

Тема: **Изменчивость**

Лектор: доцент кафедры медицинской биологии, к.м.н. Бигуняк Татьяна Владимировна

Цель лекции. Изучить основные виды изменчивости, мутагенные и тератогенные факторы человека, наследственные заболевания человека

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.

Основные вопросы лекции:

1. Изменчивость, ее формы:

1.1. Модификационная изменчивость.

1.2. Комбинативная изменчивость.

1.3. Мутационная изменчивость.

2. Мутагенные и тератогенные факторы.

3. Наследственные заболевания

Изменчивость – это свойство всех живых организмов приобретать новые признаки в процессе индивидуального развития (онтогенеза).

За механизмами возникновения различают **изменчивость:**

- ***ненаследственную*** (модификационную, фенотипическую),
- ***наследственную*** (комбинативную и мутационную)

ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Ф о р м ы и з м е н ч и в о с т и

Н а с л е д с т в е н н а я

Г е н о т и п и ч е с к а я

М у т а ц и о н н а я и к о м б и н а т и в н а я

И н д и в и д у а л ь н а я

Н е о п р е д е л е н н а я

Н е н а с л е д с т в е н н а я

Ф е н о т и п и ч е с к а я

М о д и ф и к а ц и о н н а я

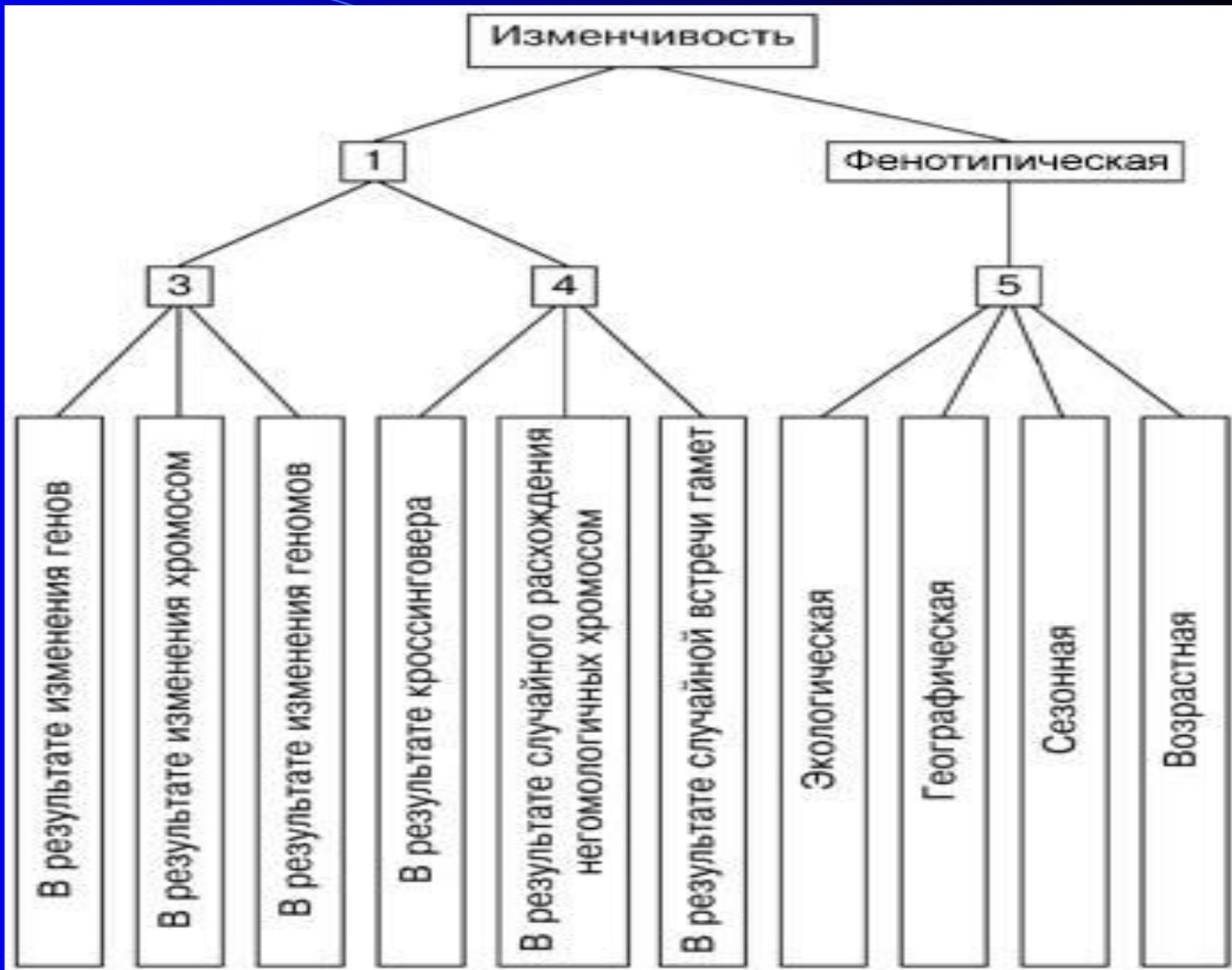
Г р у п п о в а я

О п р е д е л е н н а я

З н а ч е н и е

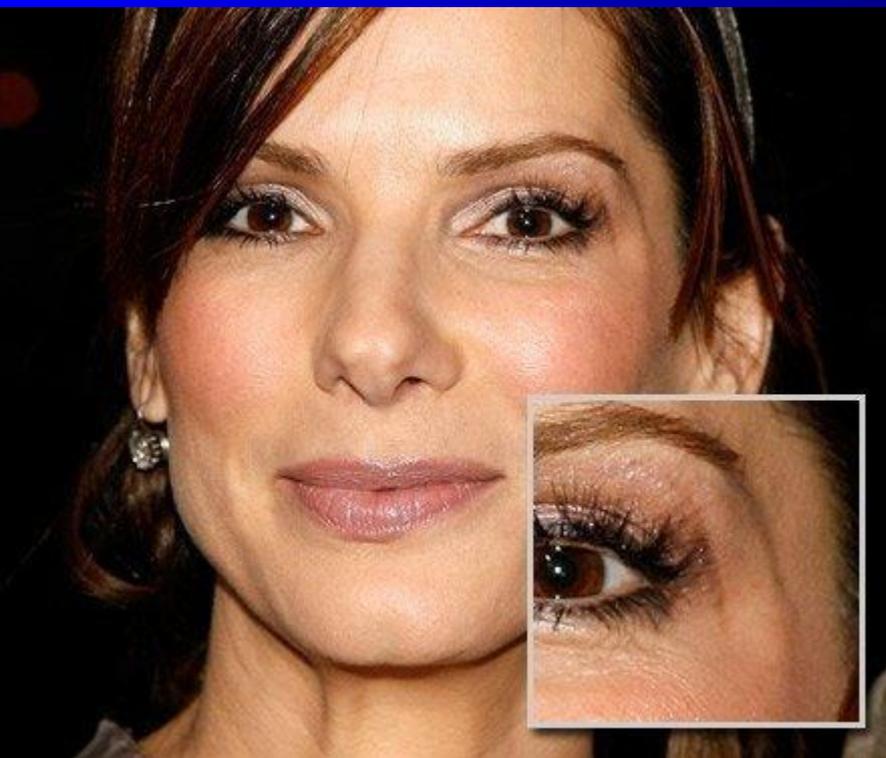
Распространение в популяции новых наследственных изменений, которые могут служить материалом для естественного и искусственного отбора

Адаптации - приспособления организмов в пределах НОРМЫ РЕАКЦИИ к реально сложившимся условиям среды, выживание, сохранение потомства



**Модификационная
(фенотипическая) изменчивость –
это ненаследственные изменения
фенотипа, которые происходят под
влиянием факторов внешней
среды, генотип при этом не
изменяется.**

Классификация модификационной изменчивости



- *По характеру изменений в организме*
 - Морфологические изменения
 - Физиологические и биохимические адаптации
- *По спектру нормы реакции*
 - Однозначная (цвет глаз)
 - Узкая (количество клеток крови)
 - Широкая (масса тела)

Классификация модификационной изменчивости

По значению

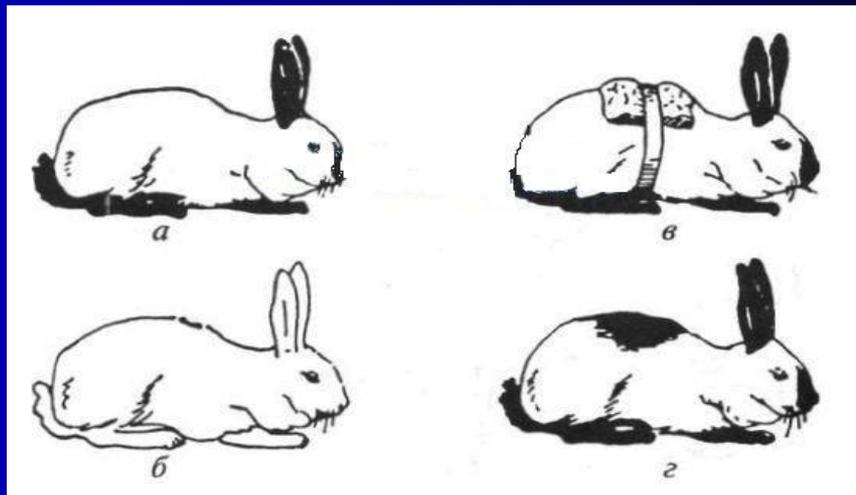
- приспособительные модификации
- морфозы - изменения в фенотипе под действием экстремальных факторов окружающей среды (шрамы, травмы, ожоги)
- фенокпии - изменения фенотипа под действием неблагоприятных факторов окружающей среды, за проявлением подобные мутаций.



