

Мінливість як властивість життя і генетичне явище


Слайд-лекція



Кафедра медичної біології ХНМУ - 2010
В.В. М'ясоєдов

Питання лекції:

1. Мінливість як біологічне явище.
Форми мінливості
2. Неспадкова мінливість
3. Спадкова мінливість



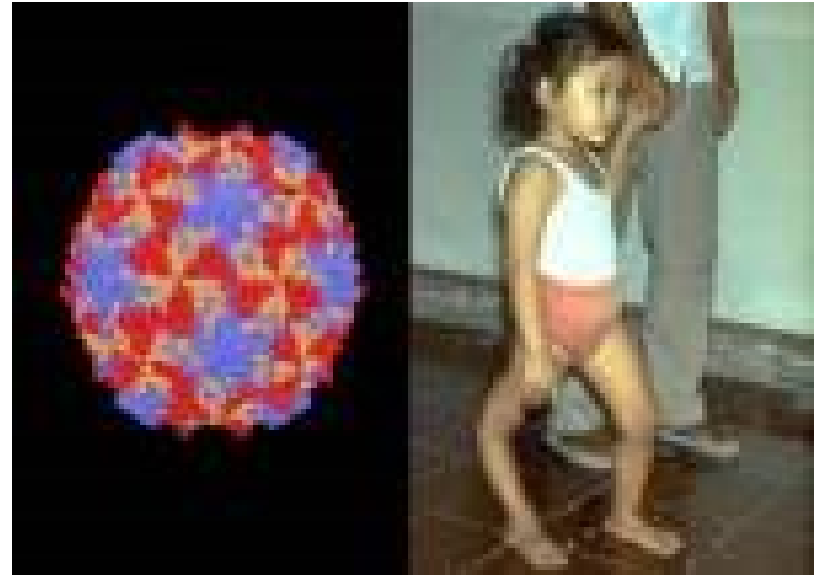
Мінливість як біологічне явище. Форми мінливості

- ❖ Спадкове різноманіття людини - результат тривалої еволюції живої матерії
- ❖ *Фактори еволюції впливали як на нормальні характеристики організму, так і на патологічні реакції, зумовлюючи значно більшу різноманітність нозологічних форм захворювань у людини порівняно із такими у тварин*
- ❖ При цьому треба мати на увазі особливості еволюції людини як біосоціальної істоти

- ❖ У людини як соціальної істоти природний добір із часом перебігав у більш специфічних формах - це розширяло спадкове різноманіття популяцій
- ❖ **Зберігалось те, що могло «вилучатися» у тварин, або, навпаки, втрачалось те, що потрібно тваринам**

- ❖ Наприклад, більш повноцінне забезпечення себе їжею, задовільнення потреб **у вітаміні С** дозволило людині в процесі еволюції **«втратити» ген L-гулонолактооксидази**, що каталізує синтез вітаміна
- ❖ У тварин цей ген присутній (вони не хворіють на цингу), а людина через таку **«загальну уроджену помилку метаболізму»** вражається авітамінозом С

- ❖ У процесі еволюції людина «набувала» і **небажаних ознак**, які мають пряме відношення до патології людини
- ❖ Більшість видів тварин є несприйнятною **до дифтерійного токсина і вірусу поліомієліта** (у тварин відсутні відповідні рецептори мембран клітин)
- ❖ У людини ці рецептори наявні. Детермінуючі їх гени уже ідентифіковано. Наприклад, для сприйняття дифтерійного токсина такий ген локалізований у 5-й, для вірусу поліомієліта - у 19-й хромосомі



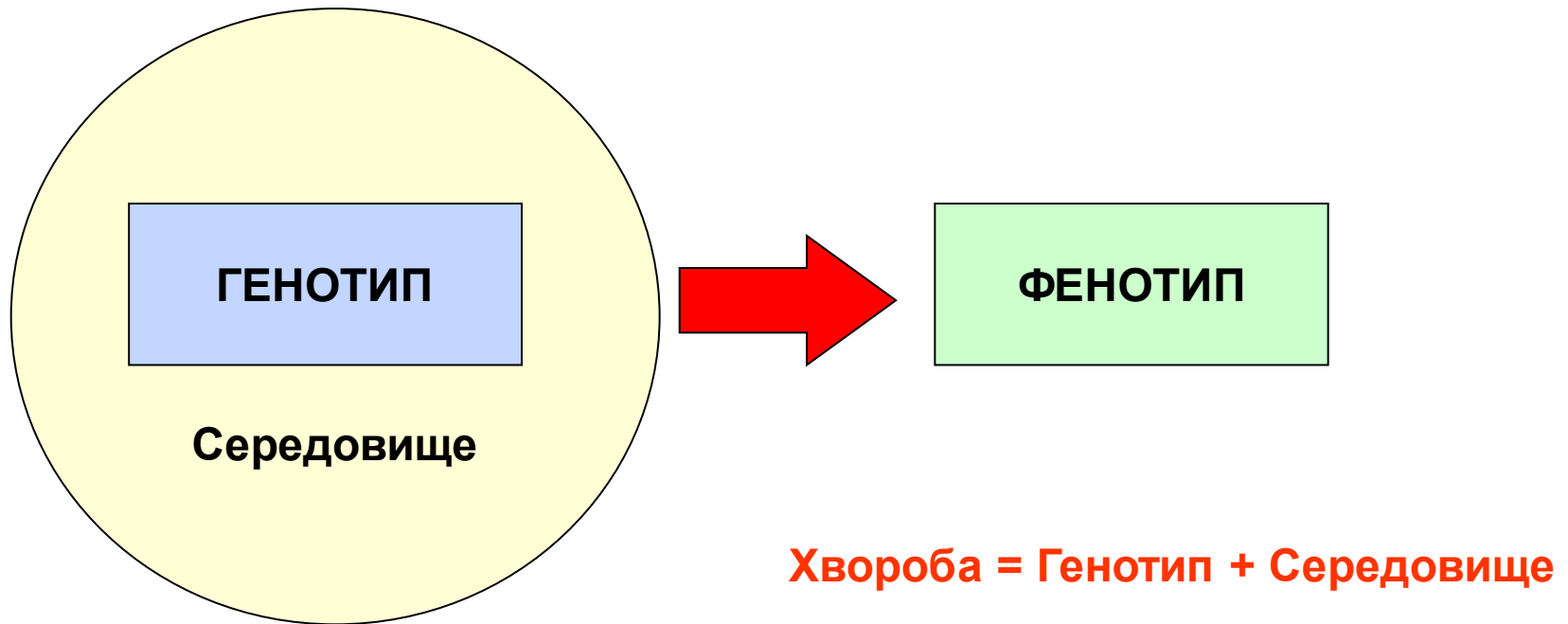
National Museum of American History, Smithsonian Institution



National Library of Medicine

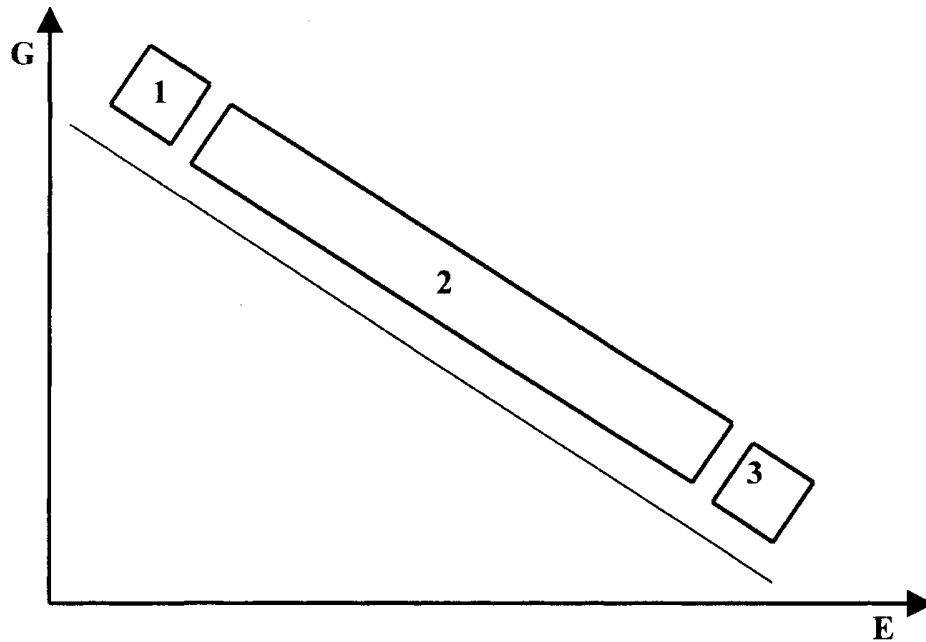
- ❖ Усе **різноманіття** живого і його **постійне удосконалення** були б неможливі без мінливості
- ❖ **Мінливість** – це загальнобіологічна здатність організмів у процесі онтогенезу набувати нові ознаки, втрачати старі, існувати в різних варіантах

- ❖ **Виявляється мінливість** тим, що у будь-якому поколінні особини чимось відрізняються одна від одної і від батьків
- ❖ Причина цього – те, що **ознаки і властивості організму – це результат взаємодії двох факторів**: спадкової інформації (від батьків) і конкретних умов зовнішнього середовища, у яких відбувався індивідуальний розвиток кожної особини



Будь-які прояви життєдіяльності організму є результатом взаємодії спадкових і середовищних факторів.

Хвороба також розвивається на основі щільної взаємодії зовнішніх ушкоджуючих і внутрішніх факторів. Якщо самі внутрішні фактори спадково змінені, то виникає патологічний процес. **Фактори внутрішнього середовища у кінцевому рахунку — результат взаємодії генетичних і середовищних факторів в онтогенезі,** тому що рівень гормонів в організмі, особливості обміну речовин, імунні реакції початково визначаються функціонуванням відповідних генів, іншими словами, генетичною конституцією

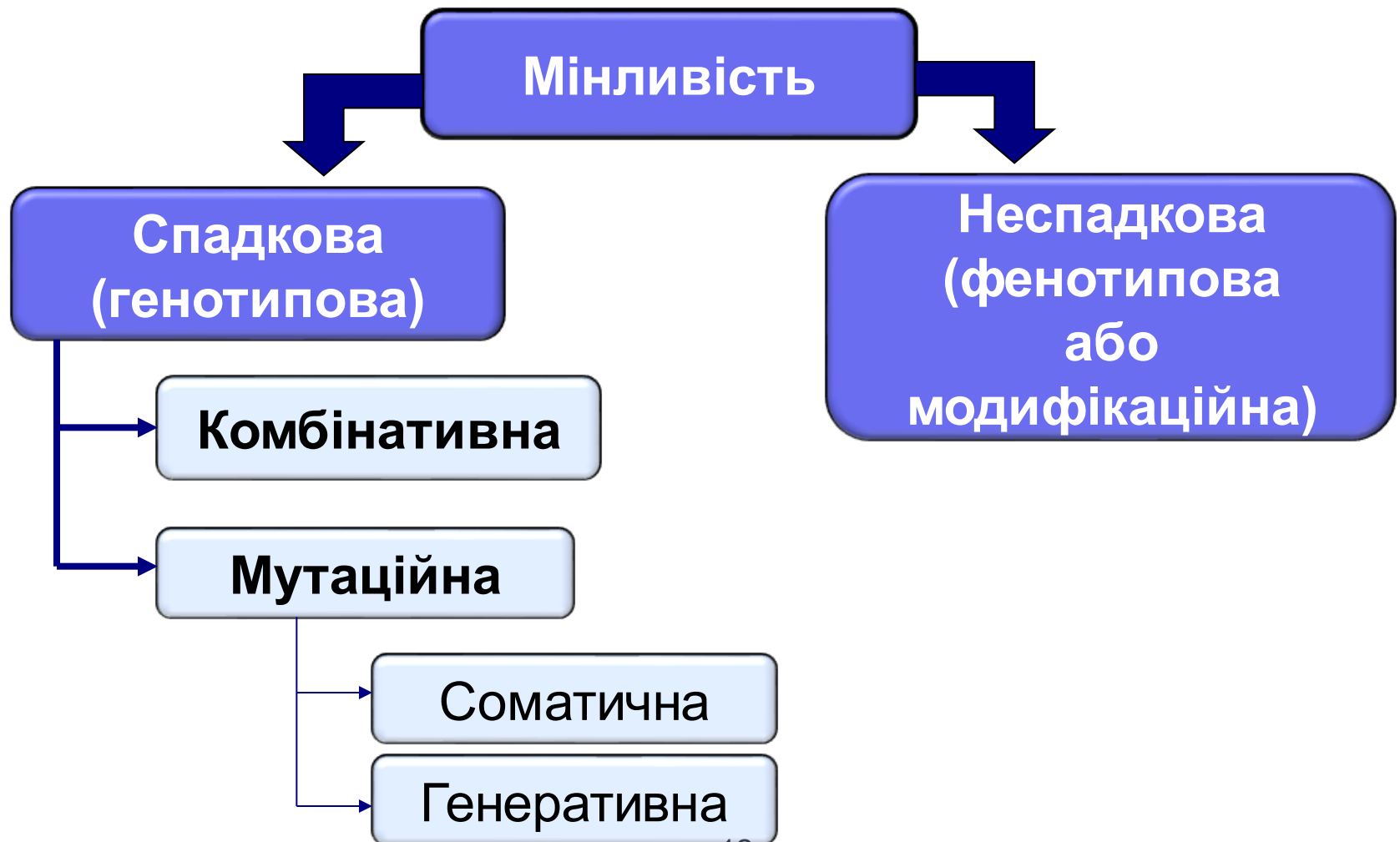


Співвідносна роль генетичних (G) і середовищних (E) факторів у розвитку захворювань людини:

- 1 — спадкові хвороби;
- 2 — хвороби із спадковою схильністю;
- 3 — неспадкові хвороби

МІНЛИВІСТЬ СПАДКОВИХ ОЗНАК - ОСНОВА ПАТОЛОГІЇ
(висип, підвищення температури, зміни біохімічних показників крові ...)

