

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ
по учебной дисциплине «Медико-биологические основы
коррекционной педагогики и психологии:
основы генетики человека»

ЧАСТЬ 2: НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Генотипическая изменчивость в зависимости от природы клеток подразделяется на *генеративную* (изменения в наследственном аппарате гамет) и *соматическую* (изменения в наследственном аппарате клеток тела). В рамках генеративной и соматической изменчивости выделяют комбинативную и мутационную изменчивость.

Комбинативная изменчивость возникает в генотипах потомков вследствие случайной рекомбинации аллелей. Сами гены при этом не изменяются, но генотипы родителей и детей различны. Комбинативная изменчивость возникает в результате нескольких процессов:

- независимого расхождения хромосом в процессе мейоза;
- рекомбинации генов при кроссинговере;
- случайной встречи гамет при оплодотворении.

Комбинативная изменчивость является главным источником наблюдаемого генетического разнообразия. Известно, что в геноме человека содержится примерно 30–40 тыс. генов. Около трети всех генов имеют более чем один аллель, т. е. являются полиморфными. Однако даже при наличии лишь небольшого числа локусов, содержащих по несколько аллелей, только при рекомбинации (вследствие перемешивания генных комплексов) возникает колоссальное множество уникальных генотипов.

Так, только при 10 генах, содержащих по 4 аллеля каждый, теоретическое число уникальных диплоидных генотипов составляет 10 миллиардов!

Поскольку около одной трети генов в геноме человека являются полиморфными, то только за счет рекомбинации создается неисчерпаемое генетическое разнообразие человека. В свою очередь неповторимость генетической конституции во многом определяет уникальность и неповторимость каждого человека.

Мутационная изменчивость обусловлена мутациями – устойчивыми изменениями генетического материала и, соответственно, наследуемого признака.

§ 2.1. Понятие о мутагенах и мутациях

Мутаген – соединение химической, биологической или физической природы, способное прямо или косвенно повреждать наследственные структуры клетки.

Мутация – в широком смысле слова внезапно возникающее наследуемое изменение. Другими словами мутация – любое структурное или композиционное изменение в ДНК организма (в последовательности нуклеотидов, генов, хромосом), произошедшее спонтанно или индуцированное мутагенами.

По происхождению мутагены можно разделить на *экзогенные* (многие факторы внешней среды) и *эндогенные* (образуются в процессе жизнедеятельности организма).

По природе возникновения различают: физические, химические и биологические мутагены.

К *физическим мутагенам* относятся:

- ионизирующие излучения (например, α -, β - и γ -излучения, рентгеновское излучение, нейтроны);
- радиоактивные элементы (например, радий, радон, изотопы калия, углерода и др.);
- ультрафиолетовое излучение;
- чрезмерно высокая или низкая температура.

К *химическим мутагенам* относятся:

- сильные окислители или восстановители (например, нитраты, нитриты, активные формы кислорода);
- алкилирующие агенты (например, йодацетамид);
- пестициды (например, гербициды, фунгициды);
- некоторые пищевые добавки (например, цикламаты, N нитрозамины, карбаматы и др.);
- полициклические ароматические углеводороды (продукты переработки нефти);
- органические растворители;
- лекарственные препараты (например, цитостатики, ртуть-содержащие средства, иммунодепрессанты) и другие химические соединения.

К *биологическим мутагенам* относятся:

- некоторые вирусы (например, кори, краснухи, гриппа);
- продукты обмена веществ (например, продукты перекисного окисления липидов);
- антигены некоторых микробов и паразитов.

К наиболее широко распространенным мутагенам, с которыми человек непосредственно контактирует в своей повседневной жизни, относятся: *пестициды*, обладающие исключительно высокой стойкостью к химическому и биологическому разложению, *минеральные и органические удобрения*, являющиеся основными поставщиками в окружающую среду нитросоединений – мутагенных и канцерогенных окислов азота, нитратов, нитритов, нитрозаминов и др. К широко используемым веществам с выявленными мутагенными свойствами относится *полихлорбифенил*, применяющийся в качестве пластификатора, наполнителя, компонента смол, резин, типографских красок, текстильных красителей.

