

# СЦЕПЛЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ. ИЗМЕНЧИВОСТЬ КАК СВОЙСТВО ЖИЗНИ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЯВЛЕНИЕ



*к.б.н. СМЕРНОВА С.Н.*

# Хромосомная теория наследственности

Немецкий цитолог и эмбриолог [Т. Бовери](#) совместно с американским цитологом У.У. Сеттоном в 1902-1907 гг. сформулировали *хромосомную теорию наследственности*:

- каждая пара факторов локализована в паре гомологичных хромосом;
- каждая хромосома содержит множество факторов;
- в зиготе одна половина хромосом отцовская, а другая - материнская;
- хромосомы сохраняют структурную и генетическую индивидуальность;
- в мейозе гомологичные хромосомы конъюгируют;
- каждая хромосома играет свою роль в развитии особи.



Т. Бовери.

# Теория гена

В 1909 году датский генетик [В.Л. Иогансен](#) заменил термин «фактор» термином «ген».

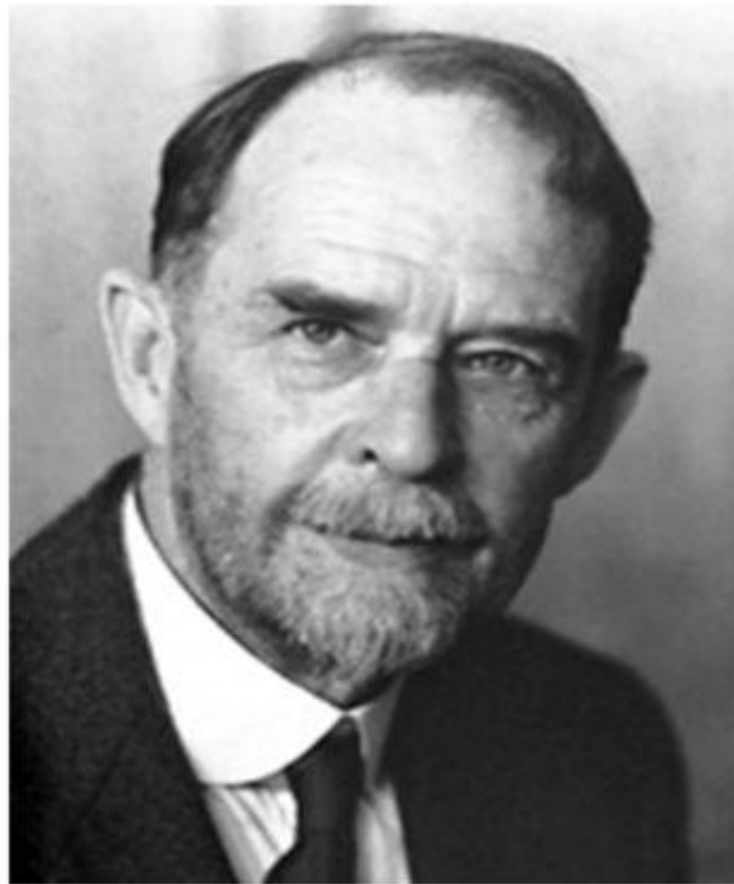
В 1910-1920 годах американский генетик [Т.Х. Морган](#) полностью обосновал и разработал хромосомную теорию наследственности, создав *теорию гена*:

- гены находятся в хромосоме, каждый ген занимает определенное место - [локус](#);
- гены располагаются в хромосоме в линейном порядке;
- ген - неделимая единица рекомбинации (ген - наименьший участок хромосомы, который может участвовать в [кроссинговере](#));
- ген - неделимая единица [мутации](#), то есть наименьший участок хромосомы, способный претерпеть мутацию;
- ген - единица функции, то есть наименьший участок хромосомы, определяющий синтез одной белковой цепи.

В результате более поздних исследований было установлено, что ген дробим и не является неделимой единицей мутации и рекомбинации, так как кроссинговер может происходить внутри одного гена.

Итак, *ген* - это участок молекулы геномной нуклеиновой кислоты, характеризующийся специфичной для него последовательностью нуклеотидов, представляющий собой единицу функции, отличной от функции других генов, и способный изменяться путем мутирования.

# Томас Морган



- **Томас Хант Морган** ([англ. Thomas Hunt Morgan](#), [25 сентября 1866](#)), [Лексингтон](#) — [4 декабря 1945](#), [Пасадина](#)) — американский биолог, один из основоположников генетики, иностранный член-корреспондент [РАН](#) (1923) и иностранный почётный член [АН СССР](#), Лауреат [Нобелевской премии по физиологии и медицине 1933 года](#) «За открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности».

При изучении закономерностей наследования, открытых Менделем, гены находились в различных парах гомологичных хромосом и наследовались независимо. Но для любого организма **характерно видовое постоянство, парность и индивидуальность хромосом в кариотипе**. Признаков у организма намного больше, чем хромосом. У человека насчитывают 23 пары (46) хромосом. Генов от 100 тыс. до 1 млн. **В каждой хромосоме находятся гены, которые наследуются сцеплено с хромосомой**. Гены, локализованные в одной хромосоме, образуют **группу сцепления**.

*В гомологичных хромосомах находятся одинаковые гены, и группу сцепления составляют две гомологичные хромосомы.* Число групп сцепления равно гаплоидному числу хромосом. У человека 23 группы сцепления (46 хромосом). У мухи дрозофилы 4 группы сцепления (8 хромосом).

**Наследование генов, локализованных в одной хромосоме, называется сцепленным наследованием.** Гены, находящиеся в одной хромосоме, сцеплены не абсолютно. Во время мейоза при конъюгации гомологичные хромосомы обмениваются частями. Это явление называют **кроссинговером**. Кроссинговер может произойти в любом участке хромосомы. Чем дальше расположены друг от друга локусы в одной хромосоме, тем чаще между ними может происходить обмен участками.

Наследование сцепленных генов прослеживали на мухах **дрозофилах**.

# Генетическая схема

**Дано:**  
 Ген Признак  
 А - серое тело  
 а - черное тело  
 В - норм. крылья  
 в - зачат. крылья

$P \text{♀} \frac{AB}{AB} \times \text{♂} \frac{ab}{ab}$   
 Сер.Нор. Черн.Зач.

$F_1 - ? \quad F_2 - ?$

**Решение:**

$P \text{♀} \frac{AB}{AB} \times \text{♂} \frac{ab}{ab}$   
 Сер.Нор. Черн.Зач.

Гам.  $\frac{AB}{AB} \quad \frac{ab}{ab}$

$F_1 \quad 100\% \frac{AB}{ab}$   
 Сер.Нор.

$\text{♀} \frac{AB}{ab} \times \text{♂} \frac{ab}{ab}$   
 Сер.Нор. Черн.Зач.

**Некроссоверные гаметы**

41,5%  $\frac{AB}{AB} \quad \frac{ab}{ab}$

41,5%  $\frac{ab}{ab}$

**Кроссоверные гаметы**

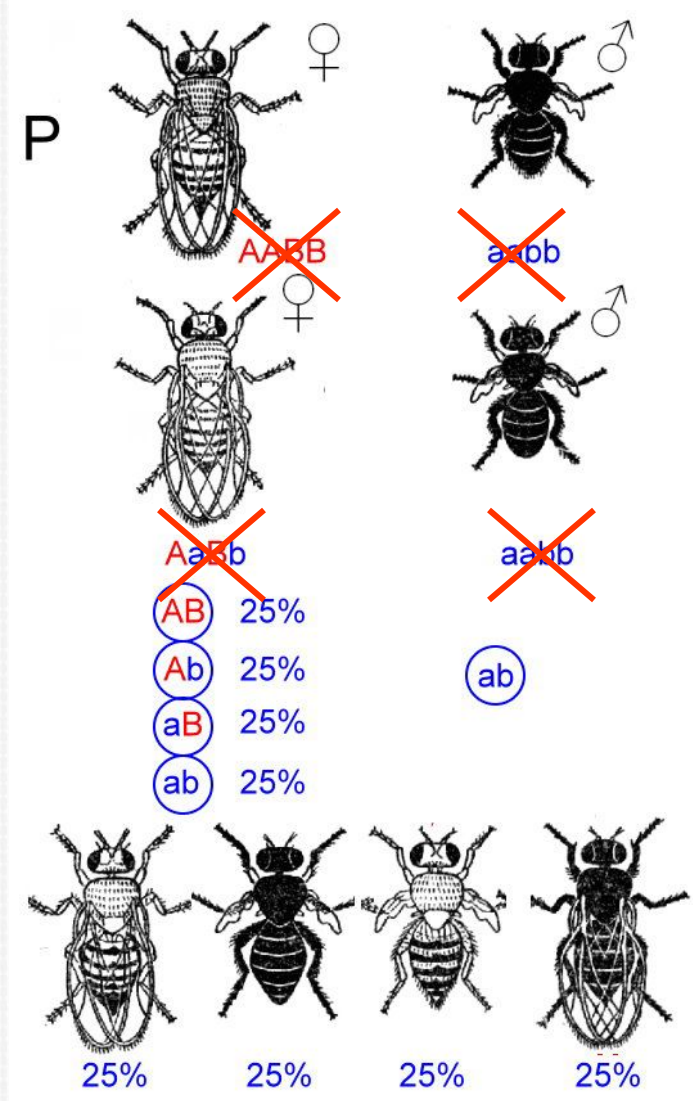
$\frac{A}{a} \frac{b}{B}$

8,5%  $\frac{Ab}{Ab}$

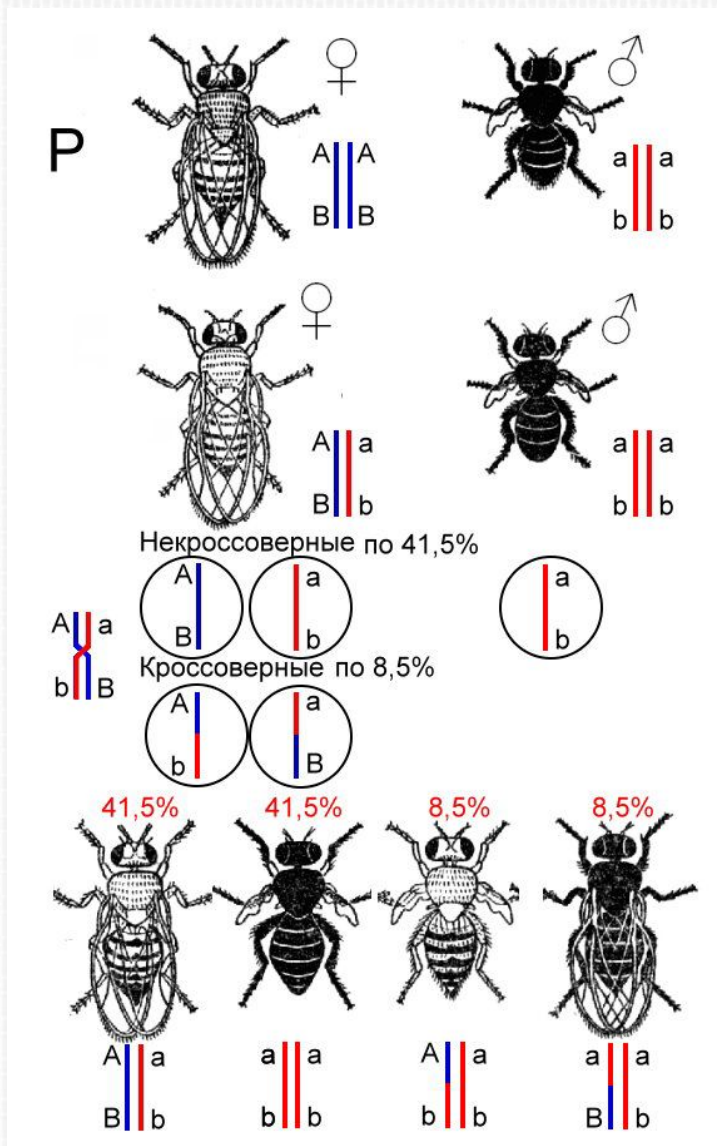
8,5%  $\frac{aB}{aB}$

41,5% 41,5% 8,5% 8,5%

	$\frac{AB}{AB}$	$\frac{ab}{ab}$	$\frac{Ab}{Ab}$	$\frac{aB}{aB}$
$\frac{ab}{ab}$	$\frac{AB}{ab}$ С.Н.	$\frac{ab}{ab}$ Ч.З.	$\frac{Ab}{ab}$ С.З.	$\frac{aB}{ab}$ Ч.Н.



## Закон Моргана



За единицу расстояния между генами, находящимися в одной хромосоме, принят **1% кроссинговера**. Например, в рассмотренном выше анализирующем скрещивании получено 17% особей с перекомбинированными признаками. Следовательно, расстояние между генами серой окраски тела и длинных крыльев (а также черной окраски тела и зачаточных крыльев) равно 17%. В честь Т. Моргана единица расстояния между генами названа **морганидой**, расстояние между этими генами равно 17 морганидам. А сила сцепления высчитывается по формуле: сила сцепления =  $100\% - \% \text{ кроссоверных гамет}$ . Сила сцепления между генами окраски тела и формы крыльев равна  $100\% - 17\% = 83\%$ .



Гены, определяющие светлый цвет волос и глаз, находятся в одной хромосоме и наследуются сцепленно.



Сочетания признаков: темные волосы и серые глаза, светлые волосы и карие глаза - появляются благодаря кроссинговеру.



## **Подведем итоги::**

**В каких случаях выполняется закон Моргана?**

**Если гены находятся в одной хромосоме, то они наследуются сцепленно и входят в одну группу сцепления.**

**Сколько пар гомологичных хромосом контролируют окраску тела и форму крыльев дрозофилы?**

**Одна пара гомологичных хромосом.**

**Сколько кроссоверных гамет (в %) образуется у дигетерозиготной самки дрозофилы с серым телом и нормальными крыльями?**

**17%.**

**Какое расстояние между генами, контролирующими цвет тела и форму крыльев у дрозофилы?**

**17 морганид.**

**Какова сила сцепления между генами, определяющими цвет тела и форму крыльев у дрозофилы?**

**83%.**

**Сколько кроссоверных гамет образуется у дигетерозиготного самца дрозофилы с серым телом и нормальными крыльями?**

**У самца дрозофилы сила сцепления равна 100%, у него нет кроссинговера.**

## *Подведем итоги::*

*Сколько групп сцепления у дрозофилы? У человека?*

*У дрозофилы – 4 группы сцепления, у человека – 23.*

*Какое явление вызывает нарушение закона Моргана?*

*Кроссинговер.*

*От чего зависит частота кроссинговера между генами, находящимися в одной хромосоме?*

*От расстояния между генами, чем больше расстояние, тем больше вероятность кроссинговера.*

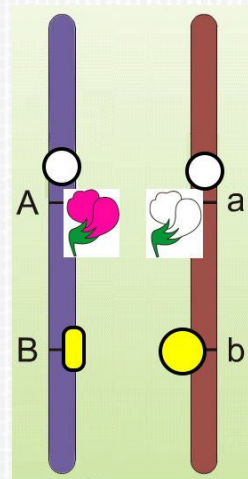
*Генотип особи  $Ac//aC$ . Какие гаметы будут образовываться, если расстояние между генами  $Ac$  – 10 морганид.*

*Некроссоверные гаметы: 45%  $Ac$  и 45%  $aC$ , по 5% кроссоверных гамет  $AC$  и  $ac$ .*

# Современная хромосомная теория наследственности создана выдающимся американским генетиком *Томасом Морганом* (1866—1945).

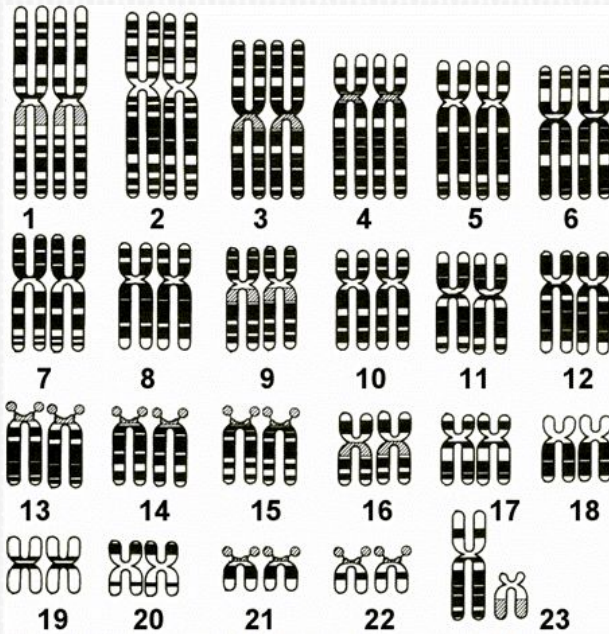
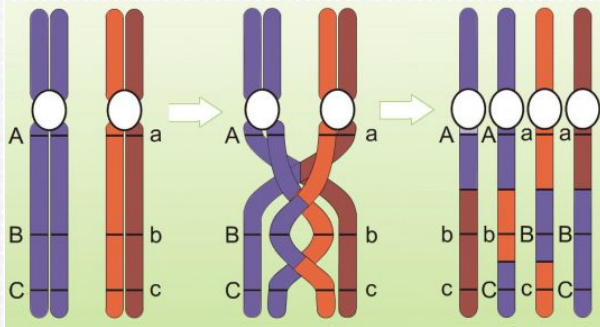


Томас Морган  
(1866—1945).