За механізмами виникнення і характером змін ознак розрізняють **два типи мінливості**: *спадкову* і *неспадкову*



- ❖ **Спадкова мінливість** – це здатність до змін генетичного матеріалу (генотипа)
- ❖ **Неспадкова (модифікаційна або фенотипова)** – здатність організмів реагувати на умови оточуючого середовища і змінюватися в межах норми реакції (змінювати фенотип)



Неспадкова мінливість

Неспадкова (фенотипова) мінливість

❖ **Неспадкова (модифікаційна або фенотипова) мінливість** є еволюційно закріпленими пристосувальними реакціями організму на зміни умов оточуючого середовища **без змін генотипа**

Прояви фенотипової мінливості

- ❖ Модифікації
- ❖ Фенокопії
- ❖ Тривалі модифікації
- ❖ Морфози

Модифікації

- ❖ **Модифікації** - це фенотипові зміни, що виникають під впливом умов середовища і не пов'язані зі змінами генотипа
- ❖ Модифікації
 - не успадковуються і
 - зберігаються лише протягом життя даного організму

❖ Приклади модифікаційної мінливості у людини:

- підсилення пігментації шкіри (засмага) під впливом ультрафіолетових променів



- потужний розвиток кістково-м'язової системи внаслідок фізичних навантажень

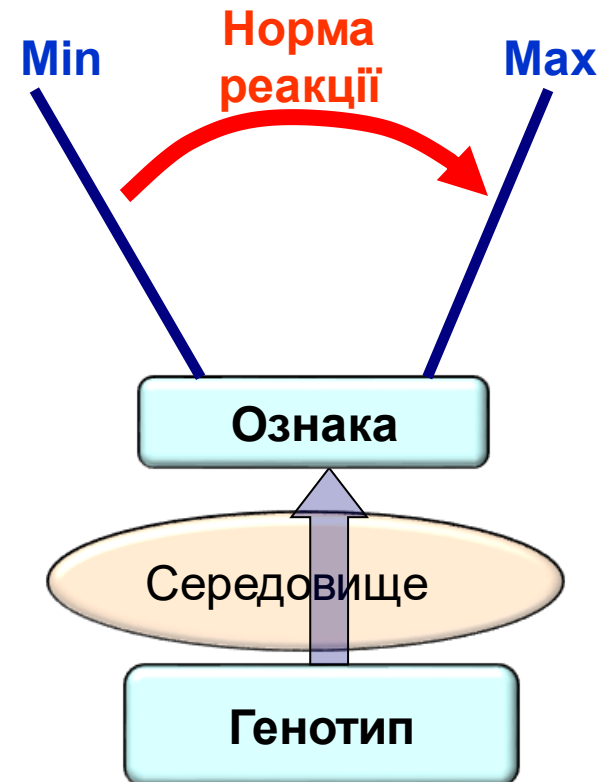


- зміна кількості еритроцитів у людини під час перебування на різних висотах над рівнем моря: в 1 мм³ крові у людей, які живуть у місцевостях на рівні моря, їх у два рази менше, ніж у людей, які живуть високо в горах
- інфекційні хвороби, протозойні хвороби, гельмінтози – після одужання людина має тий самий генотип



- ❖ Усі ознаки і властивості організму спадково детерміновані, однак *організми успадковують не самі ознаки і властивості, а лише можливість їхнього розвитку*
- ❖ **Формування ознаки — ланцюг процесів, що йде від генів через іРНК, поліпептид і фермент, — перебігає нормально лише в тому випадку, якщо у клітині є усі необхідні похідні речовини, джерело енергії і придатні для реакцій умови**
- ❖ **Тобто середовище повинне забезпечувати умови, необхідні для формування ознаки**

- ❖ Умови зовнішнього середовища визначають ступень виразності тієї чи іншої ознаки: за одних він може бути підсиленим, за інших — послабленим
- ❖ *Межі варіювання ознаки, обмежені дією генотипу, називаються **нормою реакції***



Якісні та кількісні ознаки

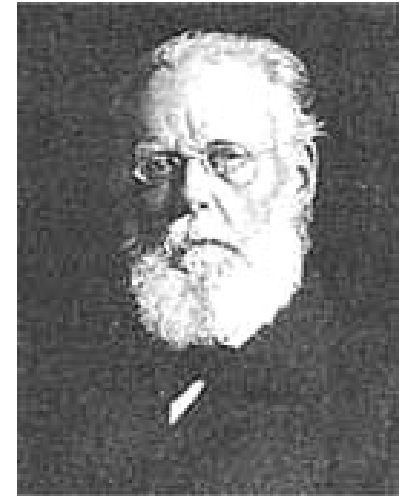
- ❖ Ознаки організму поділяються на **якісні та кількісні**
- ❖ **Якісні – ознаки, які можна описати.** Приклад: карії очі, темне волосся. Якісні ознаки – менделюючі ознаки
- ❖ **Кількісні ознаки – визначаються вимірюванням** (зріст, маса тіла). Кількісні (полімерні) ознаки є більш складними у вивченні, позаяк не дають чіткої картини успадкування

- ❖ Для різних ознак і властивостей організму **межі, що визначаються нормою реакції, не є однаковими**
- ❖ Норма реакції може бути **широкою** і **вузькою**
- ❖ Найбільша мінливість притаманна **кількісним ознакам. Якісні ознаки** мало змінюються при зміні умов середовища
- ❖ **Типовість клінічної картини захворювання** може бути пояснена подібністю норми реакції у людей, які мають різні генотипи. **Різні форми перебігу захворювання** пов'язані з проявом індивідуальності генотипів

- ❖ *Усі ознаки і властивості кожного організму можуть змінюватися лише в межах норми реакції*
- ❖ Норма реакції формувалася історично внаслідок природного добору
- ❖ Через це модифікаційна мінливість, як правило, **є доцільною**. Вона відповідає умовам існування, **є пристосувальною**

Неуспадкованість модифікацій (?)

❖ **Август Вейсман (1913 р.)**
протягом 22 поколінь відрубав хвости білим мишам і схрещував їх між собою. Серед 1592 особин жодного разу не було виявлено вкорочення хвоста у новонароджених мишенят



❖ **Ритуальні або “естетичні” ушкодження** у людини – обрізання, видалення зубів, спотворення ніг, черепа, прокалування вух – **не успадковуються**

❖ **Онтогенетична мінливість – різновид фенотипової мінливості, пов'язаний із визначеною схемою розвитку особини**

- ❖ Нормальний розвиток організму супряжений із активним поділом клітин, морфогенетичними рухами зародкових листків, процесами диференцировки й органогенезу
- ❖ Токсичний вплив може спровокувати загибель окремих клітинних мас, уповільнити розпад і видалення клітин, що загинули, порушити взаємодію тканин між собою

- ❖ Процес індивідуального розвитку має **низку критичних періодів**, коли організм найбільш чутливий до різних ушкоджуючих чинників середовища
- ❖ Особливу чутливість до токсичних впливів має ембріон на ранніх термінах розвитку (**у першому триместрі вагітності**)
- ❖ Результатом токсичного впливу може бути неправильний розвиток або недорозвинення органів, що фенотипово проявляється у **вадах розвитку, незважаючи на нормальний генотип**

Епігенетика

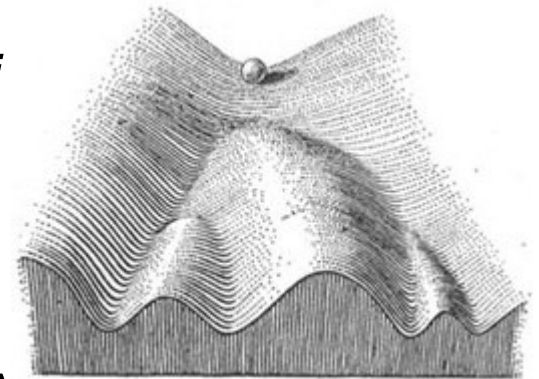
- ❖ **Епігенетика** - розділ сучасної біології, який вивчає успадкування в ряду клітинних поколінь функціональної активності генів, не пов'язане із зміною первинної структури ДНК
- ❖ Автор терміну –
англійський генетик
**Кондрад Халл
Уоддингтон (1947)**
Йому належить
концепція “**епігенетичного
ландшафту**”





❖ **За Уоддингтоном** процес онтогенеза – це простір можливостей - «епігенетичний ландшафт», що уявляє собою набір епігенетичних траєкторій, які ведуть від зиготи до дорослого стану організму

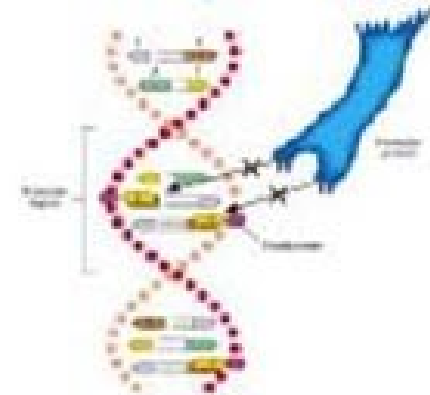
❖ **Епігенетичні траєкторії** певною мірою пов'язані між собою. Під впливом різних чинників (внутрішніх і зовнішніх, генетичних і негенетичних) можливим є перехід від однієї траєкторії до іншої, у зв'язку із чим, на підставі однієї й тієї ж генетичної програми можливе формування множини траєкторій онтогенеза (**поліваріантність онтогенеза**). Траєкторії, які отримують перевагу, Уоддингтон називав **креодами**. «Хребти», що розділяють траєкторії - **репеллерами** (від англ. to repel – відштовхувати).



