

**Мінливість людини  
як властивість життя  
і генетичне явище.**



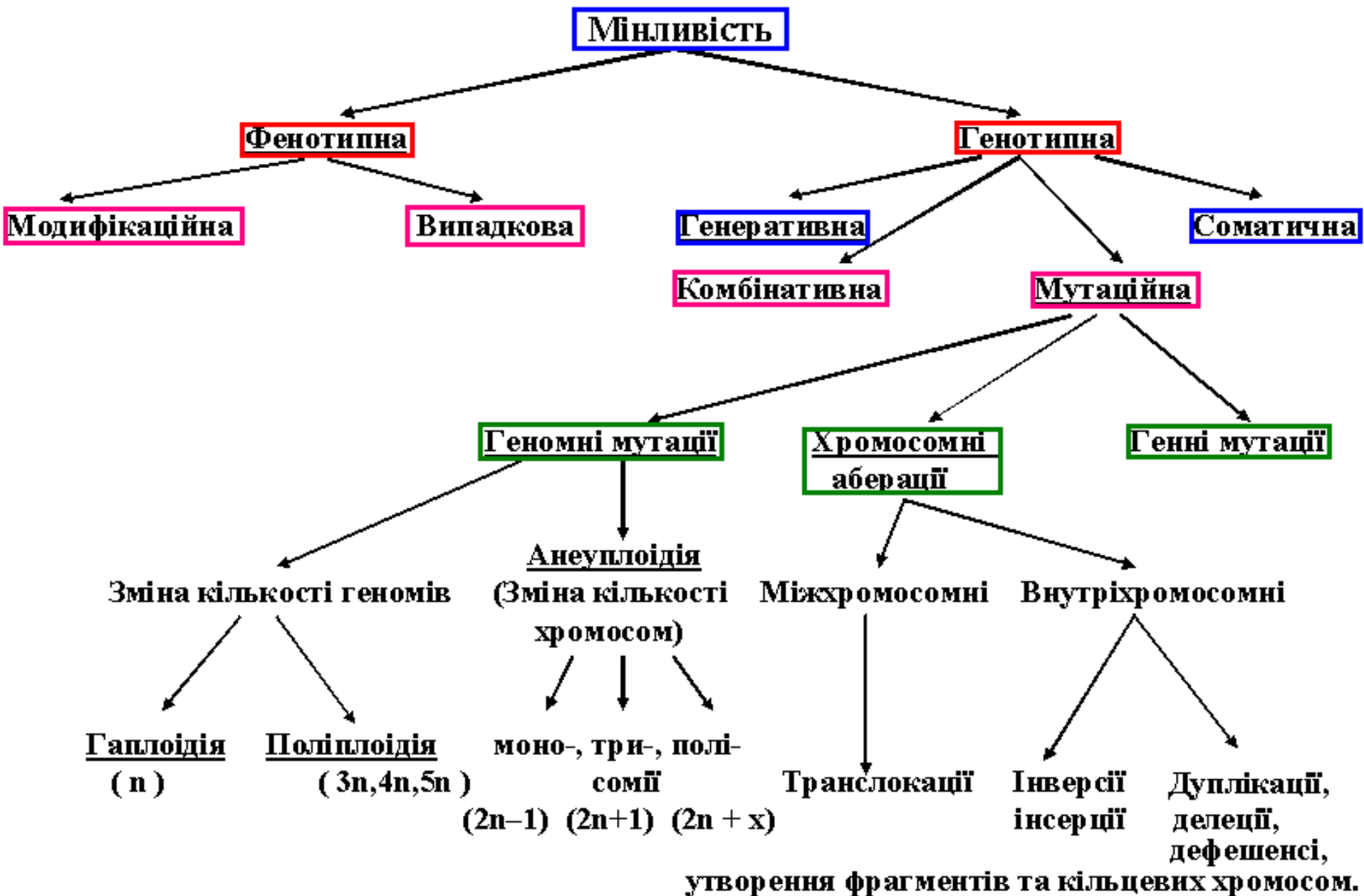
# Питання теми:

1. Мінливість, її форми та прояви на організмовому рівні: фенотипова та генотипова мінливість.
2. Модифікації та норма реакції. Тривалі модифікації. Статистичні закономірності модифікаційної мінливості.
3. Комбінативна мінливість, її джерела. Мутаційна мінливість у людини й її фенотипові прояви. Класифікація мутацій: геномні, хромосомні аберації, генні.
4. Природний мутагенез, індукований мутагенез. Мутагени: фізичні, хімічні, біологічні. Генетичний моніторинг. Генетична небезпека забруднення середовища. Поняття про антимутагени і комутагени.
5. Закон гомологічних рядів спадкової мінливості, його практичне значення.