1. Гены располагаются в хромосомах; различные хромосомы содержат неодинаковое число генов, причем набор генов каждой из негомологичных хромосом уникален;
2. Каждый ген имеет определенное место (локус) в хромосоме; в идентичных локусах гомологичных хромосом находятся аллельные гены;
3. Гены расположены в хромосомах в определенной линейной последовательности;
4. Гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя группу сцепления; число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида организмов;

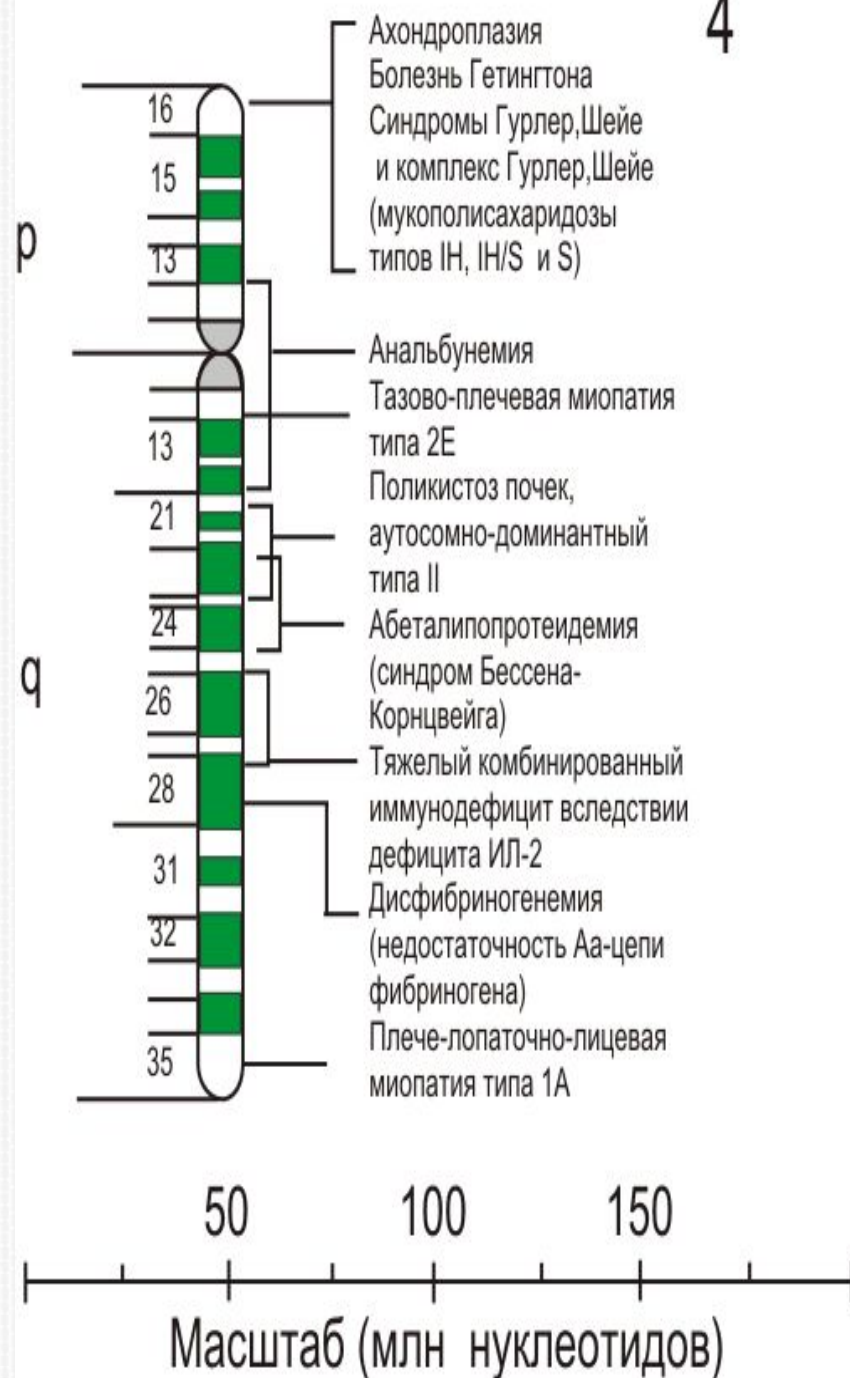
## Хромосомная теория наследственности:



5. Сцепление генов может нарушаться в процессе кроссинговера; это приводит к образованию рекомбинантных хромосом;
6. Частота кроссинговера является функцией расстояния между генами: чем больше расстояние, тем больше величина кроссинговера (прямая зависимость);
7. *Каждый вид имеет характерный только для него набор хромосом — кариотип.*

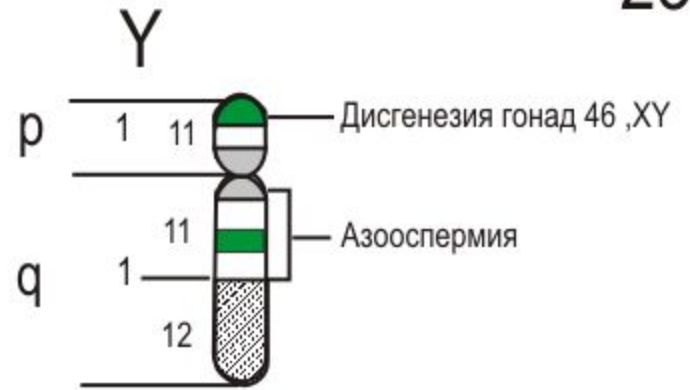
Явление кроссинговера помогло ученым установить расположение каждого гена в хромосоме, создать *генетические карты* хромосом. Чем дальше друг от друга расположены на хромосоме два гена, тем чаще они будут расходиться в разные хромосомы в процессе кроссинговера.

Таким образом, вероятность расхождения двух генов по разным хромосомам в процессе кроссинговера **зависит от расстояния между ними в хромосоме**. Следовательно, подсчитав частоту кроссинговера между какими-либо двумя генами одной хромосомы, отвечающими за различные признаки, можно точно определить расстояние между этими генами, а значит, и начать построение генетической карты, которая представляет собой схему взаимного расположения генов, составляющих одну хромосому.



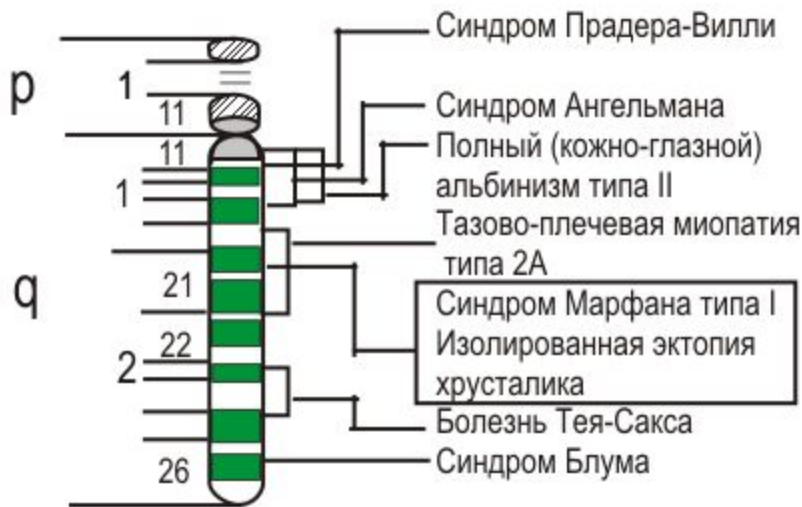


15



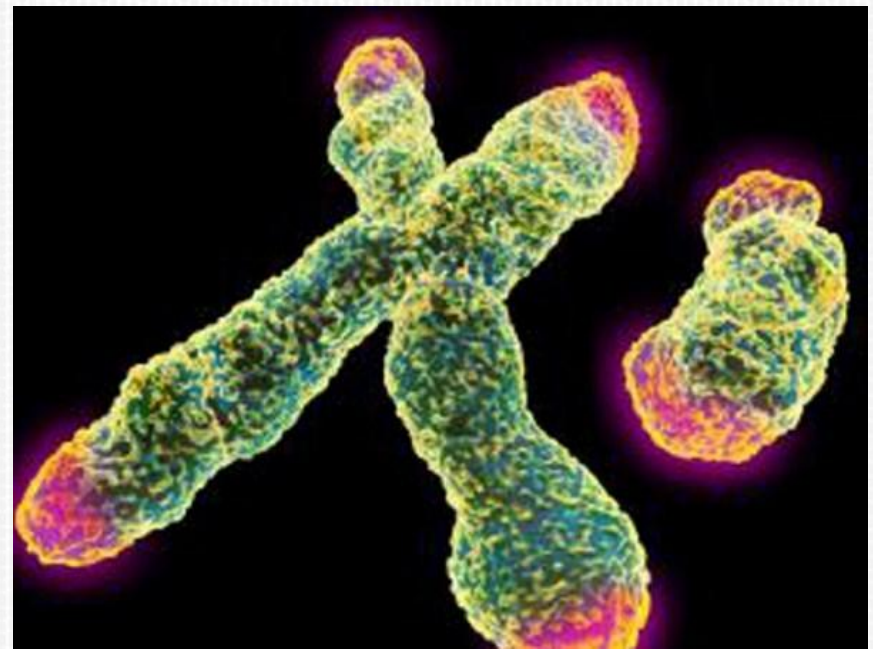
50 100 150

Масштаб (млн нуклеотидов)



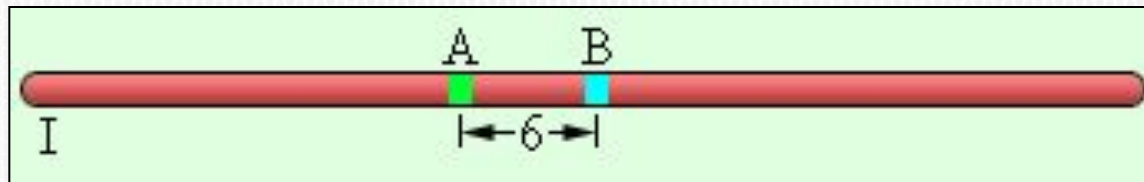
50 100 150

Масштаб (млн нуклеотидов)



## Генетические карты

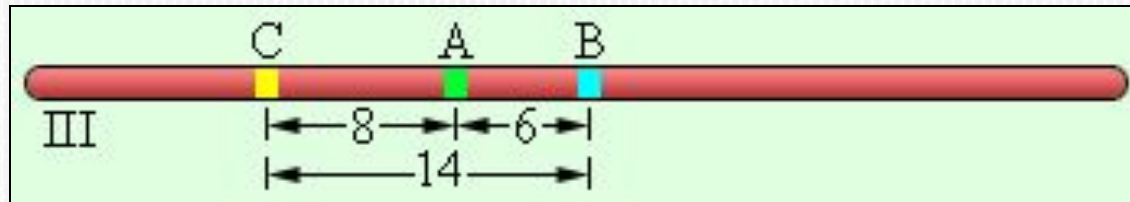
1. Расстояние между генами А и В 6 морганид. Сколько кроссоверных и некроссоверных гамет образуется у данной особи? Какова сила сцепления между генами?



Некроссоверных по 47%; Кроссоверных по 3%.

Сила сцепления:  $100\% - 6\% = 94\%$

1. Расстояние между генами С и А – 8 морганид, между А и В – 6 морганид, между В и С – 14 морганид. Где располагается ген С?



## Задачи на полное сцепление

### Задача 1.

Катаракта и полидактилия (многопалость) вызываются доминантными аллелями двух генов, расположенных в одной паре аутосом. Женщина унаследовала катаракту от отца, а многопалость от матери. Определить возможные фенотипы детей от ее брака со здоровым мужчиной.

*Решение. (Без записи генетической схемы)*

**Определяем генотипы родителей. Пусть А – катаракта, В – полидактилия. Генотип женщины  $Ab//aB$ , хромосома с катарактой от отца, хромосома с полидактилией от матери. Генотип здорового мужчины  $ab//ab$ . В потомстве половина детей будут с генотипами  $Ab//ab$  и с катарактой, половина с генотипом  $aB//ab$  и с полидактилией.**



## Задачи на полное сцепление

### Задача 2.

Доминантные гены катаракты и эллиптоцитоза расположены в первой аутосоме. Определить вероятные фенотипы и генотипы детей от брака здоровой женщины и дигетерозиготного мужчины, у которого отец был с катарактой и эллиптоцитозом. Кроссинговер отсутствует.

*Решение. (Без записи генетической схемы)*

**Определяем генотипы родителей.**

**Пусть А – катаракта, В – эллиптоцитоз.**

**Генотип здоровой женщины  $ab//ab$ , генотип мужчины  $AB//ab$ , так как катаракту и эллиптоцитоз он получил от отца.**

**В потомстве половина детей будут с генотипами  $AB//ab$ , с катарактой и эллиптоцитозом, половина с генотипом  $ab//ab$  – здоровы.**

## Задачи на полное сцепление

### Задача 3.

Доминантные гены катаракты, эллиптоцитоза и многопалости расположены в первой аутосоме. Определить возможные фенотипы детей от брака женщины, больной катарактой и эллиптоцитозом (мать ее была здорова), с многопалым мужчиной (мать его имела нормальную кисть).

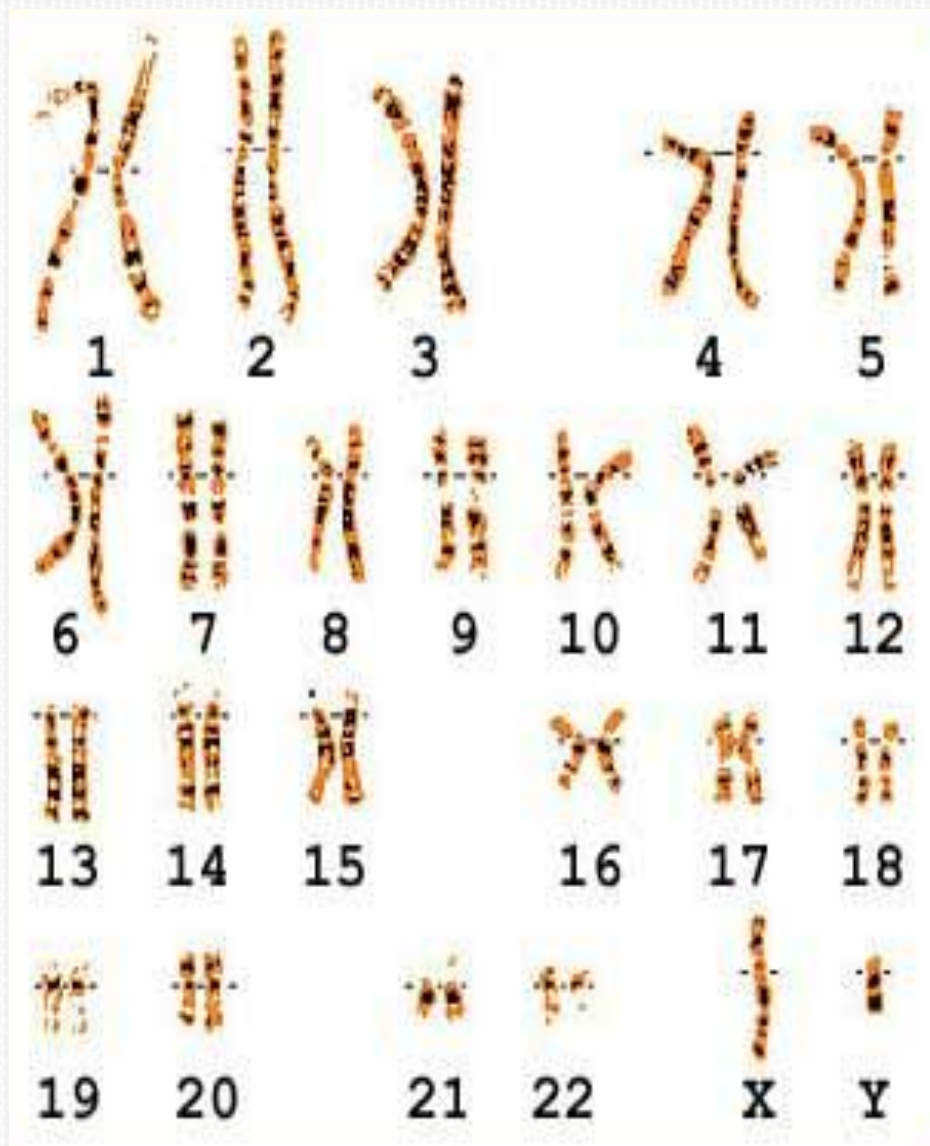
*Решение. (Без записи генетической схемы)*

Определяем генотипы родителей. Пусть  $A$  – катаракта,  $B$  – эллиптоцитоз,  $C$  – многопалость. Генотип женщины  $ABc//abc$ , хромосому  $ABc/$  она получила от отца, генотип многопалого мужчины  $abC//abc$ , хромосому  $abC/$  он получил так же от отца. В потомстве ожидается 25% с генотипом  $ABc//abC$  (катаракта, эллиптоцитоз и многопалость), 25% с генотипом  $ABc//abc$  (катаракта, эллиптоцитоз), 25% с генотипом  $abc//abC$  (многопалость), 25% с генотипом  $abc//abc$  – здоровы.

Одинаковые по внешнему виду хромосомы в клетках раздельнополых организмов называют ***аутосомами.***

Пару различающихся хромосом, неодинаковых у самца и самки называют ***половыми хромосомами***

Общее число, размер и форма хромосом-  
***кариотип***

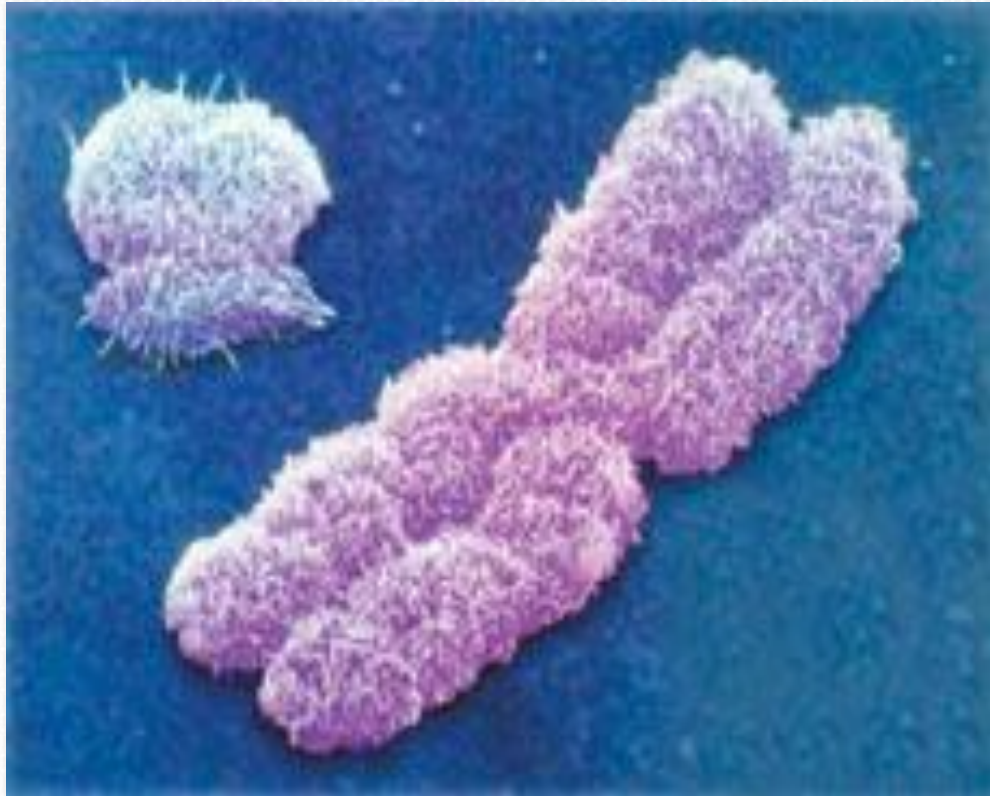


У человека 23 пары хромосом, из которых 22 пары – аутосомы и последняя пара – это половые хромосомы

Такие различия по половым хромосомам характерны для большинства животных, в том числе и для человека, но у птиц (включая кур) и у бабочек наблюдается обратная картина: у самок имеются хромосомы XY, а у самцов -XX. У некоторых насекомых, например у прямокрылых, Y хромосомы нет вовсе, так что самец имеет генотип X0.

# Наследование признаков , сцепленных с полом.

Гены, находящиеся в половых хромосомах, называют *сцепленными с полом*. В X-хромосоме имеется участок, для которого в Y- хромосоме нет гомолога. Поэтому у особей мужского пола признаки, определяемые генами этого участка, проявляются даже в том случае, если они рецессивны.

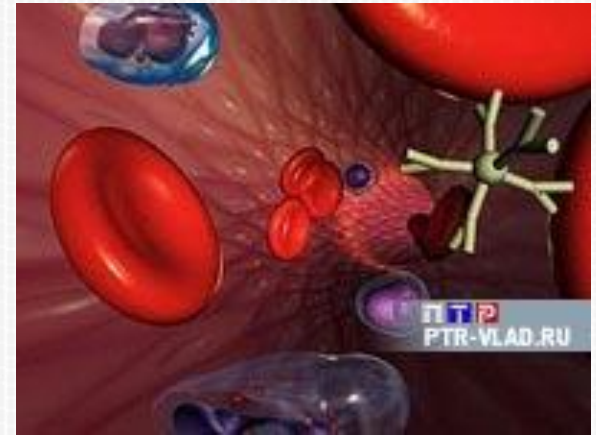


Эта особая форма сцепления позволяет объяснить наследование признаков, сцепленных с полом, например, *цветовой слепоты, раннего облысения и гемофилии у человека.*

**Это так называемые молекулярные (генные болезни)**

# Молекулярные (генные болезни)

Гемофилия – сцепленный с полом рецессивный признак, при котором нарушается образование фактора VIII, ускоряющего свертывание крови.