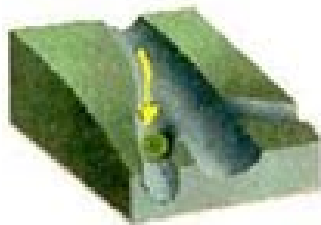
Эпигенетический ландшафт



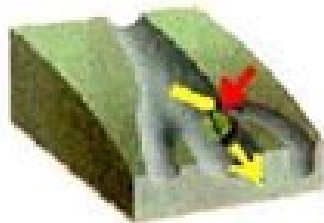
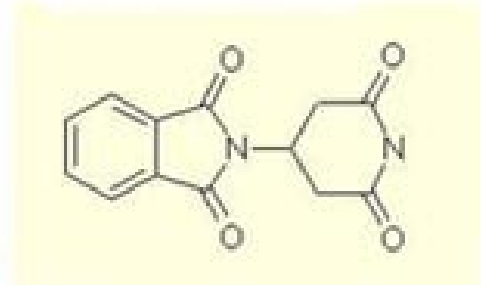
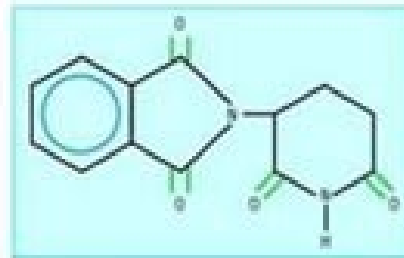
Норма
развитие идет по наиболее вероятному - нормальному пути



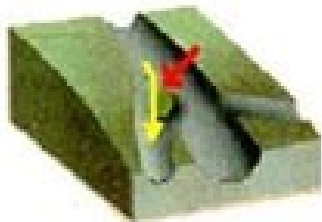
Талидомид



Мутация
изменяет ход развития



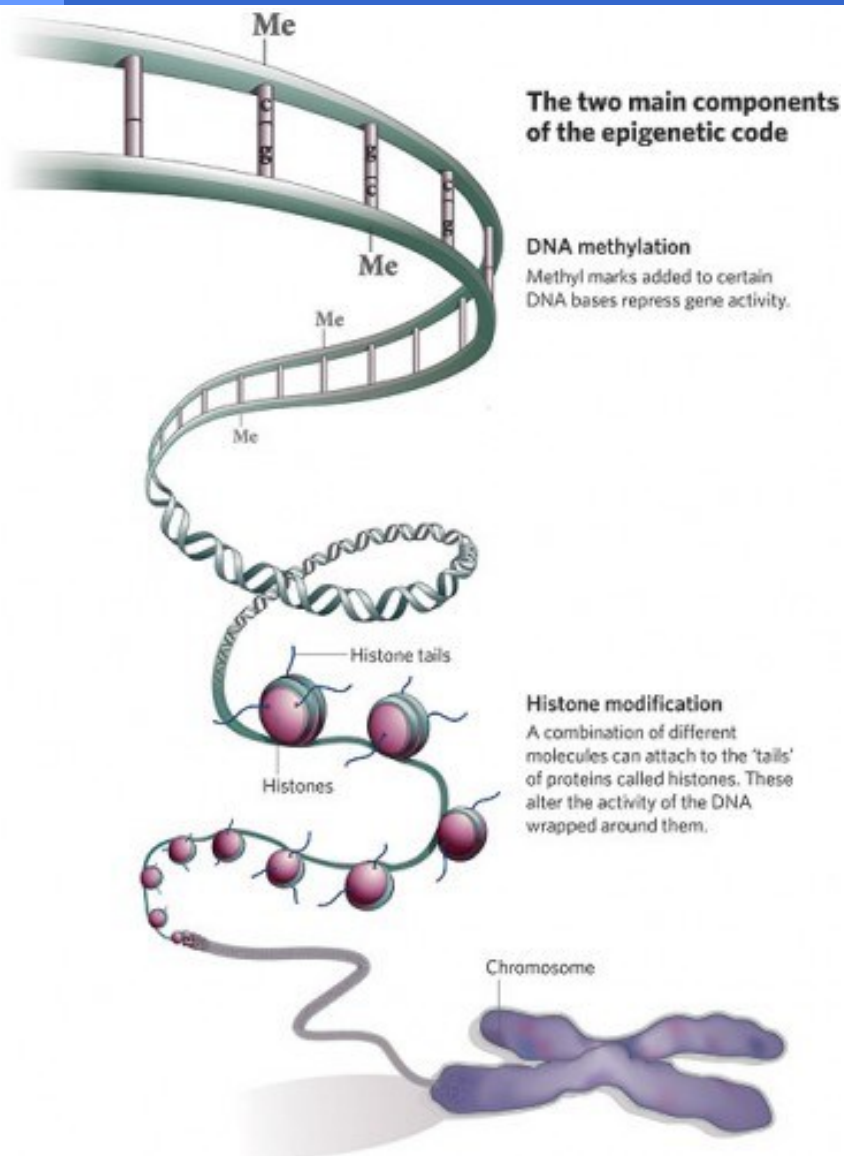
Воздействие среды (лечение)
может компенсировать действие мутаций и вернуть развитие к норме



Вредное влияние среды
может привести к отклонению от нормального пути развития даже при отсутствии мутации

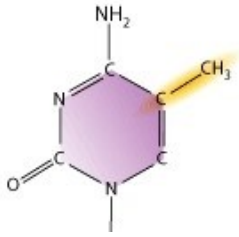
- ❖ Фактори, що призводять до розвитку уроджених вад у дітей, не пов'язаних із порушенням спадкового матеріалу, називаються **тератогенними**
- ❖ Їхня природа різноманітна
- ❖ Характерною рисою тератогенних вад розвитку є те, що вони **не успадковуються**

Два головні компоненти епігенетичного коду

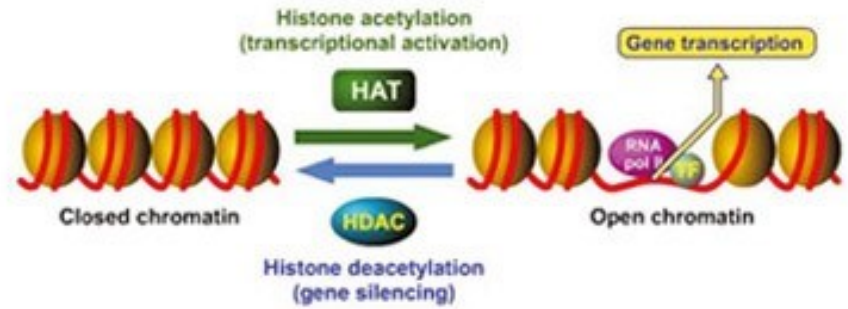


❖ Метилування ДНК

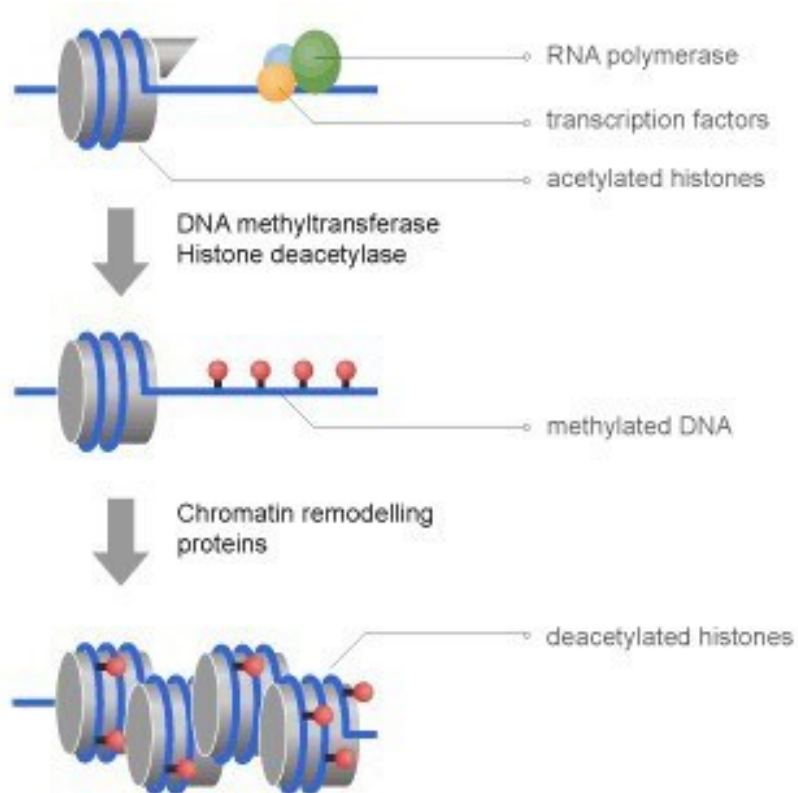
❖ Модифікація гістонів
(ацетилювання, метилування)



DNA methylation is the addition of a methyl group (M) to the DNA base cytosine (C).



© 2006 Prous Science



Виключення генів
метилуванням ДНК
і деацетилюванням
гістонів

Фенокопії

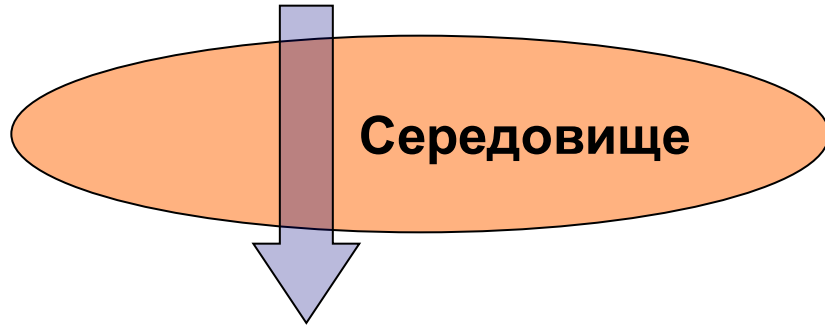
- ❖ До модифікаційної мінливості належать також **фенокопії**
- ❖ **Фенокопії** – *неспадкові зміни ознак організму під впливом середовища, що копіюють мутації, відсутні в генотипі даної людини*
- ❖ У розвитку фенокопії можуть відігравати роль різноманітні **фактори середовища** — кліматичні, фізичні, хімічні, біологічні

- ❖ Ймовірність появи вад розвитку у плода є високою, якщо вагітна жінка **приймала певні ліки або перенесла кóрову краснуху, токсоплазмоз, сифіліс**
- ❖ Вади, що з'являються після цього, можуть нагадувати ознаки спадкових захворювань (фенокопії)



**Постімплантаційний
ембріон**

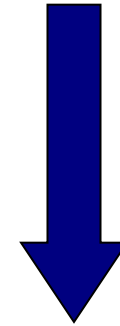
**Нормальний
генотип**



**Патологічний
фенотип**

=

**Мутантний
генотип**



**Патологічний
фенотип**

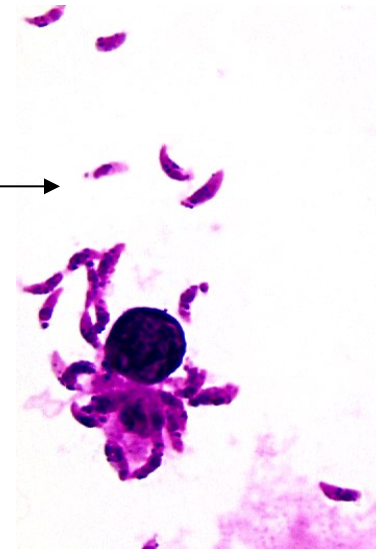


Фенокопії



❖ TORCH-інфекції

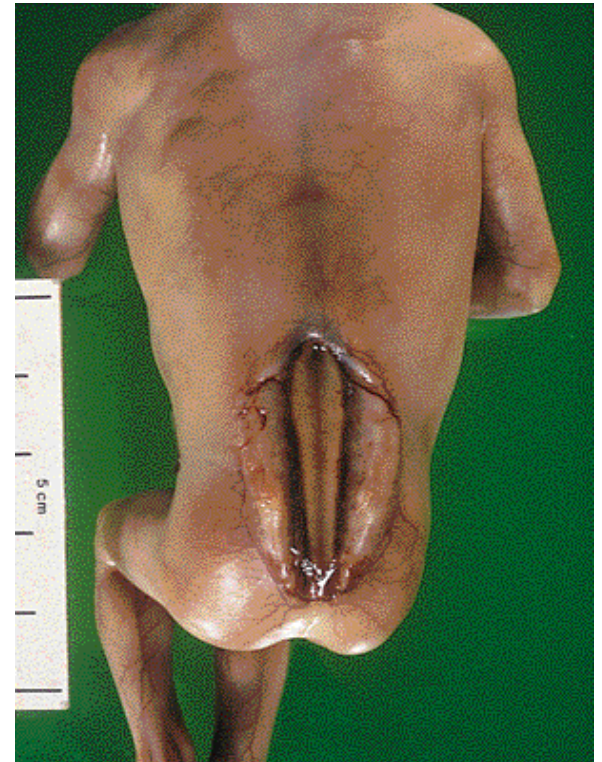
- **Toxoplasmosis**
- **Rubella (краснуха)**
- **Cytomegalovirus**
- **Herpes**



- Наявність фенокопій значно ускладнює діагностику
- Для виключення таких помилок потрібно ретельно збирати анамнез хвороби
- Механізм появи фенокопій пов'язаний із наявністю і дією чинників, що порушують взаємодію генів, які негативно впливають на реалізацію нормальної генетичної інформації
- Тому **в критичні періоди онтогенезу необхідно суворо дотримуватися здорового способу життя**



Вовча паща



Синдактилія



Тривалі модифікації

- ❖ Особливу групу модифікаційної мінливості складають **тривалі модифікації** – спостерігаються протягом певного часу в ряду поколінь, але потім ознака змінюється на первинну
- ❖ Ці зміни виникають під впливом зовнішніх умов

Морфози

- ❖ **Морфози** – це неспадкові зміни (модифікації), спричинені екстремальними або незвичайними для виду чинниками зовнішнього середовища (рентгено-, хемоморфози)
- ❖ Морфози мають неспадкоємний, неадаптивний, незворотній характер

Ознаки модифікаційної мінливості

- ❖ **Неуспадкованість і зворотність** (лише під час дії на організм певного чинника середовища)
- ❖ **Спрямованість і адаптивність** - односпрямованість у великій групі людей (при захворюваннях проявляються однакові симптоми – нежить, головний біль, температура). Більшість модифікацій має пристосувальне значення й сприяє адаптації організмів до зміни оточуючого середовища

