



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ**

**Для самостоятельной подготовки студентов института клинической  
медицины, института стоматологии, института педиатрии, института  
профилактической медицины и института социально-гуманитарного и  
цифрового развития медицины**

**ТЕМА: ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ЕЁ ФОРМЫ. МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ИЗМЕНЧИВОСТИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О  
МУТАЦИЯХ. АНТИМУТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

Составители: Ю.В. Мякишева – д.м.н., профессор  
Д.С. Громова – старший преподаватель

Самара, 2025

Методические разработки предназначены для самостоятельной работы обучающихся на практических занятиях, а также для внеаудиторной работы для подготовки к занятиям и экзамену по дисциплине «Биология».

Методические разработки составлены в соответствии с рабочей программой дисциплины, а также согласно требованиям Федерального государственного образовательного стандарта.

## **ТЕМА: Изменчивость и её формы. Медицинское значение изменчивости. Современные представления о мутациях. Антимутационные механизмы.**

**Актуальность темы.** Изучение влияния факторов окружающей среды на организм имеет большое значение для современного врача, т.к. человеку как биологическому виду присущ большой диапазон изменчивости морфологических, физиологических и биохимических признаков. Изучение комбинативной изменчивости позволяет прогнозировать появление потомства с отягощенной наследственностью как результат различных комбинаций генетических особенностей родителей. Изучение мутационной изменчивости также важно, т.к. может являться причиной различных форм наследственной патологии: хромосомные болезни, болезни обмена веществ, аномалии развития и прочее. Знание механизмов изменчивости позволяет прогнозировать проявление наследственной патологии в следующих поколениях.

**Цель занятия:** изучить различные виды изменчивости, научиться прогнозировать возможность наследственных патологий на основании знаний об изменчивости.

**Формируемые компетенции.** В процессе изучения темы у обучающихся формируются следующие универсальные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции:

- УК-8: Способен создавать и поддерживать в повседневной жизни и профессиональной деятельности безопасные условия жизнедеятельности для сохранения природной среды, обеспечения устойчивого развития общества, в том числе при угрозе и возникновении чрезвычайных ситуаций и военных конфликтов
- ОПК-2: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-2: Способен выявлять и оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека, моделировать патологические состояния *in vivo* и *in vitro* при проведении биомедицинских исследований
- ОПК-4: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-5: Способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач
- ОПК-8: Способен использовать основные физико-химические, математические и естественно-научные понятия и методы при решении профессиональных задач
- ПК-13: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения

- ПК-19: Оценка морфофункциональных, физиологических состояний, физических, патологических процессов и генетических факторов в организме человека, управление живым организмом как сложной системой для решения профессиональных задач

- ПК-20: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения

Студент должен **знать**:

- современную классификацию изменчивости
- характеристику фенотипической изменчивости и причины её возникновения
- виды генотипической изменчивости
- классификацию мутаций и механизмы их возникновения
- основные антимутационные механизмы

Студент должен **уметь**:

- работать со специальной литературой по биологии
- решать ситуационные задачи по биологии

Студент должен **владеть**:

- навыками научно-исследовательской работы
- владеть техникой изготовления слайдов по концептуальным вопросам молекулярной генетики

## **ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК**

Понятие «изменчивость» широко используют в биологии со второй половины XIX века, после выхода «Происхождения видов» Чарльза Дарвина (1859). Важно отметить, что Дарвин в своих работах не дает четкого определения этому понятию: оно выступает лишь в качестве общеупотребительного слова, причем его смысл зависит от контекста.

Изменчивость — свойство организмов изменять признаки, полученные от родителей, или приобретать новые в процессе индивидуального развития. Различают модификационную, генотипическую (комбинативную и мутационную) и онтогенетическую изменчивость (рис. 1).



Рис. 1. Классификация форм изменчивости

Онтогенетическая изменчивость - это реализация нормы реакции организма во времени, в ходе его индивидуального развития. Онтогенетическая изменчивость проявляется в виде постоянного изменения признаков в процессе развития особи. Все признаки и свойства наследственно-детерминированы, но формирование фенотипа организма обусловлено взаимодействием генотипа и среды. Генотип определяет спектр возможных фенотипов, это фенотипическое разнообразие называется нормой реакции генотипа.