# Основні поняття:

- **Мінливість** – властивість організмів у межах виду існувати в різних варіантах ознак і властивостей,
- - властивість організмів набувати в процесі індивідуального розвитку нові властивості на ознаки. Виділяють М.: кореляційну, визначену, невизначену, онтогенетичну (Ч.Дарвін). З генетичної точки зору: фенотипна та генотипна. Реалізується на клітинному та організменому рівнях в процесі їх розвитку.
- **Фенотипна М.** – зміна(и) фенотипу під дією зовнішніх факторів, умов існування виду, які не викликані порушеннями генотипу.
- **Генотипна М.** – зміна(и) фенотипу внаслідок перекомбінування або мутації спадкового матеріалу на різних рівнях його організації (каріотипу, хромосом, генотипу).
- **Норма реакції** – діапазон модифікаційної мінливості генетично детермінованих ознак в різних умовах існування виду. Норма реакції успадковується (для одних ознак – широка, для інших – вузька).

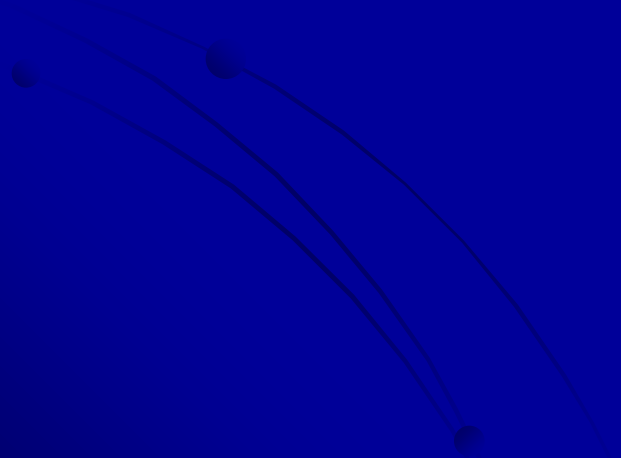
- **Експресивність** (Тімофєєв-Рисовський, 1927) – ступінь фенотипового прояву одного і того ж алелю гену у різних особин. При відсутності мінливості ознаки, яка контролюється даним алелем гену Е. – **постійна**, у випадках різних варіант ознаки Е називають **варіабільною**. Причини: а) вплив різних умов середовища, б) модифікуюча дія інших генів в однакових умовах середовища, в) залежність від комбінації певних генів в генотипі.
- **Пенетрантність** (Тімофєєв-Рисовський, 1927) – частота фенотипового прояву алелю гену у різних особин родинної групи організмів. Виділяють **повну П.** (алель проявляється у всіх особин, які мають його в генотипі) і **неповну П.** (алель фенотипове не проявляється у частини особин, які мають її в генотипі).
- **Фенокопії** (Р. Гольдшмідт, 1935) – неспадкові зміни фенотипу (модифікації), які нагадують певні відомі зміни фенотипу при мутаціях. **Ф.** – результат дії фізичних або хімічних факторів на генетично нормальний організм в процесі його індивідуального розвитку в певні, **фенокритичні** стадії (періоди) онтогенезу.