❖ Множинність і передбачуваність

❖ Інтенсивність модифікаційних змін пропорційна силі і тривалості дії чинника середовища на організм

❖ Модифікаційна мінливість генетично зумовлена й обмежена нормою реакції



Спадкова мінливість

Спадкова (генотипова) мінливість

- ❖ Під спадковою мінливістю розуміють здатність до змін генетичного матеріалу
- ❖ **Спадкову**, або **генотипову**, мінливість поділяють на **комбінативну** і **мутаційну**
- ❖ **Комбінативною** називають мінливість, в основі якої полягає утворення **рекомбінацій**, тобто таких комбінацій генів, яких не було у батьків
- ❖ **Мутаційною** називається мінливість самого генотипа

Комбінативна мінливість

- ❖ В основі комбінативної мінливості полягає **статеве розмноження організмів**, внаслідок якого виникає велике різноманіття генотипів
- ❖ **Джерелами комбінативної мінливості є три процеси:**
 - Незалежне розходження гомологічних хромосом у першому мейотичному поділі
 - Взаємний обмін ділянками гомологічних хромосом, або **кросинговер**. Він створює нові групи зчеплення. Рекомбінантні хромосоми, що опинилися в зиготі, сприяють появі ознак, нетипових для кожного з батьків.
 - Випадкове сполучання гамет при заплідненні

- ❖ Комбінативна мінливість - найважливіше джерело великого спадкового розмаїття, характерного для живих організмів
- ❖ Однак перераховані джерела мінливості **не створюють суттєвих для виживання стабільних змін у генотипі, які необхідні для виникнення нових видів. Такі зміни виникають внаслідок мутацій**

Мутаційна мінливість

- ❖ Основним джерелом численності спадкових ознак та їх невпинної еволюції слугує **мутаційна мінливість**
- ❖ **Мутації** (лат. *mutatio* — зміна) — *стійкі зміни генетичного матеріалу, що раптово виникли і призводять до зміни тих або інших спадкових ознак організму*

- ❖ Здатність ДНК **мутувати** склалася в еволюції й закріпилася доборо́м, як і здатність **протистояти мутаційним змінам**
- ❖ В організації ДНК закладена можливість помилок її реплікації поряд із можливістю зміни первинної структури

❖ Основні положення мутаційної теорії розроблені **Хуго Де Фризом** у **1901-1903 рр.** (він же запропонував термін "мутація"):

- Мутації виникають раптово, скачкоподібно без переходів , як дискретні зміни ознак.
- На відміну від неспадкових змін мутації уявляють собою якісні зміни, які передаються з покоління в покоління.



Хуго Де Фриз
(1848-1935)

- Мутації проявляються по-різному і можуть бути як корисними, так і шкідливими, як домінантними, так і рецесивними.
- Імовірність виявлення мутацій залежить від числа досліджуваних організмів.
- Подібні мутації можуть виникати повторно.

- Мутації неспрямовані (спонтанні), тобто мутувати може будь-яка ділянка хромосоми, викликаючи зміни як незначних, так і життєво важливих ознак.

❖ На даний час відомі мутації у всіх класів тварин, рослин і вірусів

❖ ***Існує багато мутацій і у людини.***

Мутаціями зумовлений поліморфізм людських популяцій:

- різна пігментація шкіри, волосся
- забарвлення очей, розріз очей
- форма носа, вух, підборіддя
- групи крові і т.п.

❖ Внаслідок мутацій з'являються і ***спадкові аномалії в будові тіла, і спадкові хвороби людини***

- ❖ **Спадкова патологія — частина спадкової мінливості**, що накопичилася за час еволюції людини
- ❖ Людини, ставши біологічним видом *Homo sapiens*, немов би заплатила за “сапієнтацію” свого виду накопиченням патологічних мутацій
- ❖ На підставі цих положень формулюється одна з головних концепцій медичної генетики **про еволюційне накопичення патологічних мутацій у людських популяціях**

Класифікація мутацій

❖ Мутації класифікують:

- *за причинами, що їх викликали*
- *за характером клітин, що мутували*
- *за наслідками для організму*
- *за характером змін генетичного матеріалу*

Соматичні і генеративні мутації

- ❖ За характером клітин, що мутували, мутації поділяють на **соматичні** і **генеративні**
- ❖ Біологічне значення їх нерівноцінне і пов'язане із характером розмноження організмів
- ❖ **Соматичні мутації** відбуваються в соматичних клітинах і проявляються у самої особини. При поділі соматичної клітини, що мутувала, нові властивості передаються її нащадкам - **клону**.

- ❖ При статевому розмноженні ознаки, що з'явилися внаслідок соматичних мутацій, нащадкам не передаються і в процесі еволюції будь-якої ролі не виграють
- ❖ Однак в індивідуальному розвитку вони можуть впливати на формування ознаки: **чим на більш ранній стадії розвитку виникне соматична мутація, тим більше за обсягом ділянка тканини, що несе дану мутацію**
- ❖ Такі особини називаються **мозаїками**. Наприклад, мозаїками є люди, у яких **кольор одного ока відрізняється від кольору іншого**, або тварини певної масті, у яких на тілі з'являються плями іншого кольору, і т. п.
- ❖ Приклади природнього мозаїцизму жіночого організму – алельне виключення (X-інактивація)

- ❖ Соматичні мутації можуть бути причиною:
 - доброякісних і злоякісних новоутворень
 - лейкозів
 - деяких хвороб тканин і органів, де клітинний пул швидко оновлюється (пароксизмальна нічна гемоглобінурія, макроглобулінемія Вальденстрема та інші хвороби крові та імунної системи)

- ❖ Не виключено, що соматичні мутації, які впливають на метаболізм, є однією з **причин старіння**

Генеративні мутації

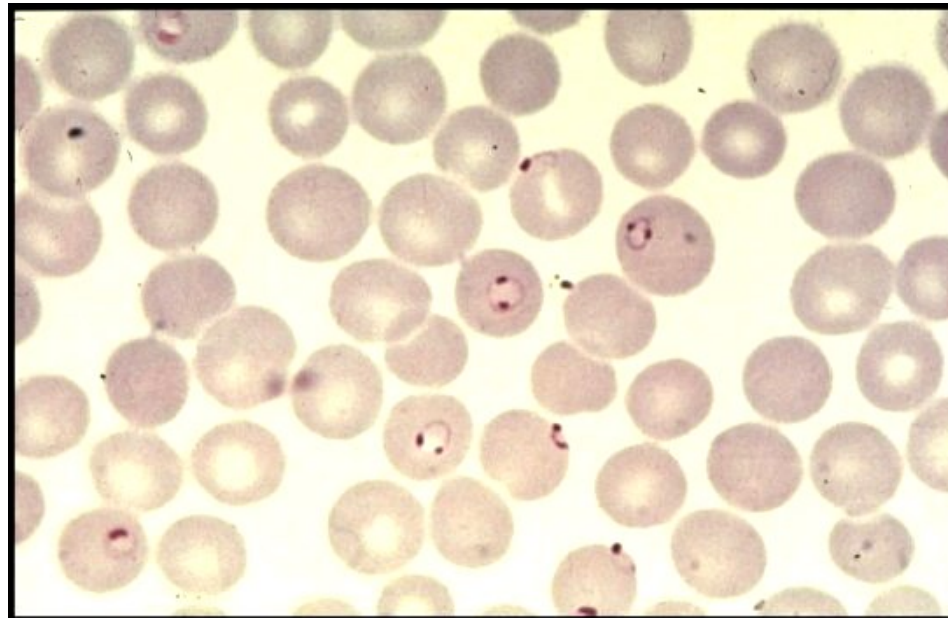
- ❖ **Генеративні мутації відбуваються в клітинах, з яких розвиваються гамети, або в гаметах**
- ❖ Мутації передаються нащадкам при статевому розмноженні і виявляються фенотипово у нащадків
- ❖ Нова ознака проявиться у найближчому або у наступних поколіннях
- ❖ **Генеративні мутації є матеріалом для природнього добору**

Класифікація мутацій за наслідками для організму

- ❖ За наслідками для організму всі мутації поділяються на:
 - **негативні**
 - **летальні** (несумісні з життям)
 - **напівлетальні** (знижують життєздатність організму)
 - **нейтральні**
 - **позитивні** (підвищують пристосованість і життєздатність організму). **Зустрічаються відносно рідко, проте саме вони є елементарним матеріалом, що лежить в основі прогресивної еволюції**

- ❖ **Найчастіше** алель гена, що тільки виник, є **рецесивним по відношенню** до поширеного в природі **алеля «дикого» типу**
- ❖ Але **іноді** мутантна форма гена може бути **домінантною по відношенню до «дикого» алеля**, що частіше зустрічається в генофонді популяції

- ❖ В окремих випадках гетерозиготні носії патологічної мутації піддаються позитивному добору
- ❖ Приклад: ген серпоподібно-клітинної анемії, що широко розповсюдився в популяціях, які мешкають в ендемічних за малярією районах, внаслідок більшої сталості гетерозиготних носіїв «аномального» гена (мутантного алеля) до малярійного плазмодія



(P falciparum)

Експресивність

- ❖ **Експресивність – ступень виразності фенотипового прояву ознаки**

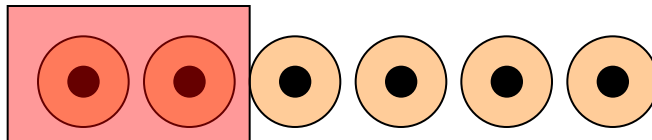
Min → Max

- ❖ Вона залежить від факторів зовнішнього середовища і впливу інших генів
- ❖ **Експресивність пов'язана з мінливістю ознаки в межах норми реакції.**
Експресивність може проявлятися змінами морфологічних ознак, біохімічних, імунологічних, патологічних та інших показників. Так, вміст хлору в поті у людини звичайно не перевищує 40 ммоль/л, а при спадковій хворобі — **муковісцидозі** (при тому й самому генотипі) коливається від 40 до 150 ммоль/л

❖ Спадкова хвороба — **фенілкетонурія**, пов'язана з порушенням амінокислотного обміну, **може мати різну тяжкість прояву (тобто різну експресивність)**, починаючи від легкого ступеня розумової затримки, до глибокої імбецильності (тобто здатності лише до елементарних навичок самообслуговування)

Пенетрантність

- ❖ Та ж сама ознака може проявлятися у деяких організмів і бути відсутньою в інших, які мають той самий ген
- ❖ **Пенетрантність** – частота прояву ознаки, що визначається геном
- ❖ **Виражається в процентному відношенні числа осіб, які мають дану ознаку, до числа осіб, які мають даний ген**
- ❖ Якщо, наприклад, мутантний ген проявляється у всіх особин, говорять про **100 % пенетрантність**, в інших випадках — про **неповну пенетрантність**
- ❖ Так, успадковуваність груп крові у людини за системою АВ0 має стовідсоткову пенетрантність, спадкові хвороби: епілепсія — 67 %, цукровий діабет 65%, уроджений вивих стегна — 20 % і т. д.



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

- ❖ **Гени, що контролюють патологічні ознаки, можуть мати різну пенетрантність та експресивність**, тобто проявлятися не у всіх носіїв аномального гена, а у тих, хто хворіє, ступень хворобливого стану неоднакова.
Змінюючи умови середовища, можна впливати на прояви ознак
- ❖ ***Обтяжена спадковість не обов'язково повинна проявитися.*** Багато залежить від тих умов, у яких знаходиться людина. У ряді випадків хворобу як фенотиповий прояв спадкової інформації можна запобігти дотриманням дієти або прийомом лікарських препаратів.