Модификационная (ненаследственная) изменчивость – это такие изменения признака, которые возникают без предварительного изменения наследственного материала и представляют собой непосредственный ответ организма на воздействия среды. Ненаследуемые изменения фенотипа, обусловленные воздействием определенных факторов среды или образа жизни, называются модификациями. Спектр модификаций ограничен пределами, называемыми в генетике нормой реакции. Под этим термином понимают характер реакции отдельных генов или генотипа в целом на условия среды, в которых происходит развитие контролируемых этими генами признаков или фенотипа как такового. Разные признаки в различной степени способны к модифицированию под влиянием условий среды. Например, формирование признака групповой принадлежности крови по системе АВО практически не зависит от условий среды, а целиком определяется конкретным сочетанием генов в организме человека. Другой признак — пигментация кожи человека, генетически обусловленная определенными аллелями полимерных генов, контролирующих синтез пигмента, может быть выражена в большей или меньшей степени в зависимости от интенсивности ультрафиолетового

облучения, воздействующего на организм. Следовательно, характеризуя модификационную изменчивость отдельных признаков, можно говорить о более или менее широкой норме реакции соответствующих генов и генотипа в целом на условия среды.

Отличительные особенности модификационных изменений заключаются в том, что, возникая в фенотипе организма на основе неизмененного генотипа, они соответствуют фактору среды, вызывающему их проявление, и имеют приспособительный характер. Например, масса мышц растёт по мере увеличения физической нагрузки; в условиях засушливого лета на листьях растений увеличивается восковой налёт, препятствующий испарению жидкости с поверхности листа. В большинстве случаев модификации одного признака образуют непрерывный ряд постепенных изменений от минимальных до максимальных значений, группирующихся вокруг некоторых средних величин. Если различные состояния (варианты) признака расположить в порядке возрастания или убывания его значений, то они образуют вариационный ряд, в котором отдельные значения признака распределяются по закону Кетле. В соответствии с этим законом наиболее часто встречаются средние варианты признака, и чем больше вариант отклоняется от среднего значения, тем реже он встречается. Из-за того, что модификационные изменения имеют приспособительный характер, они обеспечивают большую вероятность выживания организмов с широкой нормой реакции генотипа в изменяющихся условиях существования.

Для модификационной изменчивости характерно:

1. Обратимость — изменения исчезают при смене специфических условий окружающей среды, спровоцировавших их
2. Групповой характер
3. Изменения в фенотипе не наследуются, наследуется норма реакции генотипа
4. Адаптивный характер
5. Затрагивает фенотип, при этом не затрагивая сам генотип.

Выделяют следующие виды фенотипической изменчивости: модификации, морфозы и фенокопии.

Модификации — это временные ненаследственные, чаще всего обратимые изменения генотипа, которые возникают под действием фактора среды и носят приспособительный характер, например, увеличение количества эритроцитов в крови при недостатке кислорода.

Морфозы — это ненаследственные изменения фенотипа, возникающие под действием экстремальных факторов среды, не носят адаптивный характер и необратимы, например, шрамы, ожоги.

Фенокопии — это ненаследственное изменение генотипа, похожее на наследственное заболевание, например, увеличение щитовидной железы у жителей районов с йододефицитом в воде и земле. Некоторые инфекционные болезни (токсоплазмоз, краснуха), которые перенесла мать, могут стать причиной фенокопий ряда наследственных болезней и пороков развития. Наличие фенокопий часто затрудняет постановку диагноза.

При мутационной изменчивости нарушается структура генотипа, что вызвано мутациями. Мутации - это качественные, внезапные, устойчивые изменения в генотипе. В отличие от модификаций они не образуют непрерывного ряда изменений, группирующихся вокруг некоторых средних значений, а имеют ненаправленный характер. Изменения признака, возникающие в результате мутаций, случайны и непредсказуемы. Они не соответствуют фактору, который их вызывает, и не имеют заведомо приспособительного значения. Ненаправленность мутаций приводит к появлению различных аллелей гена, что лежит в основе явления множественного аллелизма. Один и тот же ген может мутировать неоднократно в разных направлениях, а иногда в одном и том же направлении, но при этом частота изменений, затрагивающих каждый отдельный ген в разных клетках, невелика. В среднем мутация отдельного гена появляется один раз на 100 000—1 000 000 организмов одного поколения данного вида. Еще меньше вероятность обратного мутирования гена.