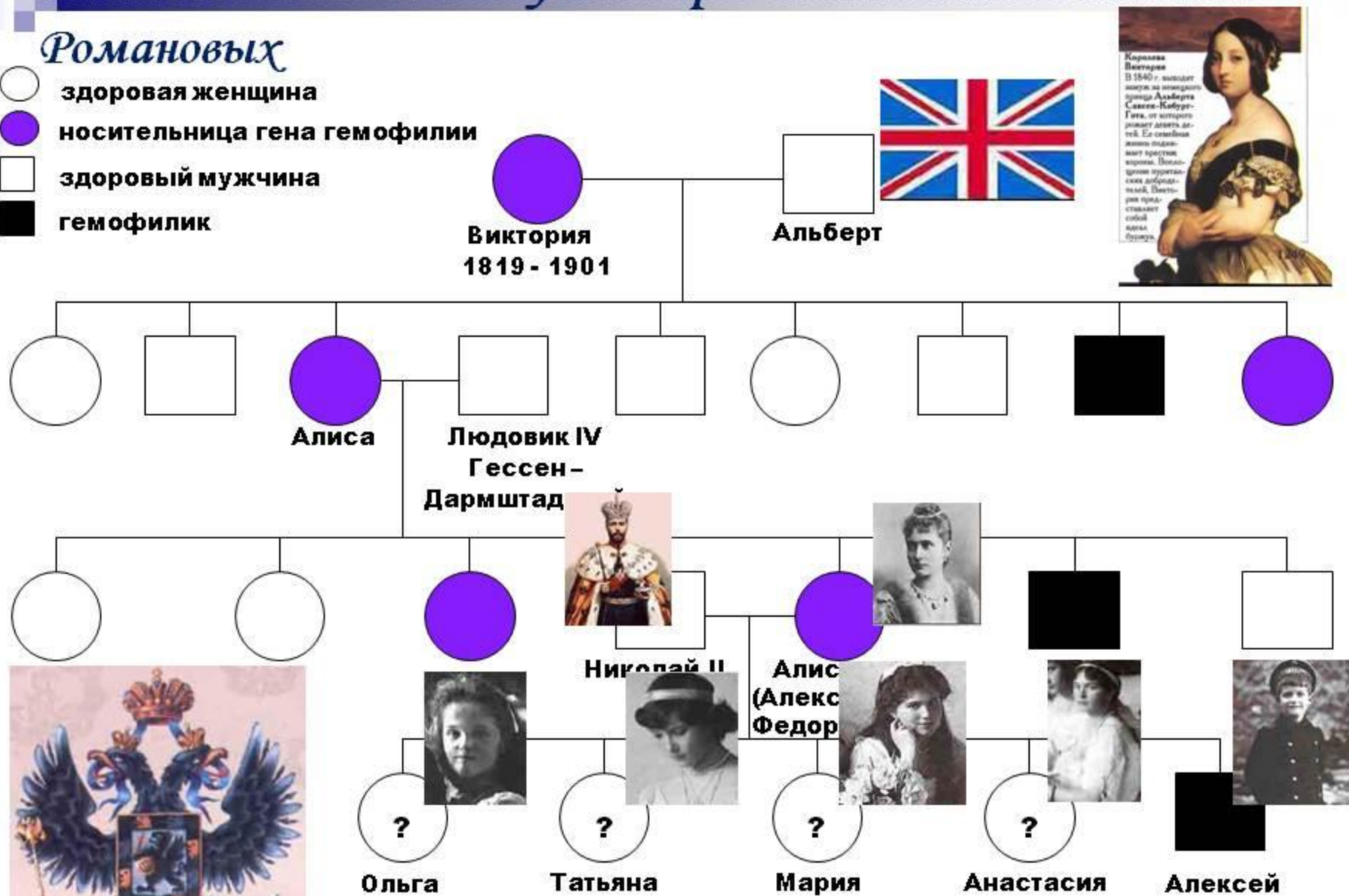


Один из наиболее хорошо документированных примеров наследования гемофилии мы находим в родословной потомков *английской королевы Виктории*. Предполагают, что ген гемофилии возник в результате мутации у самой королевы Виктории или у одного из ее родителей

# Наследование гена гемофилии представителями династии Романовых

## Романовых

- здоровая женщина
- носительница гена гемофилии
- здоровый мужчина
- гемофилик



## Варианты наследования гена гемофилии:

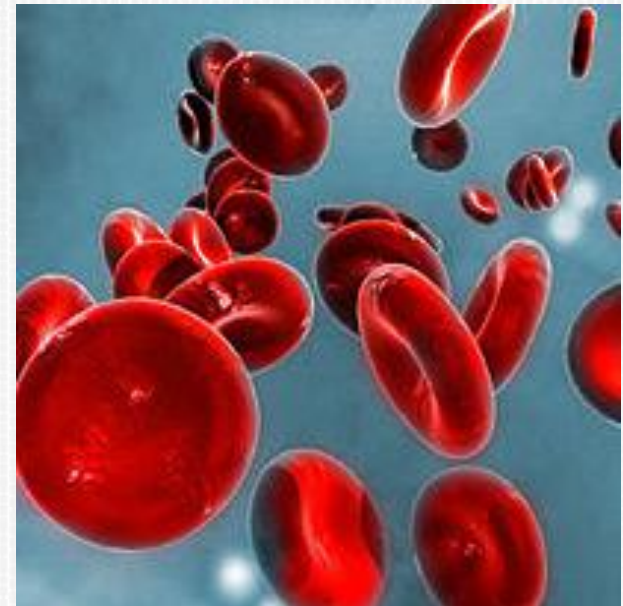
<i>Генотип</i>	<i>Фенотип</i>
$X^H X^H$	Здоровая женщина
$X^H X^h$	Здоровая женщина (носитель)
$X^H Y$	Здоровый мужчина
$X^h Y$	Мужчина – гемофилик
$X^h X^h$	Женщина – гемофилик. Редчайший случай, возможный лишь в случае, если отец – гемофилик, а мать – гемофиличка или носитель.



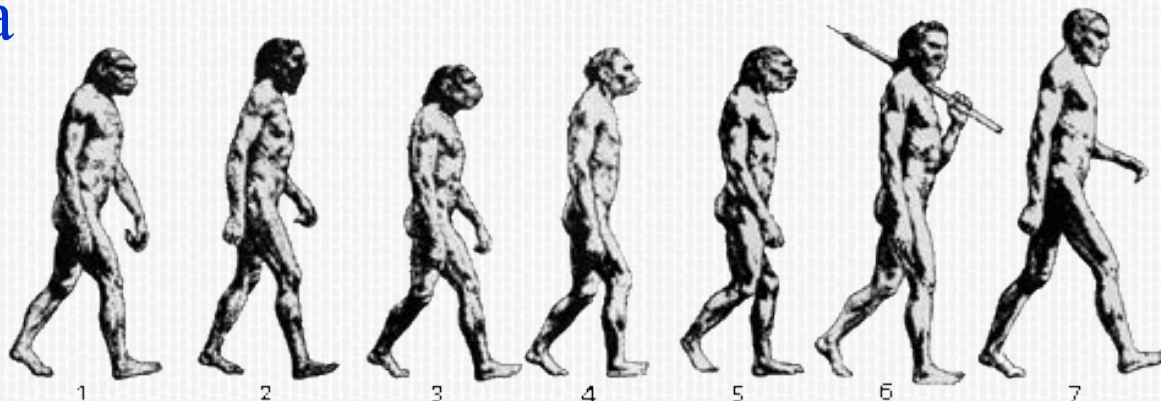


Современные возможности медико-генетического консультирования позволяют определить во время планирования беременности риск наследственных заболеваний, среди которых:

- муковисцидоз;
  - фенилкетонурия;
  - гемофилия А;
  - миодистрофия Дюшена;
  - Нейросенсорная;
- несиндромальная тугоухость и др.

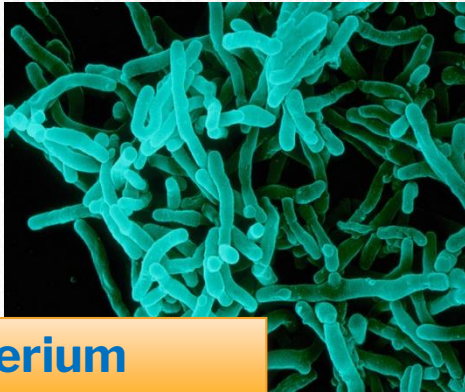


- Наследственное многообразие человека - результат длительной эволюции живой материи
- *Факторы эволюции в течение долгого времени влияли не только **на нормальные** характеристики организма, **но и на его патологические реакции**, обуславливая **значительно большее многообразие нозологических форм болезней** у человека по сравнению с таковыми у животных*
- При этом надо иметь в виду особенности эволюции человека как **биологического** и **социального** существа

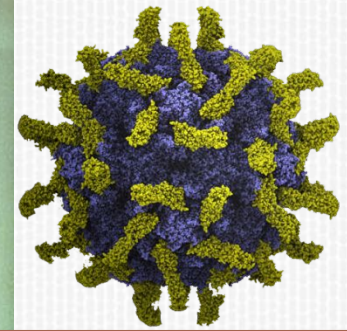




В процессе эволюции человек **«приобретал» и нежелательные признаки**, имеющие прямое отношение к патологии человека. Большинство видов животных невосприимчиво **к дифтерийному токсину и вирусу полиомиелита**, потому что у животных **отсутствуют соответствующие рецепторы** мембран клеток. У человека эти рецепторы есть. Ген рецепторов для дифтерийного токсина локализован в 5-й, для вируса полиомиелита - в 19-й хромосоме.



**Corynebacterium  
diphtheriae**



**Вирус полиомиелита**



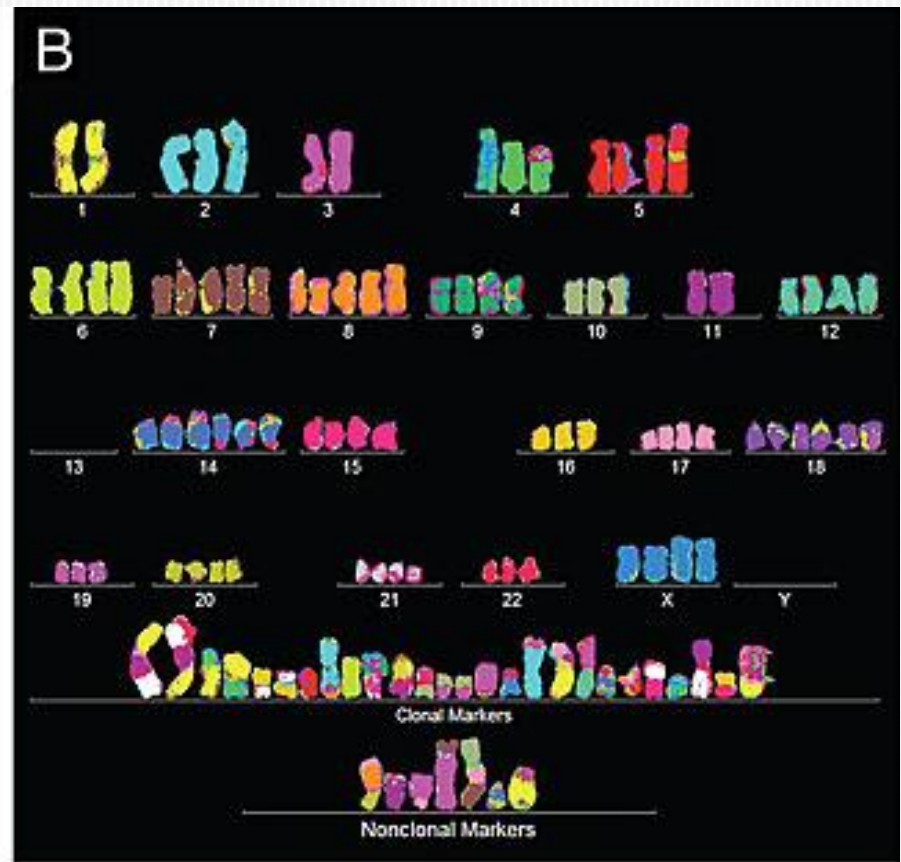
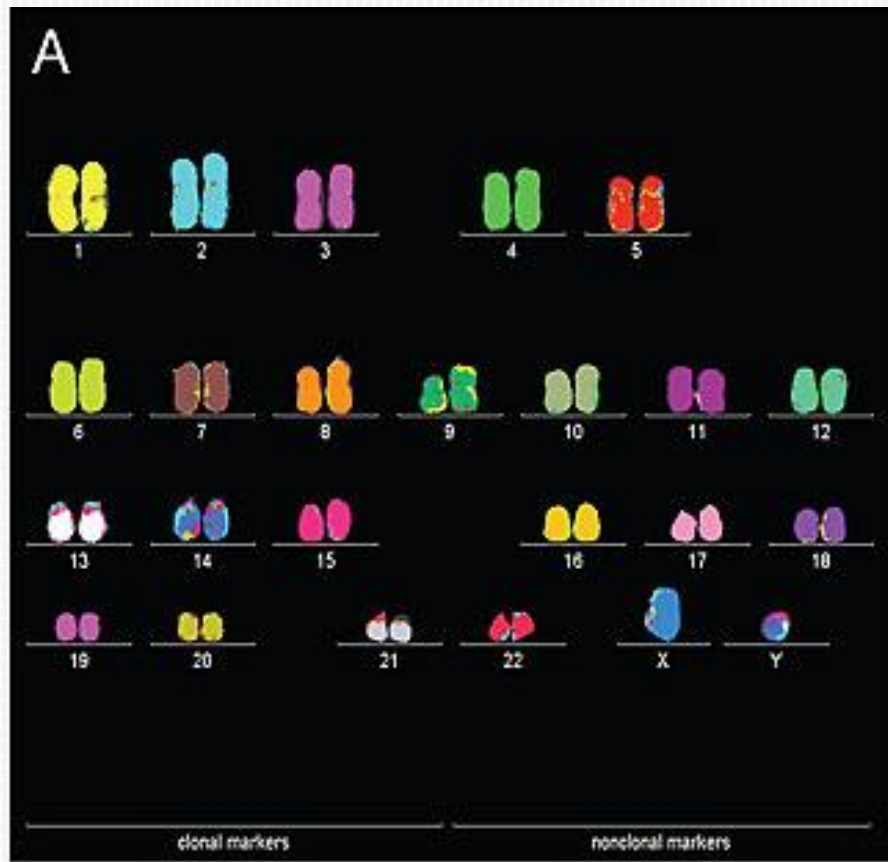
❖ Все многообразие живого и его постоянное совершенствование были бы невозможны без изменчивости

---

❖ **Изменчивость** — это общебиологическая способность организмов в процессе онтогенеза приобретать новые признаки, утрачивать старые, существовать в различных вариантах



Установлено, что 50% всех зачатий человека заканчиваются спонтанными абортами и что 50% этих абортированных эмбрионов содержат хромосомные аномалии. Среди новорожденных у 7% наблюдаются большие врожденные пороки, еще у 8% - генные мутации.



Хромосомный набор нормальной (A) и раковой клетки (B)

- ▣ **Выражается изменчивость** в том, что в любом поколении особи чем-то отличаются друг от друга и от родителей.
- ▣ Причина этого — в том, что **признаки и свойства организма — это результат взаимодействия двух факторов: наследственной информации** (от родителей) и **конкретных условий внешней среды**, в которых проходило индивидуальное развитие каждой особи.



# КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ

Признаки организма делятся на **качественные** и **количественные**

▣ **Качественные** – признаки, которые можно описать. Пример: карие глаза, темные волосы. Качественные признаки – менделирующие признаки

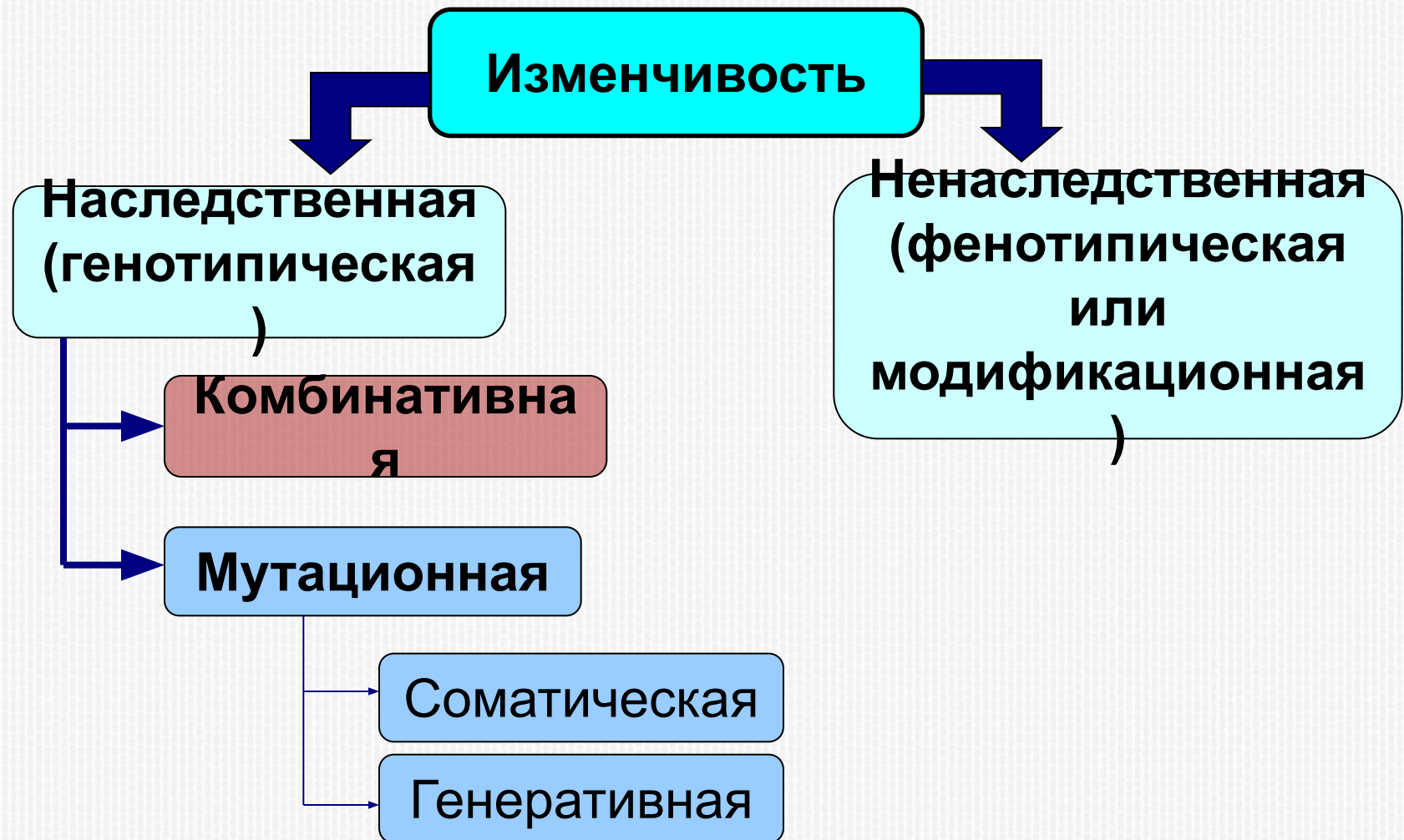


**Количественные** призна**ки** – **определяются измерением** (рост, масса тела). Количественные (полимерные) признаки более сложны в изучении, т.к. не дают четкой картины наследования





По механизмам возникновения и характеру изменений признаков различают два типа изменчивости: *наследственную* и *ненаследственную*



# Изменчивость

Генотипическая

Фенотипическая

Мутационная

Комбинативная

Модификационная

В результате изменения генов

В результате изменения хромосом

В результате изменения геномов

В результате кроссинговера

В результате случайного расхождения  
негомологичных хромосом

В результате случайного расхождения  
хроматид в анафазу 2

В результате случайной встречи гамет

Экологическая

Географическая

Сезонная

Возрастная

- **Ненаследственная (модификационная, или фенотипическая)** – способность организмов реагировать на условия окружающей среды и изменяться в пределах нормы реакции (изменять фенотип)
- **Наследственная изменчивость** – это способность к изменениям генетического материала (генотипа)



**Ненаследственная (модификационная или фенотипическая) изменчивость** представляет собой эволюционно закрепленные приспособительные реакции организма на изменение условий внешней среды **без изменения генотипа.**

## Проявления фенотипической изменчивости

- Модификации
- Фенокопии
- Длительные модификации



# 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** - это **фенотипические изменения**, возникающие под влиянием условий среды и несвязанные с изменениями генотипа

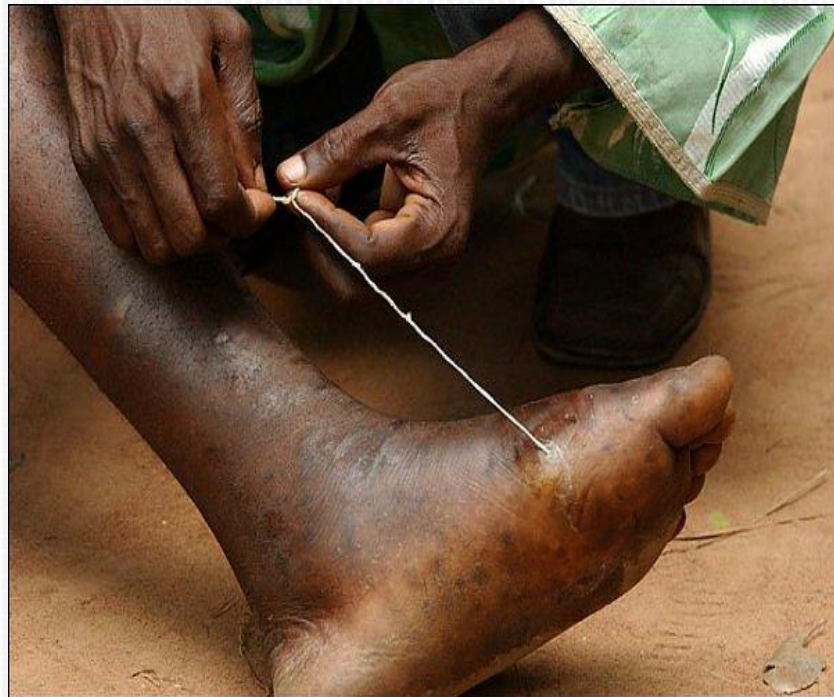
□ **Модификации:**

□ не наследуются;

□ сохраняются лишь на протяжении жизни данного организма.