Класифікація мутацій за характером змін генетичного матеріалу

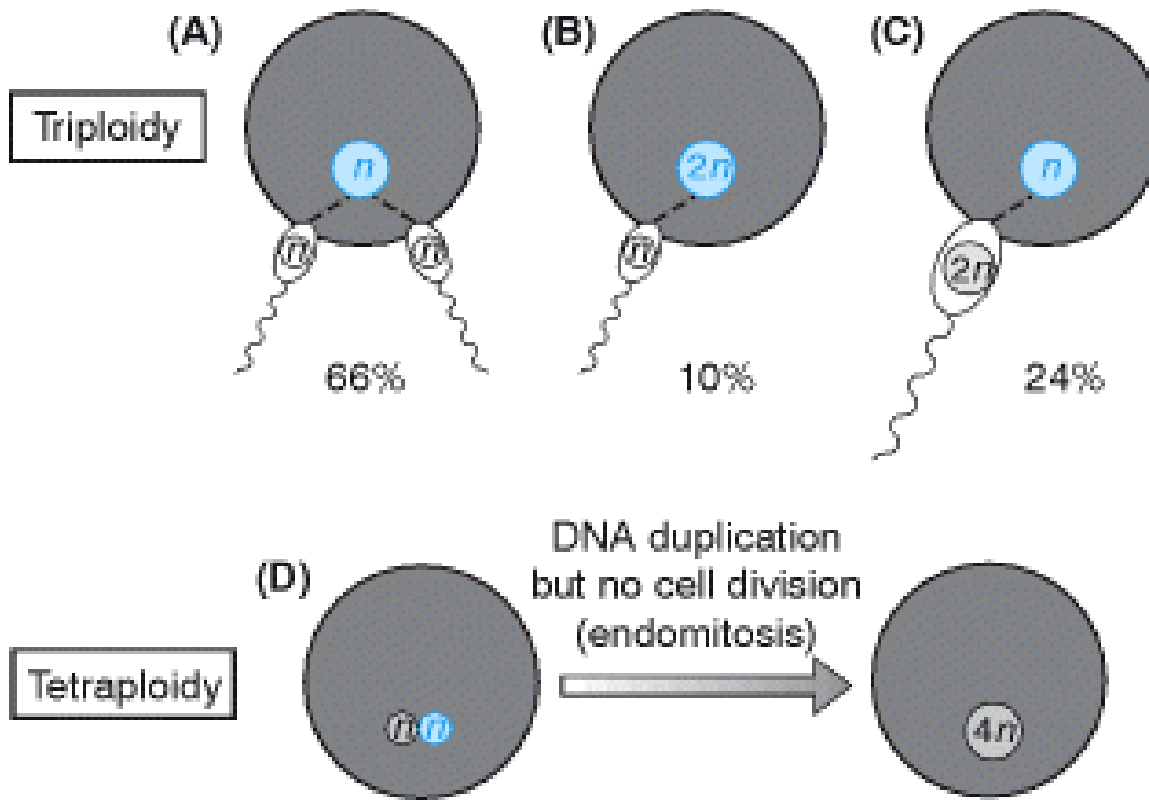
- ❖ За характером змін генетичного апарату розрізняють мутації:
 - **геномні** (зміна числа хромосом)
 - **хромосомні** (зміна структури хромосом, **хромосомні аберації**)
 - **генні або точкові** (зміна молекулярної структури гена)
- ❖ Окремо виділяють **цитоплазматичні мутації**, причиною яких є мінливість визначених органоїдів цитоплазми (мітохондрій, плазмид, пластид), що містять ДНК або РНК

Геномні мутації

- ❖ **Геномні мутації** - це зміна числа хромосом у геномі клітини
- ❖ До геномних мутацій належать:
 - поліплоїдія
 - гетероплоїдія (анеуплоїдія)

- ❖ **Поліплоїдія** — це збільшення диплоїдного числа хромосом шляхом додавання цілих гаплоїдних наборів (n) внаслідок порушення мейозу
- ❖ У поліплоїдних форм відзначається збільшення числа хромосом, кратне гаплоїдному набору:
 - $3n$ — триплоїд
 - $4n$ — тетраплоїд
 - $5n$ — пентаплоїд
 - $6n$ — гексаплоїд і т.д.
- ❖ Поліплоїдія може викликатися дією фізичних (висока і низька температура, радіоактивне випромінювання) і хімічних (колхіцин) чинників

- ❖ Для багатьох рослин відомі так звані **поліплоїдні ряди**
- ❖ **Полііплоїдні форми відомі й у тварин.** Імовірно, що еволюція деяких груп найпростіших, зокрема інфузорій і радіолярій, йшла також шляхом поліплоїдизації
- ❖ У деяких багатоклітинних тварин поліплоїдні форми вдалося створити штучно (тутовий шовкопряд)
- ❖ **У вищих тварин поліплоїдія, викликаючи зміну співвідношення статевих хромосом і аутосом, призводить до порушення кон'югації гомологічних хромосом і безпліддя**

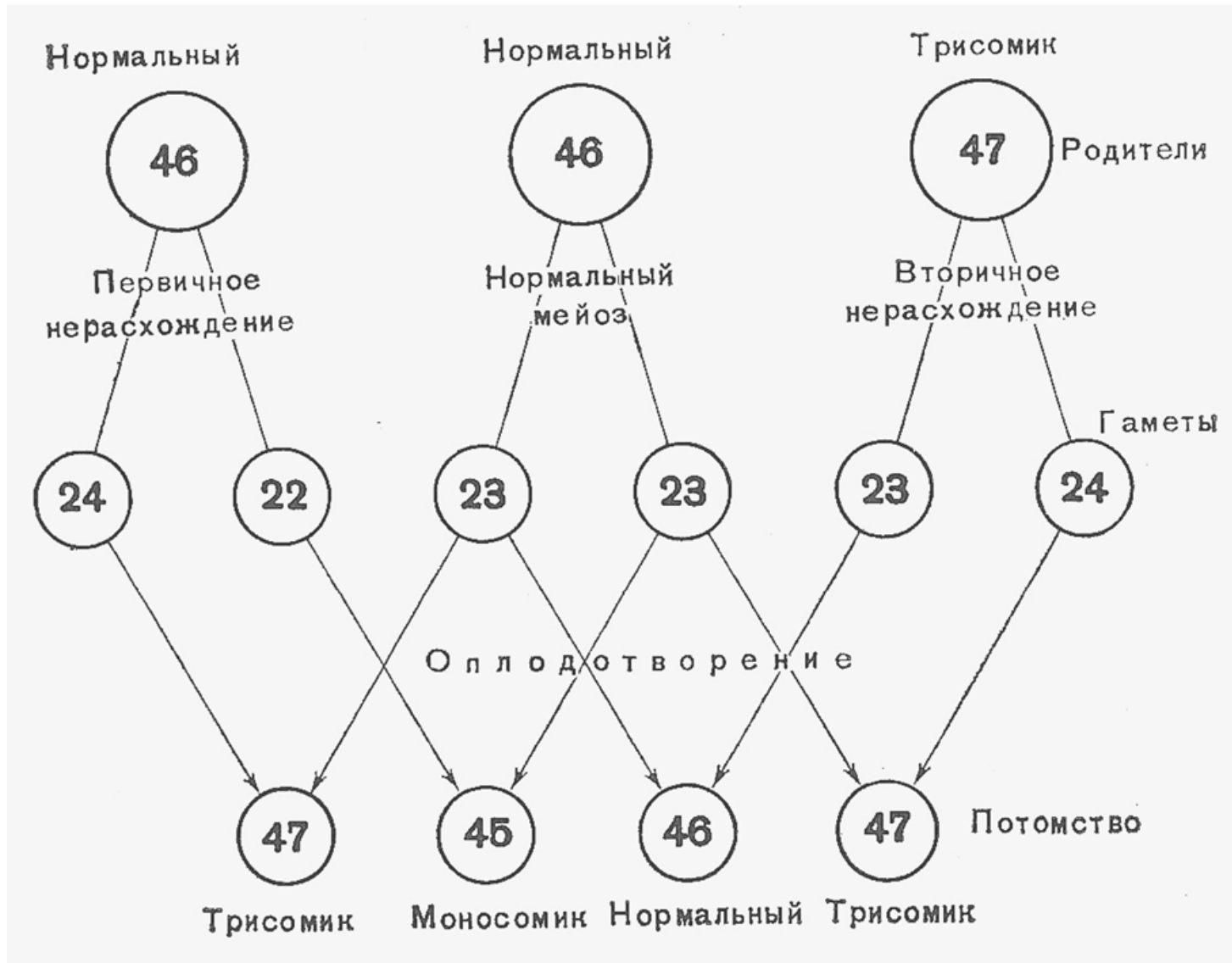


Від 1% до 3%
установлених
вагітностей
людини
є
триплоїдними

- **(A)** Біля 2/3 триплоїдів людини пов'язані із заплідненням однієї яйцеклітини 2-ма сперматозоїдами (**диспермія**)
- Іншими причинами є **диплоїдні яйцеклітини (B)** або **сперматозоїди (C)**
- Більшість триплоїдів людини спонтанно абортуються, дуже рідко виживають до пологів
- Тетраплоїди **(D)** з'являються внаслідок порушення першого мітотичного поділу після запліднення і не здатні до подальшого розвитку

- ❖ **Анеуплоїдія, або гетероплоїдія** – це некратна гаплоїдному зміна числа хромосом у результаті порушення мейозу і мітозу (+1, +2, ..., -1, -2, ...)
- ❖ Анеуплоїди виникають внаслідок нерозходження окремих гомологічних хромосом у мейозі або хроматид у мітозі

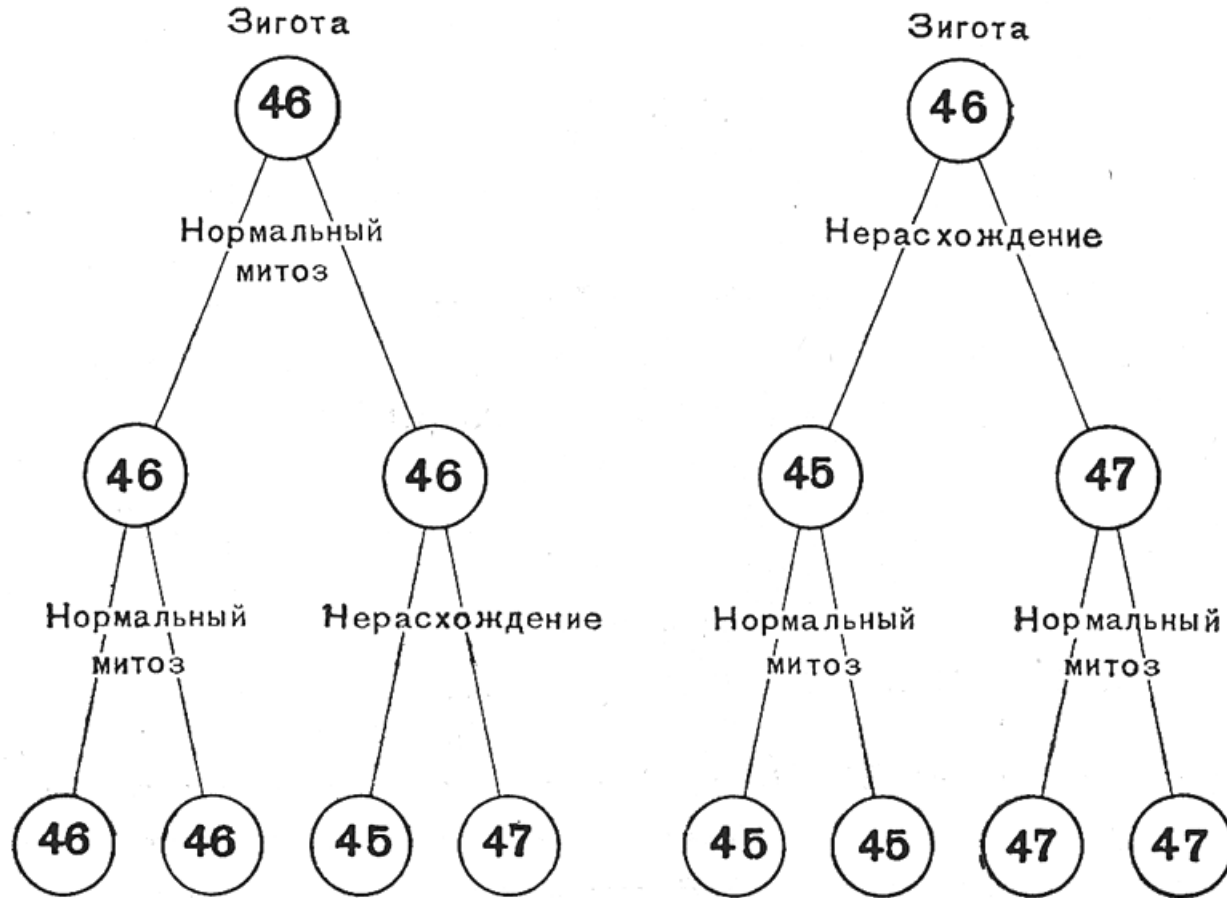
- ❖ Організми, які розвиваються із зиготи з генотипом $2n - 1$ (відсутність хромосоми) - **моносоміки за певною хромосомою**
- ❖ Організми, які розвиваються із зиготи з генотипом $2n - 2$ (відсутність пари гомологічних хромосом) - **нулісоміки**
- ❖ Організми, які розвиваються із зиготи з генотипом $2n + 1$ (зайва хромосома) - **трисоміки за певною хромосомою**



Нерозходження в мейозі: виникнення анеуплоїдії в результаті первинного або вторинного нерозходження хромосом і наступного запліднення нормальних і ненормальних гамет