Существуют различные классификации мутаций.

- по уровню изменения наследственного материала (генные, хромосомные, геномные);
- по проявлению в фенотипе (морфологические, биохимические, физиологические);
- по происхождению (спонтанные, индуцированные);
- по их влиянию на жизнь организма (летальные, полуметальные, условно летальные);
- по типам клеток (соматические и генеративные);
- по локализации в клетке (ядерные, цитоплазматические)
- по типу аллельных взаимодействий (рецессивные, доминантные)
- по характеру проявления (гипоморфные, аморфные, антиморфные, неморфные)

Большинство мутаций рецессивны и могут проявиться только в гомозиготном состоянии. Вероятность таких событий мала, поэтому рецессивные мутации долгое время накапливаются в популяции в скрытом виде. Доминантные мутации проявляются сразу и подвергаются действию естественного отбора.

Гипоморфные мутации — группа мутаций по характеру их проявления. Действуют в том же направлении, что и нормальный аллель, но дают несколько ослабленный эффект. Например, у дрозофилы окраска глаз при мутации значительно бледнее. Аморфные — неактивны в отношении типичного эффекта нормального аллеля, например, ген альбинизма полностью тормозит образование пигмента. Антиморфные — оказывают действие, противоположное действию нормального аллеля. Неоморфные - их действие совершенно отлично от действия исходного нормального аллеля.

Спонтанные мутации возникают в естественных условиях обитания организма. Считается, что на их появление не оказывается никакого воздействия извне, они всегда неожиданны и непредсказуемы и действительные причины таких мутаций во многом остаются неизвестными. Например, ген гемофилии возникает спонтанно на 10000 гамет мутирует 0,32 гаметы. Индуцированные

мутации возникают под воздействием внешних факторов, которые называют мутагенами. Мутагены можно классифицировать по природе действующих факторов

1. Физические. К этой группе мутагенов относятся различные типы излучений, температура. К ионизирующим излучениям относят электромагнитные, рентгеновские и гамма-лучи, а также элементарные частицы (альфа, бета, нейтроны и др.).

2. Химические. Было выявлено много химических соединений, обладающих мутагенной активностью. Среди них — волокнистый минерал асбест, этиленамин, колхицин, бензпирен, азотистая кислота, наркотические вещества, алкоголь, никотин и др. Нередко эти же вещества одновременно являются и канцерогенами, то есть веществами, способными вызывать развитие в организме злокачественных новообразований (опухолей)

3. Биологические. К биологическим мутагенам относят некоторые растения, например, безвременник осенний (*Colchicum autumnale*), многие вирусы и транспозоны.

Человек контактирует с разнообразными химическими веществами, проверить каждое на возможность мутагенного (канцерогенного) эффекта или генотоксичности не представляется возможным, поэтому проводится отбор определенных химических веществ для исследования на мутагенность.

Генетический мониторинг - это система долгосрочных популяционных исследований по контролю за мутационным процессом у человека (слежение за мутациями). Он складывается из:

- химического скрининга - экспериментальной проверки мутагенности химических соединений (слежение за мутациями в тест-системах)
- прямого анализа частот генных мутаций
- фенотипического мониторинга.

Генеративные мутации возникают в первичных половых клетках или гаметах, передаются по наследству (например, гемофилия, синдром Дауна). Соматические мутации возникают в любых клетках, кроме гамет и затрагивают часть организма (например, разная окраска глаз у человека).

Летальные мутации – мутации, вызывающие гибель организма. Вредные мутации снижают жизнеспособность или плодовитость организма. Нейтральные мутации никак не отражаются на жизнеспособности организма (цвет глаз). Полезные мутации приводят к повышению жизнеспособности особи.

