

ЛЕКЦИЯ №5.

Виды изменчивости и виды мутаций у человека. Факторы мутагенеза

Бесконечно разнообразие живых организмов на Земле, каждый из которых уникален. Только в редких случаях в природе встречаются одинаковые организмы, для всего живого характерна изменчивость. Наибольшее значение для эволюции имеет наследственная изменчивость.

1. Виды изменчивости

Ненаследуемая изменчивость

Изменчивость – совокупность различий между особями одного вида, т.е. свойство организма менять свои признаки в процессе онтогенеза.

Благодаря изменчивости организмы приспосабливаются к жизни в различных условиях.



Фенокопия: состояние организма сходное по проявлению с генетически обусловленным, но возникающим под влиянием факторов внешней среды.

Генокопия: состояние организма сходное по своему фенотипическому проявлению, с генетически обусловленным, но возникающим мутацией в разных генах.

Не связана с изменением в генотипе, не закрепляется в потомстве.

Изменяется генотип;
закрепляется в потомстве.

Фенотипическая изменчивость колеблется в чётких границах, которые определяются генотипом.

Пределы данной изменчивости называют нормой реакции.

Широкая норма реакции – признак под влиянием внешней среды изменяется в широких пределах (например: масса тела).

Узкая норма реакции – признак изменяется в узких пределах (например: цвет волос).

Для оценки фенотипической изменчивости рекомендуется два параметра:

Пенетрантность - % особей, носителей данного признака.

Экспрессивность – степень выраженности этого признака.

Изменение признака можно изобразить графически.

Графическое выражение изменчивости признака, отражающее как размах вариаций, так и частоту встречаемости отдельных вариантов, называют вариационной кривой.

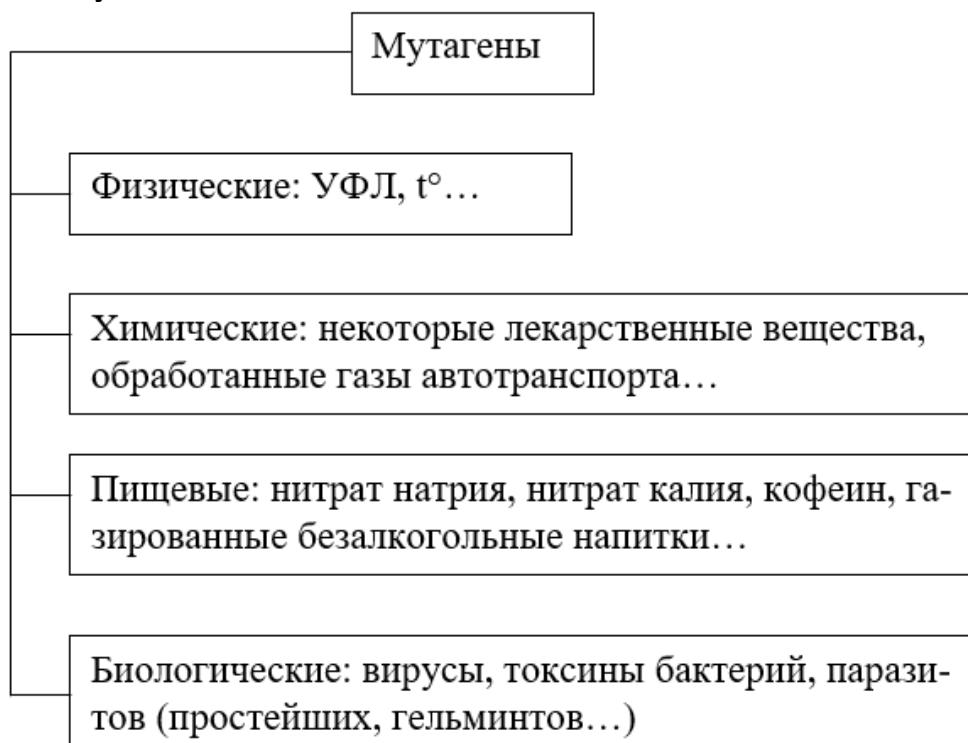
2. Наследуемая изменчивость (генотипическая)

генотипическая
Мультифакториальные – (болезни с наследственной предрасположенностью) в основе которых лежит взаимодействие генетических факторов и факторов среды (например: аллергия, сахарный диабет)

Мутационная

Комбинативная

Процесс образования мутаций называется мутагенезом, а факторы, их вызывающие – мутагенами.