Норма реакції



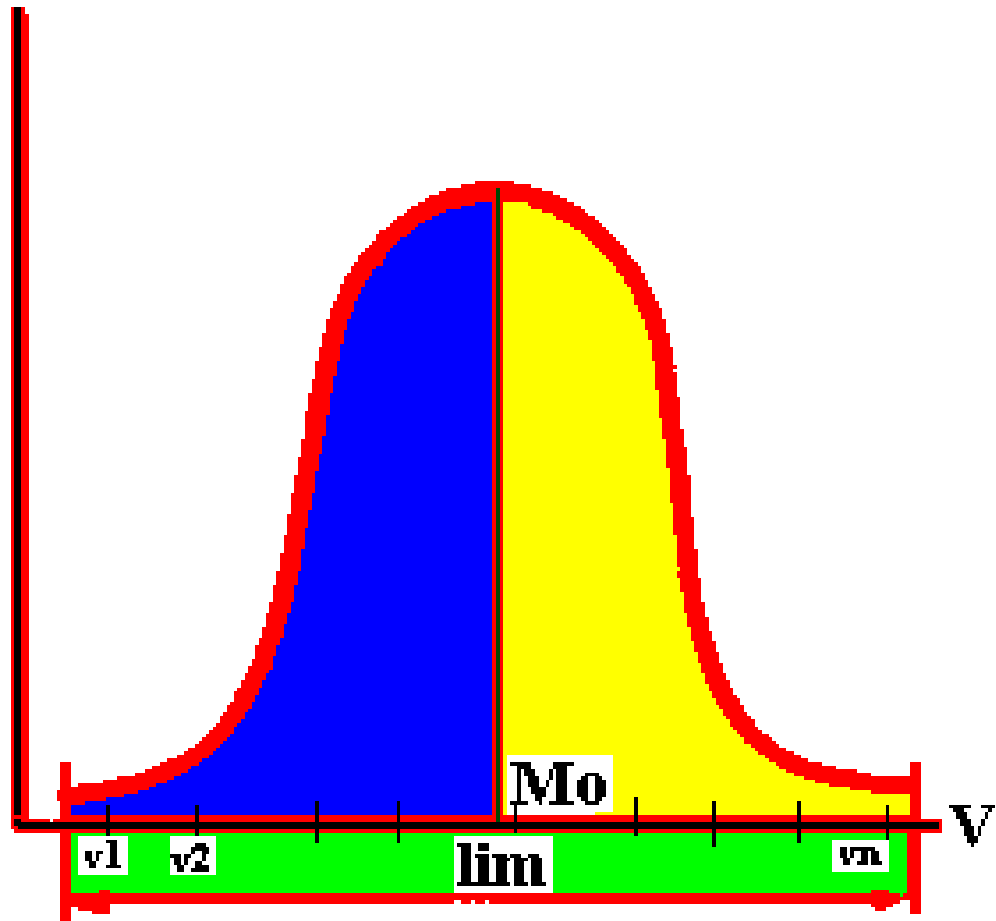




**Норма  
реакції**



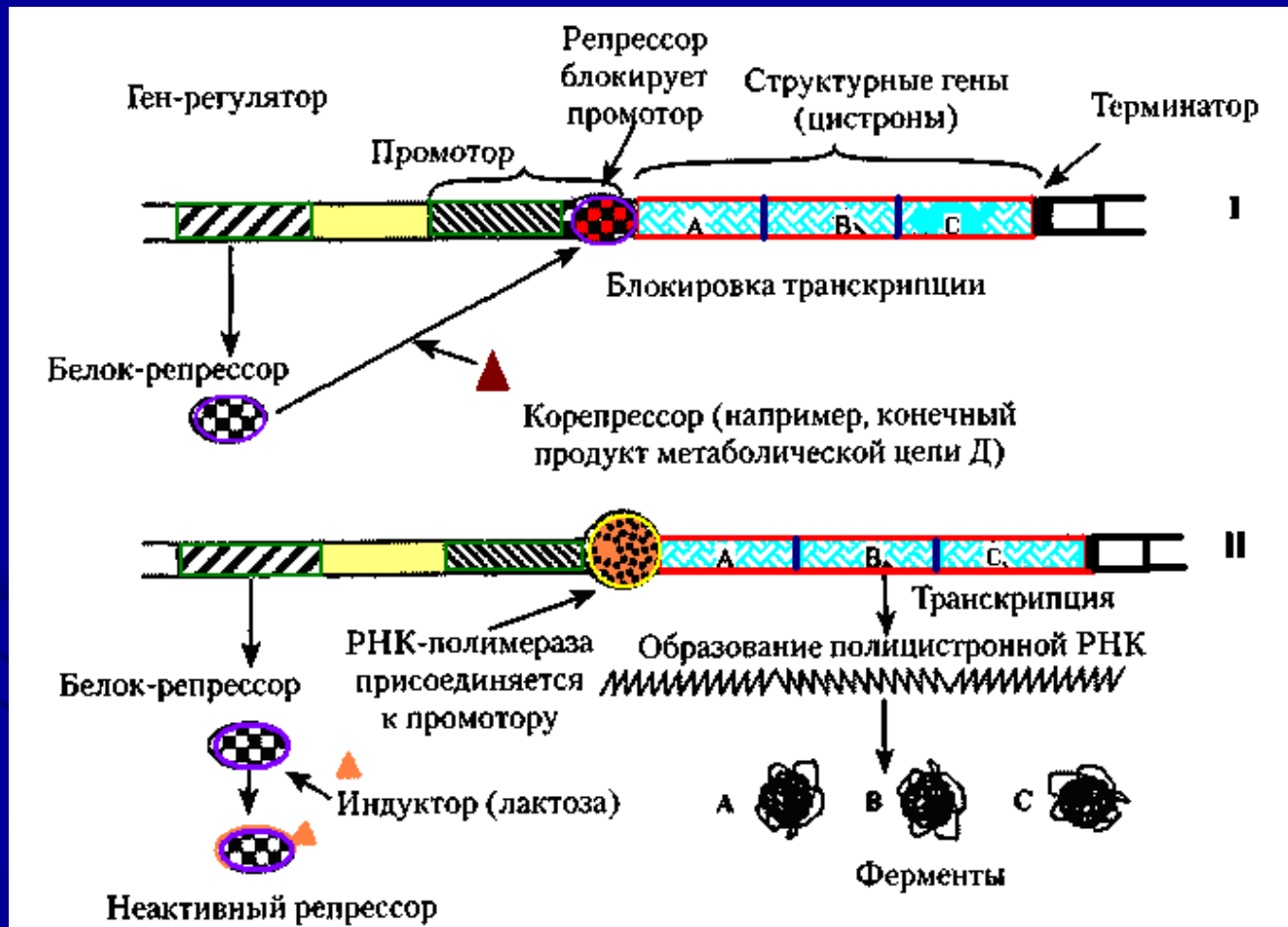
P



Модифікаційна  
крива:

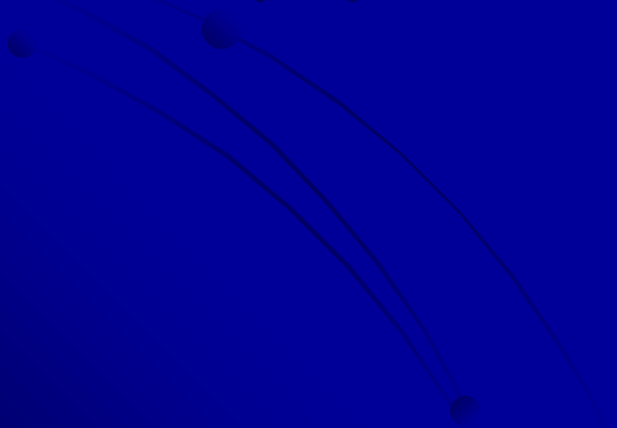
- ❖  $V$  — варіанти ознаки,
- ❖  $P$  — частота варіантів ознак,
- ❖  $Mo$  — мода, або найчастіше значення ознаки,
- ❖  $lim$  — межі модифікаційної мінливості ознаки (норма реакції)

# Адаптивний характер модифікацій



# Адаптивний характер модифікацій

- Зміни активності генів,
- Зміни процесів транскрипції та трансляції,
- Зміни проліферації клітин, диференціації...



# Реалізація спадкової інформації безпосередньо залежить від середовища:

- 1) Оскільки організми є відкритими системами, які існують як єдине ціле в середовищі, то і реалізація спадкової інформації відбувається під впливом середовища.
- 2) Один і той же генотип здатний дати різні фенотипи, що визначається умовами, в яких реалізується генотип особини у процесі онтогенезу.
- 3) У організмів можуть розвиватися тільки ті ознаки, які зумовлені генотипом.
- 4) Фенотипова мінливість у межах норми реакції відбувається за кожною конкретною ознакою.
- 5) Фактори середовища можуть впливати на ступінь прояву спадкової ознаки у організмів, (експресивність), або на кількісний прояв ознак (пенетрантність).

# Види генотипової мінливості:

- **Комбінативна** - це мінливість, яка залежить від перекомбінування алелів у генотипах нащадків порівняно з генотипами батьків, що призводить до появи нових ознак у дітей.
- **Мутаційна** – це мінливість, яка виникає внаслідок генетичних змін, зумовлених впливом на організм чинників зовнішнього середовища, так і його фізіологічним станом.

# Механізми комбінативної мінливості:

- а) незалежне розходження хромосом при мейозі;
- б) випадкове поєднання хромосом при заплідненні;
- в) рекомбінація генів завдяки кросинговеру; самі гени при цьому не змінюються, але виникають нові їх поєднання, що призводить до появи організмів з іншим генотипом і фенотипом.

# Мутаційна мінливість

- **Мутації** - раптові стрибкоподібні зміни спадкової ознаки, зумовлені зміною генетичного матеріалу. Мутації вперше описав у рослині енотери (*Oenothera lamarckiana*) і ввів цей термін у науку голландський ботанік Г. де Фріз (1901)
- **Мутагенез** - процес виникнення мутацій.
- **Мутант** - організм, що змінив свій фенотип внаслідок мутації.

# Класифікація мутацій

- *За проявами у фенотипі розрізняють:*
  - морфологічні (зміни в будові);
  - фізіологічні (зміни в процесі життєдіяльності);
  - біохімічні (зміни в хімічному складі).
- *За локалізацією в клітині:*
  - ядерні;
  - цитоплазматичні.
- *За способом виникнення:*
  - спонтанні (мимовільні);
  - індуковані.

# Класифікація мутацій

- *За значенням для організму:*
  - умовно корисні;
  - нейтральні;
  - шкідливі (летальні та напівлетальні).
- *За проявом у генотипі:*
  - домінантні;
  - рецесивні (більшість).
- *За місцем виникнення:*
  - соматичні (у соматичних клітинах тіла);
  - генеративні (у статевих клітинах).