**Генные мутации** – изменения структуры генов (сайтов, нуклеотидных последовательностей ДНК). Такие изменения можно поделить на три группы:

- замена одного нуклеотида на другой. На их долю приходится порядка 20% генных изменений. Замены оснований приводят к изменениям смысла кодонов: вследствие чего они кодируют другую аминокислоту (миссенс-мутации) или на изменённых кодонах прерывается чтение гена (нонсенс-мутации).
- сдвиг «рамки считывания», что является следствием изменения числа пар нуклеотидов в пределах гена как в сторону уменьшения (делеция – потеря участка гена), так и увеличения (дупликация – удвоение участка гена). Причиной



сдвига «рамки считывания» может стать встраивание в ген участка молекулы ДНК, в частности, вирусной природы или другой хромосомы – транслокация.

- изменение порядка следования нуклеотидов в пределах гена (инверсия).

Если происходит изменение только одного нуклеотида в ДНК, то такая мутация называется точечной. В случае мутаций по типу замены азотистых оснований одна комплементарная нуклеотидная пара молекулы ДНК заменяется в ряду циклов репликации на другую. Частота подобных происшествий составляет около 20% от общей массы всех генных мутаций. Примером подобного является дезаминирование цитозина, в результате чего образуется урацил. В ДНК образуется нуклеотидная пара Г-У, вместо Г-Ц. Если ошибка не будет репарирована ферментом ДНК-гликолазой, то при репликации произойдет следующее. Цепи разойдутся, напротив гуанина будет установлен цитозин, а напротив урацила — аденин. Таким образом, одна из дочерних молекул ДНК будет содержать аномальную пару У-А. При ее последующей репликации в одной из молекул напротив аденина будет установлен тимин. Т. е. в гене произойдет замена пары Г-Ц на А-Т. Замена одного пиримидина на другой пиримидин или одного пурина на другой пурин называется *транзицией*. Пиримидинами являются цитозин, тимин, урацил. Пуринами — аденин и гуанин. Замена пурина на пиримидин или пиримидина на пурин называется трансверсией.

Точечная мутация может не привести ни к каким последствиям из-за вырожденности генетического кода, когда несколько кодонов-триплетов кодируют одну и ту же аминокислоту. Т. е. в результате замены одного нуклеотида может образоваться другой кодон, но кодирующий ту же аминокислоту, что и старый. Такая замена нуклеотидов называется синонимической. Их частота около 25% от всех замен нуклеотидов. Если же смысл кодона меняется, он начинает кодировать другую аминокислоту, то замена называется мисенс-мутацией. Их частота около 70%.

В случае мисенс-мутации при трансляции в пептид будет включена не та аминокислота, в результате чего его свойства изменятся. Например, при серповидно-клеточной анемии в белке заменена лишь одна аминокислота — глутамин на валин.

Точечная мутация может быть такой, что на месте кодирующей аминокислоты кодона возникает стоп-кодон (УАГ, УАА, УГА), прерывающий (терминирующий) трансляцию. Это нонсенс-мутации. Иногда бывают и обратные замены, когда на месте стоп-кодона возникает смысловой. При любой подобной генной мутации функциональный белок уже не может быть синтезирован.

Относительно недавно стали выделять ещё одну группу генных мутаций на основе общности молекулярного механизма, состоящего в прогрессивном росте числа (экспансии) тринуклеотидных tandemных повторов в регуляторной или смысловой части гена.

Генные мутации у человека являются причинами многих форм наследственной патологии. В настоящее время описано более 3 тысяч таких наследственных болезней. Ферментопатия является самым частым проявлением

генных болезней. Также мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные, транспортные и эмбриональные белки. Патологические мутации могут реализовываться в разные периоды онтогенеза. Большая часть их проявляется внутриутробно (до 25% всей наследственной патологии) и в допубертатном возрасте (45%). Около 25% патологических мутаций проявляются в пубертатном и юношеском возрасте, и лишь 10% моногенных болезней развиваются в возрасте старше 20 лет. Большинство генных патологий обусловлено мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез полипептидов - белков.

Любая мутация гена ведет к изменению структуры или количества белка. В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:

- синтез аномального белка;
- выработка избыточного количества генного продукта;
- отсутствие выработки первичного продукта;
- выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.