Инфекционные заболевания,  
протозойные заболевания,  
гельминтозы — после  
выздоровления человек  
имеет **тот же неизменный  
генотип**

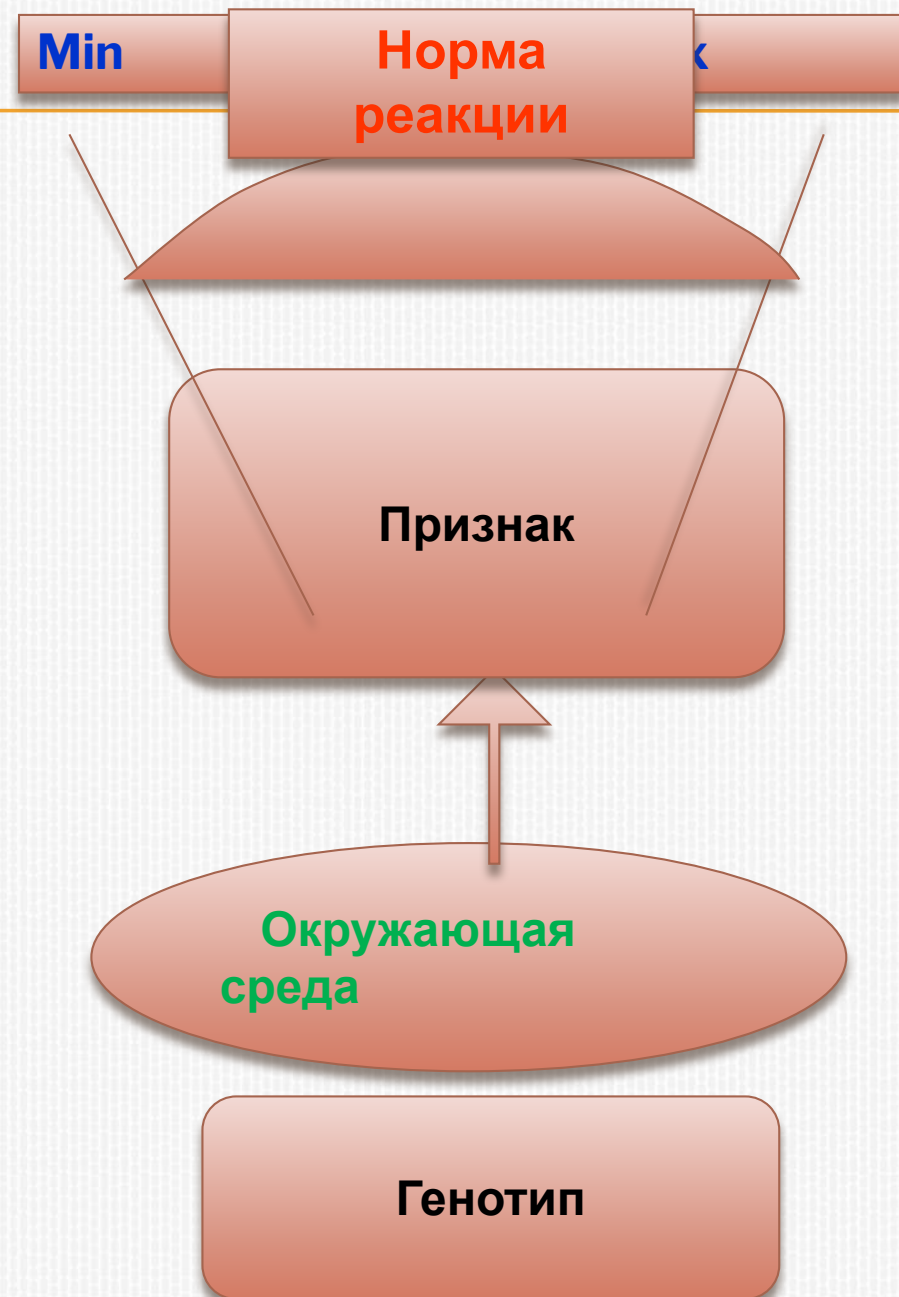


Изменение количества  
эритроцитов у человека при  
пребывании на разных  
высотах над уровнем моря:  
в  $1 \text{ мм}^3$  крови у людей,  
живущих в местностях на  
уровне моря, их в два раза  
меньше, чем у людей,  
живущих высоко в горах

# НОРМА РЕАКЦИИ

— Степень выраженности признака, может быть разной в зависимости от условий внешней среды: при одних она может быть усилена, при других — ослаблена

*Пределы варьирования признака, ограниченные действием генотипа, называются **нормой реакции***





**Модификации** не наследуются, но наследуется *норма реакции* (границы, в которых изменяется фенотип при определенном генотипе).

У человека:

- 1) *широкая норма реакции* (масса тела, пигментация кожи);
- 2) *узкая норма реакции* (рН, концентрация  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  в крови);
- 3) *однозначная норма реакции* (группы крови по системе АВО, цвет глаз, волос).



## Какой у Вас фототип кожи, как его определить?

1-й тип - **кельтский тип** – это, как правило, люди с зелеными или голубыми глазами, с рыжими и светлыми волосами. Их отличает нежная, молочно-белая, фоточувствительная кожа, часто с обилием веснушек; очень светлые грудные соски. У представителей данного фототипа практически не образуется пигмент, поэтому солнечный ожог случается моментально, а загар получается никакой. Загар к вам не «липнет», а на солнце вы всегда получаете ожог.

2-й тип - **светлый европейский (нордический или германский)** – сюда относятся обладатели голубых, серых, зеленоватых глаз и светло-русых, каштановых волос. У них светлая кожа и светлые грудные соски. Веснушек, как правило, мало или нет совсем. Такие люди чувствительны к ультрафиолетовым лучам и потому загорают плохо, при этом легко получая солнечные ожоги. Солнечный загар проявляется после того, как проходит ожог.

3-й тип - **темный европейский (среднеевропейский или смешанный)** – этот тип представляют люди с карими, реже серыми глазами и темно-русыми или каштановыми волосами. У них слегка смуглая кожа без веснушек, грудные соски довольно темные. Кожа обладателей этого типа весьма благосклонно относится к ультрафиолетовым лучам, в связи с чем они хорошо загорают, но при длительном пребывании на солнце рискуют получить ожог.

4-й тип - **средиземноморский или южно-европейский** – к которому относятся люди с темными глазами, с темными волосами. Они обладают смуглой, оливковой кожей без веснушек. Счастливые обладатели данного фототипа загорают легко, быстро и практически без ожогов.

5-й тип – **индонезийский или средне-восточный** – почти не встречается в России. У представителей этого фототипа очень смуглая кожа без веснушек, волосы, глаза и соски темные. Получают очень быстрый и глубокий загар, редко обгорают и практически не имеют противопоказаний к загару.

кельтский тип



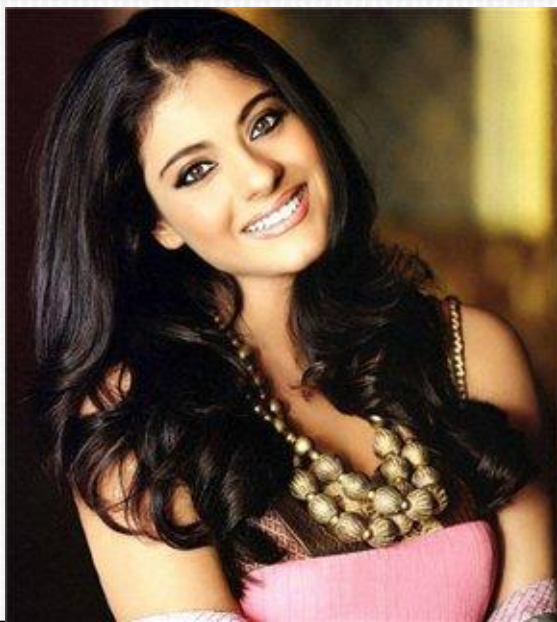
нордический или германский



среднеевропейский или смешанный



средиземноморский или южно-европейский

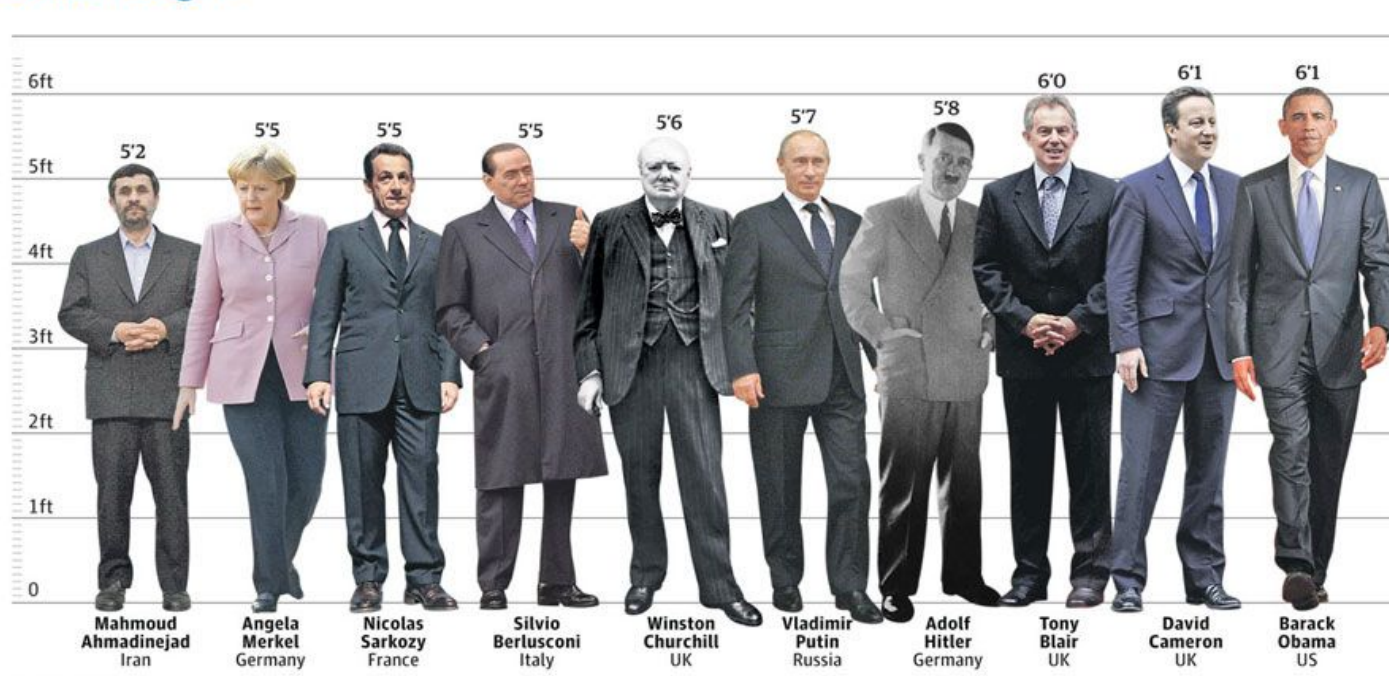


индонезийский или средне-восточный



- Для разных признаков и свойств организма границы, определяемые нормой реакции, неодинаковы.
- Норма реакции может быть **широкой** и **узкой**.
- Наибольшей изменчивостью характеризуются *количественные признаки*. *Качественные признаки* мало изменяются при изменении условий среды.
- **Типичность клинической картины заболевания** может быть объяснена **подобием нормы реакции у людей**, имеющих разные генотипы. **Разные формы течения заболевания** связаны с проявлением индивидуальности генотипов

Leaders heights



**Экспрессивность** – степень выраженности фенотипического проявления признака

**Min** → **Max**

Она зависит от факторов внешней среды и влияния других генов

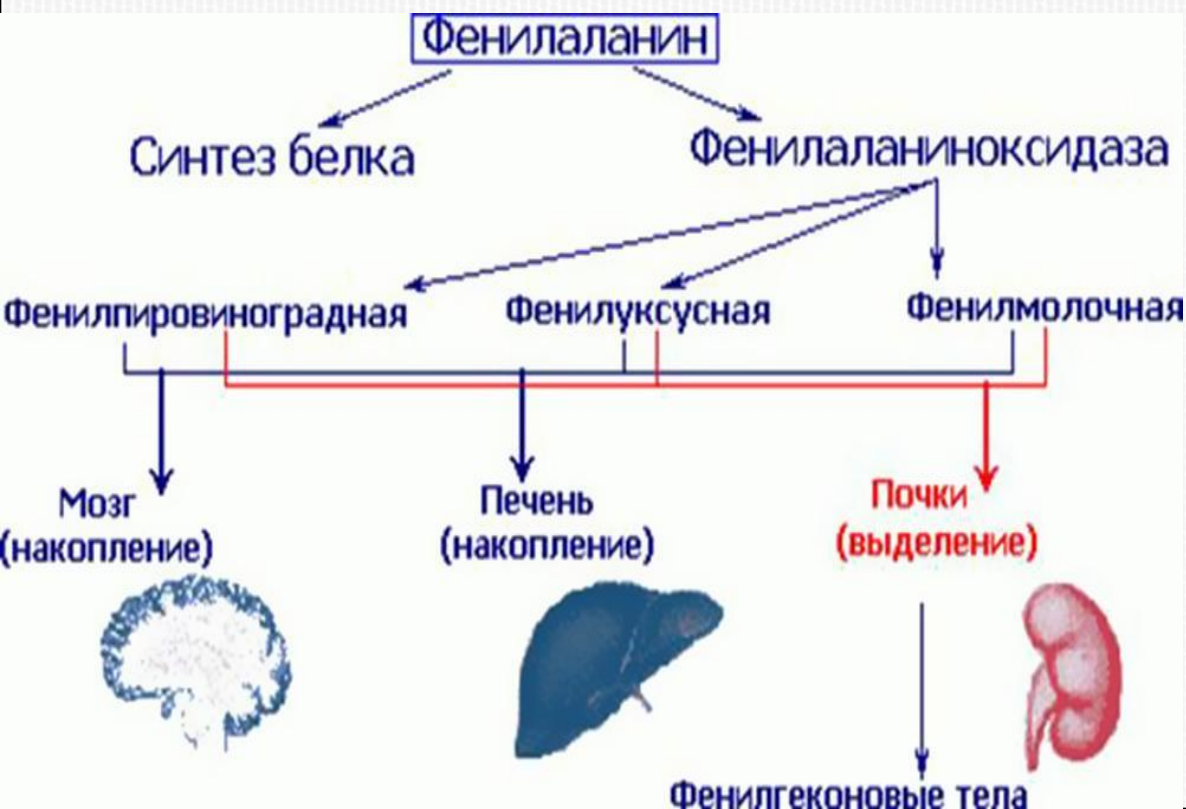
**Экспрессивность связана с изменчивостью признака в пределах нормы реакции.** Экспрессивность может выражаться в изменении морфологических признаков, биохимических, иммунологических, патологических и других показателей.

Пример, содержание хлора в поте у человека обычно не превышает 40 ммоль/л, а при наследственной болезни — муковисцидозе (при одном и том же генотипе) колеблется от 40 до 150 ммоль/л

Полидактилия может быть на одной, на двух руках или на ногах, количество пальцев может быть 6 и более



Наследственная болезнь — **фенилкетонурия**, связанная с нарушением аминокислотного обмена, **может иметь различную тяжесть проявления** (т.е. различную экспрессивность), начиная от легкой степени умственной отсталости, до глубокой имбецильности (т.е. способности лишь к элементарным навыкам самообслуживания)



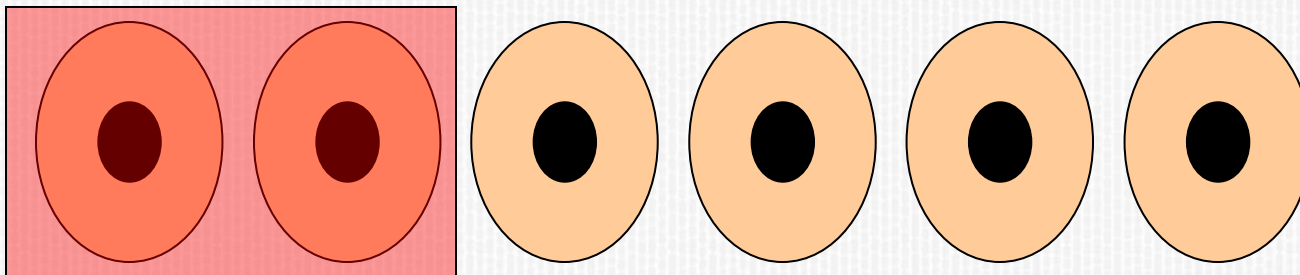
Один и тот же признак может проявляться у некоторых организмов и отсутствовать у других, имеющих тот же ген

**Пенетрантность** — частота проявления признака, определяемого геном

Выражается в процентном отношении числа лиц, имеющих данный признак, к числу лиц, имеющих данный ген

Если, например, мутантный ген проявляется у всех особей, говорят о **100 % пенетрантности**, в остальных случаях — о **неполной пенетрантности**

Так, наследуемость групп крови у человека по системе АВ0 имеет 100% пенетрантность, наследственные болезни: эпилепсия — 67 %, сахарный диабет 65%, врожденный вывих бедра — 20 %.



$$\text{Пенетрантность} = 2/6 * 100\%$$



По данным шведских генетиков, некоторые формы шизофрении наследуются как доминантные аутосомные признаки. При этом у гомозигот пенетрантность равна 100%, у гетерозигот - 20%.

