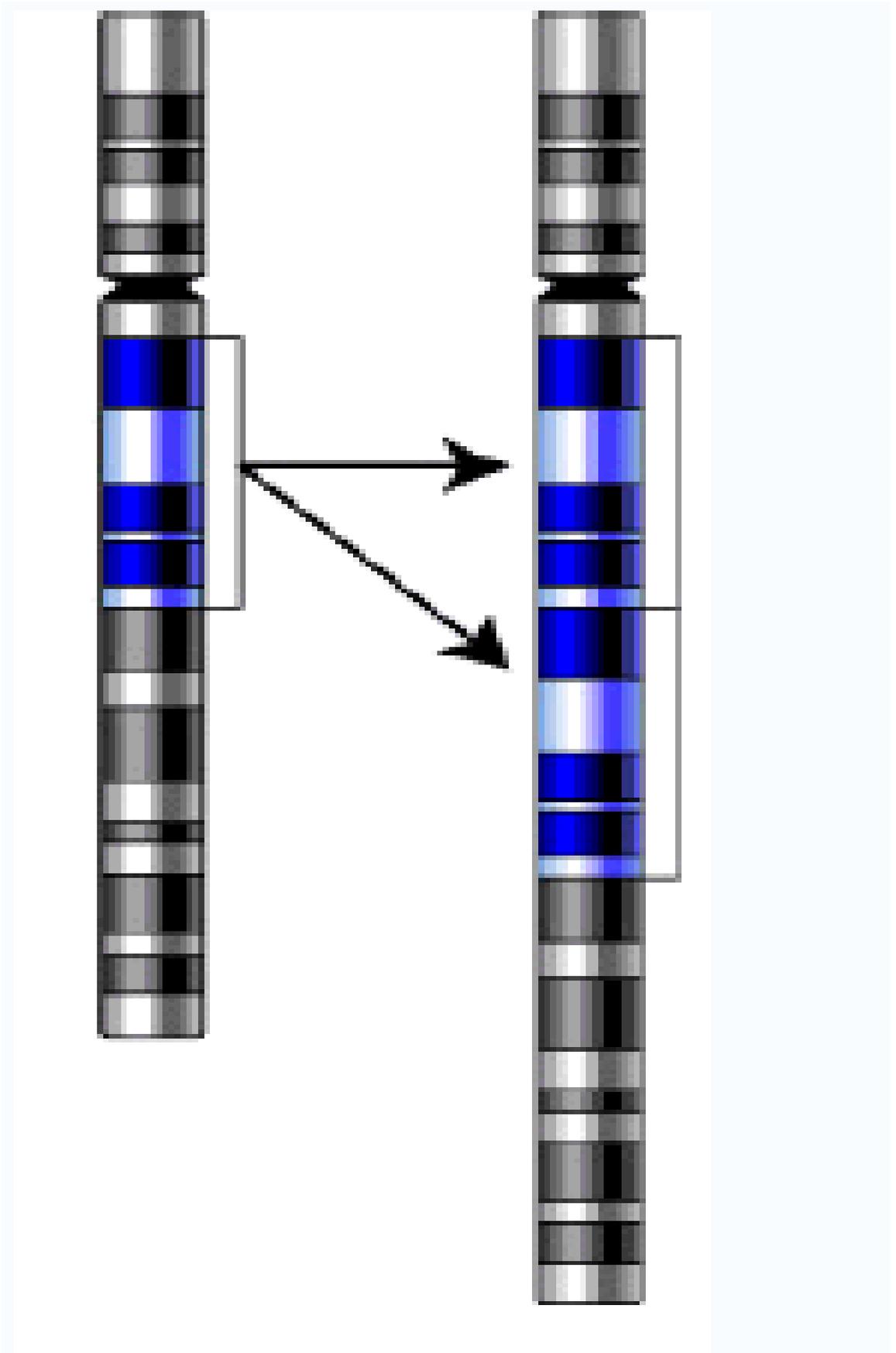
Г) транслокация

2. Изучение кариотипа больного дало следующие данные: 46, XX, 18+, 15-. Определите тип мутации и дайте характеристику.