Классификация модификационной изменчивости

По времени действия

- наблюдаются лишь у особей, подвергшихся воздействию определенных факторов окружающей среды;
- наблюдаются у потомков этих особей (длительные модификации) в течение определенного количества поколений



Основные 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 не наследуются, но наследуется норма реакции (границы, в которых меняется фенотип при данном генотипе).

У человека есть:

1) **широкая норма реакции** (масса тела, пигментация кожи, степень развития скелетных мышц);

2) **узкая норма реакции** (рН, концентрация крови);

3) **однозначная норма реакции** (группы крови по системе АВО, цвет радужной оболочки глаза, волос).



+ В

**Для изучения нормы реакции
используют близнецовый метод**

**Монозиготные
близнецы
образуются из
одной зиготы,
после ее деления
митозом на два
бластомера**



Монозиготные близнецы (MZ)



- Всегда одного пола
- Имеют 100 % одинаковых генов
- У дизиготных близнецов (DZ) 50 % генов общих

- Пара близнецов является *конкордантной*, если признак наблюдается в обоих партнерах и *дискордантной*, если признак наблюдается только у одного.
- Совпадение значения конкордантности в парах монозиготных и дизиготных близнецов свидетельствует о преобладании факторов внешней среды в развитии данного признака.

БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

№	Признаки	Конкордантность в %	
		MZ	DZ
1	Группа крови (ABO)	100	46
2	Цвет глаз	99,5	28
3	Олигофрения	94,5	42,6
4	Папиллярные узоры	92	40
5	Корь	98	94
6	Эпидемический паротит	82	74

- Признаки 1-4 – наследственные (разная конкордантность в парах MZ и DZ близнецов)
- Признаки 5-6 – ненаследственные (похожая конкордантность в парах MZ и DZ близнецов)

Комбинативная изменчивость обусловлена комбинацией и рекомбинацией генов в генотипе.



Основные механизмы комбинативной изменчивости:

- 1) кроссинговер (профаза I мейоза);*
- 2) независимое расхождение гомологических хромосом в анафазе I мейоза;*
- 3) случайное соединение гамет при оплодотворении.*

СИСТЕМЫ БРАКОВ

1. *Рандомизированный брак (панмиксия) - не выборочный брак.*

2. *Аутбридинг (неродственных брак) - брак между особями, не находящимися в родственных связях.*

3. *Инбридинг - между особями, которые являющиеся родственниками:*

- *Инцестный брак - между людьми I степени родства;*

- *Родственные (кровнородственные) браки - между людьми II, III степеней родства.*

4. *Ассортативни браки - выборочные браки: •*

- *Положительные - браки между особями с одинаковыми фенотипами по определенному признаку;*

- *Отрицательные - браки между особями с различными фенотипами по определенной признаку.*





"Человек, который удачно женился получает крылья, неудачно - кандалы" (Б.Франклин)

Медицинское значение различных систем браков:

1. В родственных браках среди потомков увеличивается количество **гомозигот**, в том числе рецессивных. Увеличивается количество наследственных заболеваний, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу.
2. При аутбридинге (неродственных браках) - растет уровень **гетерозиготности**, что часто приводит к повышению жизнеспособности.

Мутационная изменчивость

это наследственная изменчивость, обусловленная изменением наследственного материала на разных генетических уровнях (генном, хромосомном, геномном)

Термин "мутация" предложил Г. Де-Фриз.

В зависимости от причины, мутации подразделяют на:

- **Спонтанные** - возникают в естественных условиях без специального воздействия необычных агентов (например, гемофилия, полидактилия);
- **Индукцированные** - возникают под воздействием на организм известных факторов окружающей среды (мутагенов)

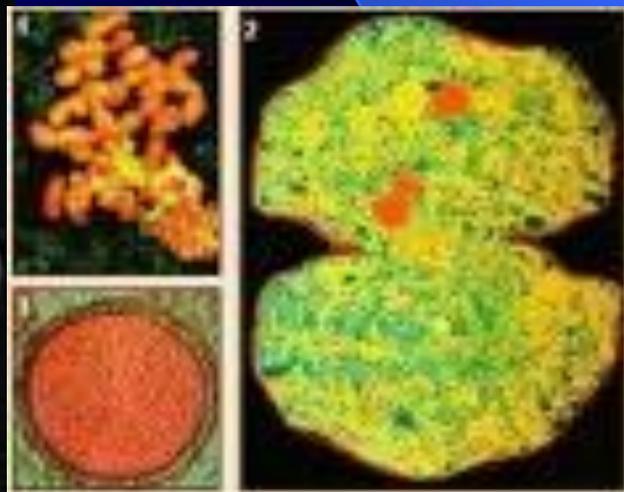


По локализации мутации:

- 1. *Генеративные* – это изменения в наследственном материале гамет. Такие мутации наследуются.**
- 2. *Соматические* – это мутации, которые возникают в соматических клетках. Они не наследуются при половом размножении.**

Классификация мутагенов:

- 1) физические: ионизирующее облучение, УФ- облучение, высокая температура;*
- 2) химические: колхицин, формалин, алкоголь, некоторые лекарства;*
- 3) биологические: вирусы, бактерии, ГЕЛЬМИНТЫ.*



Тератогены (греч. *teratos* – урод)
– факторы внешней среды, которые
являются причиной врожденных
пороков развития

Тератогенез – процесс
возникновения врожденных пороков
развития

Тератогены человека

<i>Тератогены</i>	<i>Врожденные пороки</i>
Вирус краснухи	Катаракта, глаукома, пороки сердца, глухота
Вирус простого герпеса	Микрофтальмия, микроцефалия, нарушение зрения
Токсоплазмоз	Гидроцефалия, микрофтальмия
Талидомид	Дефекты конечностей, пороки сердца
Алкоголь	Алкогольный синдром плода
Никотин	Задержка внутриутробного развития, преждевременные роды

АЛКОГОЛЬНИЙ СИНДРОМ ПЛОДА (схема)

Риси обличчя малої дитини при синдромі алкоголізації плода

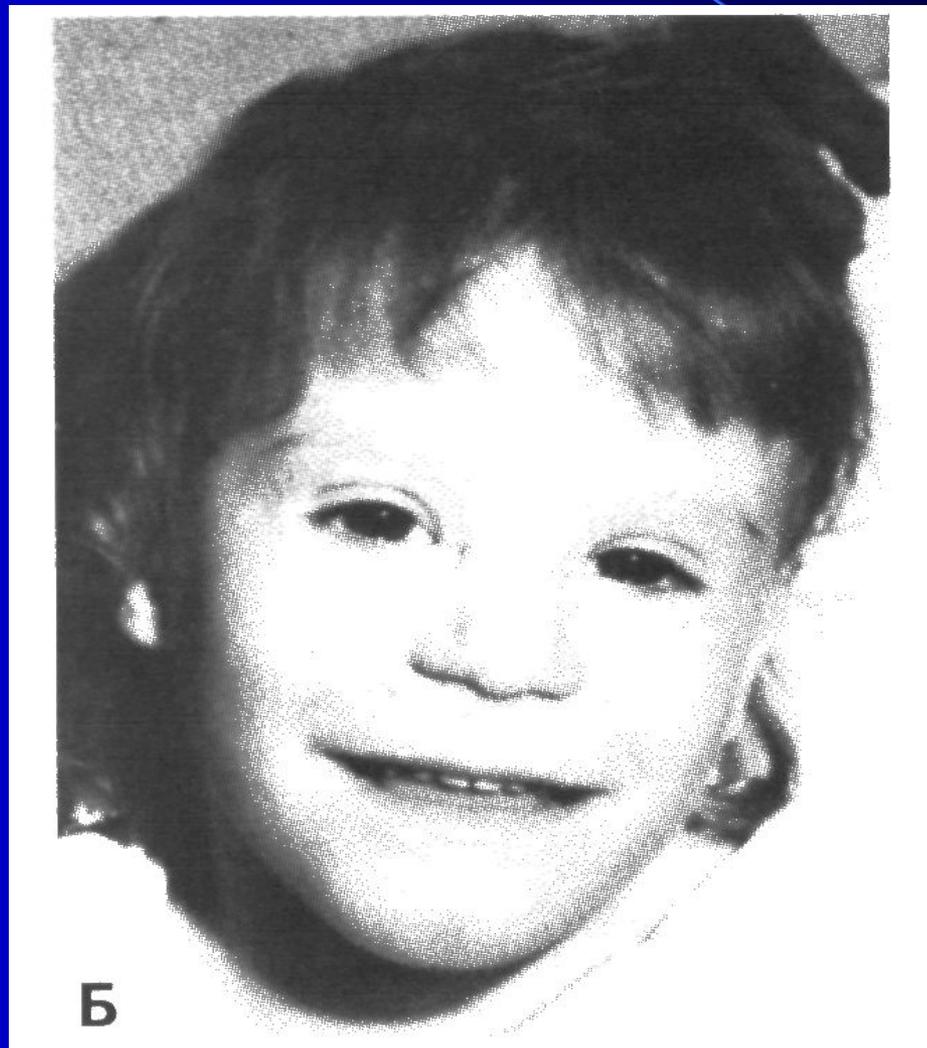
Визначальні
риси

Асоційовані
риси



А

АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПЛОДА (фенотип)