**ДАНО:**

- А – шизофрения
- а – норма
- $P_{AA} = 100\%$
- $P_{Aa} = 20\%$

**ОПРЕДЕЛИТЬ:**

- Фенотип  $F_1$

**РЕШЕНИЕ:**

Запишем схему брака родителей, один из которых гетерозиготен, а другой гомозиготен по рецессивному гену:

P: ♀ Aa x ♂ aa

G: A, a a

F: Aa, aa

Генотип: 1 : 1 Фенотип: 1 : 1

теоретическое соотношение: 50% : 50%

больные : здоровые

В связи с тем, что пенетрантность у гетерозигот **составляет 20%** производим перерасчет вероятности заболевания шизофренией с теоретически возможного:

$$50\% - 100\%$$

$$x - 20\%$$

$$x = 10\%$$

**ОТВЕТ:**

Вероятность заболевания шизофренией детей в семье, где один из родителей гетерозиготен, а другой - нормален в отношении анализируемого признака составит 10%.

**Гены, контролирующие патологические признаки, могут иметь различную пенетрантность и экспрессивность, т.е. проявляться не у всех носителей аномального гена, а у болеющих степень болезненного состояния неодинакова.**  
***Изменяя условия среды, можно влиять на проявление признаков***

**Тот факт, что один и тот же генотип может явиться источником развития различных фенотипов, имеет существенное значение для медицины. Это означает, что ***отягощенная наследственность не обязательно должна проявиться***.  
Многое зависит от тех условий, в которых находится человек. В ряде случаев болезнь как фенотипическое проявление наследственной информации можно предотвратить соблюдением диеты или приемом лекарственных препаратов.**



**Болезнь — одно из проявлений приспособительных реакций на действие повреждающих факторов окружающей среды.** Поскольку каждый человек с генетической точки зрения строго индивидуален и неповторим, то и реакции каждого человека специфичны.

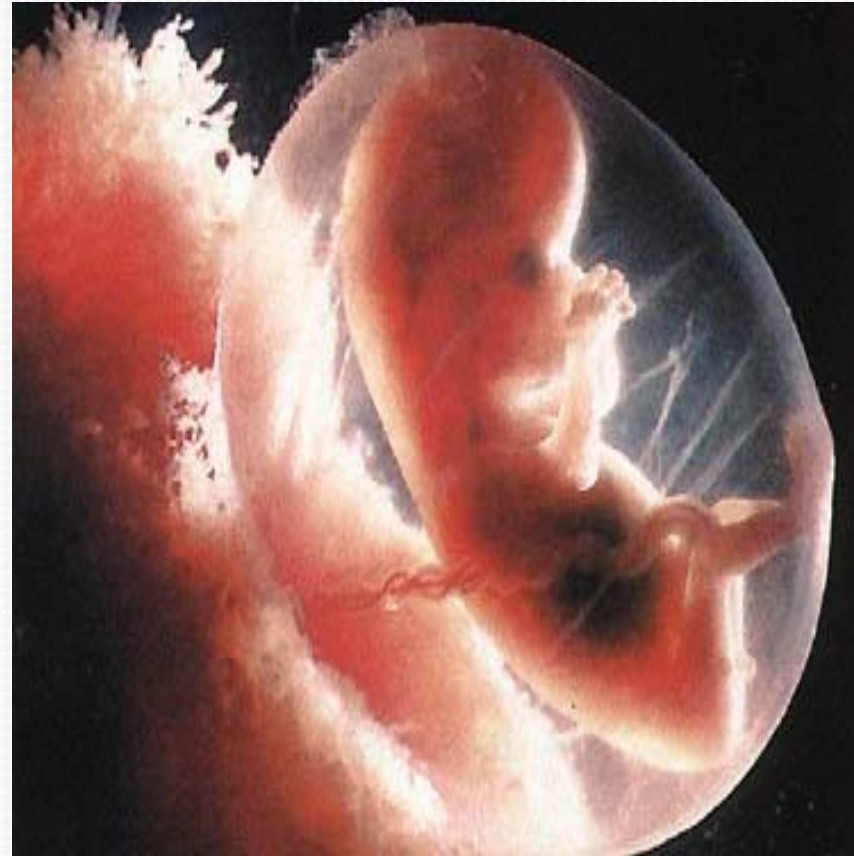


Факторы, приводящие к развитию врожденных пороков у детей, не связанных с нарушением наследственного материала, называются **тератогенными**



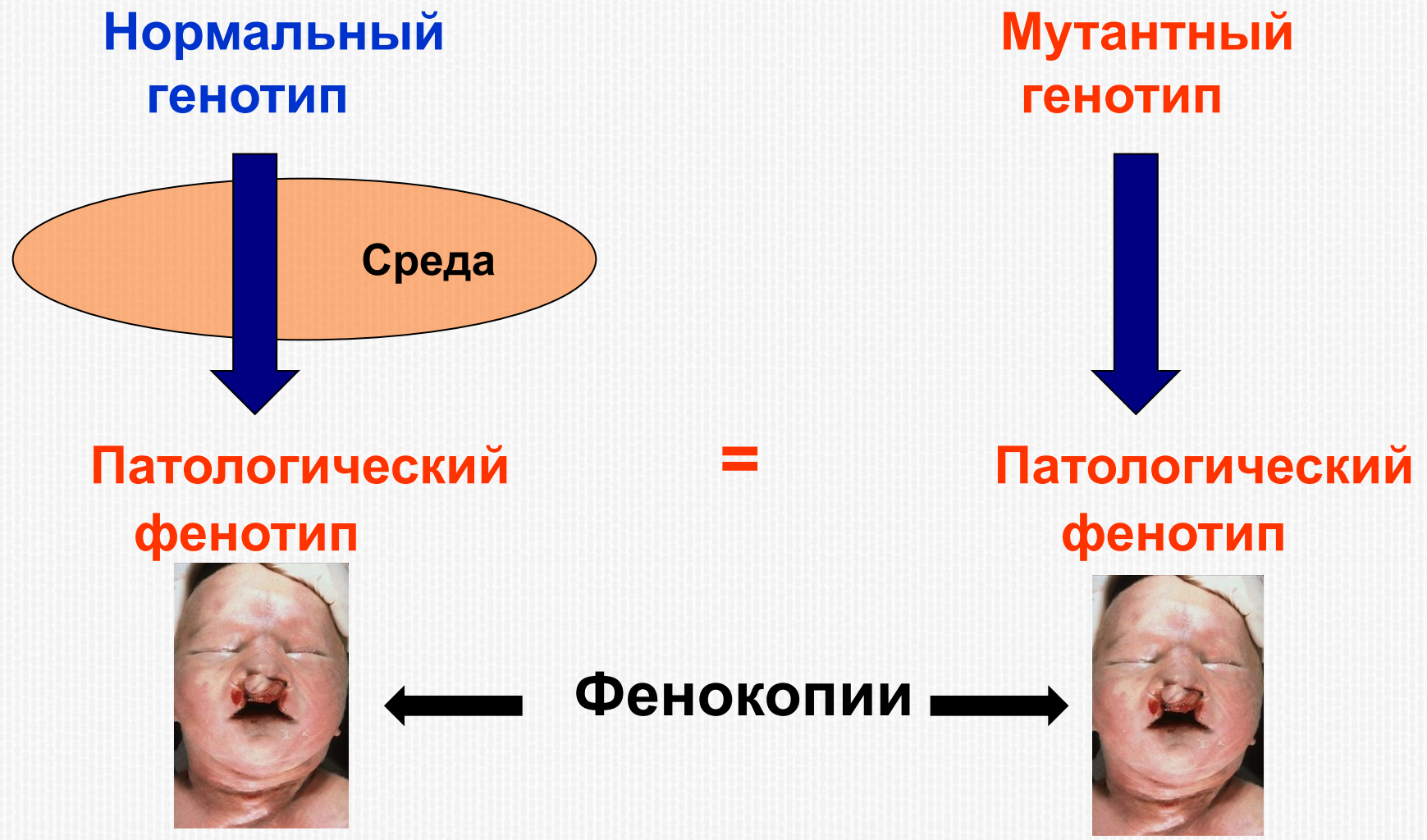
Вероятность появления пороков развития у плода высока, если беременная женщина **принимала определенные лекарства** или **перенесла коревую краснуху, токсоплазмоз, сифилис.**

Пороки, появляющиеся после этого, могут напоминать признаки наследственных заболеваний (фенокопии)



**Постимплантационный эмбрион**

К модификационной изменчивости относятся также **фенокопии**  
**Фенокопии** – ненаследственные изменения признаков организма под влиянием среды, копирующие мутации, отсутствующие в генотипе данного человека



# ▣ TORCH-инфекции

**Toxoplasmosis Rubella (краснуха)**

---

**Cytomegalovirus Herpes**

Название **TORCH-инфекции** образовано начальными буквами в латинских наименованиях возбудителей заболеваний, потенциально опасных для нормального развития плода во время беременности.

- Наличие фенокопий значительно осложняет диагностику
- Поэтому **в критические периоды онтогенеза необходимо строго следовать здоровому образу жизни**



**Волчья пасть**



**Незаращение дужки пятого  
поясничного позвонка**

**Синдактилия**





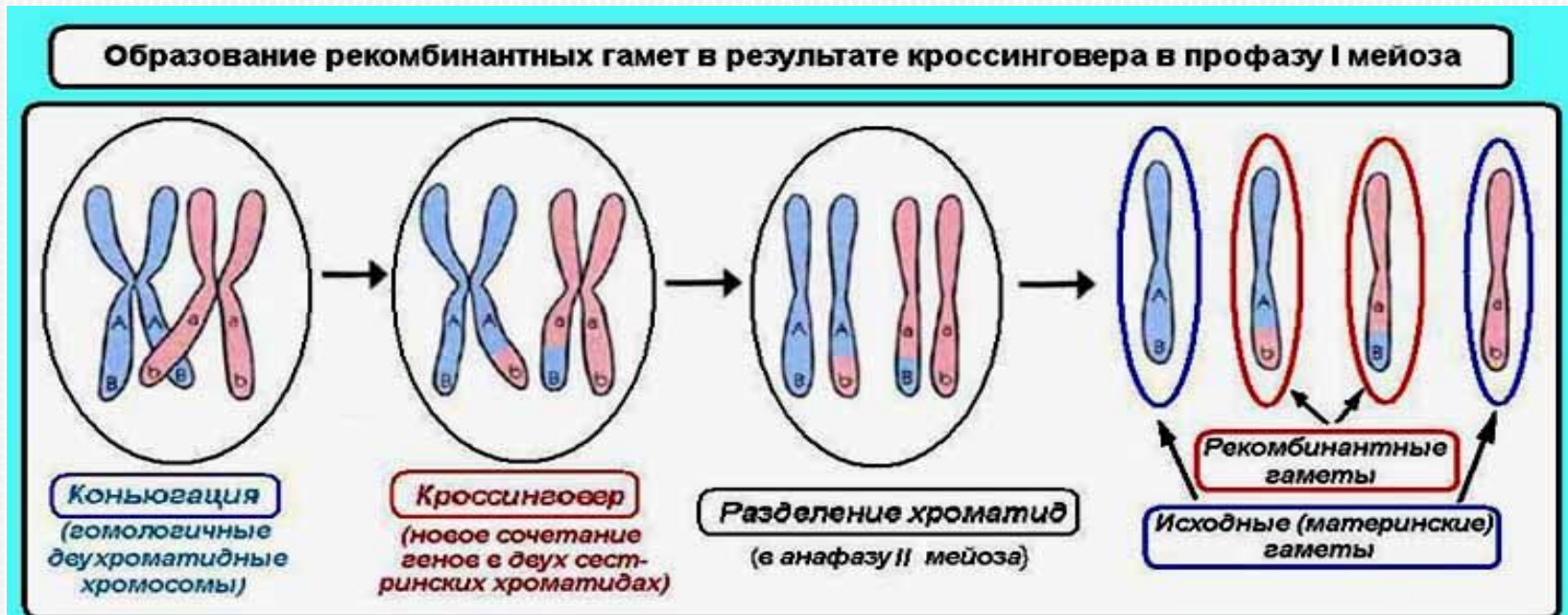
# НАСЛЕДСТВЕННАЯ (ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ) ИЗМЕНЧИВОСТЬ

- Под наследственной изменчивостью понимают способность к изменениям **генетического материала**
- *Наследственную, или генотипическую, изменчивость подразделяют на **комбинативную** и **мутационную***
- ***Комбинативной** называют изменчивость, в основе которой лежит образование **рекомбинаций**, т.е. таких комбинаций генов, которых не было у родителей*
- ***Мутационной** называется изменчивость самого генотипа*



# КОМБИНАТИВНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

- В основе комбинативной изменчивости лежит половое размножение организмов, вследствие которого возникает большое разнообразие генотипов
- Источниками комбинативной изменчивости служат три процесса:**
  - Независимое расхождение гомологичных хромосом в первом мейотическом делении
  - Взаимный обмен участками гомологичных хромосом, или **кроссинговер**. Он создает новые группы сцепления, т. е. служит важным источником генетической рекомбинации аллелей. Рекомбинантные хромосомы, оказавшись в зиготе, способствуют появлению признаков, нетипичных для каждого из родителей.
  - Случайное сочетание гамет при оплодотворении



## **Комбинативная изменчивость - важнейший источник большого наследственного разнообразия, характерного для живых организмов**

---

Однако перечисленные источники изменчивости не порождают существенных для выживания стабильных изменений в геноме, которые необходимы, согласно эволюционной теории, для возникновения новых видов. Такие изменения возникают в результате мутаций

**Комбинативная изменчивость широко распространена в природе.**

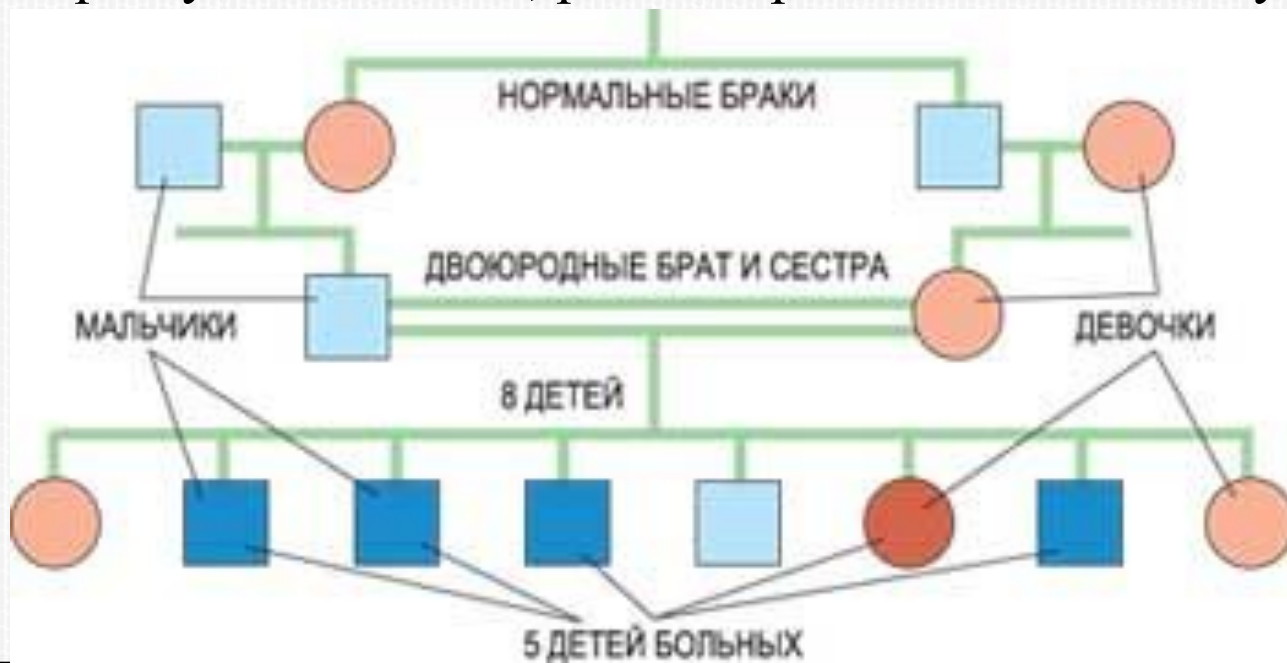
У микроорганизмов, размножающихся бесполом путем, появились своеобразные механизмы (трансформация и трансдукция), приводящие к появлению комбинативной изменчивости.

Комбинативная изменчивость: у здоровых родителей – носителей патологических генов может приводить к рождению больных детей, а у больных родителей иногда могут родиться здоровые дети.

По мнению генетиков, династия египетских фараонов угасла из-за того, что среди них веками практиковались брачные союзы между родными братьями и сестрами. Сейчас во многих странах, включая Россию, близкородственные браки запрещены законом. А вот двоюродные и троюродные родственники юридически могут жениться. **Но что говорят на этот счет ученые?**

Яркий исторический пример **неблагоприятного влияния** родственных браков на потомство являют собой королевские династии.

Браки коронованных особ очень часто заключались из политических соображений, причем выбор женихов и невест ограничивался узким кругом царствующих домов, ранее породнившихся между собой.

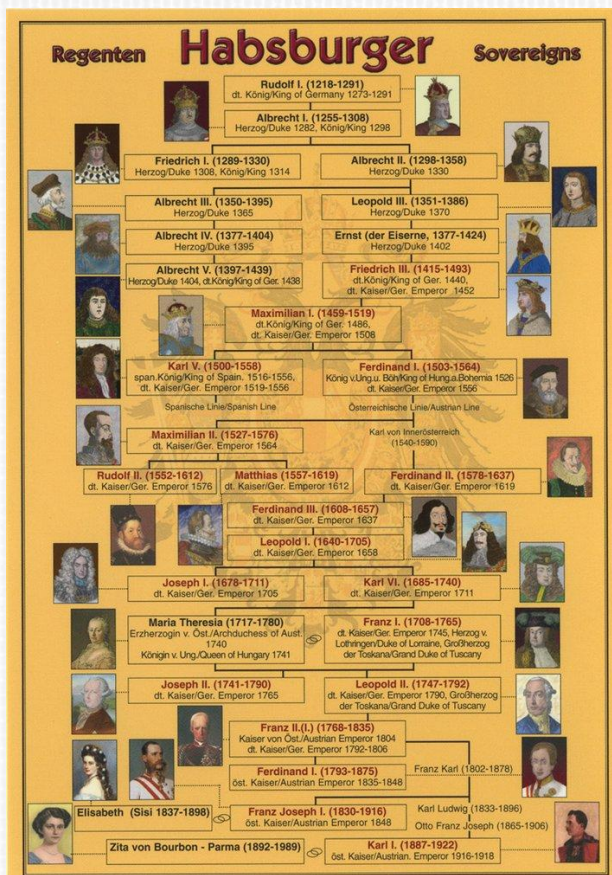


По мнению ученых, внешность Тутанхамона, который умер в 19 лет, была не очень привлекательной. У него был неправильный прикус и выдающаяся вперед нижняя челюсть. Его левая нога была сильно искривлена в районе лодыжки и ступни, так что из-за косолапости он, скорее всего, передвигался с тростью. Кроме того, у фараона были очень широкие бедра и узкие плечи.

Ученые считают, что, возможно, Тутанхамон страдал генетическими заболеваниями, причиной которых были близкородственные браки, распространенные в семьях египетских фараонов. Аргументом в пользу версии о генетических болезнях стали свидетельства о ранних смертях членов династии, к которой принадлежал Тутанхамон.