Мутации – это изменение строения, количества генов или хромосом.

Характеристика мутаций:

1. Появляются внезапно и передаются по наследству.
2. Носят ненаправленный характер.
3. Случайны и непредсказуемы.
4. Не имеют приспособительного характера.
5. Приводят к образованию новых аллелей.
6. Явление всеобщее для всех видов различных живых существ.

Н.И. Вавилов доказал, что у организмов родственных видов и классов возникают похожие мутации. Он назвал это явление законов гомологических рядов. Например, альбинизм у позвоночных.

Большое значение мутации имеют в половых клетках – генеративные мутации и меньшее – в соматических клетках (они передают по наследству при вегетативном размножении).

2.1. Классификация мутаций

I. По причинам:

Спонтанные – происходят в природе без видимых причин.

Индукрованные – происходят при направленном воздействии мутагенных факторов.

II. По мутировавшим клеткам:

Генеративные – возникающие в половых клетках и передающиеся при половом размножении.

Соматические – происходящие в соматических клетках и проявляющиеся только у самой особи.

III. По изменению фенотипа:

Аморфные – при мутагенезе признак исчез. (безволосость, альбинизм).

Гипоморфные – уменьшение выраженности признака (карликовость, микроцефалия...)

Гиперморфные – усиление выраженности признака (гигантизм, полидактилия, гипертрихоз)

Неоморфные – в процессе эволюции появляется новый признак, раньше не было (гемоглобин, позвоночник, головной мозг...)

Антиморфные – вместо одного признака появляется другой (в процессе эволюции потовые железы → молочные железы)

IV. По исходу для организма:

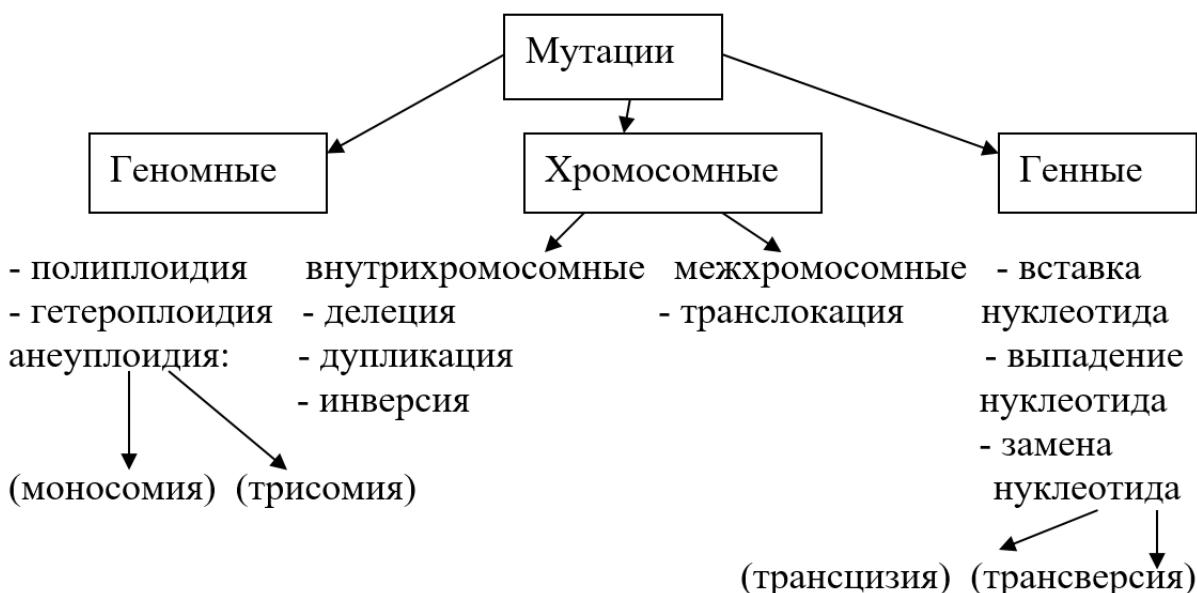
Летальные – смертельные (гетероплоидия по крупным хромосомам 1, 2, 3 групп).