Spina bifida

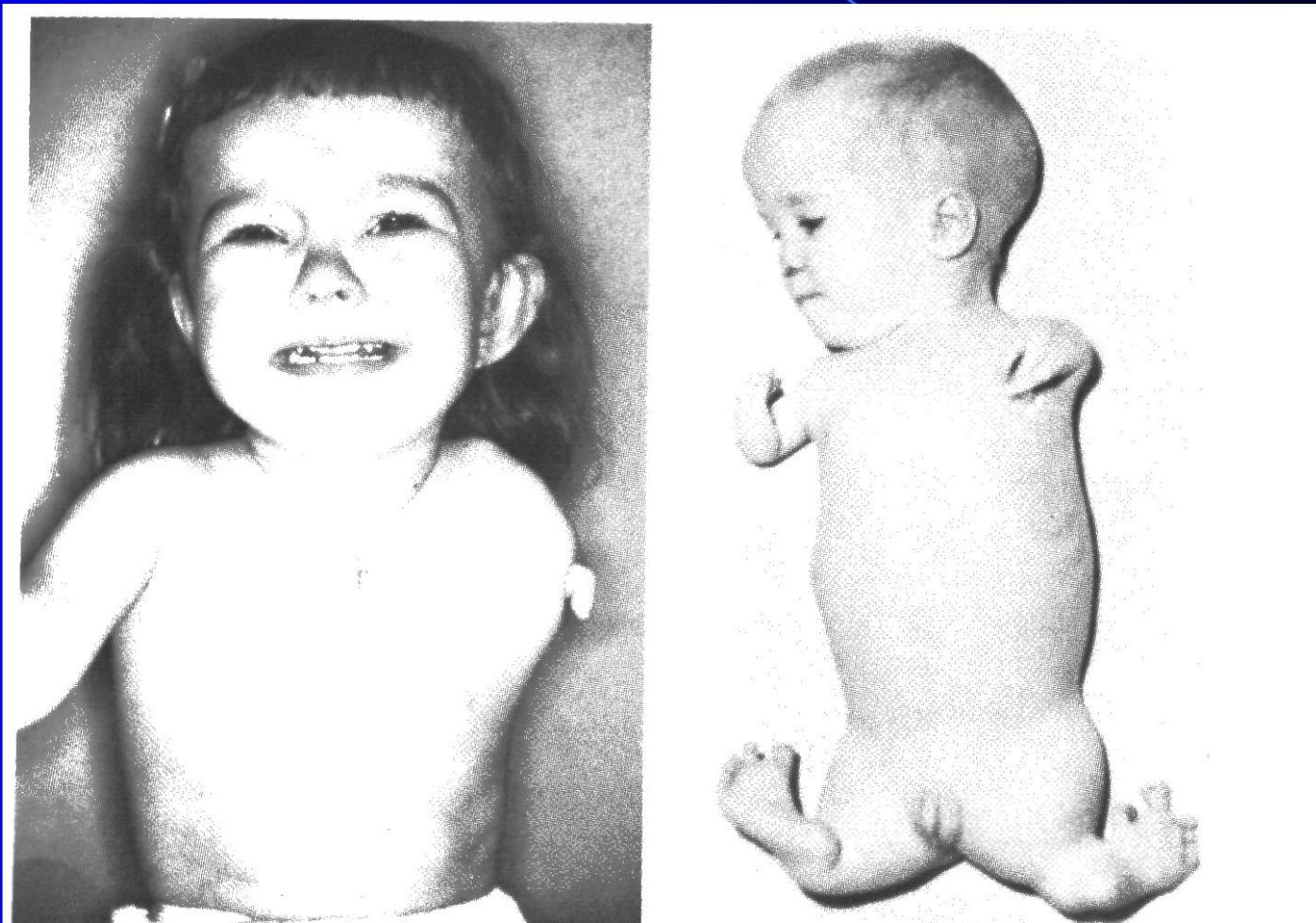


Spina bifida

Развитие пороков нервной трубки у плода зависит от ряда тератогенных факторов:

- **употребление противосудорожных медикаментов во время беременности;**
- **высокая степень ожирения;**
- **значительное повышение температуры тела на ранних сроках беременности;**
- **сахарный диабет матери**

Дети с амелией и фокомелией в результате приема талидомида



*“Primum non nocere, seu noli
nocere, seu cave ne laedas”*

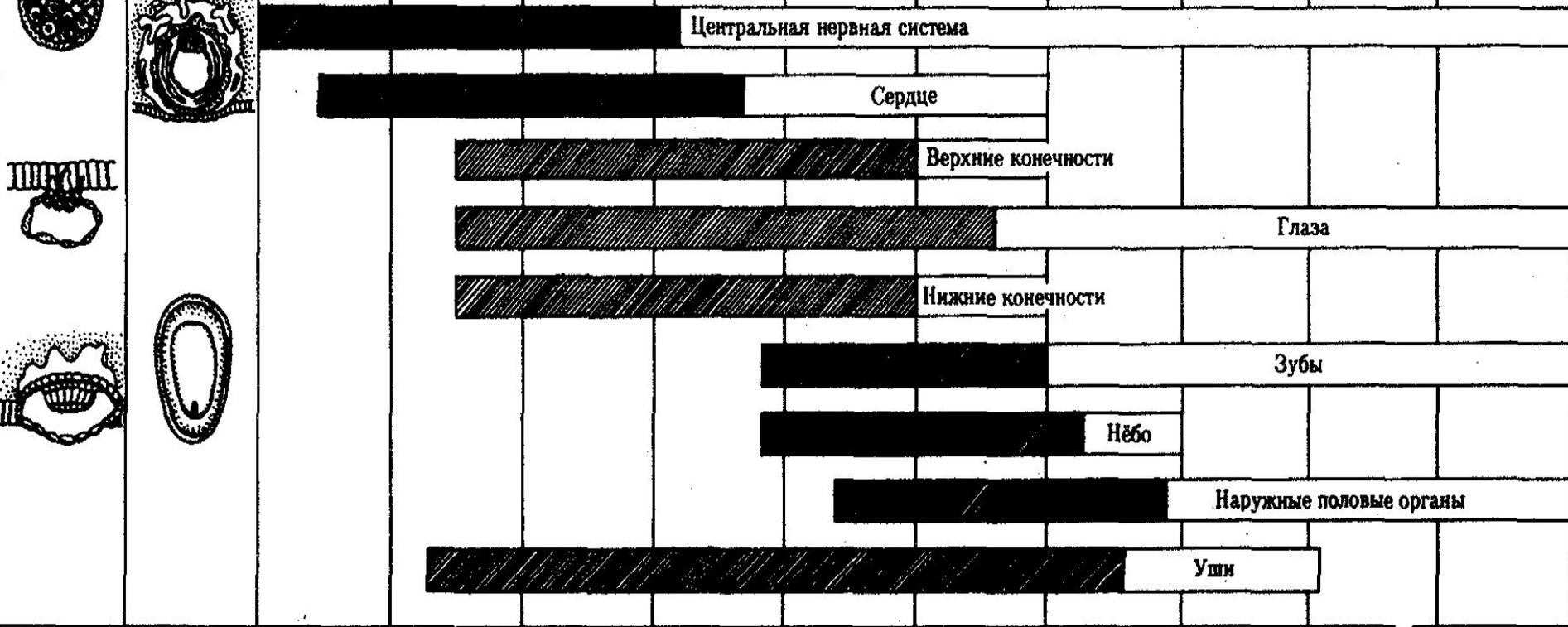
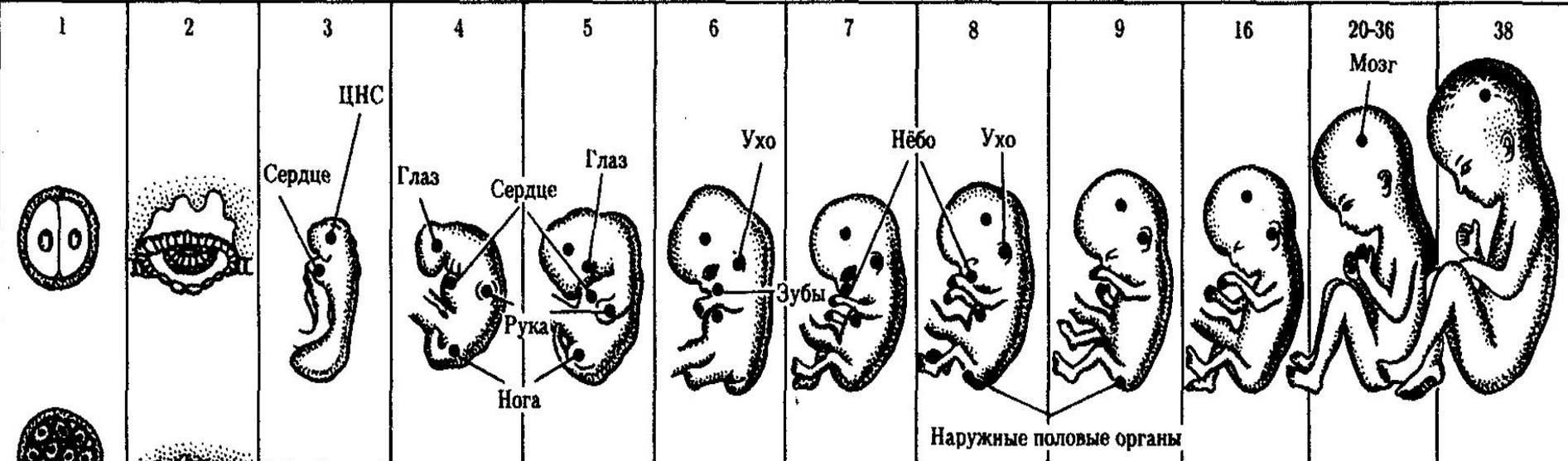
**(Прежде всего – не навреди
больному)**

Чувствительность к тератогенам зависит от генотипа зародыша и матери (метаболизм лекарств, устойчивость к инфекциям).