Характерна в этом отношении история дома Габсбургов, где члены королевской семьи не раз сочетались между собой родственными браками: так, Филипп II в первом браке был женат на двоюродной сестре, во втором - на племяннице; его сын Филипп III - на двоюродной сестре, Филипп IV - на племяннице. Известны потомки этих королей, представлявшие собой глубоких олигофренов, неспособных к какой бы то ни было деятельности.



# ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ КАК ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ И СОСТОЯНИЕ ФЕНОТИПА ОРГАНИЗМА

- 1. ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ** ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ПОЛУЧЕНИИ ПОТОМКОМ при ОПЛОДОТВОРЕНИИ ИЗБИРАТЕЛЬНО СУПРЕССИРОВАННОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА одного из РОДИТЕЛЕЙ – ОТЦА или МАТЕРИ; ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПА в таком случае ПРОИСХОДИТ под КОНТРОЛЕМ АЛЛЕЛЬНОГО ГЕНА либо ОТЦОВСКОГО, либо МАТЕРИНСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (так как ГОМОЛОГИЧНЫЙ ГЕН или ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ВТОРОГО РОДИТЕЛЯ СУПРЕССИРОВАН);
- 2. ИМПРИНТИРОВАНИЕ** ПРОИСХОДИТ в СПЕРМАТОГЕНЕЗЕ/ОВОГЕНЕЗЕ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО путем **МЕТИЛИРОВАНИЯ ЦИТОЗИНОВ ДНК**;
- 3. ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ** ИМПРИНТИРОВАНИЯ ВОСПРОИЗВОДИТСЯ в случае ДЕЛЕЦИИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ УЧАСТКОВ ДНК или при ОДНОРОДИТЕЛЬСКОЙ ДИСОМИИ (ОРД), когда ОБЕ ГОМОЛОГИЧНЫХ ХРОМОСОМЫ УНАСЛЕДОВАНЫ ПОТОМКОМ либо от ОТЦА, либо от МАТЕРИ;
- 4. СЕЙЧАС ИЗВЕСТНО** более **30-ти НАСЛЕДСТВЕННЫХ “БОЛЕЗНЕЙ ИМПРИНТИНГА”** ЧЕЛОВЕКА, например, синдромы **ПРАДЕРА-ВИЛЛИ** – ВЫКЛЮЧЕНЫ ОТЦОВСКИЕ ГЕНЫ и **АНГЕЛЬМАНА** – ВЫКЛЮЧЕНЫ МАТЕРИНСКИЕ ГЕНЫ УЧАСТКА **15(q11-q13)**; ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО, ГЕНОМНОЕ ИМПРИНТИРОВАНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ как МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ГЕННОЙ АКТИВНОСТИ в РАННЕМ ЭМБРИОГЕНЕЗЕ;
- 5. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА** на примере **синдрома АНГЕЛЬМАНА** – ДЕЛЕЦИЯ **15(q11-q13)** на МАТЕРИНСКОЙ ХРОМОСОМЕ – **70-75%**, в КАРИОТИПЕ ПОТОМКА ОБЕ ХРОМОСОМЫ **15** от ОТЦА (ОДНОРОДИТЕЛЬСКАЯ ДИСОМИЯ) – **20 - 25%**, НАЗВАННЫЙ УЧАСТОК МАТЕРИНСКОЙ ХРОМОСОМЫ **15** ИМПРИНТИРОВАН – **3-4%**.

# МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Основным источником многообразия наследственных признаков и их непрекращающейся эволюции служит **мутационная изменчивость**

**Мутации** (лат. *mutatio* — перемена) — это внезапно возникающие стойкие изменения генетического материала, приводящие к изменению тех или иных наследственных признаков организма





# МУТАЦИОННАЯ ТЕОРИЯ ХУГО ДЕ ФРИЗА

Основные положения мутационной теории разработаны **Хуго Де Фризом** в **1901-1903 гг.** (он же предложил термин “мутация”):

Мутации возникают внезапно, скачкообразно, как дискретные изменения признаков.

В отличие от ненаследственных изменений мутации представляют собой качественные изменения, которые передаются из поколения в поколение.



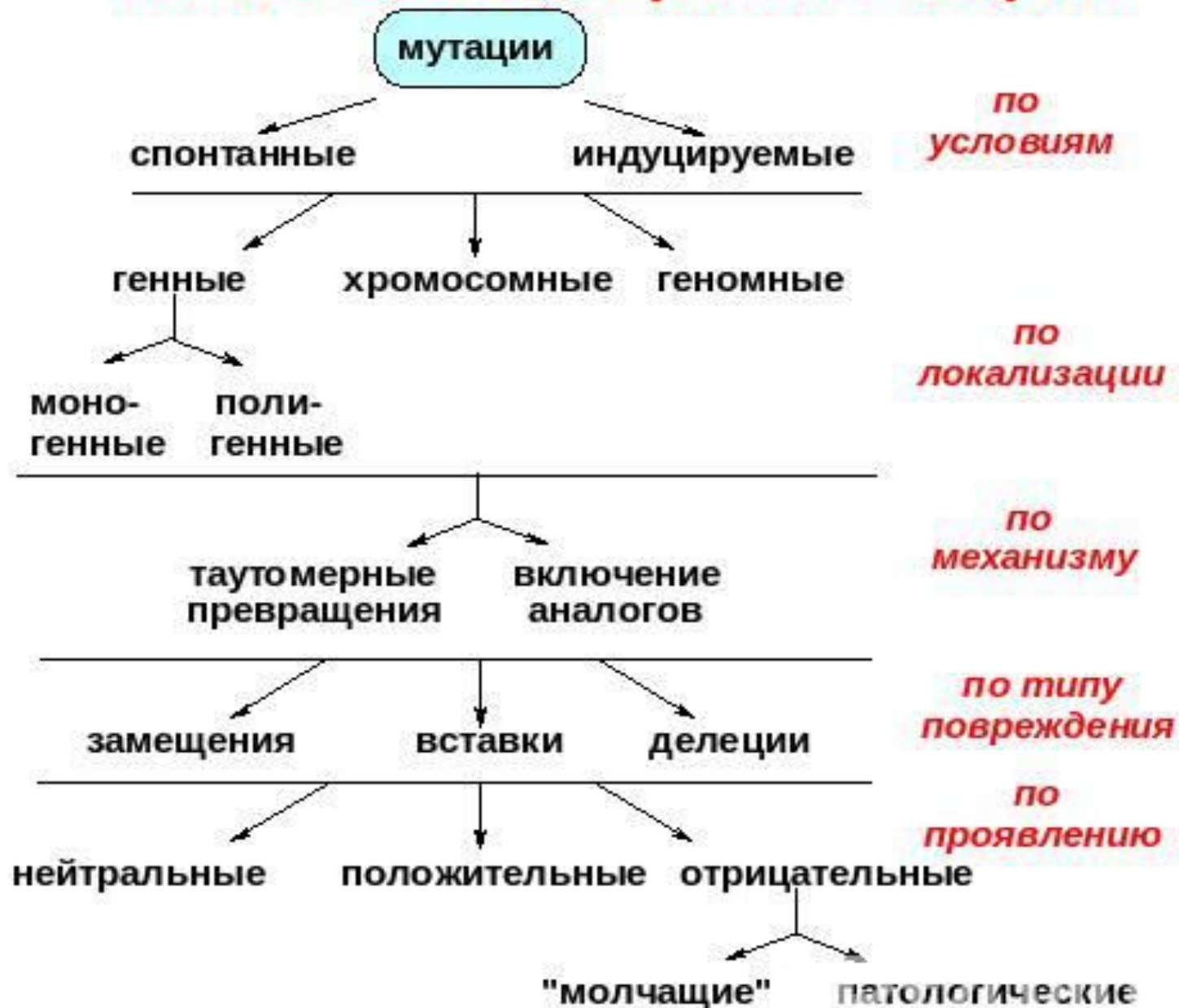
**Хуго Де Фриз**  
**(1848-1935)**

## □ Существует много мутаций у человека.

---

- Именно мутациями обусловлен полиморфизм человеческих популяций:
  - различная пигментация кожи,
  - волос,
  - окраска глаз, разрез глаз
  - форма носа, ушей, подбородка
  - группы крови и т. д.
- В результате мутаций появляются и *наследственные аномалии в строении тела, и наследственные болезни человека.*

# КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ

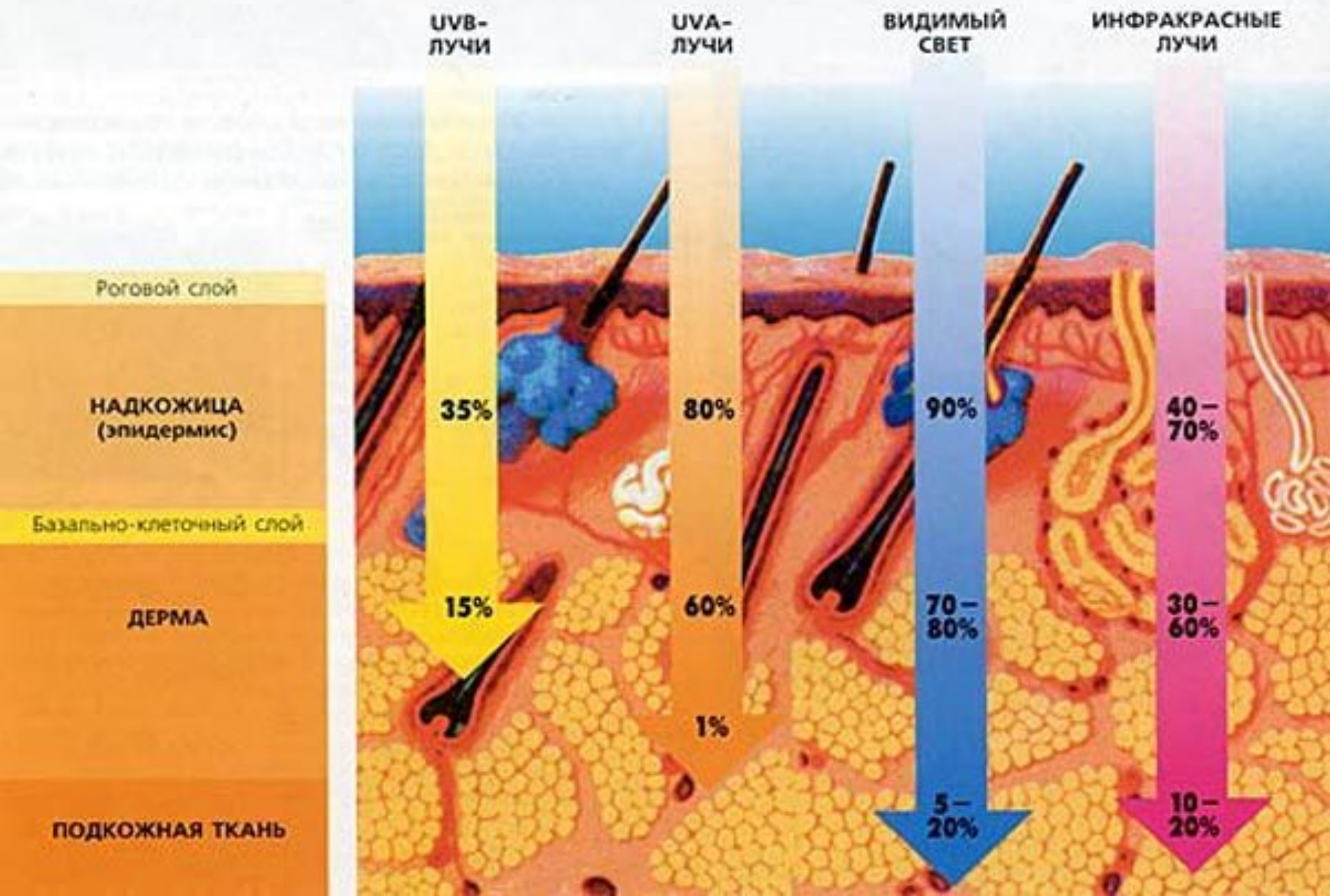


**Спонтанный мутагенез**, т.е. процесс возникновения мутаций в организме в отсутствие намеренного воздействия мутагенами, представляет собой конечный результат суммарного воздействия различных факторов, приводящих к повреждениям генетических структур в процессе жизнедеятельности организма. Причины возникновения спонтанных мутаций можно разделить на:

- **экзогенные** (естественная радиация, экстремальные температуры и др.);
- **эндогенные** (спонтанно возникающие в организме химические соединения-метаболиты, вызывающие мутагенный эффект; ошибки *репликации, репарации, рекомбинации*; действие генов-мутаторов и антимутаторов; транспозиция мобильных генетических элементов и др.).

Организм человека за год поглощает в среднем 0,095 рад энергии ионизирующих излучений, поступающих от естественной радиации ( $\gamma$ -излучение Земли, космические лучи, радиоактивные элементы земной коры и атмосферы такие, как радон, углерод C, калий K40 и др.). Эта доза зависит от высоты над уровнем моря и географической широты. Кроме того, радиация выше в районах, где есть выходы на поверхность первичных пород. У человека доля мутаций, индуцированных естественной радиацией составляет до 25%, а у дрозофилы — лишь 0,1% всех спонтанных мутаций.

# Кожа и различные виды излучений



**Индукцированные мутации** - это процесс возникновения мутаций под направленным действием физических, химических или биологических факторов (мутагенов).

Индукцированный мутационный процесс может быть *контролируемым и неконтролируемым*.

**Контролируемые мутации** возникают, например, в эксперименте с целью изучения механизмов мутагенеза и/или его последствий.

**Неконтролируемые мутации**, например при случайном выбросе радиоактивных элементов в среду обитания.



По характеру мутировавших клеток мутации подразделяют на *соматическое* и *генеративные*. Биологическое значение их неравноценно и связано с характером размножения организмов.

**Соматические мутации** происходят в соматических клетках и проявляются у самой особи. При делении мутировавшей соматической клетки новые свойства передаются ее потомкам - *клону*.

*При половом размножении признаки, появившиеся в результате соматических мутаций, потомкам не передаются и в процессе эволюции никакой роли не играют.*

Однако в индивидуальном развитии они могут влиять на формирование признака: **чем в более ранней стадии развития возникнет соматическая мутация, тем больше участок ткани, несущий данную мутацию.**

Такие особи называются *мозаиками*.



Соматические мутации могут быть причиной:

- доброкачественных и злокачественных новообразований
- лейкозов
- некоторых болезней тканей и органов, где клеточный пул быстро обновляется (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, макроглобулинемия Вальденстрема и другие болезни крови и иммунной системы)

Не исключено, что соматические мутации, влияющие на метаболизм, являются одной из **причин старения.**

**Генеративные мутации происходят в клетках, из которых развиваются гаметы, или в половых клетках.**

**Мутации передаются по наследству при половом размножении и выявляются фенотипически у потомков.**

Новый признак проявится в ближайшем или последующих поколениях.

**Генеративные мутации являются материалом для естественного отбора.**



# КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИИ ПО ИСХОДУ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

По исходу для организма мутации подразделяют на:

- **отрицательные**
  - **летальные** (несовместимые с жизнью)
  - **полуметальные** (снижающие жизнеспособность организма)
- **нейтральные**
- **положительные** (повышающие приспособленность и жизнестойкость организма).

**Роль хромосомных и геномных мутаций в эволюции.** Все перечисленные выше характеристики верны для всех типов мутаций – генных, хромосомных и геномных. Однако, такие геномные и хромосомные мутации как **полиплоидия** (кратное увеличение количества хромосом) и **дупликации** (удвоения определенных участков хромосом) играют особую роль в эволюции. Это связано с тем, что они увеличивают количество генетического материала и тем самым открывают возможность возникновения новых генов с новыми свойствами.

По характеру изменения генетического аппарата различают мутации:

- **геномные** (изменение числа хромосом)
- **хромосомные** (изменение структуры хромосом, **хромосомные aberrации**)
- **генные или точечные** (изменение молекулярной структуры гена)

Отдельно выделяют **цитоплазматические мутации**, причиной которых является изменчивость определенных органоидов цитоплазмы (митохондрий, плазмид, пластид), содержащих ДНК или РНК.



# ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ

*Геномные мутации* - это изменение числа хромосом в геноме клетки.

К геномным мутациям относятся:

- полиплоидия;
- гетероплоидия (анэуплоидия).

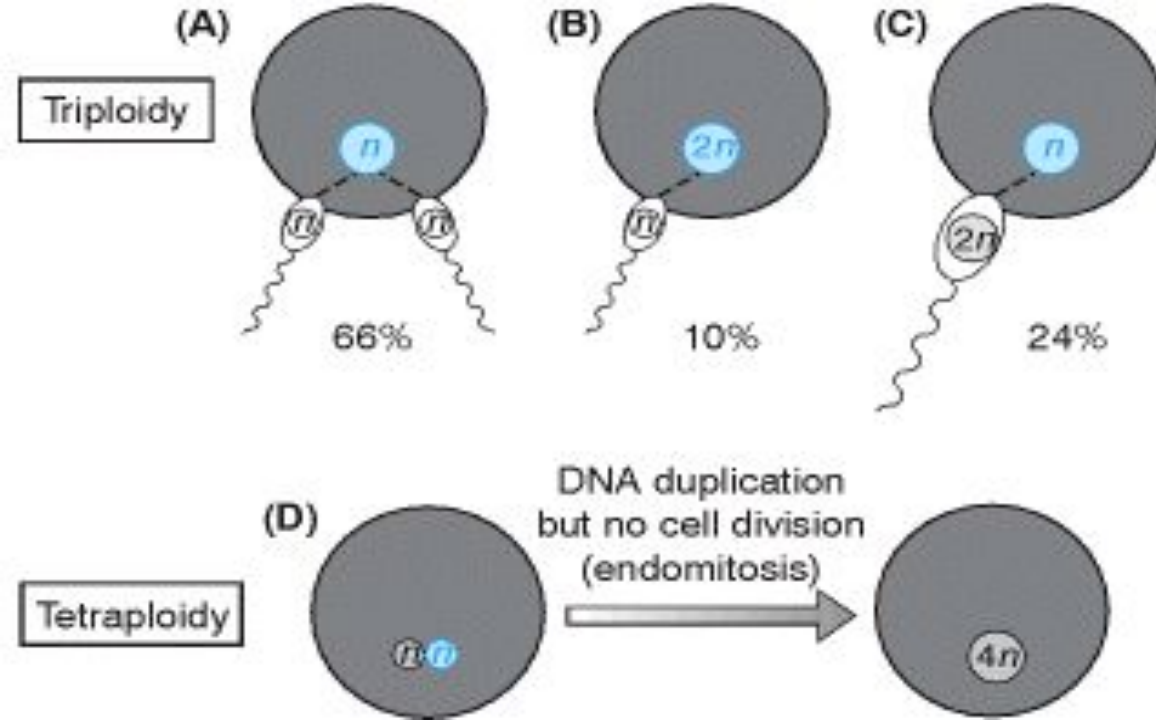
*Полиплоидия* — это увеличение диплоидного числа хромосом путем добавления целых гаплоидных наборов в результате нарушения мейоза.

У полиплоидных форм отмечается увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору:

$3n$  — триплоид

$4n$  — тетраплоид

Полиплоидия может вызываться действием физических (высокая и низкая температура, радиоактивное излучение) и химических (колхицин) факторов.



**От 1% до 3%**  
**установленных**  
**беременностей**  
**человека являются**  
**триплоидными**

(A) Около  $\frac{2}{3}$  триплоидов человека связано с оплодотворением одной яйцеклетки 2-мя сперматозоидами (диспермия). Другими причинами являются диплоидные яйцеклетки (B) или сперматозоиды (C). Большинство триплоидов человека спонтанно abortируется, очень редко выживают до родов. Тетраплоиды (D) появляются в результате нарушения первого митотического деления после оплодотворения и не способны к дальнейшему развитию.