Вставка или выпадение нуклеотидных пар может произойти в следствие воздействия определенных химических веществ, которые деформируют двойную спираль ДНК. Рентгеновское облучение может приводить к выпадению, т. е. делеции, участка с большим количеством пар нуклеотидов.

Вставки нередки при включении в нуклеотидную последовательность так называемых подвижных генетических элементов, которые могут менять свое положение.

К генным мутациям приводит неравный кроссинговер. Чаще всего он происходит в тех участках хромосом, где локализуются несколько копий одного и того же гена. При этом кроссинговер происходит так, что в одной хромосоме возникает делеция участка. Этот участок переносится на гомологичную хромосому, в которой возникает дупликация участка гена. Если происходит делеция или вставка числа нуклеотидов не кратного трем, то рамка считывания сдвигается, и трансляция генетического кода зачастую обесмысливается. Кроме того, может возникнуть нонсенс-триплет.

Не заканчиваясь на молекулярном уровне в первичных звеньях, патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях точкой приложения действия мутантного гена могут быть как отдельные структуры клетки - лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы, так и органы человека.

Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма, возраста больного, условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

Особенностью генных (как и вообще всех наследственных) болезней является их гетерогенность. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Например, в гене муковисцидоза описано свыше 200 вызывающих болезнь мутаций. А мутации в разных частях RET-онкогена

ведут к 4 клинически разным наследственным болезням. Впервые гетерогенность наследственных болезней была выявлена С. Н. Давиденковым в 1934 г.

Общая частота генных болезней в популяции составляет 1-2 %. Условно частоту генных болезней считают высокой, если она встречается с частотой 1 случай на 1000 новорожденных, средней - 1 на 10000 - 40000 и далее - низкой.

К генным болезням у человека относятся многочисленные болезни обмена веществ. Они могут быть связаны с нарушением обмена углеводов (галактоземия), липидов (болезнь Ниманна-Пика, болезнь Гоше), стероидов, пуринов и пиримидинов (подагра), билирубина, металлов (болезнь Коновалова-Вильсона) и др. Кроме того, здесь же встречаются болезни нарушения обмена соединительной ткани (синдром Марфана), муковисцидоз, непереносимость лактозы и т.д.

**Хромосомные мутации** (хромосомные aberrации) – изменение целостности хромосом. Нарушение хода кроссинговера приводит к образованию новых по генному составу групп сцепления, характеризующихся либо утратой (делеция), либо удвоением (дупликация) определённых сайтов. Делеция короткого плеча 21 хромосомы приводит к хроническому миелолейкозу. Исследованные делеции редко захватывают протяженные участки хромосом, обычно такие aberrации летальны. Самым хорошо изученным заболеванием, обусловленным делецией, является синдром кошачьего крика, описанный в 1963 году Джеромом Леженом. В его основе лежит делеция небольшого участка короткого плеча 5 хромосомы. Для больных характерен ряд отклонений от нормы: нарушение функций сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, недоразвитие гортани (с характерным криком, напоминающим кошачье мяуканье), общее отставание развития, умственная отсталость, лунообразное лицо с широко расставленными глазами. Синдром встречается у 1 новорожденного из 50000. Другой интересной делецией является делеция в гене, кодирующем рецептор CCR5. Этот рецептор используется вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) для распознавания своей цели — Т-лимфоцитов. Продукта гена с делецией получил название CCR5-Δ32, этот вариант CCR5 не узнается ВИЧ, и носители такой мутации к ВИЧ невосприимчивы (это порядка 10 % европейцев). Современные методы выявления хромосомных нарушений, прежде всего флуоресцентная гибридизация *in situ*, позволили установить связь между микроделециями хромосом и рядом врождённых синдромов. Микроделециями, в частности, обусловлены давно описанные синдром Прадера-Вилли. Возникает она из-за микроделеции участка хромосомы 15. Что интересно, эта хромосома должна быть обязательно получена организмом от отца. В результате микроделеции затронутыми оказываются 12 генов. У больных с этим синдромом отмечают умственную отсталость, ожирение, а также у них обычно маленькие стопы и кисти рук. Еще одним примером таких хромосомных болезней может служить синдром Сотоса. Происходит микроделеция на участке длинного плеча хромосомы 5. Клиническая картина этого наследственного заболевания характеризуется быстрым ростом, увеличением в размерах кистей рук и стоп, наличием выпуклого лба, некоторой задержкой психического развития. Частота