# Класифікація мутацій

- *За змінами у генотипі:*

- Генні мутації – зміна молекулярної структури гена (випадіння кодону, зайвий кодон, випадіння нуклеотиду, перестановка нуклеотиду, перестановка кодону);
- Хромосомні мутації (аберації) – зміна структури хромосом (делеції, дуплікації, інверсії, транслокації);
- Геномні мутації – зміна кількості хромосом (поліплоїдія, гаплоїдія, анеуплоїдія).

# Генні мутації (*трансгенації*)

Найменша ділянка, зміна якої приводить до появи мутації, називається *мутоном* (одна пара нуклеотидів).

Основні види генних мутацій - заміни, вставки (інсерції), випадіння (делеції), подвоєння (дуплікації) пар нуклеотидів.

# Хромосомні аберації

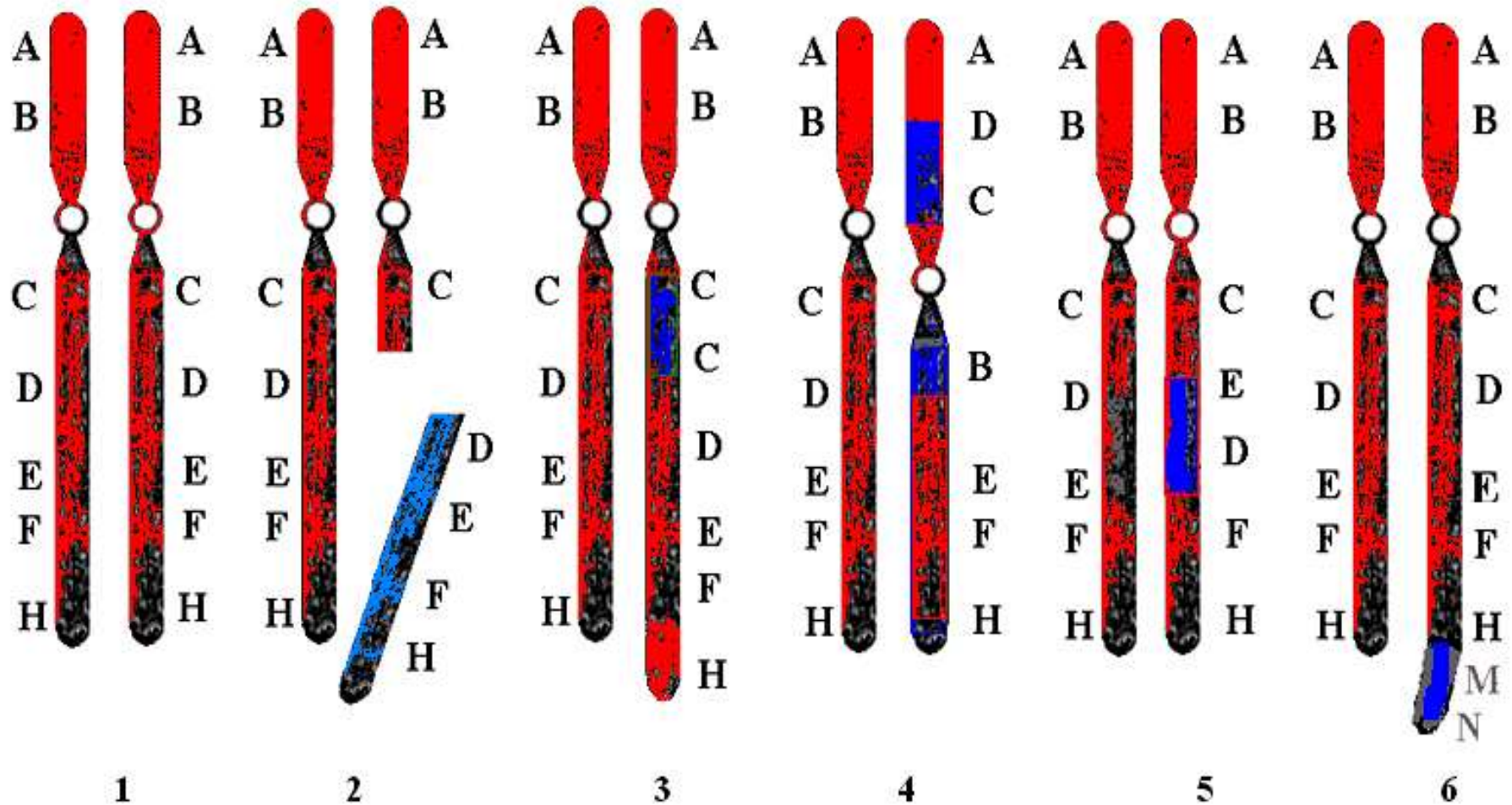
- **внутрішньохромосомні:**

- **нестача (делеція)** виникає внаслідок втрати хромосомою тієї чи іншої ділянки.
- **подвоєння (дуплікація)** - пов'язане з включенням зайвого дублюючого відрізка хромосоми.
- **іверсії** - спостерігаються при розриві хромосом і повороті відірваної ділянки на  $180^\circ$ .