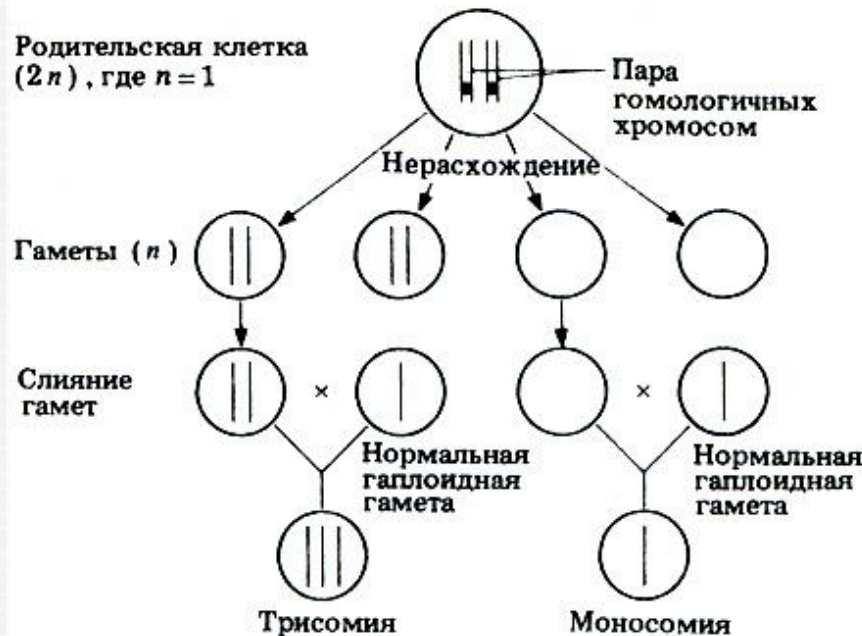
**Анэуплоидия, или гетероплоидия** – это некратное гаплоидному изменению числа хромосом в результате нарушения мейоза и митоза (+1, +2, ..., -1, -2, ...)

**Анэуплоиды возникают в результате нерасхождения отдельных гомологичных хромосом в мейозе или хроматид в митозе.**

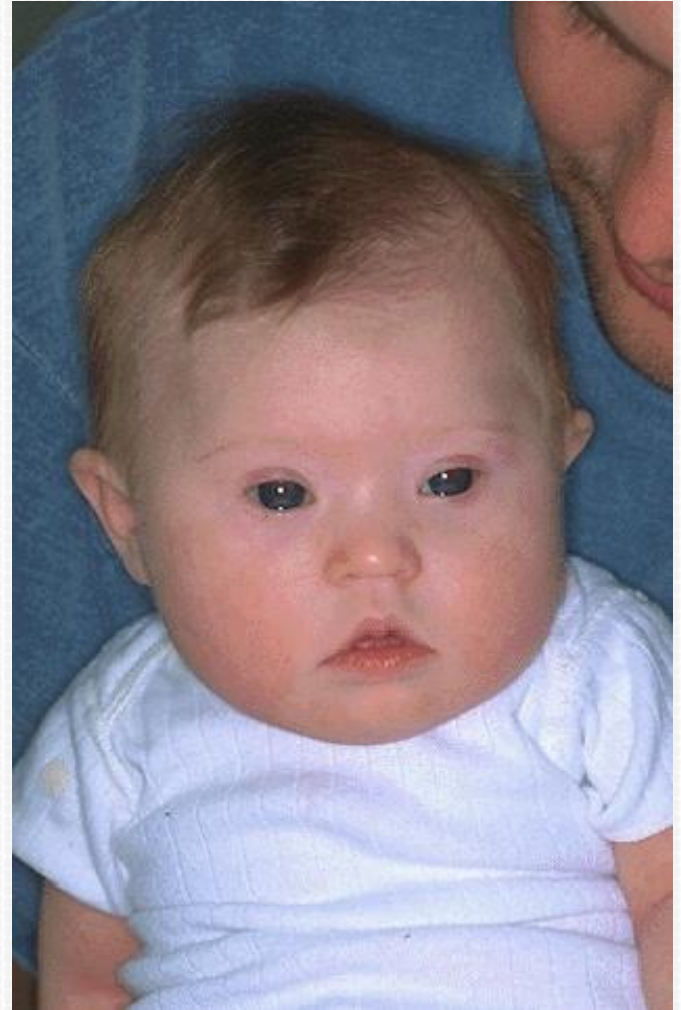
Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом  $2n - 1$  (отсутствие хромосомы) - **моносомики по определенной хромосоме.**

Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом  $2n - 2$  (отсутствие пары гомологичных хромосом) – **нуллисомики.**

Организмы, развивающиеся из зиготы с генотипом  $2n + 1$  (лишняя хромосома) - **трисомики по определенной хромосоме.**

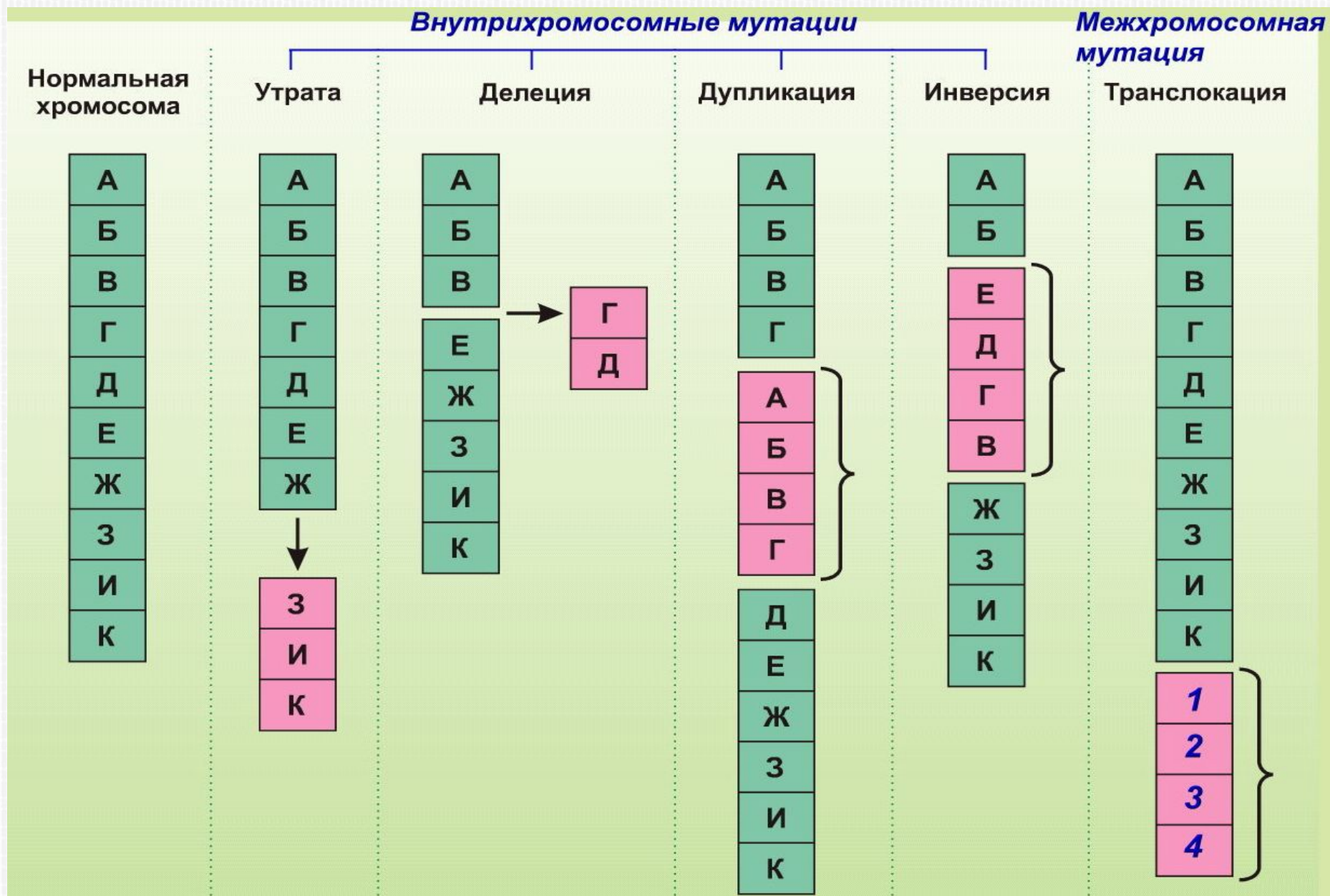


- Трисомия** может быть по любой из хромосом и даже по нескольким
- Двойной трисомик имеет набор хромосом  $2n + 2$ , тройной —  $2n + 3$  и т. д.
  - Появление третьей хромосомы в 21-й паре вызывает *болезнь Дауна*, которая сопровождается нарушением умственного развития, меньшей продолжительностью жизни (как правило, не больше 30 лет), уменьшением размеров головы, плоским лицом, косым разрезом глаз и др. признаками



Тип мутации	Синдромы	Частота среди новорожденных
<b>А у т о с о м ы</b>		
Трисомия 21 <i>47, XX(XY)+21</i>	Дауна	1/700
Трисомия 13 <i>47, XX(XY)+13</i>	Патау	1/5 000
Трисомия 18 <i>47, XX(XY)+18</i>	Эдвардса	1/10 000
<b>П о л о в ы е х р о м о с о м ы ( ж е н с к и е )</b>		
ХО, Моносомия <i>45, XO</i>	Шерешевского-Тернера	1/500
XXX, Трисомия <i>47, XXX</i>	XXX-синдром	1/700
<b>П о л о в ы е х р о м о с о м ы ( м у ж с к и е )</b>		
XXY <i>47, XXY</i>	Клайнфельтера	1/500
XXYY <i>48, XXY</i>	Клайнфельтера	1/500
XYY <i>47, XYY</i>	Дубль У	1/1 000

# Хромосомные мутации, или хромосомные перестройки (абerrации), выражаются в изменении структуры хромосом




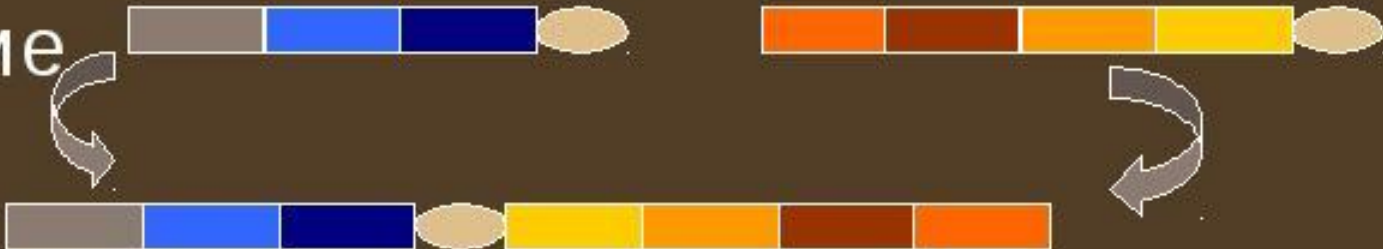




Известны хромосомные aberrации разных типов:

- ▣ **нехватки** — это потеря концевых участков хромосомы;
- ▣ **делеции (del)** — выпадение участка хромосомы в средней ее части;
- ▣ **дупликации (dup)** — двух- или многократное повторение набора генов, локализованных в определенном участке хромосомы;
- ▣ **инверсии (inv)** — поворот участка хромосомы на  $180^\circ$ , в результате чего в этом участке гены расположены в последовательности, обратной по сравнению с обычной;
- ▣ **транслокации (t)** — перенос участка к другому концу той же хромосомы либо к другой, негомологичной хромосоме.

# Хромосомные мутации (изменения в структуре хромосом, затрагивающие несколько генов)

- Утрата 
- Делеция 
- Дупликация 
- Слияние 

# ЗАПИСЬ ХРОМОСОМНЫХ МУТАЦИЙ



# ГЕННЫЕ ИЛИ ТОЧЕЧНЫЕ МУТАЦИИ (ТРАНСГЕНАЦИИ)

*Генные, или точечные, мутации (трансгенации) затрагивают структуру самого гена и являются результатом изменения нуклеотидной последовательности молекулы ДНК в определенном участке хромосомы*

Изменение последовательности азотистых оснований в данном гене воспроизводится при транскрипции в структуре иРНК и приводит к изменению последовательности аминокислот в полипептидной цепи

Существуют разные типы генных мутаций, связанных с *добавлением, выпадением* или *перестановкой нуклеотидов* в гене.

Это:

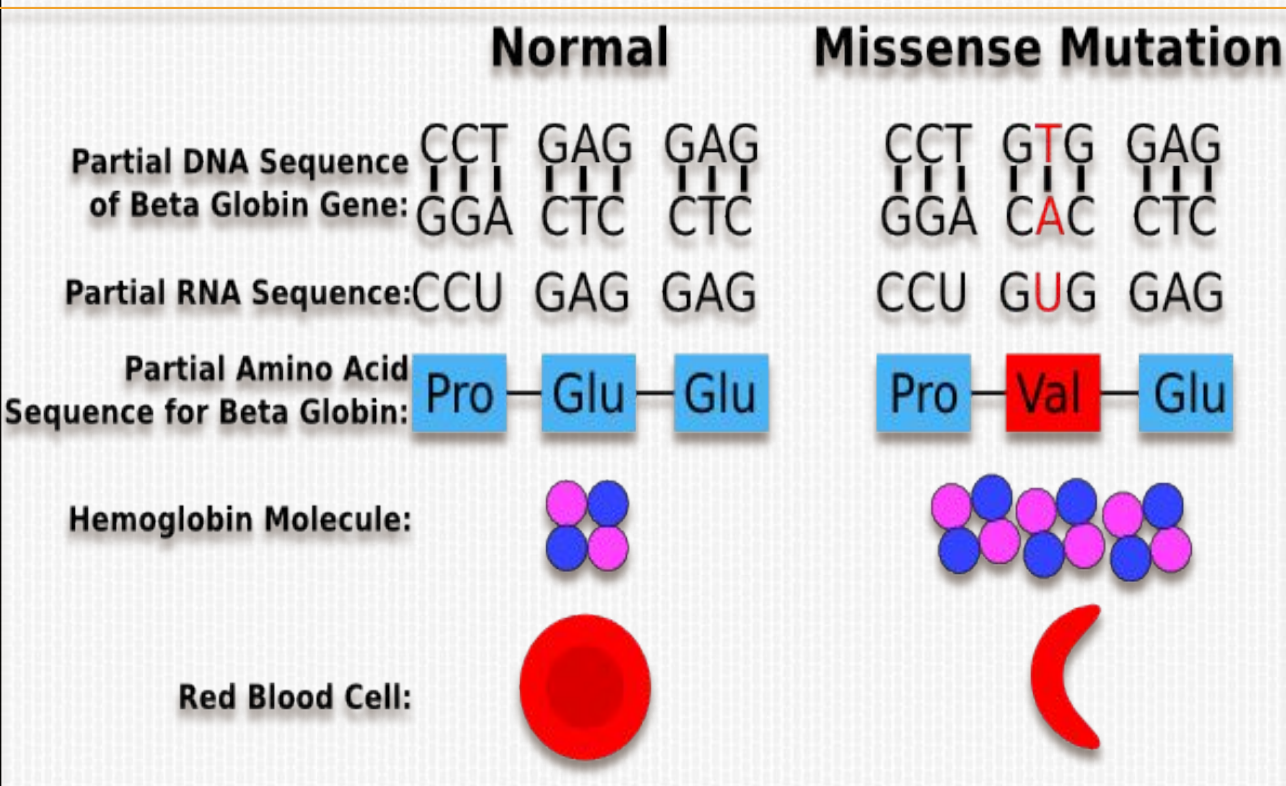
**дубликации,  
вставки лишней пары нуклеотидов,  
делеции (выпадение пары нуклеотидов),  
инверсии,  
замены пар нуклеотидов**

## Часто встречающиеся генные болезни человека

Болезнь	Приблизительная частота у новорожденных
Фиброз мочевого пузыря	1/1600 детей белой расы
Мышечная дистрофия Дюшена	1/3000 мальчиков (сцепленная с X-хромосомой)
Болезнь Гоше	1/2500 евреев Ашкенази; 1/75 000 других
Болезнь Тей-Сакса	1/3500 евреев Ашкенази; 1/35 000 других
Первичная пентозурия (доброкачественная)	1/2000 евреев Ашкенази; 1/50 000 других
Классическая гемофилия (дефект фактора VIII свертываемости крови)	1/10 000 мальчиков (сцепленная с X-хромосомой)
Фенилкетонурия	1/5000 ирландцев, кельтского происхождения; 1/15 000 других
Цистинурия	1/15 000
Метахромная лейкодистрофия	1/40 000
Галактоземия	1/40 000
Серповидно-клеточная анемия	1/400 афроамериканцев (и еще чаще в странах Западной Африки)
$\beta$ -талассемия	1/400 среди некоторых популяций Средиземноморья

Серповидно-клеточная анемия (синонимы: S-гемоглобинопатия, серповидно-клеточная болезнь, дрепаноцитоз, дрепаноцитарная анемия) — гемоглобинопатия, протекающая с гемолитической анемией, для которой характерно наличие в крови серповидных эритроцитов и периодическая закупорка ими микроциркуляторного русла в различных органах и тканях (особенно с замедленным кровотоком).

**глутаминовая кислота → валин**



# **Мутагены (мутагенные факторы) – это факторы, способные вызывать мутации**

Различают:

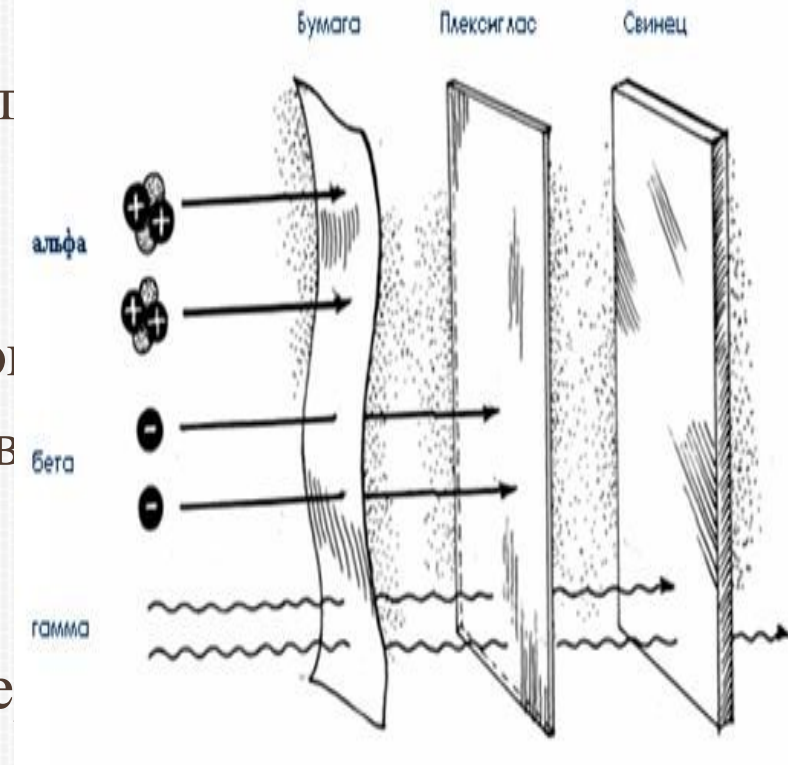
- ▣ **экзомутагены** (химические, биологические, физические);
- ▣ **эндомутагены** – нарушения репликации, транскрипции, трансляции, репарации, гены-мутаторы.