Полулетальные – снижение жизнеспособности организма (синдром Дауна, гемофилия у девочек).

Нейтральные – не влияют на процессы жизнедеятельности организма (изменение цвета радужной оболочки).

Положительные – повышающие жизнеспособность, имеют большое значение в эволюции.

V. По изменению генетического материала:



Геномные мутации

Обусловлены изменением числа хромосом.

Полиплоидия – кратное гаплоидному увеличение числа хромосом: 3п – триплоид, 4п – тетраплоид. У человека данная мутация летальна.

Гетероплоидия – не кратное гаплоидному увеличение или уменьшение числа хромосом.

Трисомия – одна хромосома в паре лишняя.

Моносомия – одной хромосомы в паре не хватает.

У человека хорошо изучено несколько заболеваний, причиной которых является изменение числа хромосом.

Трисомия по аутосомам:

По 21-й хромосоме – синдром Дауна(47; xx; 21+)

По 18-й хромосоме – синдром Эдвардса(47; xx; 18+)

По 13-й хромосоме – синдром Патау.(47; xx; 13+)

Трисомия по половым хромосомам:

ХХY – синдром Клайнфельтера(47; xxy;)

Моносомия по половым хромосомам:

X0 – синдром Шерешевского – Тернера.(45; x0)

Обнаруживаются геномные мутации цитогенетическим методом.

Хромосомные мутации

Обусловлены изменением структуры хромосом (см. рис. 12).