- Чувствительность к тератогенам изменяется в зависимости от стадии развития в момент их действия.

Наиболее чувствительный для индукции врожденных пороков является период с 3 по 8 неделю беременности (период органогенеза).

- **Выраженность проявлений аномального развития зависит от дозы и продолжительности действия тератогенного фактора.** Для тератогенов характерна определенная специфичность повреждающего действия на клетки и ткани, которые развиваются.



Пренатальная смерть
Большие морфологические изменения
Малые морфологические и функциональные нарушения

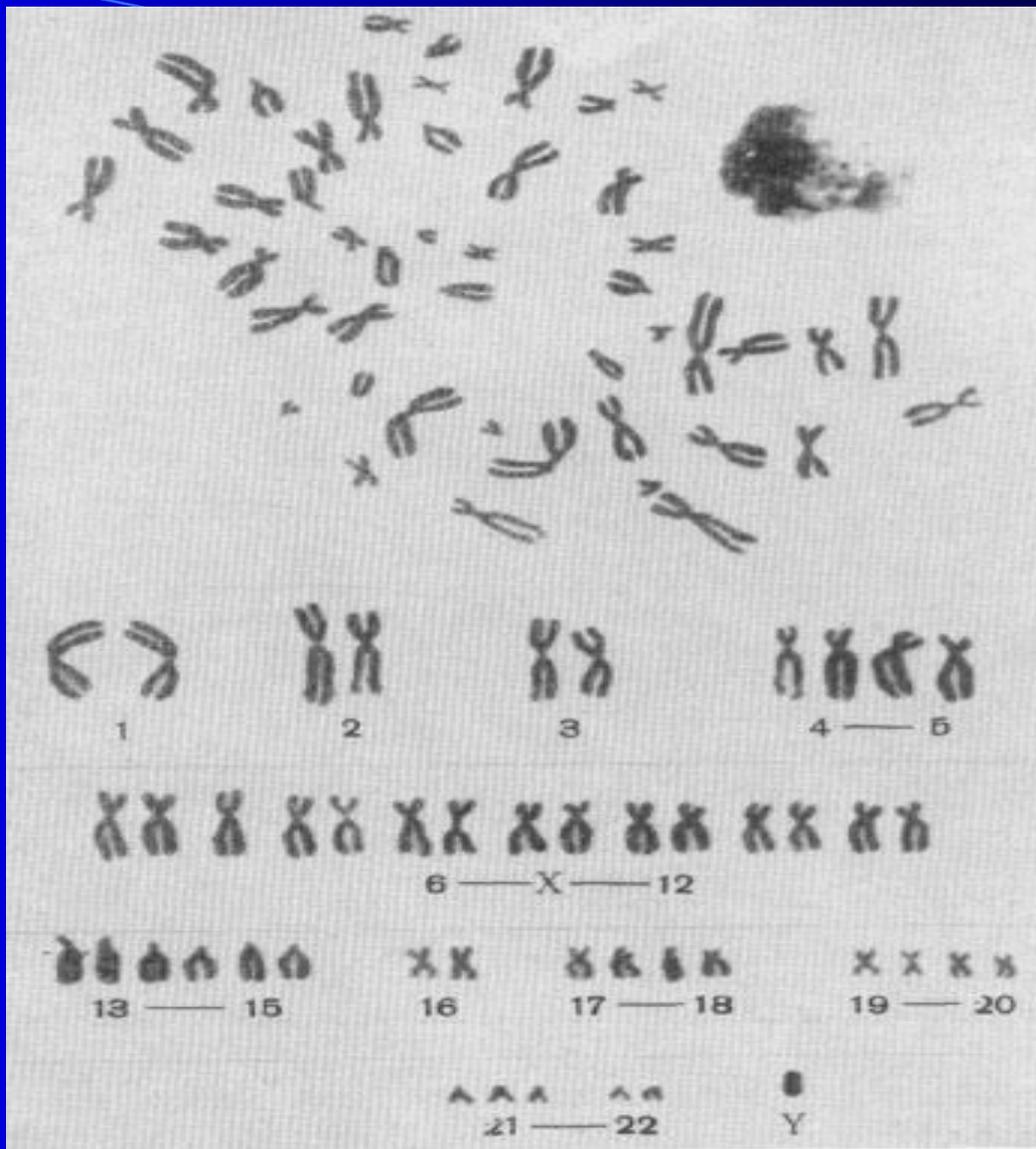
Классификация мутационной изменчивости по локализации:

1. *Геномные мутации* – изменение количества хромосом в кариотипе

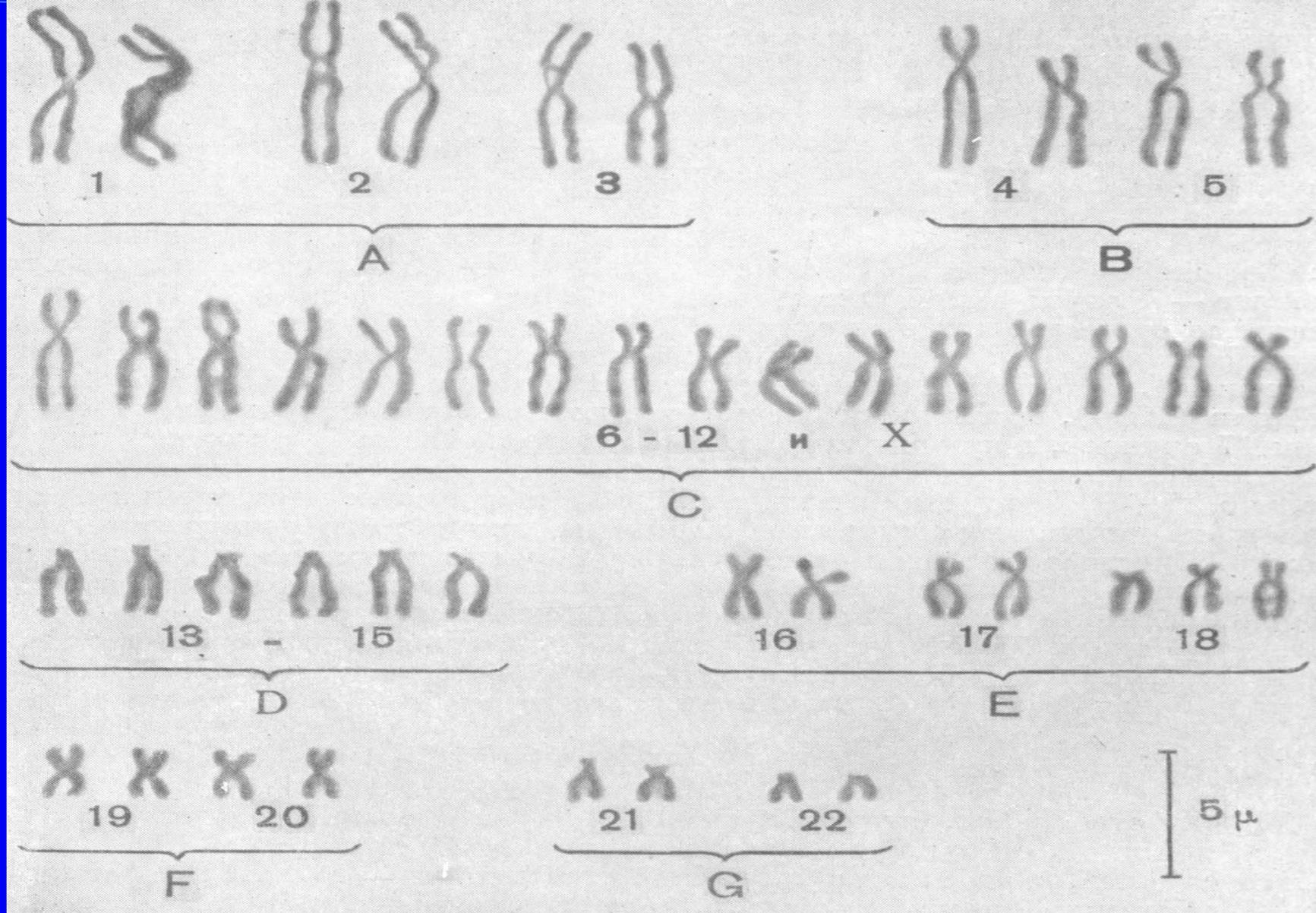
1.1 *Полиплоидия* – увеличение количества хромосом, кратно гаплоидному набору (n). Например, $2n+n=3n$; $2n+2n=4n$

1.2. *Гетероплоидия (анэуплодия)* – изменение количества хромосом, не кратно гаплоидному набору