Существенным источником мутагенов в окружающей среде являются промышленные отходы и всевозможные открытые технологические процессы, подвергающие человека действию различных высокореактивных соединений, в частности *алкилирующих*. Этому классу соединений характерна высокая реакционная способность, а механизм действия заключается в алкилировании ДНК, т.е. введении в азотистые основания метиловых, этиловых и др. радикалов. Именно в этом классе соединений обнаружены вещества, обладающие огромной мутагенной силой и относительно не влияющие на жизнеспособность организмов и клеток, названные И.А. Рапопортом *супермутагенами*. Для создания различных типов аэрозолей, изготовления пластмассовых упаковок, изоляционного материала широко используется *винилхлорид*, обладающий мутагенными и канцерогенными свойствами.

Источником мутагенных соединений являются и некоторые пищевые продукты. Так, при консервировании используются такие мутагены, как *формалин, гексаметилентетралин, нитрат калия, нитрат натрия* и др. И хотя сильных мутагенов в пищевых продуктах не выявлено, проблема заключается в оценке суммарного эффекта от соединений, обладающих слабой и средней мутагенной активностью. Определить малую мутагенную активность трудно, к тому же целый ряд веществ, обладающих мутагенной активностью издавна присутствует в часто употребляемых пищевых продуктах (например, *кофеин, танин*) и запретить их использование невозможно.

Вопросы для самоподготовки (12):

1. Кратко охарактеризуйте типы изменчивости;
2. Дайте определения понятиям «мутаген», «мутация»;
3. Напишите, как классифицируют мутагены по происхождению, природе возникновения.
4. Перечислите широко распространенные мутагены.

§ 2.2. Некоторые принципы классификации мутаций

Ген может быть охарактеризован по его структуре и действию. Соответственно этому мутации можно классифицировать по тем признакам и свойствам, которые определяются геном, т.е. по фенотипу, а также по характеру изменений в хромосомах, локализации и пр.

Классификация мутаций по локализации в клетке: Следует различать *цитоплазматические* и *ядерные* мутации. Ядерные мутации в отличие от цитоплазматических сегрегируют и рекомбинируют согласно законам Менделя. Цитоплазматические возникают в органеллах цитоплазмы и передаются более сложными путями.

Различают *генеративные* и *соматические* мутации. Первые возникают в клетках полового зачатка и в половых клетках. Соматические – в клетках других тканей тела. Если генеративная мутация возникает в одной клетке на ранней стадии зачаткового пути или деления сперматогониев или оогониев, то она размножится пропорционально количеству делений; при этом половина половых клеток будет нести мутантную аллель, а половина – нормальную. Особь с такими половыми клетками будет нести «пучек» мутаций – по сути одна и та же, но размноженная. Соматические мутации проявляются мозаично. Особи, несущие участки мутантной ткани, называют мозаиками, или химерами. Необходимо отметить, что поскольку клетки соматических тканей диплоидны, такие мутации могут проявиться только в случае их доминантности, или присутствии рецессивной мутации в гомозиготном состоянии.

Мутаций можно классифицировать по фенотипу: Поскольку гены определяют последовательную цепь процессов при развитии организма, т.е. морфологическую, физиологическую и биохимическую дифференциацию тканей и составляющих их клеток, то классификация мутаций по их действию полезна при изучении закономерностей осуществления наследственности в ходе индивидуального развития организма. По действию мутантного гена, т.е. по его проявлению, чисто условно мутации разделяют на

- *Морфологические* – изменяют характер роста и формирования органов у животных или растений. Например, коротконогость у с/х животных, бескрылость у насекомых.
- *Физиологические* – повышают или понижают жизнеспособность организмов.
- *Биохимические* – собственно мутации, тормозящие или изменяющие синтез определенных химических веществ в организме (следует отметить, что в основе всякого действия генов и всех мутаций лежат биохимические процессы).