- ❖ Трисомія може бути за будь-якою з хромосом і навіть за декількома
- ❖ Подвійний трисомік має набір хромосом $2n + 2$, потрійний — $2n + 3$ і т. п.
- ❖ Поява третьої хромосоми в 21-й парі викликає **хворобу Дауна**, яка супроводжується порушенням розумового розвитку, меншою тривалістю життя (як правило, не більше 30 років), зменшенням розмірів голови, пласким обличчям, косим розрізом очей та іншими ознаками





Нерозходження в мітозі: виникнення хромосомного мозаїцизму внаслідок нерозходження хроматид у поділах дробіння нормальної ЗИГОТИ

- ❖ Анеуплоїдія призводить до змін у будові і до зниження життєздатності організма
- ❖ Чим більше порушення, тим нижче життєздатність
- ❖ **У людини анеуплоїдія нерідко призводить до безпліддя і в таких випадках не успадковується**
- ❖ У дітей, що народилися від матерів старше за 38 років, імовірність анеуплоїдії підвищена (до 2,5%)

Хромосомні мутації

- ❖ *Хромосомні мутації, або хромосомні перебудови (аберації), полягають у зміні структури хромосом*
- ❖ Хромосомні аберації пов'язані з **розривами хромосом, що** виникають внаслідок ушкодження ДНК (радіацією або хімікатами) або у зв'язку з механізмами рекомбінації
- ❖ Клітини мають системи, які впізнають і за можливості усувають розриви хромосом
- ❖ Репарація може відбуватися сполучанням двох розірваних кінців або покриттям розірваного кінця теломерою

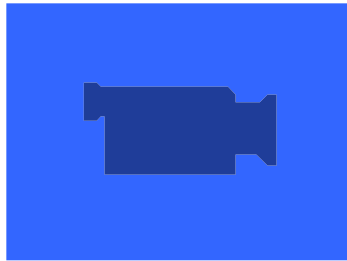
❖ Відомо хромосомні аберації різних типів:

- **нехватки** — це втрата кінцевих ділянок хромосоми;
- **делеції (*del*)** — випадіння ділянки хромосоми у середній її частині;
- **дуплікації (*dup*)** — дво- або багаторазові повтори набору генів, локалізовані у визначеній ділянці хромосоми

- ***інверсії (inv)*** — поворот ділянки хромосоми на 180° , внаслідок чого в цій ділянці гени розташовані у послідовності, зворотній порівняно зі звичайною
- ***транслокації (t)*** — перенос ділянки до іншого кінця тієї ж хромосоми або до іншої, негомологічної хромосоми



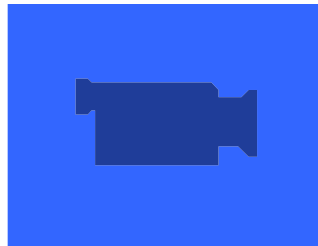
Делеція



**Реципрокна
транслокація**



**Робертсоновська
транслокація**



Кільцева хромосома

Запис хромосомних мутацій

Набір
статевих
хромосом

46, XY,

Загальне
число хромосом

Зміни
хромосом

t (9;22) (q34;q11)

Розшифровка аномалії

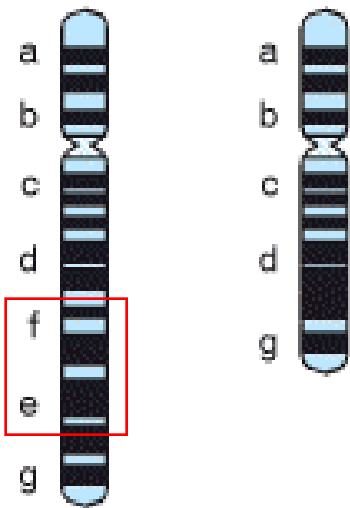
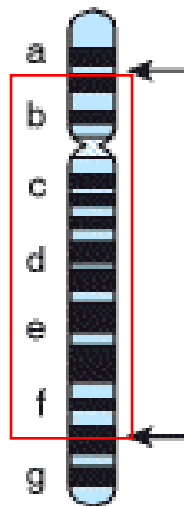
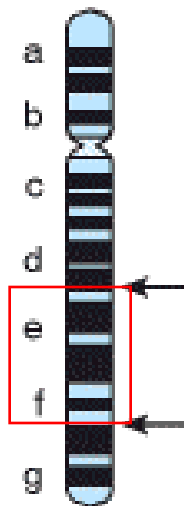
Регіони, що
здіяні

t – транслокація, q – довге плече хромосоми, p – коротке плече хромосоми

- У результаті перебудов можуть утворитися **аномальні хромосоми**
- Будь-яка хромосома, що була утворена і не має центромери (**ацентрична**) або має дві центромери (**дицентрична**), не буде успішно розділятися при мітозі і буде втрачатися
- Хромосоми **з однією центромерою** можуть стабільно розповсюджуватися в ряду послідовних мітозів, навіть якщо вони структурно аномальні

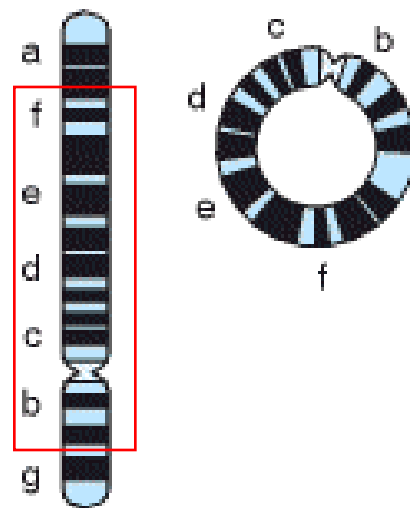
2 breaks in same arm

2 breaks in different arms



Paracentric inversion

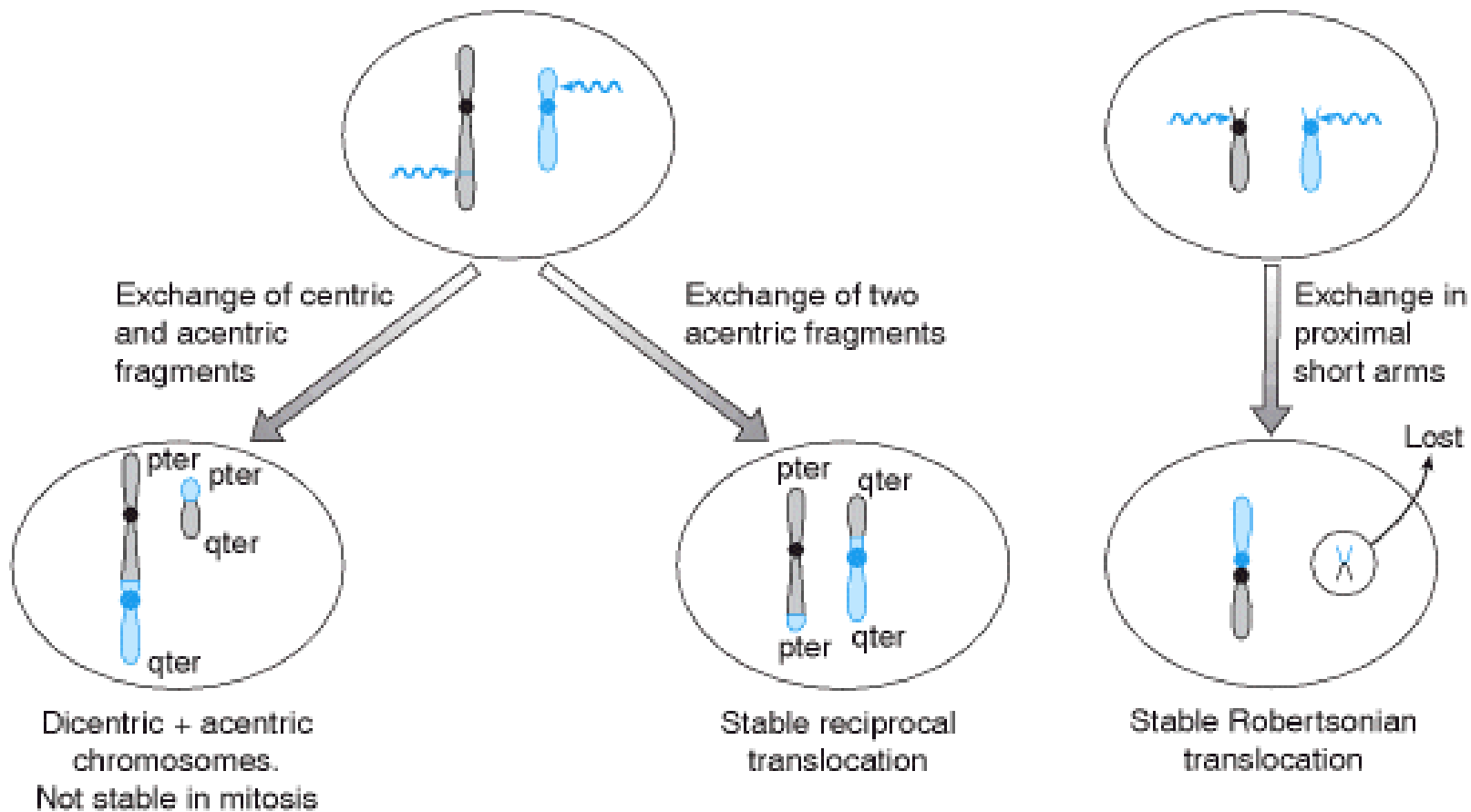
Interstitial deletion




Pericentric inversion

Ring chromosome

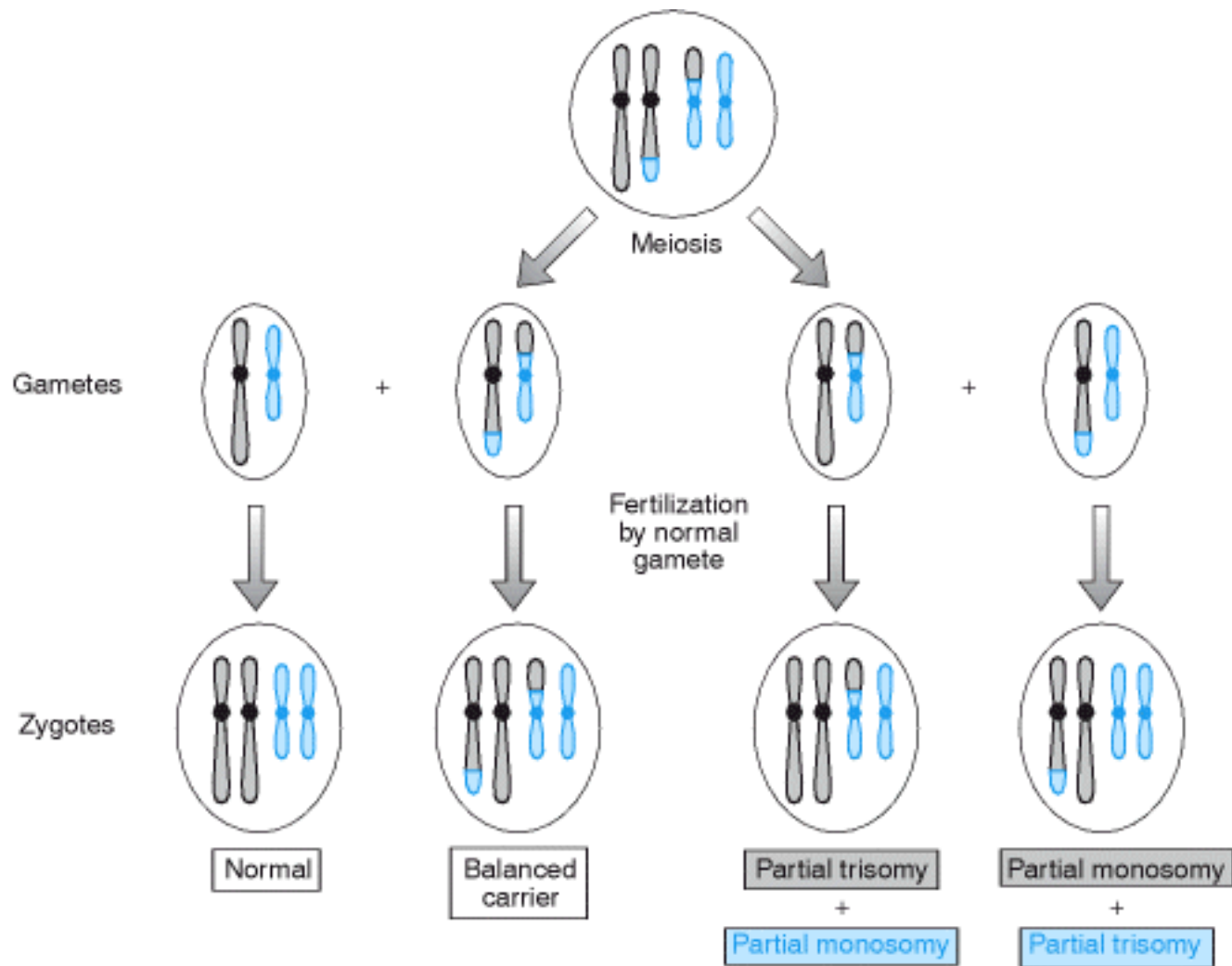
Можливі стабільні наслідки двох розривів в одній хромосомі



Транслокації. Дицентричні й ацентричні хромосоми нестабільні при мітозі. Робертсоновські транслокації утворюються обміном між проксимальними короткими плечима акроцентричних хромосом 13, 14, 15, 21 і 22. Незважаючи на наявність двох центромер, ці хромосоми функціонують як одна і вони стабільні. Малий ацентричний фрагмент втрачається, але це не має патологічних наслідків, позаяк він містить тільки послідовності ДНК, що повторюються і також представлені в інших акроцентричних хромосомах



❖ Структурні хромосомні аномалії є **збалансованими**, якщо немає додавання або втрати хромосомного матеріалу, і **незбалансованими**, якщо має місце додавання або втрата матеріалу



Наслідки мейозу у носія збалансованої реципрокної транслокації.