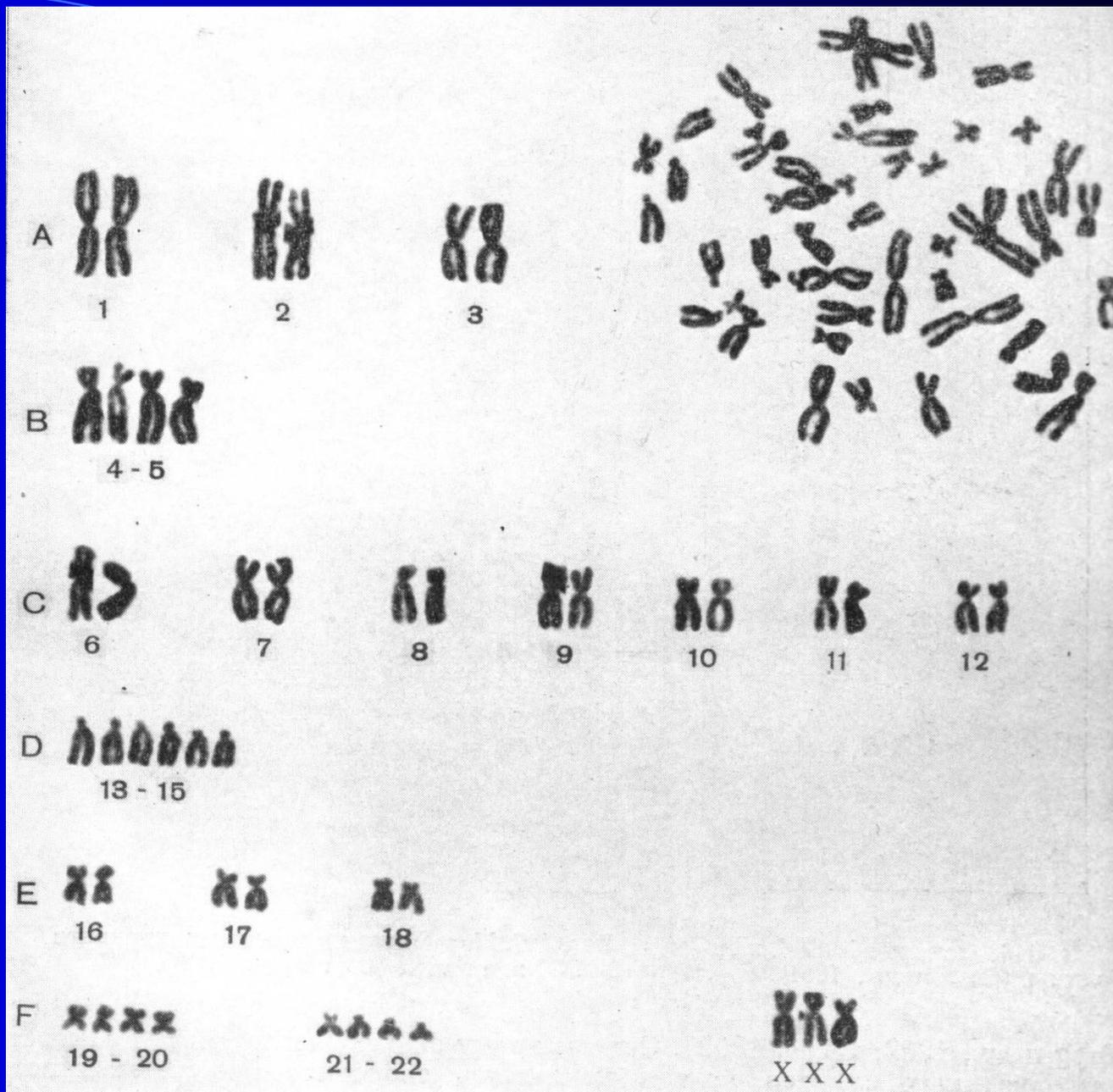
• ***Трисомия ($2n+1$)* *Моносомия ($2n-1$)***



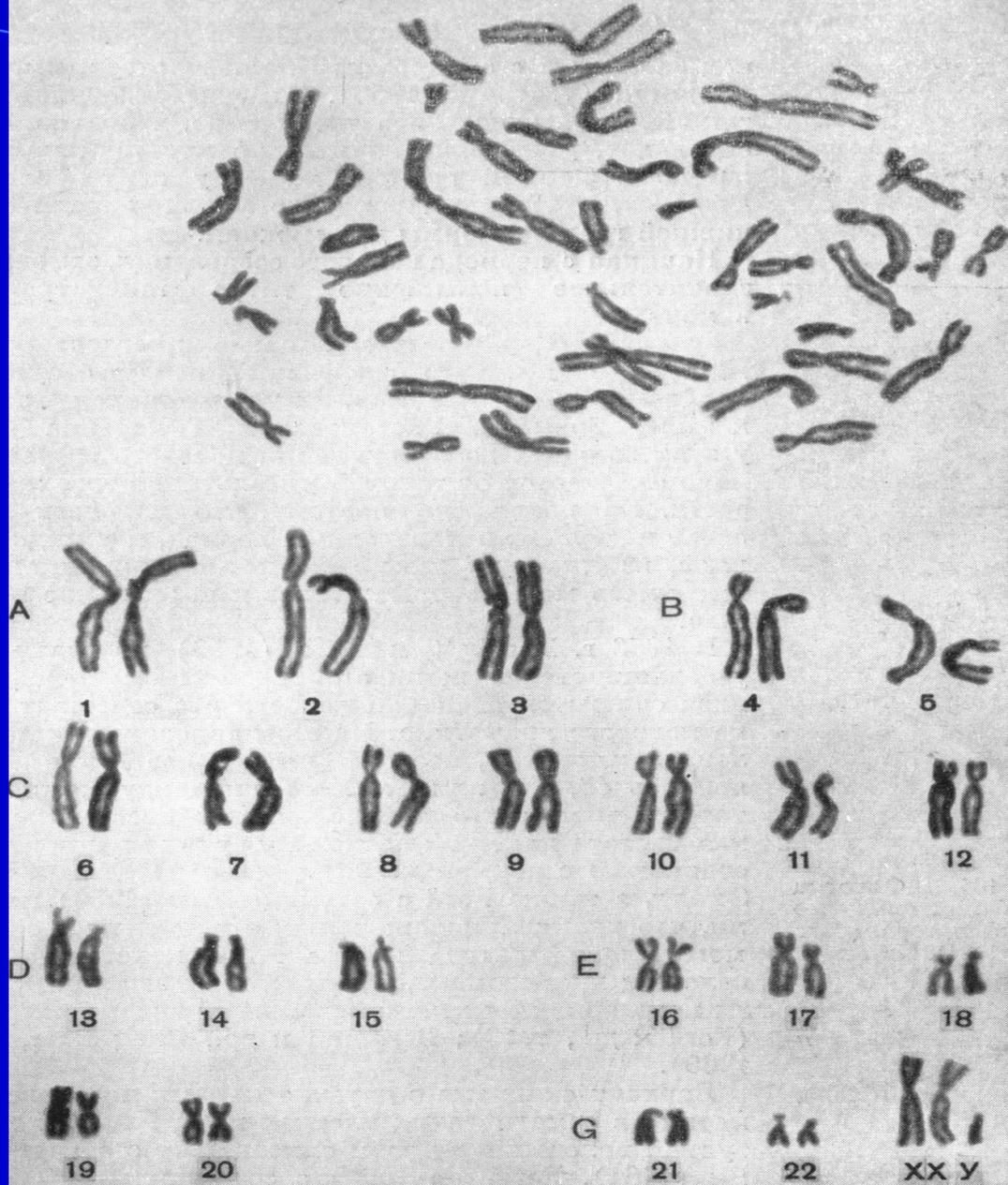
Кариотип больного с синдромом Дауна 47,XY,21+
(трисомия 21)



Кариотип больной с синдромом Эдвардса 47, XX, +18 (трисомия 18)