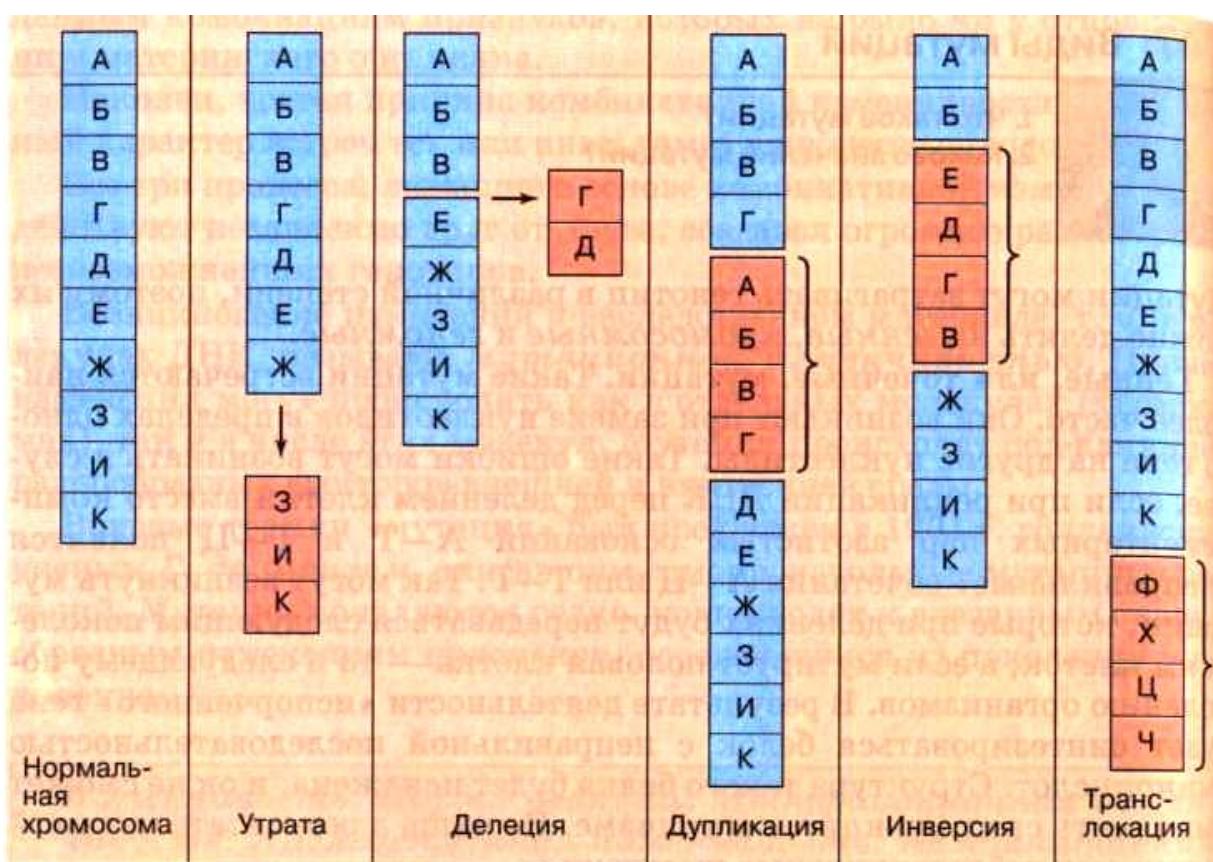
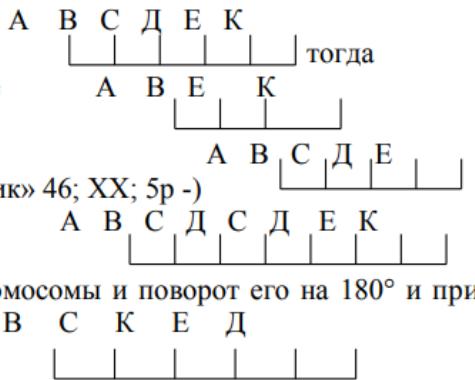


Рис.12. Виды хромосомных мутаций

1. Внутрихромосомные:

Если расположение генов в исходной хромосоме представить
а) делеция (недостаток) – выпадение кусочка хромосомы в средней или концевой части хромосомы
(например: синдром «кошачий крик» 46; XX; 5р -)



б) дупликация (удвоение)

в) инверсия – разрыв участка хромосомы и поворот его на 180° и присоединение к месту отрыва

A B C K E D

2. Межхромосомные перестройки между негомологичными хромосомами.

A B C D F K L M

а) Транслокация – отрыв участка одной хромосомы и присоединение его к другой негомологичной

(например: синдром Дауна: когда 21я хромосома присоединяется к 15-й)

Обнаружаются хромосомные мутации цитогенетическим методом.

Генные мутации

Обусловлены изменением в пределах одного гена.

а) вставка нуклеотида

б) выпадение нуклеотида

в) замена нуклеотида:

Трансверсия – происходит замена пуримидинового азотистого основания (ЦТУ) на пуриновое (АГ)

Трансцизия – замена пуринового основания на пуриновое или пуримидиновое на пуримидиновое.

В результате генных мутаций возникает большинство болезней обмена веществ (энзимопатии: фенилкетонурия, галактоземия...)

Выявляются данные мутации биохимическими методами.

1.2. Комбинативная изменчивость

Это колебание родительских генов, которые приводят к появлению новых признаков у детей. Она обеспечивается кроссинговером в профазе I мейоза, свободным комбинированием генов и хромосом в метафазе митоза, случайной встречей гамет с разным набором генов при интенсивной миграции людей.

Например, наследование групп крови по системе АВО: если родители гетерозиготы II и III группы, то дети у них могут быть I, IV групп, которых нет у родителей.