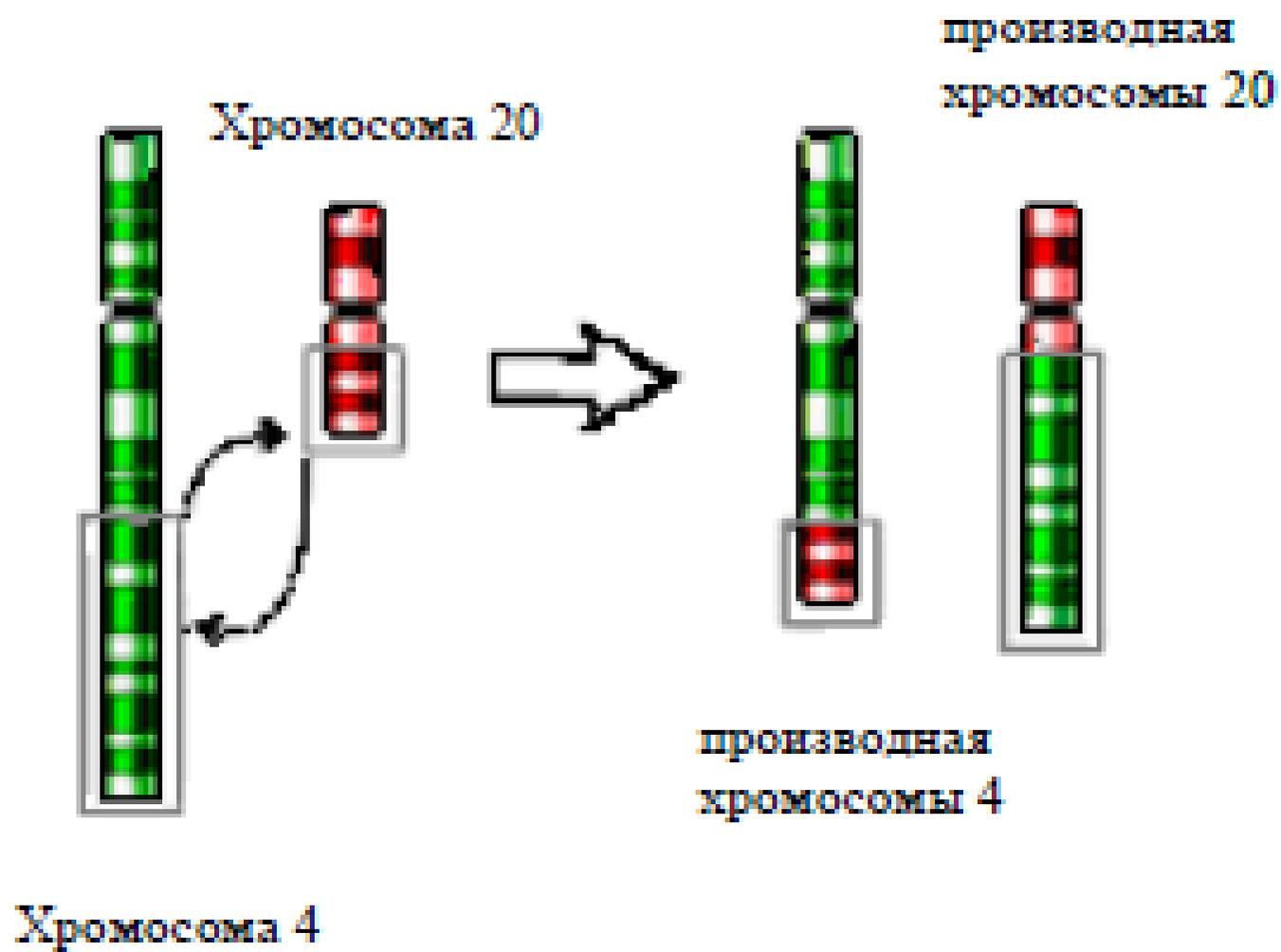
3. Изучение кариотипа больного дало следующие данные: 46, XX, del (3p-). Определите тип мутации и дайте характеристику.