встречаемости этого синдрома не установлена. Хромосомные мутации, точнее, микроделеции на участках 13 и 15 хромосом, вызывают соответственно опухоль Вильмса и ретинобластому. Опухоль Вильмса - это рак почек, который возникает преимущественно у детей. Ретинобластома - это злокачественная опухоль сетчатки, которая также встречается у детей. Эти заболевания лечатся, если диагностика их проведена на ранних стадиях. В некоторых случаях врачи прибегают к оперативному вмешательству.

В 1970 году Сусумо Оно в монографии «Эволюция путем дупликации генов» разработал гипотезу об эволюционной роли дупликаций, поставляющих новые гены, не затрагивая при этом функций исходных генов. В пользу этой идеи говорит близость ряда генов по нуклеотидному составу, кодирующих разные продукты. Это трипсин и хемотрипсин, гемоглобин и миоглобин и ряд других белков.

Иногда нарушение структурной целостности хромосомы сопровождается поворотом участка между двумя разрывами на  $180^{\circ}$  с последующим встраиванием этого участка в хромосому – инверсия. Инверсия на длинном плече 18 хромосомы у человека проявляется умеренной умственной отсталостью и потерей слуха. Если участок, отделившийся от хромосомы вследствие её разрыва, лишён центромеры, он может прикрепиться к другой негомологичной хромосоме – транслокация – или к своей же хромосоме в другом месте – транспозиция.

Реципрокные транслокации не сопровождаются утратой генетического материала, их также называют сбалансированными транслокациями, они, как правило, не проявляются фенотипически. Однако, у носителей реципрокных транслокаций половина гамет несёт несбалансированный генетический материал, что приводит к снижению фертильности, повышенной вероятности спонтанных выкидышей и рождения детей с врождёнными аномалиями. Частота гетерозигот по реципрокным транслокациям оценивается как 1 на 600 супружеских пар. Реальный риск рождения детей с несбалансированным кариотипом определяется характером реципрокной транслокации (спецификой хромосом, вовлеченных в перестройку, размерами транслоцированных сегментов) и может достигать 40 %.

Примером реципрокной транслокации может служить транслокация типа «филадельфийская хромосома» (Ph) между хромосомами 9 и 22. В 95 % случаев именно эта мутация в гемопоэтических клетках-предшественниках является причиной хронического миелобластного лейкоза. Эту перестройку описали П. Новелл и Д. Хангерфорд в 1960 году и назвали в честь города в США, где оба работали. В результате этой транслокации ген ABL1 из хромосомы 9 объединяется с геном BCR хромосомы 22. Активность нового химерного белка приводит к нечувствительности клетки к воздействию факторов роста и вызывает её безудержное деление. Примерно пять процентов носителей сбалансированных транслокаций имеют врождённые аномалии развития и/или задержку развития, причём в половине таких случаев наблюдается умственная отсталость. Чаще всего патология связана с тем, что точка разрыва находится внутри гена или внутри его регуляторных последовательностей. Аномальный

фенотип может формироваться также за счёт изменения экспрессии гена за счёт так называемого эффекта положения.

Особая категория хромосомных мутаций – аберрации, связанные с центрическим слиянием или разделением хромосом. В таких случаях две негомологичные хромосомы «объединяются» в одну – робертсоновская транслокация, или из одной хромосомы образуются две самостоятельных. Как и другие хромосомные аберрации, транслокации имеют большое значение при бесплодии, врожденных наследственных патологиях и онкологических заболеваниях. Так, например, робертсоновская транслокация  $der(13;14)$  является одной из наиболее часто встречающихся врожденных аномалий человека. При этом фенотипически ее носители являются здоровыми, но могут иметь проблемы с репродуктивной функцией.

Более 500 известных транслокаций специфически связаны со злокачественными новообразованиями. Первой такой обнаруженной аномалией была филадельфийская хромосома, которая определяет до 95 % случаев хронического миелолейкоза и большинство случаев острого лимфобластного лейкоза.