2. Механизмы, обеспечивающие постоянство генетического материала

Мутации в естественных условиях возникают с частотой 10^{-5} – 10^{-7} , но при воздействии мутагенных факторов частота их может возрастать. Несмотря на то, что в природе постоянно идет мутационный процесс, существуют механизмы, обеспечивающие устойчивость генетического материала:

- а) диплоидный набор хромосом;
- б) двойная спираль ДНК;
- в) вырожденный генетический код;
- г) повторы некоторых генов;

д) репарация (восстановление повреждённой структуры молекулы ДНК), осуществляемая специфическими ферментами клетки.

4. Сущность близнецового метода в изменчивости и область применения

Близнецовый метод – позволяет оценить влияние внешних и внутренних факторов среды на генотип, фенотип (введён в медицинскую практику в 1876г Ф. Гальтоном)

- Монозиготные близнецы – развиваются из одной оплодотворённой яйцеклетки.
- Дизиготные близнецы – развиваются из нескольких оплодотворённых яйцеклеток.

Монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, различие зависит от факторов внешней среды.

Близнецы могут быть:

- Конкордантными – одинаковые по конкретному признаку.
- Дискордантными – разные по конкретному признаку. конкордантность их выше, чем у дизиготных.

Т.к. монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, то

Влияние наследственности на заболевания определяют по формуле Хольцингера: $H+E=1$, где H -коэффициент наследуемости; E -коэффициент влияния среды.

H определяют по формуле: $H = \frac{Kmb - Kdb}{100\% - Kdb}$, где K -конкордантность близнецов; mb – монозиготные близнецы, db - дизиготные близнецы.

5. Популяционно-статистический анализ

Популяционно-статистический метод – даёт возможность рассчитать в популяции частоту нормальных и патологических генов и генотипов по формуле Харди-Вайнберга.

$p^2 + 2pq + q^2 = 1$, где:

p^2 – частота доминантных гомозигот;

$2pq$ – частота гетерозигот;

q^2 – частота рецессивных гомозигот..

Например: частота ФКУ в популяции 1:10000, значит

$g^2 = 0,0001$, $g = 0,01$, $p + g = 1$, тогда $p = 1 - g = 1 - 0,01 = 0,99$,

а $2pg = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198 = 0,02$ или 2 %. Значит, частота гетерозигот по гену ФКУ в изучаемой популяции 2 %.

Например: ФКУ в республике Беларусь – 1:6500, Австрии - 1:12000.

Это помогает правильной организации профилактических мероприятий.

Примеры решения типовых задач

Задача 1

В южноамериканских джунглях живет популяция аборигенов численностью 127 человек (включая детей). Частота группы крови M составляет здесь 64%. Можно ли вычислить частоты группы крови N и MN в этой популяции?

Решение

Для малочисленной популяции нельзя применить математическое выражение закона Харди-Вайнберга, поэтому рассчитать частоты встречаемости генов невозможно.

Задача 2

Болезнь Тей-Сакса, обусловленная аутосомным рецессивным геном, неизлечима; люди, страдающие этим заболеванием, умирают в детстве. В одной из больших популяций частота рождения больных детей составляет 1 : 5000. Изменится ли концентрация патологического гена и частота этого заболевания в следующем поколении данной популяции?

Решение

Оформляем условие задачи в виде таблицы:

Признак	Ген	Генотип
Болезнь Тей-Секса	a	aa
Норма	A	A-

Производим математическую запись закона Харди-Вайнберга

$$p + q = 1, p^2 + 2pq + q^2 = 1.$$

p — частота встречаемости гена A;

q — частота встречаемости гена a;

p^2 — частота встречаемости доминантных ГОМОЗИГОТ (AA);

$2pq$ — частота встречаемости гетерозигот (Aa);

q^2 — частота встречаемости рецессивных гомозигот (aa).

Из условия задачи, согласно формуле Харди-Вайнберга, нам известна частота встречаемости больных детей (aa), т. е. $q^2 = 1/5000$.