Классификация мутаций по действию: Данная классификация впервые была предложена Мёллером в 1932 г. В ее основу положены направление и сила действия мутантной аллели в сравнении с действием нормальной аллели (дикого типа). Согласно этой классификации мутации подразделяют на:

- *Гипоморфные* – мутации, действующие в том же направлении, что и ген дикого (нормального) типа, но дающие несколько ослабленный эффект.
- *Аморфные* – мутации, неактивные в отношении типичного эффекта нормального аллеля (например, альбинизм – пигмент не синтезируется).
- *Антиморфные* – мутации, действие которых является противоположным дикому типу.
- *Неоморфные* – такие мутации, действие которых совершенно отлично от действия генов дикого типа.
- *Гиперморфные* – мутация, в результате которой ген становится более активным.

События, приводящие к возникновению мутаций, называют мутационным процессом (*мутагенезом*). Различают спонтанный и индуцированный мутагенез. Разделение мутационного процесса на спонтанный и индуцированный в определенной степени условно.

Спонтанные мутации возникают самопроизвольно, в ходе естественного метаболизма клеток и организма без видимого дополнительного воздействия на организм внешних факторов. Спонтанные мутации могут возникать, например, в результате действия химических соединений, образующихся в процессе метаболизма, воздействия естественного фона радиации или УФ-излучения; ошибок репликации и т.д.

Индукцированные мутации – это мутации, вызванные направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды. Индуцированный мутационный процесс может быть контролируемым (например, в эксперименте с целью изучения механизмов действия и/или их последствий) и неконтролируемым (например, в результате облучения при выбросе радиоактивных элементов в среду обитания).

Вопросы для самоподготовки (13):

1. Напишите, как классифицируются мутации по локализации в клетке;
2. Напишите, как классифицируются мутации по фенотипу (действию мутантного гена);
3. Напишите, как классифицируются мутации по действию;
4. Дайте определение понятиям «мутагенез», «спонтанные мутации», «индуцированные мутации».

§ 2.3. Классификация мутаций на хромосомном уровне

Ядерные изменения, как правило, делят на 3 основных типа (таблица 3).

Таблица 3

Классификация мутаций на хромосомном уровне

Изменения числа хромосом (геномные мутации)		Изменения числа и порядка расположения генов (структурные мутации, aberrации)		Изменения индивидуальных генов (генные, собственно мутации)	
Моноплоидия	Моноплоид (1n)	Делеция	Терминальная (концевая)	Замена оснований	Транзиции пурин–пурин; пиримидин- пиримидин (A ↔ Г; Т ↔ Ц)
	Триплоид (3n);		Интеркалярная (интерстициальная)		Трансверсии Пурин – пиримидин (A↔Т; А↔Ц; Г↔Ц; Г↔Т)
Полиплоидия	Тетраплоид (4n);	Дупликация	–	Вставка (удаление) одного или нескольких оснований (мутация со сдвигом рамки считывания)	Миссенс- мутации (изменение смысла)
	Гексаплоид (6n).	Инверсия	Перицентрическая (охватывающая центромеру)		
Анеуплоидия	Нуллисомик (2n-2);		Парацентрическая (околоцентромерная)		
	Моносомик (2n-1);	Транслокация	Транспозиция (нереципрокная, в пределах одной хромосомы)		
	Трисомик (2n+1);		Робертсоновская (центрическое слияние acrocentриков с потерей коротких плеч)		
Тетрасомик (2n+2)			Нонсенс- мутации (терминация по сигналу ТК)		

1. Изменения числа хромосом (или геномные мутации). В результате геномных мутаций образуются организмы с отличным от нормального типа количеством хромосом. Эти явления играют большую роль в эволюции растений и широко используются селекционерами для выведения новых сортов и видов растений.

Анеуплоидия. В нормальном хромосомном наборе либо отсутствует одна или более хромосом, либо присутствует одна или более добавочных хромосом.