Кариотип больной с синдромом трисомии-X 47, XXX

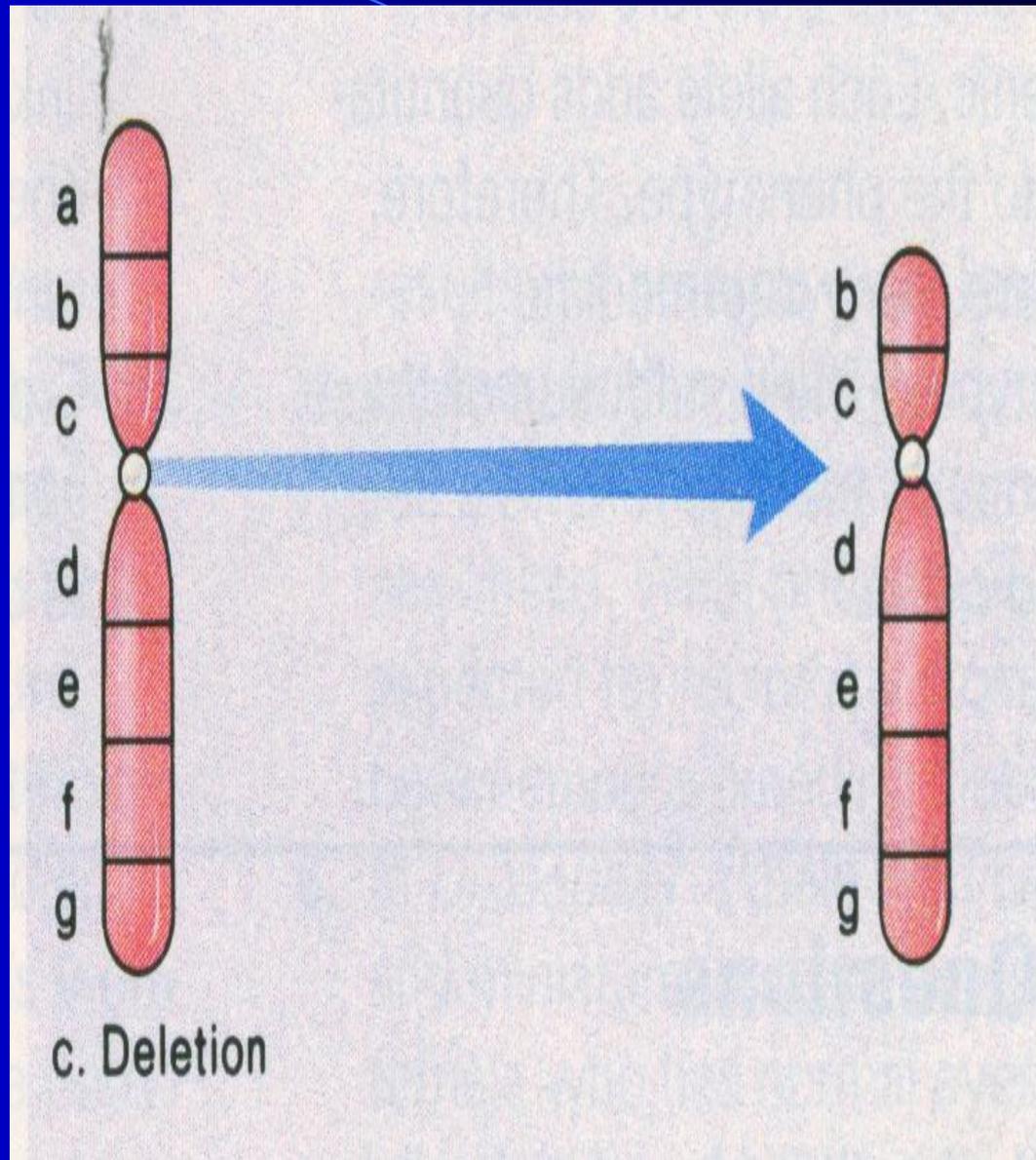


Кариотип больного с синдромом Клайнфельтера 47, XXY

**Хромосомные абберации –
изменение структуры хромосом,
количество хромосом в кариотипе
при этом не изменяется**

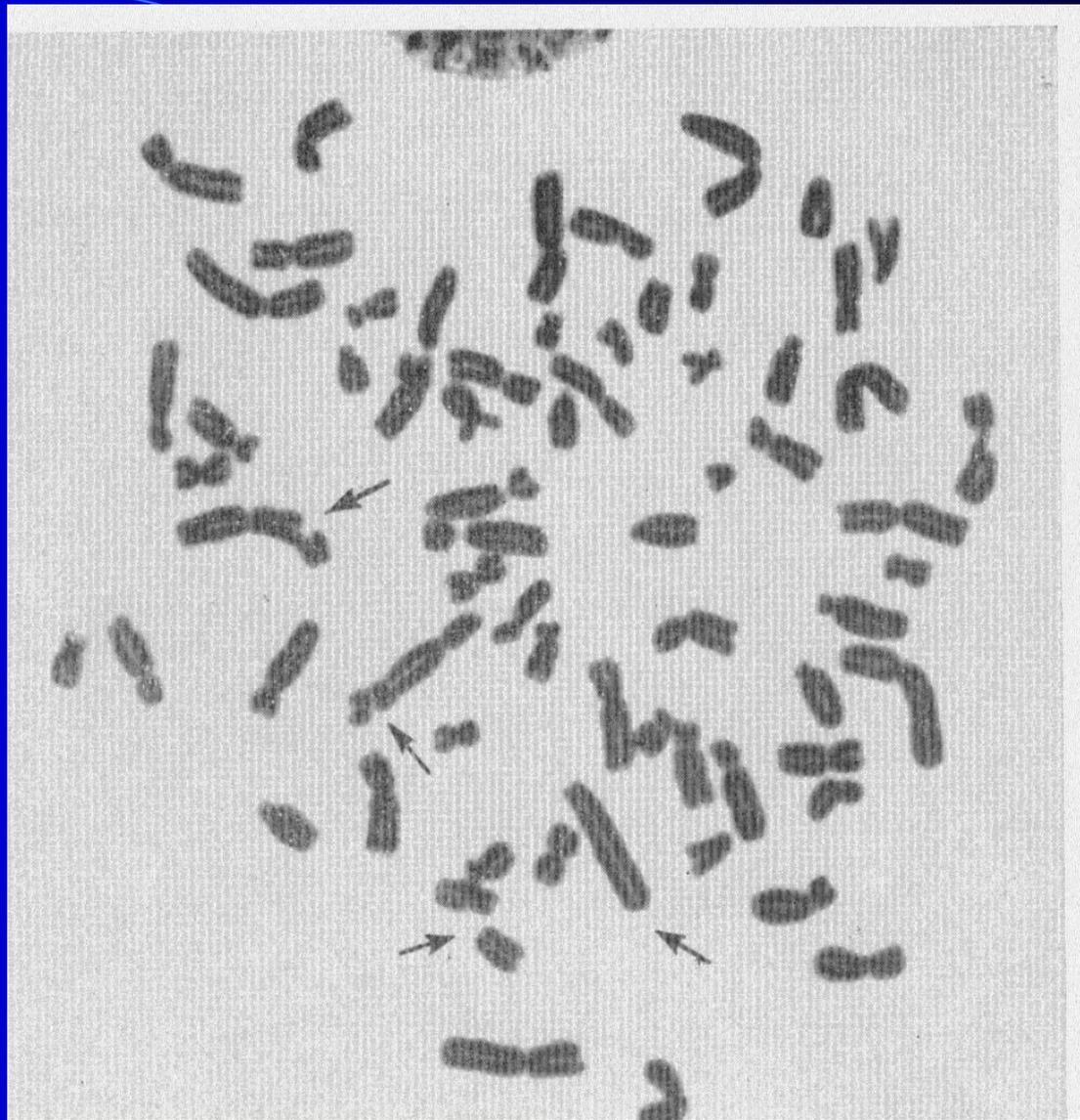
- 1) Делеция**
- 2) Дупликация**
- 3) Инверсия**
- 4) Транслокация**

Делеция – отрыв части хромосомы



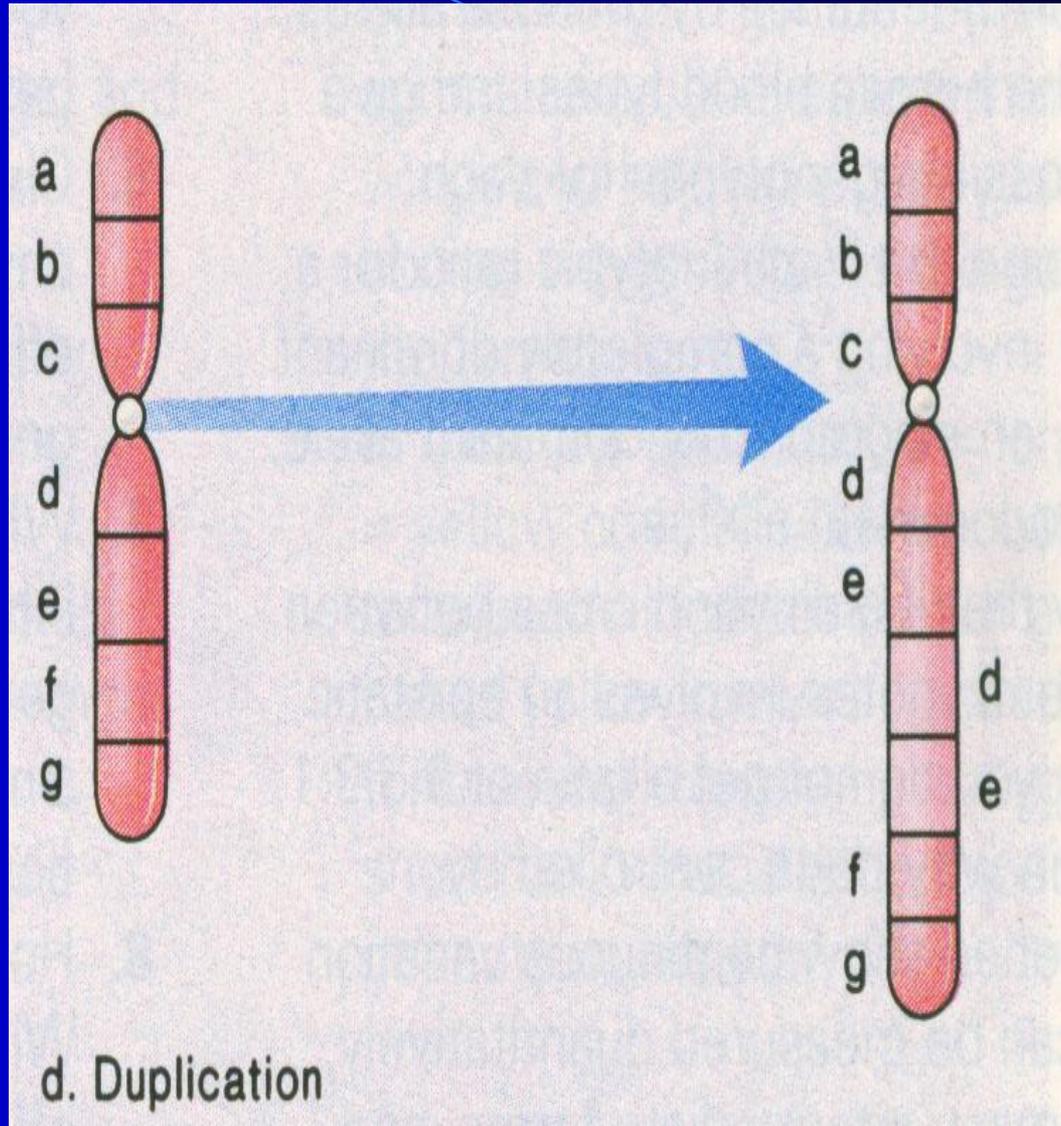


Кариотип больного с синдромом “кошачьего крика” 46, XX, 5p- (делеция короткого плеча 5 хромосомы)