Ген, вызывающий данное заболевание, передаст к следующему поколению только от гетерозиготных родителей, поэтому необходимо найти частоту встречаемости гетерозигот (Aa), т. е. $2pq$.

$$q = 1/71, p = 1-q = 70/71, 2pq = 0,028.$$

Определяем концентрацию гена в следующем поколении. Он будет в 50% гамет у гетерозигот, его концентрация в генофонде составляет около 0,014. Вероятность рождения больных детей $q^2 = 0,000196$, или 0,98 на 5000 населения. Таким образом, концентрация патологического гена и частота этого заболевания в следующем поколении данной популяции практически не изменится (уменьшение незначительное)

Задача 3

Врожденный вывих бедра наследуется доминанто, средняя пенетрантность гена 25%. Заболевание встречается с частотой 6 : 10 000 (В. П. Эфроимсон, 1968). Определите число гомозиготных особей по рецессивному гену.

Решение

Оформляем условие задачи в виде таблицы:

Признак	Ген	Генотип
Норма	a	aa
Вывих бедра	A	A-

Таким образом, из условия задачи, согласно формуле Харди-Вайнберга, нам известна частота встречаемости генотипов AA и Aa, т. е. $p^2 + 2pq$. Необходимо найти частоту встречаемости генотипа aa, т. е. q^2 .

Из формулы $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ясно, что число гомозиготных по рецессивному гену особей (aa) $q^2 = 1 - (p^2 + 2pq)$. Однако приведенное в задаче число больных (6 : 10 000) представляет собой не $p^2 + 2pq$, а лишь 25% носителей гена A, истинное же число людей, имеющих данный ген, в четыре раза больше, т. е. 24 : 10 000. Следовательно, $p^2 + 2pq = 24 : 10 000$. Тогда q^2 (число гомозиготных по рецессивному гену особей) равно 9976 : 10000.

Задача 4

Система групп крови Кидд определяется аллельными генами $I\kappa^a$ и $I\kappa^B$. Ген $I\kappa^a$ является доминантным по отношению к гену $I\kappa^B$ и лица, имеющие его, являются кидд-положительными. Частота гена $I\kappa^a$ среди населения г. Krakova составляет 0,458 (B. Soxa, 1970).

Частота кидд-положительных людей среди негров составляет 80% (K. Штерн, 1965). Определите генетическую структуру популяции г. Krakova и негров по системе Кидд

Решение

Оформляем условие задачи в виде таблицы:

Признак	Ген	Генотип
Кидд-положительная кровь	$I\kappa^a$	
Кидд-отрицательная кровь	$I\kappa^B$	$I\kappa^B I\kappa^B$

Производим математическую запись закона Харди-Вайнберга

$$P + g = 1, p^2 + 2pg + g^2 = 1$$

P — частота встречаемости гена $I\kappa^a$; g — частота встречаемости гена $I\kappa^B$; p^2 — частота встречаемости доминантных гомозигот

$(I\kappa^a I\kappa^a)$;

$2pq$ — частота встречаемости гетерозигот ($I\kappa^a I\kappa^B$);

q^2 — частота встречаемости рецессивных гомозигот ($I\kappa^B I\kappa^B$).

Таким образом, из условия задачи, согласно формуле Харди-Вайнберга, нам известна частота встречаемости доминантного гена в популяции Krakova — $P = 0,458$ (45,8%). Находим частоту встречаемости рецессивного гена: $g = 1 - 0,458 = 0,542$ (54,2%). Рассчитываем генетическую структуру популяции г. Krakova: частота встречаемости доминантных гомозигот — $p^2 = 0,2098$

(20,98%); частота встречаемости гетерозигот — $2pq = 0,4965$ (49,65%); частота встречаемости рецессивных гомозигот — $q^2 = 0,2937$ (29,37%).