- *Нуллисомик* – организм, содержащий на одну пару хромосом меньше нормы, общее число хромосом $2n-2$;
- *Моносомик* – организм, содержащий на одну хромосому меньше нормы, общее число хромосом $2n-1$;
- *Трисомик* – в хромосомном наборе присутствует одна лишняя хромосома, общее число хромосом $2n+1$;
- *Тетрасомик* – в хромосомном наборе присутствует две лишние хромосомы, общее число хромосом $2n+2$;

Моноплоидия. Число наборов негомологичных хромосом отличается от двух. Большинство эукариотических организмов диплоидны ($2n$), т.е. несут по два набора негомологичных хромосом в соматической клетке и одному (n) – в гаметях. *Моноплоидные* организмы содержат по одному набору хромосом (n). Заметим, что для некоторых организмов такое положение является нормой (например, самцы пчел);

Полиплоидия. *Полиплоидные* организмы имеют более двух наборов негомологичных хромосом (триплоиды – организм имеет три набора хромосом ($3n$), тетраплоид – четыре ($4n$) и т.д.). Наиболее распространены полиплоидные организмы, у которых число хромосомных наборов в клетке кратно двум: (4 – тетраплоиды, 6 – гексаплоиды, 8 – октоплоиды).

2. Изменение числа и порядка расположения генов (межгенные, или структурные изменения). В основе межгенных изменений лежит разрыв хромосомы. В большинстве случаев фрагменты снова воссоединяются по месту разрыва, и он остается незамеченным. Если же этого не происходит, то либо разорванные концы остаются открытыми, либо могут воссоединиться неправильно, что приводит к хромосомной перестройке. Рассмотрим этот процесс подробнее:

Открытые разрывы. При разрыве хромосомы образуется два фрагмента – ацентрический (без центромеры) и центрический. Ацентрический фрагмент при митозе утрачивается. Судьба центрического фрагмента может быть двойкой: (1) если клетка диплоидна, и утерян незначительный фрагмент (например, концевая нехватка или терминальная делеция) она может выжить и дефицит генов компенсируется целой гомологичной хромосомой. Если такой процесс невозможен, то (2) «липкий» конец поврежденной хромосомы стремится воссоединиться с хроматидой, имеющей аналогичное повреждение.

Хромосомные перестройки. Хромосомные перестройки (их также называют абберациями) возникают в случае двух или более хромосомных разрывов (рис. 14). Они могут затрагивать число генов в хромосомах (делеции и дупликации) и локализацию генов в хромосомах (инверсии и транслокации).