В медицинской генетике для обозначения транслокаций используют Международную систему по цитогенетической номенклатуре человека (The International System for Human Cytogenetic Nomenclature — ISCN). Запись  $t(A;B)(p1;q2)$  обозначает транслокацию между хромосомами А и В. Информация во вторых скобках дается дополнительно для локализации точек разрыва внутри хромосомы А и В соответственно. Буква р означает короткое плечо хромосомы, буква q — длинное плечо, цифры после р и q относятся к нумерации хромосомных бэндов. Для Робертсоновских транслокаций используется сокращение *der* или *rob*, например,  $der(13;14)(q10;q10)$  или  $rob(13;14)(q10;q10)$

Для выявления хромосомных аберраций используются специальные молекулярно-генетические и цитогенетические методы. В пренатальной диагностике анализ перестроек проводят с помощью G-бэндинга (метод дифференциального окрашивания хромосом) в метафазной стадии деления клетки.

**Геномные мутации** представлены изменением числа хромосом в генетическом аппарате. Выделяют полиплоидию – увеличение числа хромосом кратное гаплоидному набору. У человека описаны геномные мутации по типу полиплоидии, которые чаще наблюдаются у абортированных эмбрионов и мертворождённых. Анэуплоидия – второй тип геномных мутаций. Среди мутаций такого рода выделяют моносомию – уменьшение числа гомологичных хромосом конкретной пары в диплоидном наборе с двух до одной; трисомию, полисомию – увеличение числа до трёх и более.

Наиболее часто встречающимися у человека трисомиями являются:

- Синдром Патау (трисомия по 13-й хромосоме) – встречается с частотой 1:6000. Дети с этим синдромом рождаются с массой тела ниже нормы, наблюдаются нарушения развития различных отделов ЦНС, умеренная микроцефалия, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, микрофтальмия, помутнение роговицы, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и неба,

коротка шея. В совокупности с этими симптомами наблюдаются еще и пороки сердца, патологические изменения поджелудочной железы, увеличение почек и кисты в корковом слое мозга.

- Синдром Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы) – встречается с частотой примерно 1:7000. Такие дети рождаются чаще всего у женщин старше 45 лет. У девочек этот синдром встречается значительно чаще, чем у мальчиков. Дети рождаются с низким весом (меньше 2 кг), фенотипические проявления, как отмечают ученые, разнообразны чаще всего встречаются аномалии мозгового и лицевого отделов черепа. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины деформированы и расположены очень низко, мочка уха и (или) козелок отсутствуют, наружный слуховой проход может отсутствовать, грудная клетка шире и короче нормальной, из-за чего дыхание может быть затруднено. В 80 % случаев наблюдаются аномалии стопы: пятка резко выступает назад, свод провисает, большой палец удлиннен и утолщен. Так же наблюдаются расстройства функционирования большинства внутренних органов. За счет этих тяжелых нарушений около 60 % детей умирают в возрасте до 3 лет.

- Синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме) – самая часто встречающаяся форма хромосомной патологии у человека, ее частота 1:760. Для больных характерны: округлая форма головы, с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое плоское лицо, западающая спинка носа, косой монголоидный разрез глазных щелей, светлые пятна на радужке глаза, толстые губы, большой язык с проявлением борозд, маленькие, округлой формы расположенные ниже положенного ушные раковины. Наблюдается недоразвитие нижней челюсти готическое твердое небо, длинная шея, поражены чаще всего сердечно-сосудистая система, пищеварение. Кроме всего вышеперечисленного наблюдаются стойкие интеллектуальные нарушения.

Синдромы, относящиеся к моносомии:

- синдром Лежена (моносомия 18-й хромосомы). Для него характерны белковоэнергетическая недостаточность, микроцефалия, уплощение спинки носа, глубоко посажены глаза, пороки внутренних органов, затрагивающие сердечно-сосудистую систему, пороки почек вплоть до отсутствия одной из них, патология желудочного тракта.