- **міжхромосомні:**

- **транслокації** - переміщення ділянки хромосоми в інше місце на тій самій хромосомі або на іншу хромосому, що буває найчастіше.

# Хромосомні аберації

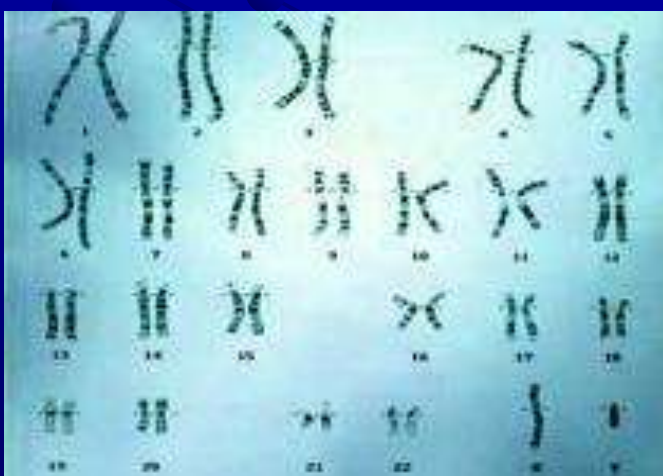
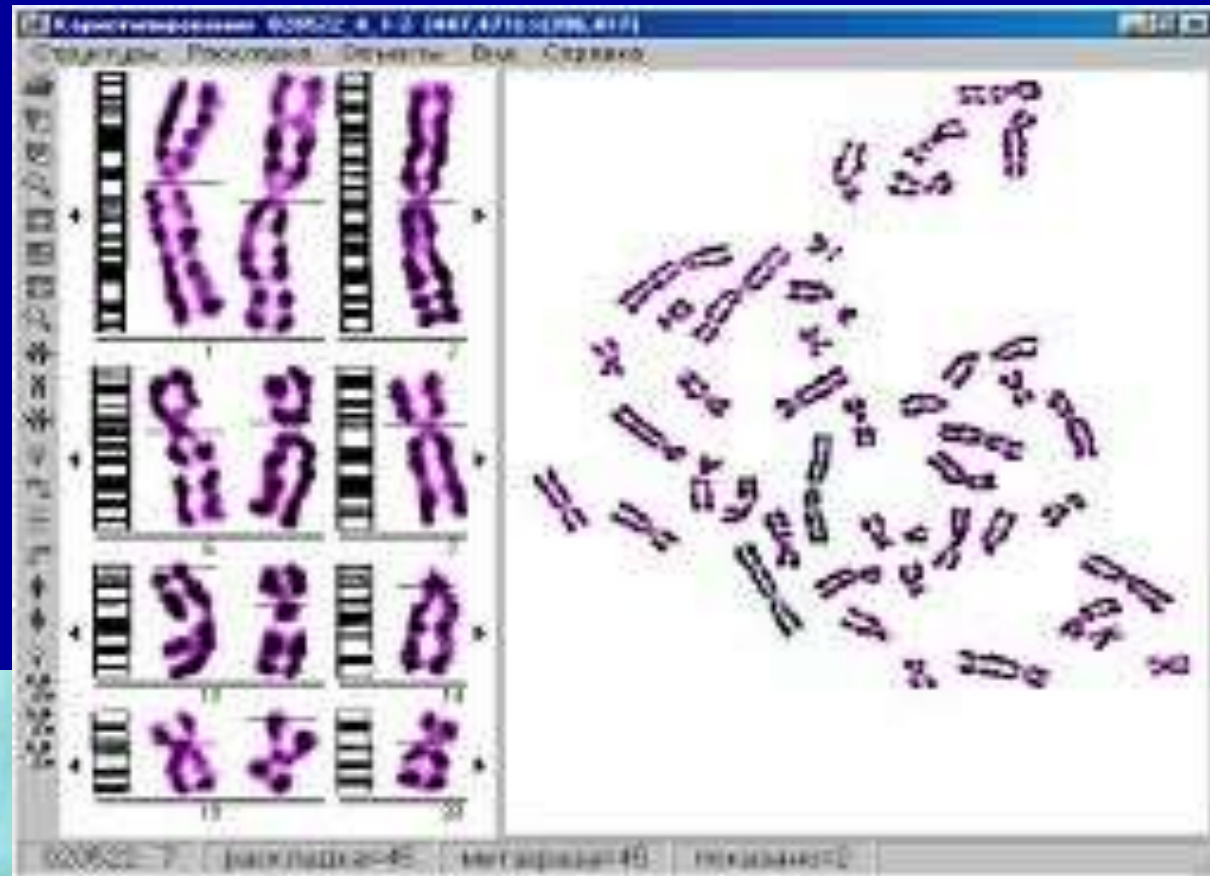