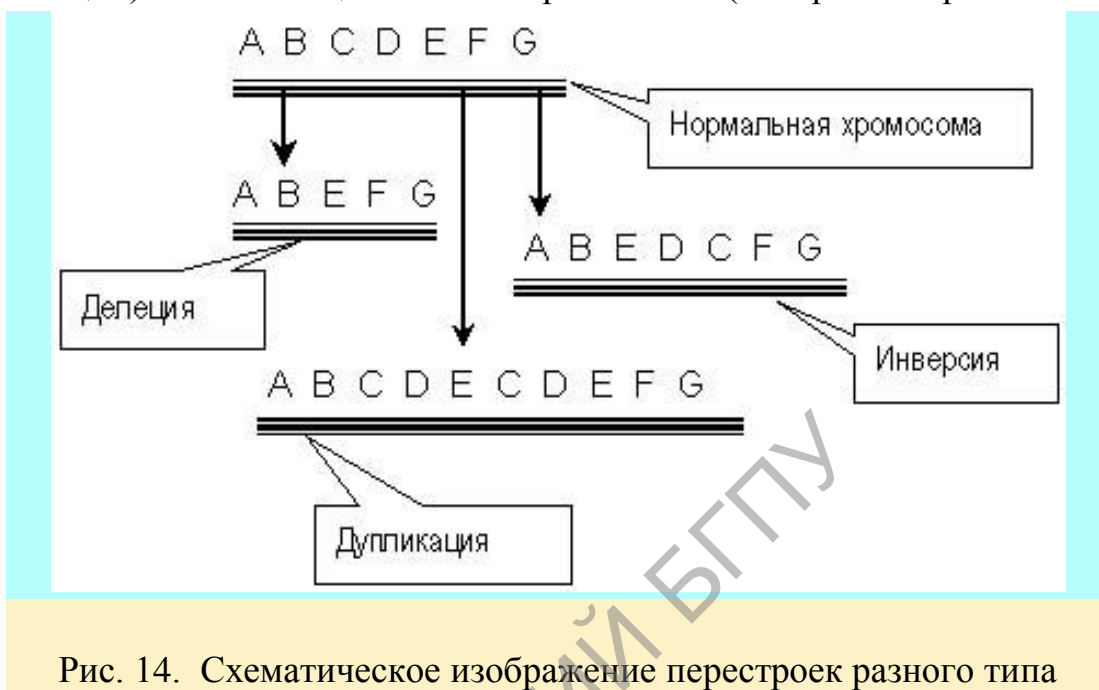


Рис. 14. Схематическое изображение перестроек разного типа

- *Делеция*, или нехватка. Утрачен участок хромосомы. Случай концевой (терминальной) делеции был подробно рассмотрен выше. Интеркалярные (интерстициальные) делеции возникают в случае двух разрывов хромосом с образованием трех фрагментов.
- *Дупликация*, или удвоение. Один из участков хромосомы представлен в хромосомном наборе более одного раза.
- *Инверсия* возникает в результате двух разрывов в одной хромосоме, но при условии, что внутренний фрагмент хромосомы совершит поворот на 180 градусов, т.е. его полярность изменится на обратную. Инверсии не влияют на жизнеспособность клетки и не вызывают фенотипических изменений, за исключением случаев, где важен эффект положения генов. Инвертированный участок хромосомы может включать или не включать центромеру. В первом случае инверсия называется *перичесентрической* (т.е. охватывающей центромеру), а во втором – *парацентрической* (околоцентромерной).

Транслокации. Если разрывы оказываются в двух хромосомах, то при воссоединении возможен обмен фрагментами (рис.15). При симметричном воссоединении образуются новые хромосомы, в которых произошел обмен дистальными участками негомологичных хромосом. Такие транслокации называются *реципрокными*.