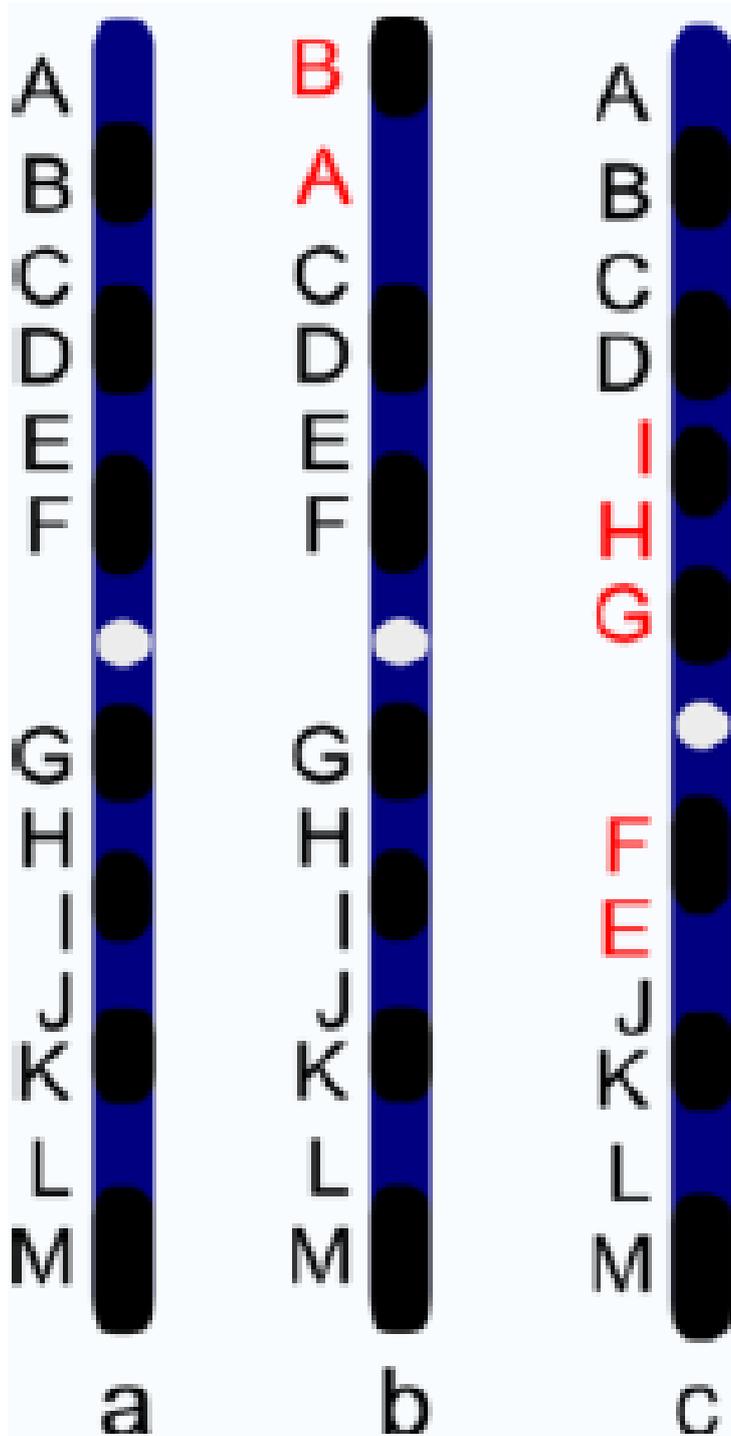
Делеция (del)



Дубликация (add, dup)



Транслокация (trans)



a - нормальная хромосома,
 b - парацентрическая инверсия,
 c - перичцентрическая инверсия.

Инверсия (inv)