# Геномні мутації

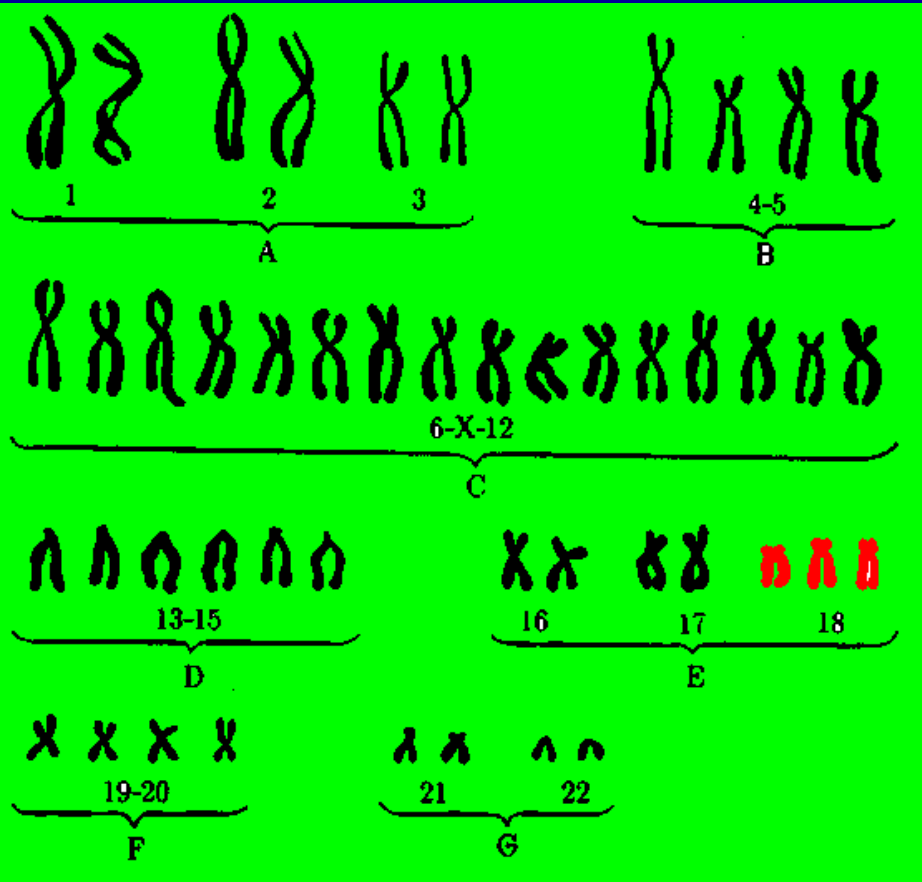
- **Поліплоїдія** - збільшення гаплоїдної кількості хромосом шляхом додавання цілих хромосомних наборів у результаті порушення мейозу. У поліплоїдних форм спостерігається збільшення числа хромосом кратно гаплоїдному набору:  $3n$  — триплоїд (триплоїдія),  $4n$  — тетраплоїд (тетраплоїдія),  $5n$  — пентаплоїд (пентаплоїдія),  $6n$  — гексаплоїд (гексаплоїдія), тощо.
  - Форми, які виникають у результаті збільшення кількості хромосом одного генома, називаються **автоплоїдними**.
  - Збільшення кількості хромосом 2-ох геномів від двох різних видів організмів - **алоплоїдія**.

- **Гетероплоїдія (анеуплоїдія)** - змінення кількості хромосом некрратне гаплоїдному набору внаслідок порушення мейозу і мітозу.
  - **Трисомія** - збільшення генопиту на одну гомологічну хромосому (по даній парі). Організм називають трисоміком (хромосомний набір  $2n + 1$ ). Трисомія може бути за будь-якою з хромосом і навіть за кількома. Подвійний трисомік -  $2n + 2$ , потрійний —  $2n + 3$ , тощо.
  - **Моносомія** - втрата однієї хромосоми з однієї пари у диплоїдному наборі (організм — моносоміком:  $2n - 1$ ). За відсутності двох різних хромосом організм буде подвійним моносоміком ( $2n - 2$ ).
  - **Нулісомія** - якщо з диплоїдного набору випадають обидві гомологічні хромосоми (організм — нулісомік — нежиттєздатні).

# Хромосомний аналіз



# Геномні мутації. Анеуплоїдія



Каріотип хворого при синдромі Едварса (трисомія 18)

# Мутагенні фактори

- Фізичні:

- Іонізуюче випромінювання;
- УФ (260 нм), температура

- Хімічні:

- Солі важких металлів;
- Пестициди, промислові речовини, харчові добавки, ліки...