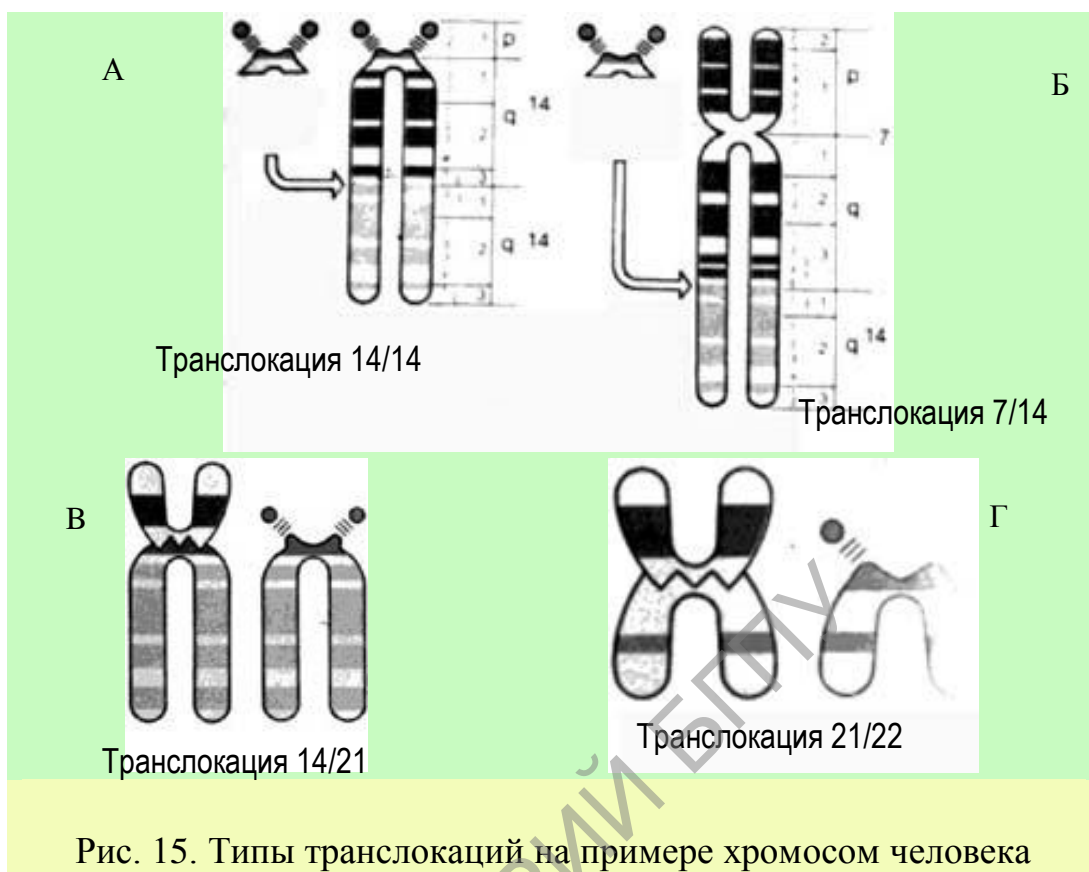


Рис. 15. Типы транслокаций на примере хромосом человека

Участок хромосомы может также изменять свое положение и без реципрокного обмена, оставаясь в той же хромосоме, или включаясь в какую-нибудь другую. Такие нерципрокные транслокации иногда называют *транспозициями*.

В случае соединения двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч наблюдается центрическое слияние – *робертсоновская транслокация*.

В отличие от инверсий, транслокации препятствуют нормальному мейозу. У гетерозигот по транслокации две транслоцированные хромосомы и их нормальные гомологи при конъюгации образуют квадрилент, который называется *транслокационным крестом*.

3. Изменения индивидуальных генов (внутригенные изменения, или мутации в наиболее узком смысле этого слова). Более точное название внутригенных мутаций – точковые мутации, так как очень сложно отличить истинные внутригенные мутации от малых структурных изменений типа микроделений (таблица 3).

Замена оснований. Замены могут быть двух существенно различных типов:

- *Транзиции* – замена одного пурина на другой или одного пиримидина на другой. Возможны 4 типа транзиций: A↔Г; Т↔Ц;

- *Трансверсии* – замена пурина на пиримидин и наоборот. Возможны 8 типов трансверсий: А↔Т; А↔Ц; Г↔Ц; Г↔Т.

В зависимости от того, в каком гене, на каком этапе развития организма произошла замена основания, ее проявление и последствия могут быть различными.

Миссенс-мутации. В структурных генах большинство замен оснований приводит к возникновению мутаций с изменением смысла (*mis-sens*), при которых одна аминокислота заменяется другой. Будет ли эта замена иметь фенотипическое проявление, зависит от ее характера и положения. Поскольку код вырожден, мутация в кодоне не всегда приводит к замене одной аминокислоты на другую. Последствия замены варьируют в зависимости от ее положения в цистроне.

Нонсенс-мутации. Замена основания может превратить кодон в какой-либо из трех нонсенс-триплетов, которые не кодируют никаких аминокислот (ТК – терминирующий кодон). Такие триплеты не транслируются, приводя к преждевременной терминации растущей полипептидной цепи.

Мутации со сдвигом рамки считывания. Делеция одного или нескольких триплетов влечет за собой утрату одной или нескольких аминокислот из соответствующего полипептида. Фенотипическое проявление зависит от значения утраченных аминокислот для функционирования данного белка. Например, известна делеция, затрагивающая начало цистрона В и конец цистрона А. Мутант с такой делецией, утрачивает функцию А, однако сохраняет функцию В. То есть, оставшаяся часть цистрона В транслируется в нормальную аминокислотную последовательность. Но, если бы было пропущено одно или два основания в триплете, тогда при трансляции, начиная с «усеченного» триплета, все аминокислоты в цепи оказались бы «ошибочными».

Такой «сдвиг рамки» получается при любой делеции или вставке оснований, за исключением тех случаев, когда их число кратно трем. Многие такие мутации являются нонсенс-мутациями, поскольку рано или поздно дают нонсенс-кодон вдоль цепи ДНК.

Вопросы для самоподготовки (14):

1. Составьте схему классификации мутаций на хромосомном уровне;
2. Напишите, как классифицируются геномные мутации;
3. Напишите, как классифицируются структурные мутации;
4. Напишите, как классифицируются генные мутации;