**К физическим мутагенам** относятся различные виды излучений, температура, влажность и др.

### **Основные механизмы действия:**

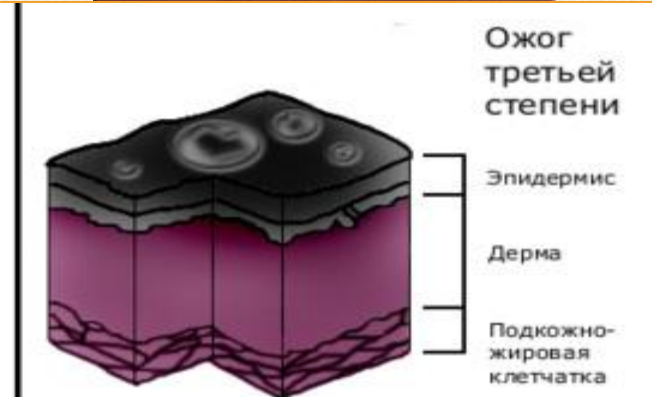
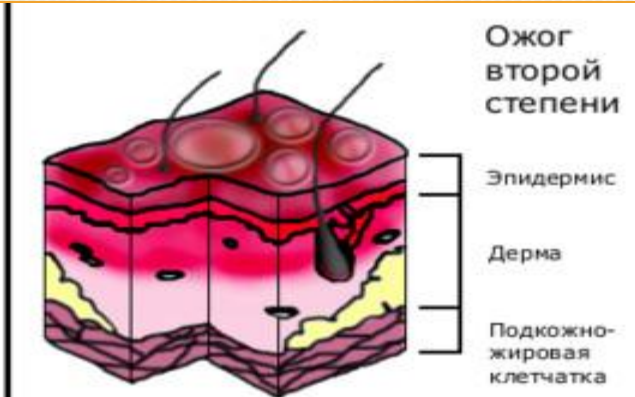
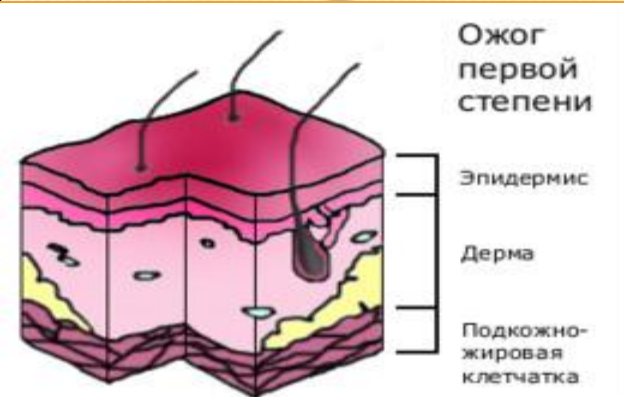
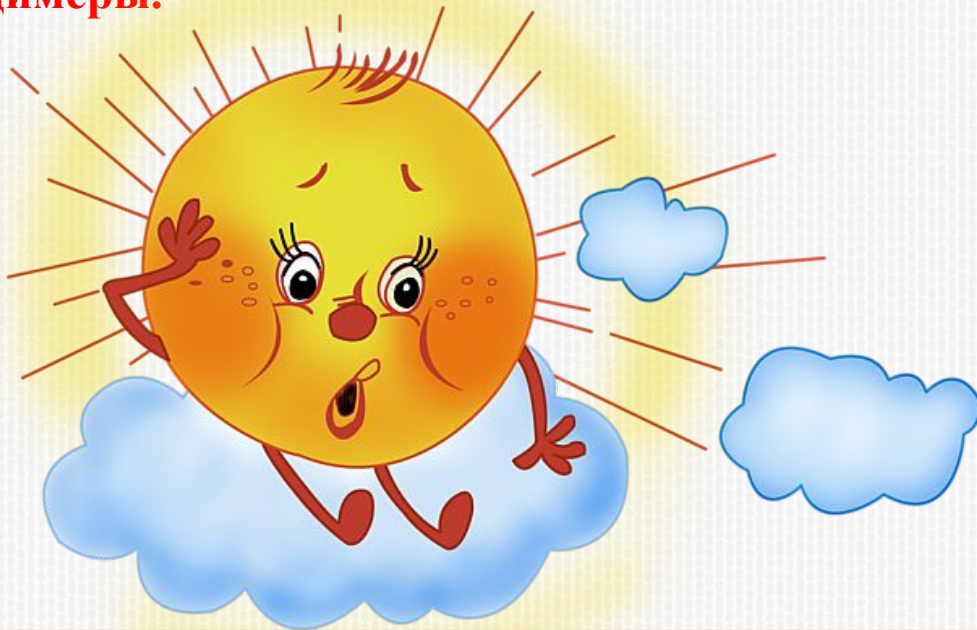
- нарушение структуры генов и хромосом
- образование свободных радикалов вступающих в химическое взаимодействие с ДНК
- разрывы нитей ахроматинового веретена



Наиболее опасно для человека Альфа, Бета и Гамма излучение, которое может привести к серьезным заболеваниям, генетическим нарушениям и даже смерти. Степень влияния радиации на здоровье человека зависит от вида излучения, времени и частоты. Одной альфа-частицы может хватить, чтобы уничтожить живой организм или повредить огромное количество клеток.



Действие УФ лучей как мутагенов состоит в том, что они взаимодействуют с молекулами нуклеиновых кислот и поглощаются ими, особенно лучи с длиной волны 260 – 280 нм. Попадая в молекулу нуклеиновой кислоты, они поглощаются входящими в ее состав органическими основаниями. Оказалось, что тимин, урацил, цитозин более чувствительны к ультрафиолетовым лучам, чем аденин и гуанин. При облучении УФ-лучами две соседние молекулы тимина соединяются друг с другом в пары, образуя так называемые **ТИМИНОВЫЕ димеры**.

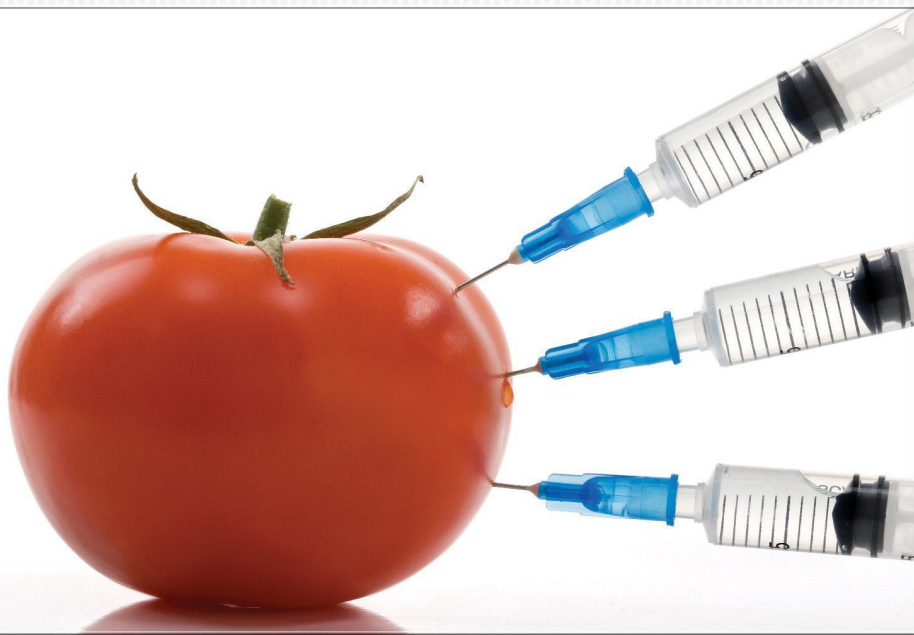


# ХИМИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ

*Химические мутагены* были открыты позже физических. Приоритет открытия химических мутагенов принадлежит советским исследователям.

В **1933 г. В.В. Сахаров** получил мутации путем действия **йода**, в **1934 г. М. Е. Лобашев** — применяя **аммоний**.

В **1946 г.** советский генетик **И.А. Рапопорт** обнаружил сильное мутагенное действие **формалина** и **этиленimina**, а английская исследовательница **Ш. Ауэрбах** — **иприта**.



# Известно множество химических мутагенов:

- **природные органические и неорганические вещества** (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.)
- **продукты промышленной переработки природных соединений** – угля, нефти;
- **синтетические вещества** – инсектициды, пестициды, пищевые консерванты, лекарственные вещества;
- **некоторые метаболиты организма человека** – кортикостероидные, половые гормоны



## Нитраты и нитриты

Нитриты используются в качестве добавок при производстве колбасных и рыбных изделий. Поэтому больше всего нитрозаминов обнаружено в:

- *копчёных мясных продуктах и колбасах – до 80 мкг/кг*
- *Солёной и копчёной рыбе – до 110 мкг/кг*
- *Сырах, копчёных сырах – до 10 мкг/кг*
- *Солёно-маринованных изделиях – до 12 мкг/кг*



# БИОЛОГИЧЕСКИЕ МУТАГЕНЫ

К **биологическим мутагенам** относят вирусы, невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, простейшие, гельминты)

**Вирусы вызывают как генные, так и хромосомные мутации, вводя определенное количество собственной генетической информации в генотип клетки-хозяина**

**Продукты жизнедеятельности паразитов действуют как химические мутагены**

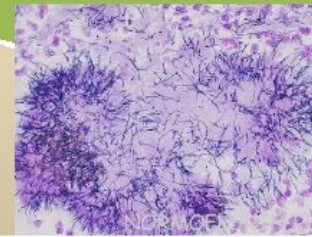
Вирусы, бактерии



Гельминты



Актиномицеты



**Комутагены** – токсические вещества, которые сами не вызывают мутации, но существенно изменяют влияние мутагенных факторов физической, химической и биологической природы.

- ❖ Комутагены – синергисты мутагенных факторов.
- ❖ Комутагенами являются вещества, используемые в пищевых добавках, косметике, СМС, лекарственных препаратах.
- ❖ Токсические вещества приводят к модификационной изменчивости и изменяют норму реакции. Вместе с мутагенами они способствуют увеличению генетического груза человека.



**Антимутагены** – биологически активные вещества, введение которых в клетку препятствует действию мутагенов

К веществам, защищающим клетку от ионизирующего излучения, относятся:

- соединения тиолового ряда: цистеин, цистин, цистамин
- различные серосодержащие вещества: аммония дитиокарбамат, тиомочевина
- фосфорилированные тиолы
- биоактивные вещества: гистамин, серотонин
- и другие (глицерол, пропиленгликоль)

**Пути снижения концентраций вредных веществ:**

- **создание безотходных технологий;**
- **переход от химических средств борьбы в сельском хозяйстве на безвредные биологические;**
- **создание устойчивых сортов растений, не требующих химических средств защиты;**
- **выявление мутагенов в окружающей среде и их изъятие .**

# ГОМОЛОГИЧЕСКИЕ РЯДЫ В НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ (ЗАКОН ВАВИЛОВА)

Известно, что мутирование происходит в различных направлениях, Однако это многообразие подчиняется определенной закономерности, обнаруженной в **1920** году **Н.И. Вавиловым**

При сравнении признаков различных сортов культурных растений и близких к ним дикорастущих видов обнаружилось много общих наследственных изменений.

Это позволило Вавилову сформулировать **закон гомологических рядов** в наследственной изменчивости: «Виды и роды, генетически близкие, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть существование параллельных форм у других видов и родов».



**ВАВИЛОВ**  
Николай Иванович  
1887-1943

Н.И. Вавилов указал, что **гомологические ряды часто выходят за пределы родов и даже семейств**. Короткопалость отмечена у представителей многих отрядов млекопитающих: у крупного рогатого скота, овец, собак, человека. Альбинизм наблюдается во всех классах позвоночных животных.

Закон гомологических рядов позволяет предвидеть возможность появления мутаций, еще не известных науке, которые могут использоваться в селекции для создания новых ценных для хозяйства форм.





*Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости имеет прямое отношение к изучению наследственных болезней человека.* Вопросы лечения и профилактики наследственных заболеваний не могут быть решены без исследований на животных с наследственными аномалиями, подобными встречающимся у человека. Согласно закону Н. И. Вавилона, *мутации, аналогичные наследственным болезням человека, должны встречаться у животных.* Действительно, многие мутации, обнаруженные у животных, могут служить моделями наследственных болезней человека. Так, у собак наблюдается **гемофилия, сцепленная с полом.** **Альбинизм** зарегистрирован у многих видов грызунов, кошек, собак, у ряда видов птиц. Моделями для изучения **мышечной дистрофии** могут служить мыши, крупный рогатый скот, лошади; **эпилепсии** — кролики, крысы, мыши, аномалии в строении глаза - многие виды грызунов, собаки, свиньи и другие животные. Наследственными болезнями обмена, такими, как **ожирение и диабет,** страдают мыши.

Кроме уже известных мутаций путем воздействия мутагенных факторов можно получить у лабораторных животных много новых аномалий, сходных с теми, которые встречаются у человека.

За огромные заслуги перед человечеством решили увековечить лабораторную мышь в Академгородке Новосибирска.

Памятник, символично совместивший в себе образ лабораторной мыши и ученого, разместили неподалеку от Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Бронзовая двухметровая скульптура изображает ученую мышь в очках с накинутым на плечи платком, вяжущую на спицах цепь ДНК.



Создатели композиции не без юмора поясняют: мышь изображена в момент научного открытия, и в ее взгляде можно прочесть приближение счастливого озарения. Мышка, по задумке, расположилась в центре так называемого биологического квартала Академгородка.

# Генетический груз



Множество хронических болезней человека есть проявление генетического груза. Генетический груз на сегодняшний день составляет до 10% для новорожденных детей.

Частота спонтанных генных мутаций установлена в пределах  $10^{-10}$  на геном на поколение.

Для радиации удваивающая доза для генетических последствия составляет 1 Гр.

**Генетический груз** – это часть наследственной изменчивости популяции, определяющая появление организмов со сниженными приспособительными признаками

С течением времени в популяции **накапливаются вредные рецессивные мутации**, носителями которых являются **гетерозиготы**

Сейчас генетический груз человека **опасно высокий**.  
Так, **человечество имеет:**

- 200 млн гетерозиготных носителей гемоглобинопатий,
- 5% - гена муковисцидоза,
- 3% - гена врожденного гипотиреоза,
- 3% - болезней хромосомной нестабильности,
- 2% - фенилкетонурии.

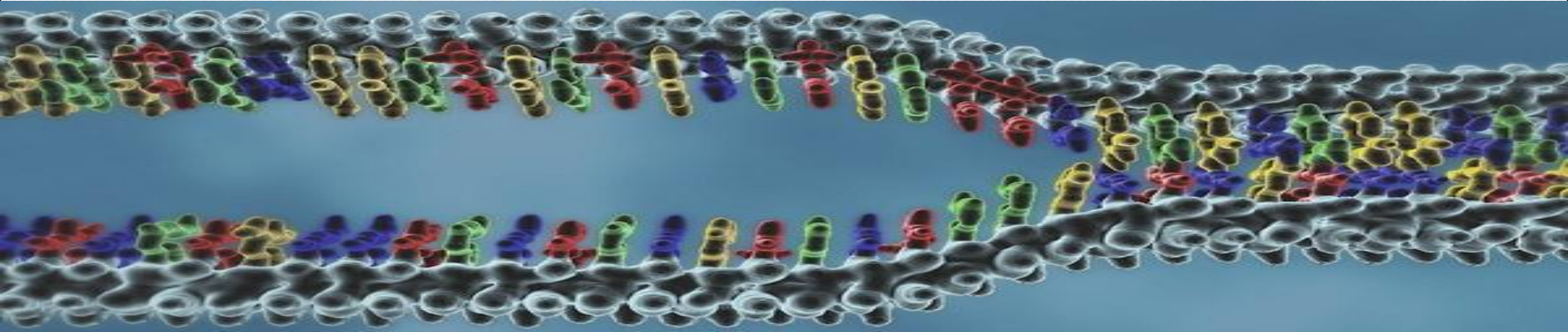
- В целом **эффекты генетического груза** у человека **выражены** в эволюционно-генетических явлениях
  - балансированного полиморфизма;
  - летальности;
  - сниженной фертильности.



На основе постоянно протекающих мутаций и отбора генотипов при длительной эволюции человека в популяциях сформировался **балансируемый полиморфизм** - явление, когда в популяции представлены две или более формы аллелей одного гена, причём частота редкого аллеля составляет не менее 1%

Поскольку возникновение мутаций — редкое событие ( $1 \times 10^{-7}$ ), то частоту мутантного аллеля в популяции более 1% можно объяснить только **каким-то селективным преимуществом этого аллеля** для организма и постепенным накоплением в ряду поколений после его появления

**Примерами балансируемого полиморфизма** являются группы крови АВО, резус, гены муковисцидоза, фенилкетонурии, первичного гемохроматоза



Генетическое многообразие человека основано на балансируемом полиморфизме, формировавшемся в течение десятков и сотен тысячелетий.

**Такое многообразие — основа развития человека как биологического вида.**

Вероятность возникновения и фиксации в популяциях какой-либо мутации с положительным эффектом в эволюционно “отлаженном” человеческом организме существует и в настоящее время, но она крайне мала.

**Практически новые мутации всегда дают отрицательный эффект.**

К эффектам мутационного груза относится **летальность, которая проявляется гибелью гамет, зигот, эмбрионов, плодов, смертью детей.**

Наиболее интенсивно летальные эффекты выражены в человеческих популяциях **на уровне зигот**. Примерно 60% зигот погибает до имплантации, т.е. до клинически регистрируемой беременности.

Исходы всех клинически зарегистрированных беременностей распределяются следующим образом: спонтанные аборты — 15%, мертворождения — 1%, живорождения — 84%.

Из 1000 живорождённых детей не менее 5 умирают в возрасте до года по причине наследственной патологии, несовместимой с жизнью. Таков объём **летального груза** мутационной изменчивости в популяциях человека с медицинской точки зрения.

**Увеличение генетического груза – опасное явление**, т.к. естественный отбор для человека может утратить значение направляющего фактора эволюции.

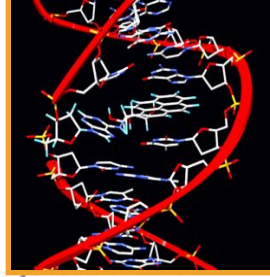
Естественный отбор ограничивает рождение детей только с несовместимыми для жизни пороками.

Изменчивость у большинства людей почти не проходит естественного отбора. Вследствие этого **генетическая адаптация популяций человека к загрязнению среды мутагенами не происходит.**

Увеличение в человеческих популяциях количества случаев наследственных аномалий, психических отклонений, онкологических заболеваний, алкоголизма и наркомании вызывает закономерную обеспокоенность, т.к. согласно с концепцией генетического груза Г. Мелера **существует возможность вырождения человека как вида.**



# Основные характеристики мутационной изменчивости



1. Мутационные изменения возникают внезапно, и в результате у организма появляются новые свойства.

2. Мутации наследуются и передаются из поколения в поколение.

3. Мутации не имеют направленного характера, то есть нельзя достоверно сказать, какой именно ген мутирует под воздействием мутагенного фактора.

4. Мутации могут быть полезными или вредными для организма, доминантными или рецессивными.



Фактор защиты против неблагоприятных последствий генных мутаций - *парность хромосом в диплоидном кариотипе* соматических клеток эукариот. Парность аллелей генов препятствует фенотипическому проявлению мутаций, если они имеют рецессивный характер

Определенный вклад в снижение вредных последствий генных мутаций вносит явление экстракопирования генов, кодирующих жизненно важные макромолекулы. Оно заключается в наличии в геноме нескольких десятков, а иногда и сотен идентичных копий таких генов. Примером могут служить гены рРНК, тРНК, гистоновых белков, без которых жизнедеятельность любой клетки невозможна.

Существенное значение имеет также функциональная неравнозначность замен аминокислот в полипептиде. Если новая и сменяемая аминокислоты сходны по физико-химическим свойствам, изменения третичной структуры и биологических свойств белка незначительны.

Желаю Вам крепкого генетического  
здоровья !