- ❖ Біологічні:

- віруси,
- бактерії, найпростіші, гельмінти;
- **трансгенні продукти !**

# Порушення ДНК

Відбувається під дією зовнішніх факторів та спонтанно:

1. апурінізація ( - пурінові основи). Кожна клітина за добу втрачає близько 5000 пуринів, внаслідок чого утворюється AP-сайт ( залишок дезоксирибози). Це відбувається спонтанно,
2. дезамінування основ ( - NH<sub>2</sub>). При дезамінуванні виникають генні мутації ( Ц → У ( на добу 100 випадків на клітину), А → гіпоксантин, Г → ксантин. Продукти дезамінування визначаються репаративними системами клітини.
3. Більшість канцерогенів – алкілюють (додають до азотистих основ групи  
-CH<sub>3</sub> або -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ).
4. Під дією ультрафіолету відбувається утворення піримідинових димерів (Т-Т, Ц-Ц).

# Репарація

1. Пряма реактивація - ферментативне вирізання спеціальним ферментом з алкілірованої основи групи – СН<sub>3</sub>
2. Пряма фотореактивація – фермент фотоліаза відновлює піримидінові димери.
3. Темнова репарація – забезпечує відновлення УФ- пошкоджень ДНК.
4. Ексцизійна репарація – вирізання пошкоджених ділянок ДНК (АР-сайтів).

**5. Індукована репарація:**

- а) реактивація Уейгла (індукція додаткових репаративних ресурсів клітин, які піддалися дії УФ- випромінювання),**
- б) SOS – репарація (включення додаткових репаративних ресурсів при значному пошкодженні клітини).**

**6. Репарація неспарених нуклеотидів -**  
направлений рух комплексу репаративних білків по одному ланцюгу ДНК.

**7. Рекомбінантна репарація – відновлення структури ДНК, яке відбулося під впливом мутагенів (Н., -  $\gamma$  випромінювання).  
Відбувається при наявності непошкодженої гомологічної молекули ДНК.**

# Біологічні антимутагенні механізми

На популяційному рівні:

- зниження репродуктивності;

На організменому рівні:

- вренатальна смертність;
- передчасна постнатальна смертність.

На клітинному рівні:

- Елімінація гамет и зигот;
- Парність хромосомного набору.

На молекулярно-генетичному рівні:

- повтори генів;
- триплетність;
- репарація.

# Оцінка мутагенності речовин (Бочков та ін.,1975)

## Групи речовин

1. інсектициди  
гербіциди,  
промислові речовини,  
лікарські препарати  
обмеженого застосування

2. пестициди,  
харчові добавки,  
лікарські препарати широкого  
застосування

Об'єкти дослідження:

А. просюча програма

Оцінка результатів:

“ — ”

Не встановлено

Не мають мутагенної активності.  
Дозволяється застосовувати.

Встановлено

Мають мутагенну активність  
Не дозволяється застосовувати.  
Можливе застосування при  
проведенні кількісної оцінки  
генетичного ефекту препарату.

Мікроорганізми, дрозфіла  
(облік генних мутацій)

Ссавці  
(облік ХА в кістковому мозку)

Б. за повною  
схемою

Ссавці  
(облік домінуючих алелів)

Культура  
лімфоцитів людини  
(облік ХА і СХО)

“ — ”

“ + ”

# Закон гомологічних рядів спадкових форм мінливості (М.І.Вавілов, 1920)

1. Види і роди, які генетичне близькі, характеризуються подібними рядами спадкової мінливості з такою правильністю, що знаючи ряд форм у межах одного виду, можливе передбачити існування паралельних форм у інших видів та родів. Чим генетичне ближче організми в загальній системі родів та видів, тим повніше схожість в рядах їх мінливості.

Свій закон М.І.Вавілов виразив формулою:

$$G_1 ( a + b + c \dots\dots\dots ),$$

$$G_2 ( a + b + c \dots\dots\dots ),$$

$$G_3 ( a + b + c \dots\dots\dots ),$$

де  $G$  – різні види (роди) організмів,  $a$ ,  $b$ ,  $c$  – різні варіабельні ознаки.

**2. Цілі родини (групи) організмів взагалі характеризуються певним циклом гомологічних форм мінливості, які спостерігаються у всіх родів та видів, які відносяться до даної систематичної групи.**

**● Закон гомологічних рядів спадкових форм мінливості відображає загальну направленість мутаційного процесу у всіх живих організмів, яка визначається:**

**а) універсальністю генетичного коду, загальною схемою організації генів, процесами реалізації генетичної інформації;**

**б) хромосомною організацією спадкового матеріалу;**

**в) однаковими для еукаріот процесами ділення клітин;**

**г) гомологічними механізмами рекомбінування, мутування;**

**д) гомологічними процесами утворення статевих клітин та запліднення...**