Можливі й інші типи розщеплення, наприклад 3:1.

Відносна частота утворення кожної з можливих гамет не є суворо визначеною. У носія ймовірність мати дитину з кожним із наведених результатів залежить від частот утворення гамет

- ❖ Більшість крупних хромосомних аберацій у зиготах людини призводить до тяжких аномалій, несумісних із життям, або до загибелі зародків ще під час внутрішньоутробного розвитку

Генні або точкові мутації (трансгенації)

- ❖ **Генні, або точкові, мутації (трансгенації)** змінюють структуру самого гена і є наслідком зміни нуклеотидної послідовності молекули ДНК у визначеній ділянці хромосоми
- ❖ Зміна послідовності азотистих основ у даному гені відтворюється при транскрипції в структурі іРНК і призводить до зміни послідовності амінокислот у поліпептидному ланцюгу

- ❖ Мутації змінюють ділянки ДНК різної довжини. Найменша ділянка, зміна якої призводить до появи мутації, названа **МУТОНОМ** (може бути 1 нуклеотид)
- ❖ Слід пам'ятати, що порушення в структурі ДНК призводять до мутацій лише тоді, **коли не здійснюється репарація**

Типи генних мутацій

- ❖ Існують різні типи генних мутацій, пов'язаних із *додаванням, випадінням* або *перестановкою нуклеотидів* у гені
- ❖ Це:
 - дуплікації,
 - вставки зайвої пари нуклеотидів,
 - делеції (випадіння пари нуклеотидів),
 - інверсії
 - заміни пар нуклеотидів

- ❖ Ефекти генних мутацій різноманітні
- ❖ Більша частина генних мутацій фенотипово не проявляється (оскільки вони рецесивні), **однак** відомо низку випадків, коли зміна лише однієї основи у визначеному гені чинить глибокий вплив на фенотип

- ❖ Один із прикладів - **серпоподібно-клітинна анемія**. Рецесивний алель, що викликає в гомозиготному стані це спадкове захворювання, виражається в заміні лише одного амінокислотного залишка в ланцюгу молекули гемоглобіна (**глутамінова кислота** → **валін**). Це призводить до того, що в крові еритроцити з таким гемоглобіном деформуються (з круглих стають серпоподібними) і швидко руйнуються. Розвивається гостра анемія і спостерігається зниження кількості кисню, що переноситься кров'ю. Анемія викликає фізичну слабкість, порушення діяльності серця і нирок і може призвести до ранньої смерті людей, гомозиготних за мутантним алелем

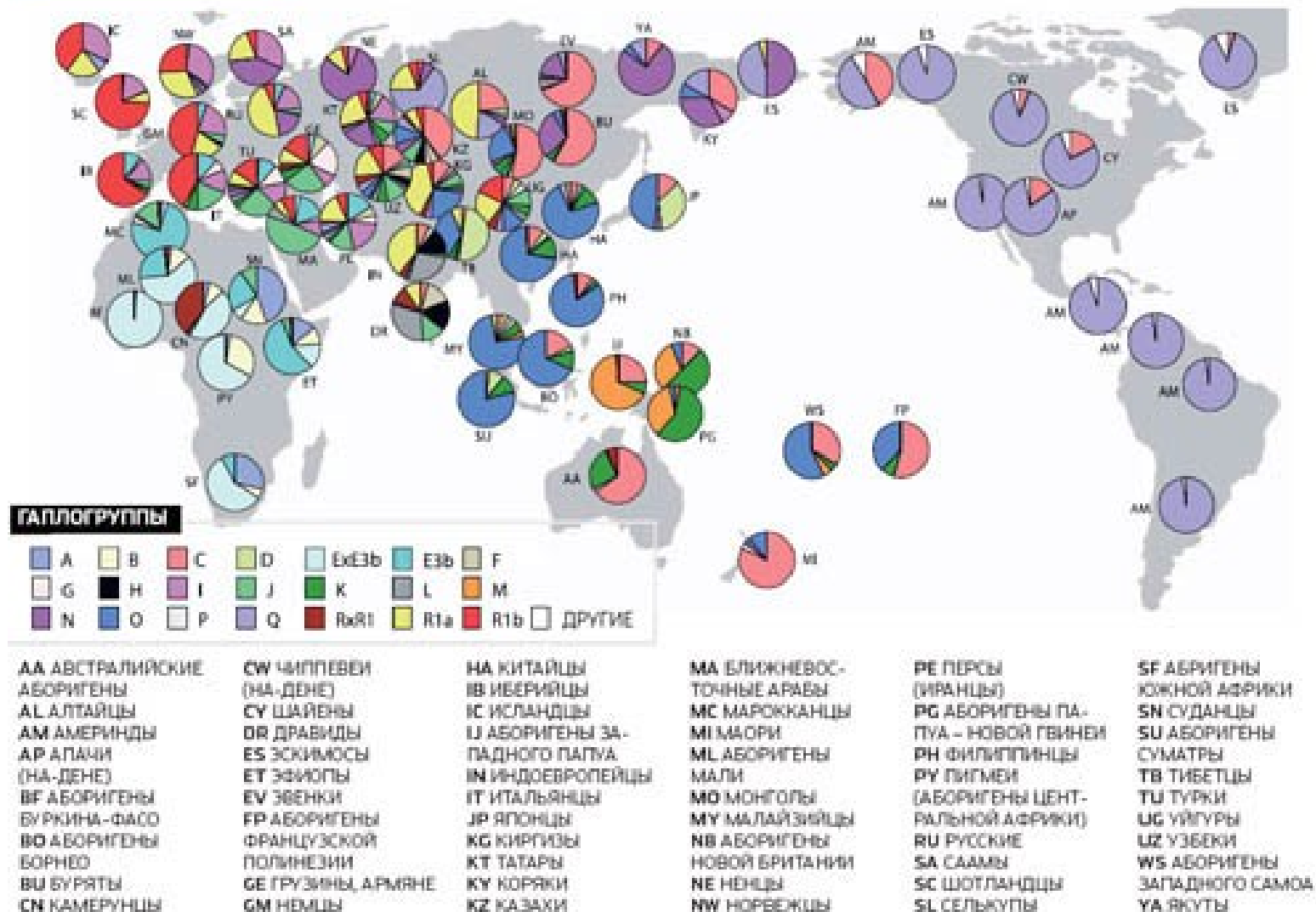


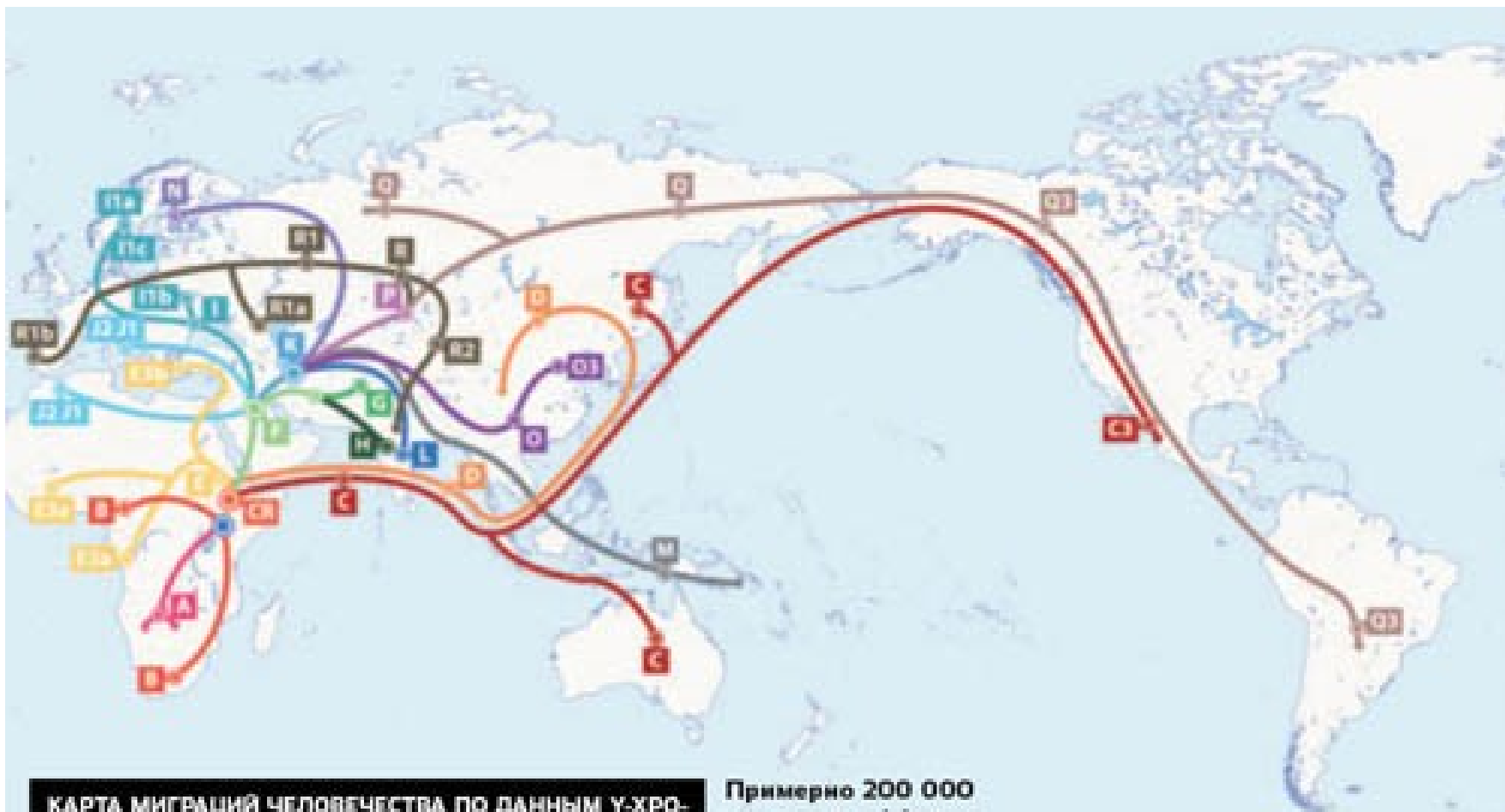
Мутації в генеалогії і в геногеографії

- ❖ **«Хромосомний Адам» жив біля 80 тис років тому назад**
- ❖ **«Мітохондріальна Єва» - біля 140 тис років тому назад**
- ❖ Аналіз тандемних коротких повторів в Y-хромосомі у чоловіків (які і скільки) і мутацій мітохондріальної ДНК у жінок дають можливість:
 - **визначити генеалогію окремої людини та групи людей на сотні й тисячі років у глибину часу**
 - **визначити характер розселення людства по планеті**

ЗЕМЛЯ, ГОД 1500...