Для негров, из условия задачи, нам известна частота встречаемости доминантных гомозигот и гетерозигот (признак доминантный), т.е. $p^2 + 2pq = 0,8$. Согласно формуле Харди-Вайнберга, находим частоту встречаемости рецессивных гомозигот ($I\kappa^B I\kappa^B$): $q^2 = 1 - p^2 - 2pq = 0,2$ (20%). Теперь определяем частоту рецессивного гена $I\kappa^B$: $q = 0,45$ (45%). Находим частоту встречаемости гена $I\kappa^a$: $P = 1 - 0,45 = 0,55$ (55%); частоту встречаемости доминантных гомозигот ($I\kappa^a I\kappa^a$): $p^2 = 0,3$ (30%); частоту встречаемости гетерозигот ($I\kappa^a I\kappa^B$): $2pq = 0,495$ (49,5%).

Знаете ли вы?

Что именно мутации позволили вывести породу свиней, дающую большее количество мяса; именно мутации помогли в создании коров, дающих больше молока; именно мутации привели к появлению морозоустойчивой пшеницы и прочих полезных злаков. В результате мутаций (при умелом отборе растений) были созданы так называемые сельскохозяйственные и садовые культурные растения. Но почему-то эти мутации принято считать естественными! Хотя, если следовать логике, использование в разведении кошек и собак инбридинга (близкородственного скрещивания) никак не назовешь естественным. Ведь при таком скрещивании выводят потомство от братьев и сестер, сыновей и матерей, отцов и дочерей. У человека подобные отношения в семье называются инцестом и преследуются законом. В биологии неприменима моральная оценка мутаций. Все мутации естественные. А вот уж влияние этих мутаций на потомство может быть негативным или позитивным. Причем нередко при ближайшем рассмотрении труно понять, какая произошла мутация — полезная или вредная. Наверное, если бы тысячи веков назад не произошла случайная перестановка генетических блоков в геноме древнего человека, мы до сих пор бегали бы по джунглям с каменным топором. Именно мутации мы обязаны развитием нашего мозга.

В науке существует понятие кроссинговера, точко-вой мутации, инверсии. Вот, собственно, пути для мутации генов.

Первый путь — наиболее стандартный. Это обычное перемешивание отцовских и материнских генов при образовании эмбриона. Отцовские и материнские гены имеют единицы наследственности, доставшиеся им от самых древних предков, и более молодые — например, полученные от прадедушки, который, в свою очередь, получил их от одного из своих предков или у которого в результате ошибки копирования случайно образовалось уникальное сочетание букв нуклеотидного алфавита. Так что в каждом из нас живут гены древние и гены молодые, и все время, при каждом образовании новой жизни, эти гены тасуются и тасуются.

Другой путь — точковая мутация — объясняется самим названием. Это ошибка репликации, сродни опечатке. Например, в книге вместо «луг» напечатано *лук*. Изменился смысл? Конечно. Так и при точковой мутации «неправильная буква» нередко полностью меняет значение всей инструкции. В одних случаях это идет на пользу эволюции, в других — во вред.

Кроме такого типа ошибок есть еще инверсия, то есть перестановка целой группы знаков. Иногда часть хромосомы при копировании поворачивается наоборот или просто перемещается в другое место, вклинивается в уже записанную инструкцию для сборки. Оказавшись в новом месте, такой участок сцепляется с соседними генами, и образуются новые качества: квадратный помидор (реальное изобретение генетиков Израиля) или морозостойкий виноград (достижение мичуринцев). Эти новые качества можно получить случайно (ген сам по себе встал не на свое место) или искусственно, методом переноса участка хромосомы в нужное

место; Каким бы способом ни было достигнуто это изменение, процесс образования нового растения или животного происходит вполне естественным путем.

В биоинженерии как раз идет работа с мутацией в результате перестановки или введения чужеродных генов. Нет ничего страшного в «тонких операциях» на уровне клетки и ДНК. На самом деле селекционеры работают со своим материалом «лопатой», а генетики — биологическими орудиями труда, в основном вирусами.