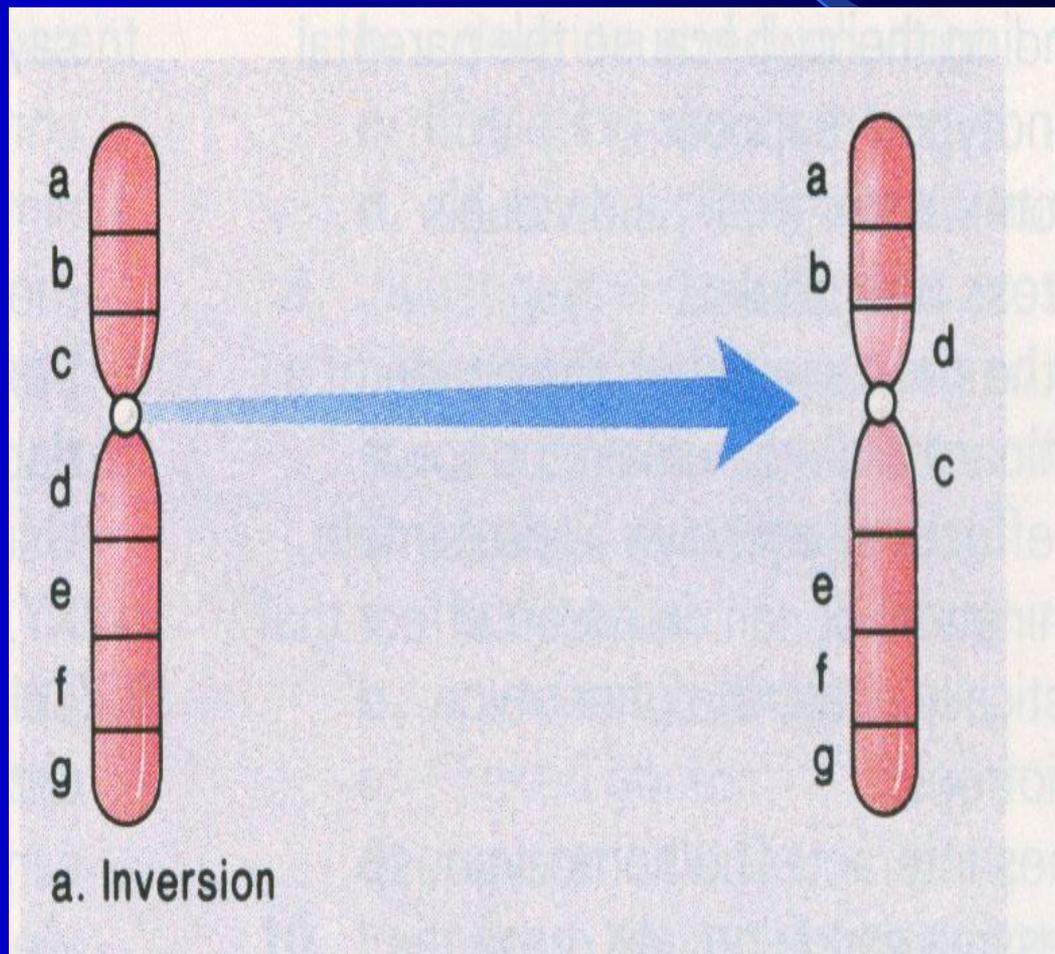


**Действие вируса кори (биологического мутагена)
на хромосомы человека (делеции)**

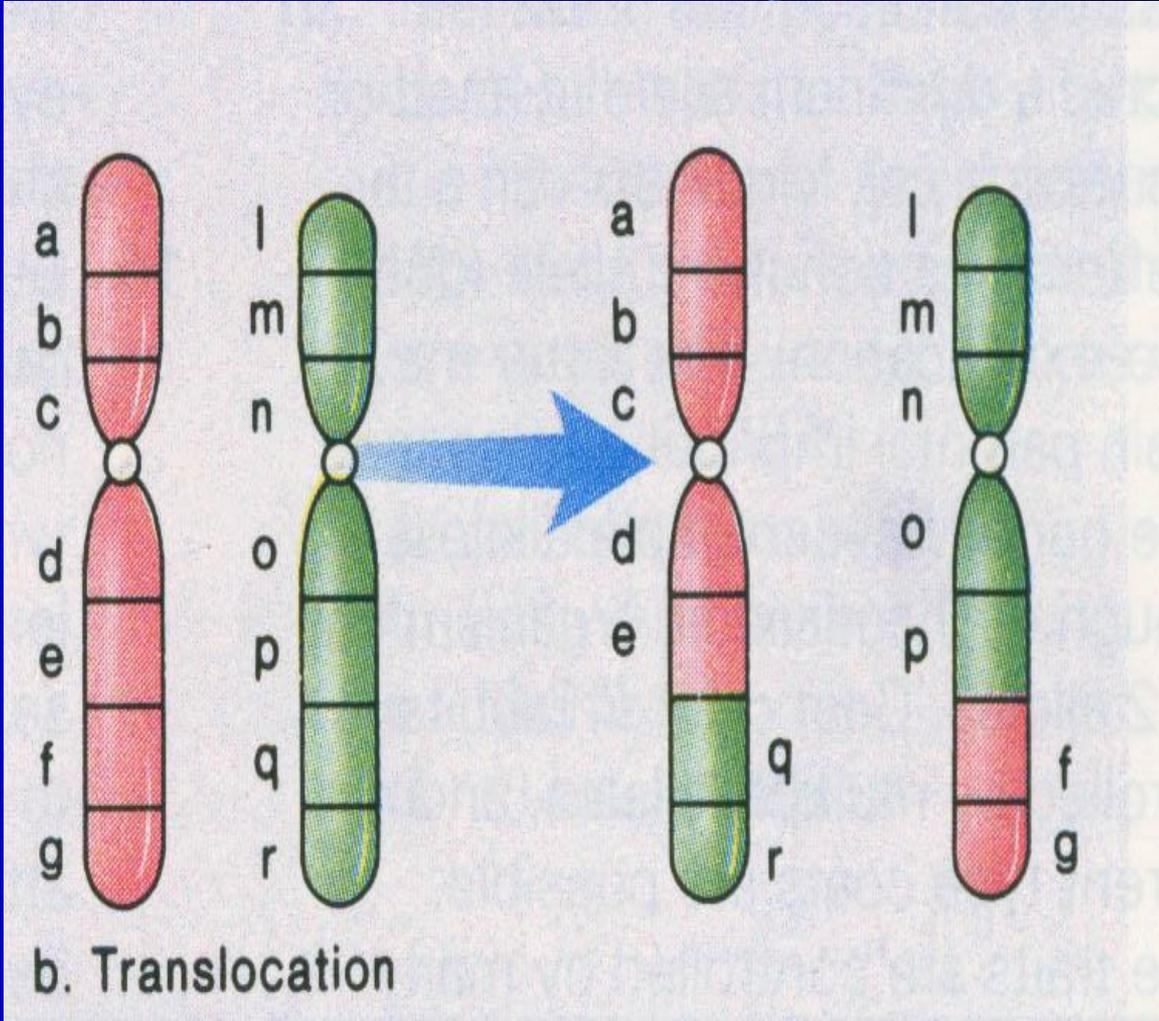
Дупликация – удвоение фрагмента хромосомы



Инверсия –фрагмент хромосомы отрывается, поворачивается на 180° и снова прикрепляется к ней