Ученые восстановили приблизительную картину расселения народностей по миру до европейской экспансии, начавшейся после 1500 года н.э. Иногда возможно установить районы расселения с достаточно большой точностью (были проанализированы наборы STR) – это относится к ряду племен американских индейцев и маори. В других случаях возможны лишь общие предположения относительно принадлежности племен (америнды, семья на-дене или эскимосы)





КАРТА МИГРАЦИЙ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА ПО ДАННЫМ Y-ХРОМОСОМ (гаплогруппы и время их появления, тыс. лет назад)

A	60	I	25	O	35
B	50	J1	25	O3	10
CR	50	J2	20	P	35
D	50	G	20	Q	20
C	50	H	30	Q3	10
E	50	K	40	R1	30
E3a	20	L	30	R1a	10
E3b	30	M	10	R1b	25
F	45	N	10		

Примерно 200 000 лет назад в Африке сформировался современный подвид вида "человек разумный", а около 50 000 лет назад племена наших предков начали расселяться за пределы Африки

Мутагенні фактори

- ❖ **Мутагени (мутагенні фактори)** – це фактори, здатні викликати мутації
- ❖ Розрізняють:
 - **екзомутагени** (хімічні, біологічні, фізичні)
 - **ендомутагени** – порушення реплікації, транскрипції, трансляції, репарації, гени-мутатори

- ❖ За причинами мутації поділяються на
 - *спонтанні*
 - *індуковані*

- ❖ **Спонтанні мутації** виникають під впливом невідомих природніх факторів, частіше за усе як результат помилок при відтворенні генетичного матеріалу (ДНК або РНК)
- ❖ Причинами спонтанних мутацій можуть бути природній радіаційний фон, космічні промені, що сягають поверхні Землі, та інші причини
- ❖ Частота спонтанного мутування у кожного вида генетично зумовлена і підтримується на певному рівні. Спонтанні мутації відбуваються відносно рідко

- ❖ **Індуковані мутації** виникають при спрямованому впливі на організм мутагенних факторів
- ❖ Уперше індуковані мутації були отримані **Г. А. Надсоном і Г. С. Філіпповим (1925)** при опроміненні грибів радієм і **Г. Меллером (1927)** при опроміненні мух дрозофіл рентгенівськими променями
- ❖ Спонтанні мутації слугують первинним матеріалом для природнього добору, а індуковані — для штучного добору



❖ ***Мутагенні фактори***
за походженням бувають

- ***фізичними***
- ***хімічними***
- ***біологічними***

Фізичні мутагени

- ❖ **До фізичних мутагенів** належать різні види випромінень, температура, вологість та ін.
- ❖ **Основні механізми дії:**
 - порушення структури генів і хромосом
 - утворення вільних радикалів, що вступають у хімічну взаємодію з ДНК
 - розриви ниток ахроматинового веретена поділу
 - утворення димерів нуклеотидів

- ❖ Найбільше значення мають іонізуючі випромінювання, зокрема рентгенівське – ***радіаційний мутагенез***
- ❖ На даний час виявлено, що спадкові зміни зумовлюються усіма видами проникної радіації

- ❖ Проходячи через живу речовину, рентгенівські промені (або гама-промені) **вибивають електрони** із зовнішньої оболонки атомів або молекул, внаслідок чого ті становляться зарядженими позитивно, а вибиті електрони продовжують цей процес, викликаючи хімічні перетворення різних сполук живих організмів

- ❖ Одним із найнебезпечніших наслідків опромінення є **утворення вільних радикалів із води тканин**
- ❖ Ці радикали мають високу реакційну здатність і можуть розщеплювати багато органічних речовин, у тому числі нуклеїнові кислоти

- ❖ До фізичних мутагенів належать також **ультрафіолетові промені, підвищена температура** та інші фактори
- ❖ Рентгенівські, ультрафіолетові промені можуть призводити до мутацій, як правило, **генних і рідше – хромосомних**
- ❖ Висока температура може збільшувати кількість генних мутацій, а підвищення її до верхньої межі витривалості організмів - і хромосомних мутацій

Хімічні мутагени

- ❖ **Хімічні мутагени** були відкриті пізніше за фізичні
- ❖ Пріоритет відкриття хімічних мутагенів належить радянським дослідникам
- ❖ У **1933 р. В.В. Сахаров** отримав мутації шляхом дії **йоду**, в **1934 р. М. Е. Лобашев** — використав **амоній**
- ❖ У **1946 р.** радянський генетик **І.А. Рапопорт** виявив сильну мутагенну дію **формаліну** і **етиленіміну**, а англійська дослідниця **Ш. Ауербах** — **іприту**

- ❖ Хімічні мутагени здатні викликати мутації усіх типів (переважно генні)
- ❖ Наприклад, алкалоїд колхіцин руйнує веретено поділу, що призводить до подвоєння кількості хромосом у клітині
- ❖ Газ іприт, який застосовується як хімічна зброя, підвищує частоту мутацій у експериментальних мишей до 90 разів


- ❖ Великий внесок у вивчення мутагенів внесла українська школа генетиків на чолі з академіком **С.М. Гершензоном** (1906-1998)
- ❖ Відомо багато хімічних мутагенів:
 - **природні органічні і неорганічні речовини** (нітрити, нітрати, алкалоїди, гормони, ферменти та ін.)
 - **продукти промислової переробки природніх сполук** – вугля, нафти;
 - **синтетичні речовини** – інсектициди, пестициди, харчові консерванти, лікарські речовини;
 - **деякі метаболіти організма людини** – кортикостероїдні, статеві гормони

Біологічні мутагени

- ❖ До **біологічних мутагенів** відносять віруси, невірусні паразитарні агенти (мікоплазми, бактерії, рикетсії, найпростіші, гельмінти)
- ❖ У **1958 р.** радянський генетик **С.І. Аліханян** показав, що віруси викликають **мутації у актиноміцетів**
- ❖ Установлено, що в клітинах, уражених вірусами, мутації спостерігаються значно частіше, ніж у здорових клітинах
- ❖ **Віруси викликають як генні, так і хромосомні мутації**, вводячи певну кількість власної генетичної інформації в генотип клітини-хазяїна
- ❖ Вважають, що ці процеси грали важливу роль у еволюції прокаріот, оскільки віруси можуть переносити генетичну інформацію між клітинами різних видів (так званий **горизонтальний перенос генів**)
- ❖ Продукти життєдіяльності паразитів діють як хімічні мутагени

- ❖ Будь-яке забруднення середовища мутагенними факторами є шкідливим
- ❖ Внаслідок впливу мутагенів на організм у людини з'являються домінантні, рецесивні аутосомні і зчеплені зі статтю мутації
- ❖ Генетична інформація людини, закодована в ДНК має три рівня організації:
 - молекулярний (ДНК)
 - хромосомний (хроматин)
 - популяційний (генофонд популяцій).
- ❖ Саме на популяційному рівні у людей накопичується **генетичний тягар**

- ❖ **Генетичний тягар** – це частина спадкової мінливості популяції, що визначає появу організмів зі зниженими пристосувальними ознаками
- ❖ З перебігом часу в популяції **накопичуються шкідливі рецесивні мутації**, носіями яких є **гетерозиготи**
- ❖ Зараз генетичний тягар людини **небезпечно високий**. Так, людство має 200 млн гетерозиготних носіїв гемоглобінопатій, 5% - гена муковісцидозу, 3% - гена уродженого гіпотиреозу, 3% - хвороб хромосомної нестабільності, 2% - фенілкетонурії

- 
- ❖ У цілому **ефекти генетичного тягара** у людини **виражені** в еволюційно-генетичних явищах
 - балансованого поліморфізму
 - летальності
 - зниженої фертильності

- ❖ На основі мутацій, що постійно з'являються, і добору генотипів при тривалій еволюції людини в популяціях сформувався **балансований поліморфізм - явище, коли в популяції представлено дві або більше форми алелів одного гена, причому частота рідкого алеля складає не менше 1%**
- ❖ Оскільки виникнення мутацій — рідке явище (1×10^{-7}), то частоту мутантного алеля в популяції більше 1% можна пояснити лише **якоюсь селективною перевагою цього алеля** для організму і поступовим накопиченням в ряду поколінь після його появи
- ❖ **Прикладами балансованого поліморфізму** є групи крові АВ0, резус, гени муковісцидозу, фенілкетонурії, первинного гемохроматозу

- ❖ До ефектів мутаційного тягара належить **летальність, яка проявляється загибеллю гамет, зигот, ембріонів, плодів, смертю дітей**
- ❖ Найінтенсивніше летальні ефекти виражені у людських популяціях **на рівні зигот**. Приблизно 60% зигот гине до імплантації, тобто до клінічно реєстрованої вагітності
- ❖ Результати усіх клінічно зареєстрованих вагітностей розподіляються наступним чином: спонтанні аборти — 15%, мертвонародження — 1%, живорождіння — 84%
- ❖ Із 1000 живонароджених дітей не менше 5 вмирають у віці до року внаслідок спадкової патології, несумісної з життям. Таким є об'єм **летального вантажа** мутаційної мінливості в популяціях людини з медичної точки зору.

Комутагени

- ❖ **Комутагени** – токсичні речовини, які самі не викликають мутації, але суттєво змінюють вплив мутагенних факторів фізичної, хімічної і біологічної природи
- ❖ Комутагени – сінергисти мутагенних факторів
- ❖ Комутагенами є речовини, що використовуються у харчових домішках, косметиці, СМЗ, лікарських препаратах
- ❖ Токсичні речовини призводять до модифікаційної мінливості і змінюють норму реакції. Разом із мутагенами вони сприяють збільшенню генетичного тягара людини

Антимутаційні бар'єри клітини

- ❖ **Антимутаційні бар'єри клітини** – механізми, які знижують несприятливий ефект генних мутацій
- ❖ Важлива роль у обмеженні несприятливих наслідків мутацій належить **антимутаційним механізмам**, що виникли в еволюції

❖ До антимутаційних механізмів належать:

- особливості функціонування **ДНК-полімерази**, яка відбирає необхідні нуклеотиди в процесі реплікації ДНК, а також здійснює **самокорекцію** при утворенні нового ланцюга ДНК разом із редактуючою ендонуклеазою
- різні механізми **репарації структури ДНК**
- **виродженість** генетичного кода
- **триплетність** генетичного кода, яка припускає мінімальне число замін усередині триплету, що веде до спотворення інформації. Так, 64% замін третього нуклеотида в триплеті не дає змін їхнього смислового значення. Правда, заміни другого нуклеотида в 100% призводять до спотворення сенсу триплету.

- фактор захисту проти несприятливих наслідків генних мутацій - ***парність хромосом у диплоїдному каріотипі*** соматичних клітин еукаріот. Парність алелів генів запобігає фенотиповому прояву мутацій, якщо вони мають рецесивний характер

- внесок у зниження шкідливих наслідків генних мутацій робить явище **екстракопіювання генів**, що кодують життєво важливі макромолекули. У генотипі є десятки, а іноді й сотні ідентичних копій генів рРНК, тРНК, гістонових білків, без яких життєдіяльність будь-якої клітини неможлива.

- Суттєве значення має **функціональна нерівнозначність замін амінокислот** у поліпептиді. Якщо нова й похідна амінокислоти подібні за фізико-хімічними властивостями, зміни третинної структури і біологічних властивостей білка незначні
- **Дублювання клітинних структур**
- **Механізми антиоксидантного захисту (ферментативні і неферментативні), гідрофільні і гідрофобні** – запобігають утворенню і ліквідують вільні радикали в клітинах

- ❖ Таким чином, перелічені механізми сприяють **збереженню** відібраних у ході еволюції **генів** і одночасно накопиченню в генофонді популяції **різних їх алелів**, формуючи **резерв спадкової мінливості**
- ❖ Останній визначає **високу еволюційну пластичність популяції**, тобто здатність виживати в різних умовах

Антимутагени

- ❖ **Антимутагени** – біологічно активні речовини, введення яких у клітину запобігає дії мутагенів
- ❖ До речовин, що захищають клітину від іонізуючого випромінення, належать:
 - сполуки тіолового ряду: цистеїн, цистин, цистамін
 - різні сірковмісні речовини: амонія дітіокарбамат, тіосечовина
 - фосфорильовані тіоли
 - біоактивні речовини: гістамін, серотонін
 - та інші (гліцерол, пропіленгліколь)

❖ **Універсальними** називають антимуутагени, які однаково ефективно протидіють радіації і хімічним мутагенам (цистеїн, цистамін, глутатіон, серотонін, спермін та інші поліаміни, деякі вітаміни). Вітаміни – антиоксиданти – Е, А, каротин, аскорбінова кислота.

- ❖ **Інтерферон** – білок, що має радіозахисну і протекторну дію щодо фізичних і хімічних мутагенів. Вважають, що інтерферон діє через систему репарації ДНК, підсилюючи репарацію усіх типів первинних ушкоджень. Вважають, що саме інтерферон запускає різні механізми захисту (імунологічний, противірусний, антионкогенний).

Основні властивості мутаційної мінливості

- ❖ Можливість успадкування нових комбінацій ознак
- ❖ Невизначеність і неспрямованість
- ❖ Дискретність та індивідуалізм
- ❖ Імовірнісність і непередбачуваність



Дякую за увагу!