Транслокации – перемещение части хромосомы на негомологичную хромосому

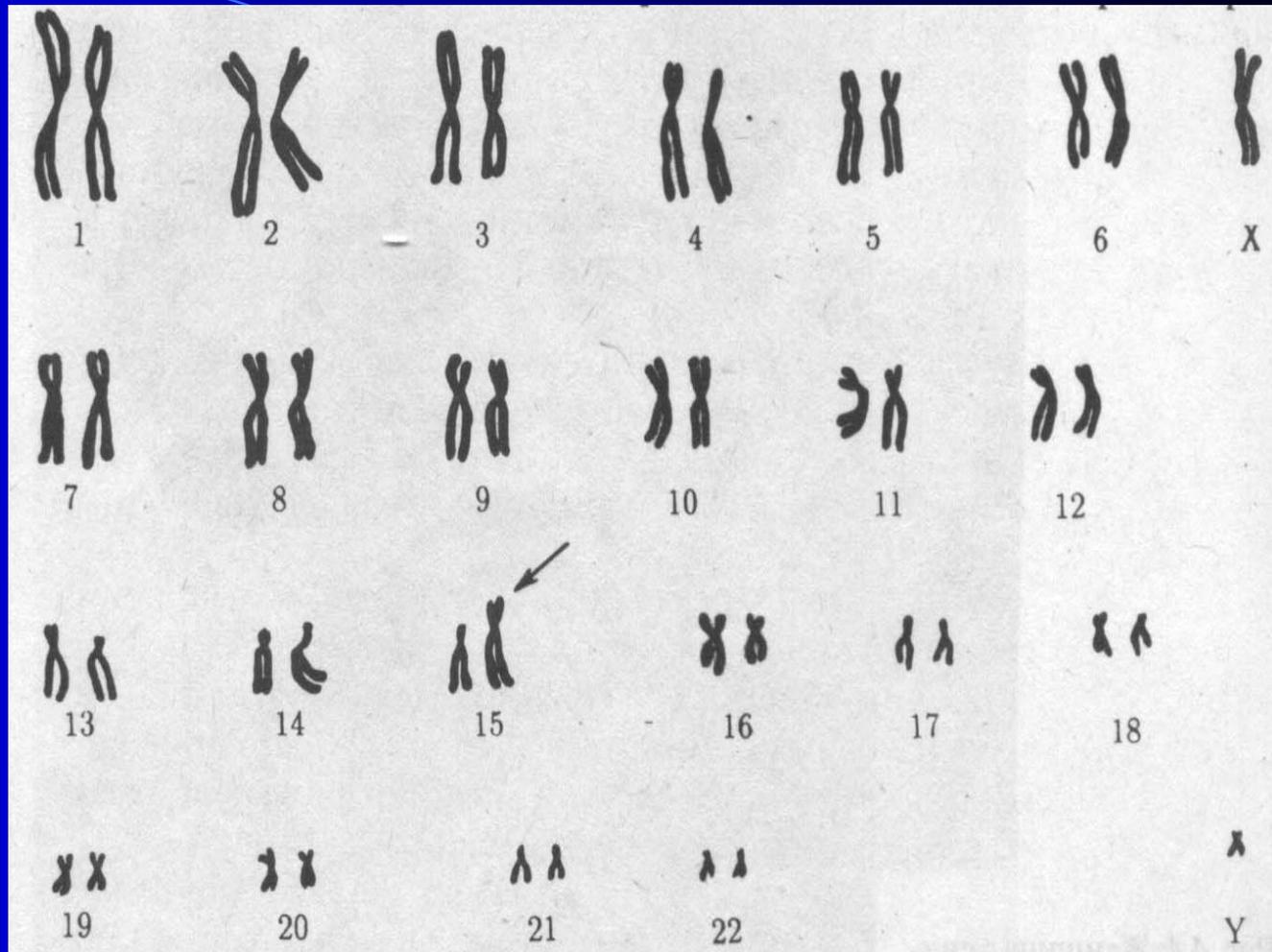


Робертсоновские транслокации

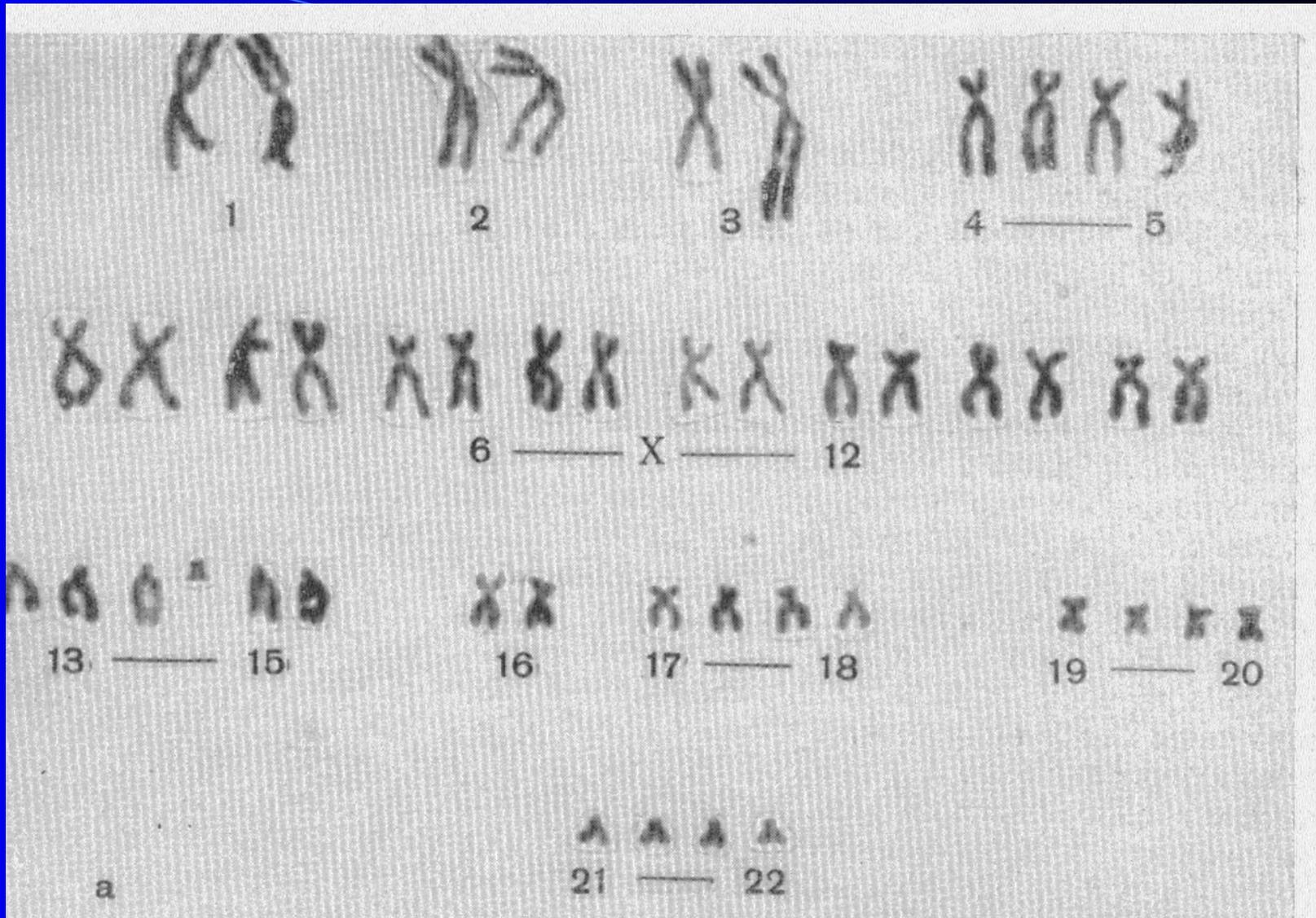
центрическое соединения между собой длинных плеч акроцентрических хромосом

Так возникает транслокационный синдром болезни Дауна (транслокация лишней хромосомы 21 на одну из хромосом группы D или G).





**Кариотип человека с транслокационной формой синдрома Дауна
 $46, XY, t(15q21q)$**



Транслокация между хромосомой 3 и 14

Генные мутации (трансгенации) - изменение структуры ДНК в пределах гена. •

Если изменяется только отдельный нуклеотид ДНК, то мутации называются точечными.

Генные мутации не заметны под микроскопом и определяются за появлением в потомстве измененного признака, которую контролирует мутантный ген.

Генные мутации (трансгенации)

Эти изменение часто приводят к нарушению структуры белка.

Генные мутации являются причиной генных заболеваний человека.

Эти заболевания называют молекулярными (гемофилия, дальтонизм, альбинизм, фенилкетонурия, алкаптонурия, галактоземия)

Для диагностики генных мутаций используют биохимический, генеалогический и молекулярно-генетические методы

Антимутагенез

Антимутагены – вещества, способные остановить вредное действие мутагенов.

↓
Делают мутагены неактивными

↓
Изменяют влияние мутагенов до неопасного

↓
Усиливают систему исправления повреждений в организме

АНТИМУТАГЕНЕЗ

- *1. Естественный антимутагенез:*
 - 1) **четное количество хромосом** в диплоидном наборе (в гетерозиготы рецессивные гены не проявляются)
 - 2) **повторы некоторых генов**, кодирующих рРНК тРНК, гистоновые белки хроматина;
 - 3) **триплетность генетического кода**
 - 4) **вырожденность генетического кода**, замена второго нуклеотида в кодоне вызывает 100% мутаций, замена третьего нуклеотида в кодоне вызывает 36% мутаций)
 - 5) **репарация первичной структуры ДНК**

АНТИМУТАГЕНЕЗ

2. Искусственный антимуутагенез - применение веществ и физических факторов, которые снижают частоту мутаций:

- *1) витаминов (С, Е, А, Р, В9)*
- *2) аминокислот (метионина, глутаминовой кислоты)*
- *3) серотонина, резерпина;*
- *4) растительных препаратов (китайского лимонника, жень-шеня, родиолы)*
- *5) физических факторов (дневное освещение)*



*"Человек с помощью
науки в состоянии
исправить
несовершенство своей
природы"*

(И.И. Мечников)