- синдром Шерешевского-Тёрнера (моносомия X-хромосомы). Клиническими признаками синдрома Шерешевского-Тёрнера служат низкорослость, гипогонадизм, пороки развития (ВПС, подковообразная почка, косоглазие и др.), лимфостаз, деформация суставов, крыловидные складки кожи на шее и др. С синдромом Шерешевского-Тёрнера рождается 1 из 3000 новорожденных, однако истинная популяционная частота заболевания неизвестна, поскольку нередко происходит самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках. Синдром Тёрнера в подавляющем большинстве случаев встречается у девочек, крайне редко наблюдается у мальчиков.

Задачи и методы современной молекулярной биологии и медицины направлены не только на раннее выявление и предупреждение наследственных заболеваний и генетических аномалий, но и на раннюю диагностику мультифакториальных

заболеваний. Мультифакториальные заболевания (наследственно предрасположенные, многофакторные) - это большая и нозологически разнообразная группа болезней, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды. Этиология и патогенез данных болезней сложны, многоступенчаты и во многом еще неясны и, естественно, разные для каждой болезни. При мультифакториальных болезнях важную роль играет как носительство «аллелей риска», так и наличие провоцирующих факторов. Заболевают не все носители «аллелей риска», а те, у кого вредные для данного индивидуума факторы накладываются на предрасполагающий генетический фон. Мультифакторными генетическими заболеваниями страдает приблизительно 10 % населения. К ним относится самая большая группа патологий: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, сахарный диабет, шизофрения, эпилепсия, атеросклероз и многие другие.

Одно из наиболее известных мультифакториальных заболеваний – бронхиальная астма. Основные предрасполагающие факторы - атопия и гиперреактивность бронхов - генетически обусловлены. Последние данные свидетельствуют о том, что три группы признаков (уровень специфического IgE, уровень общего IgE и наличие бронхиальной гиперреактивности) наследуются независимо друг от друга. Гены, предопределяющие продукцию специфических IgE, локализованы на коротком плече 11 хромосомы (11q13), связаны с аллелями II класса HLA. Контроль базального уровня общего IgE осуществляется кластером генов длинного плеча 5 хромосомы (5q31.1). Бронхиальная гиперреактивность связана с генетическими маркерами того же сегмента (5q31.1- q33). На этом же участке расположены гены интерлейкинов (IL-4, IL- 9 и др.), активирующих тучные клетки, ген, кодирующий  $\beta$ 2-адренорецептор. Каждый из генетических факторов предрасположенности повышает вероятность заболевания астмой, а их комбинация приводит к высокому риску реализации болезни при минимальном участии факторов внешней среды. Наиболее значимые из них - патологическое течение внутриутробного периода, недоношенность, нерациональное питание, поллютанты и табачный дым, ОРВИ.

В ряде случаев своевременное изменение образа жизни, соблюдение диеты или прием фармакологических препаратов позволяет предотвратить или существенно снизить тяжесть многофакторного заболевания. Учитывая то, что в развитие мультифакториальных заболеваний, как правило, вносят вклад сразу несколько генов, необходимо исследовать совокупность генетических полиморфизмов, объединенных в генную сеть.

Интересно, что на уровне популяции интенсивность мутационного процесса поддерживается на уровне, не вызывающем катастрофического снижения жизнеспособности вида. Важная роль в ограничении неблагоприятных последствий мутаций принадлежит антимутационным механизмам, возникшим в эволюции. Речь идет, во-первых, об особенностях функционирования ДНК-полимеразы, отбирающей требуемые нуклеотиды в процессе репликации ДНК, а также осуществляющей самокоррекцию при

образовании новой цепи ДНК наряду с редактирующей эндонуклеазой. Большое значение среди антимутационных механизмов принадлежит вырожденности генетического кода. Триплетность биологического кода допускает минимальное число замен внутри триплета, ведущих к искажению информации. Так, 64% замен третьего нуклеотида в триплетах не дает изменения их смыслового значения. Фактором защиты против неблагоприятных последствий генных мутаций служит парность хромосом в диплоидном кариотипе соматических клеток эукариот. Парность аллелей генов препятствует фенотипическому проявлению мутаций, если они имеют рецессивный характер. Определенный вклад в снижение вредных последствий генных мутаций вносит явление экстракопирования генов, кодирующих жизненно важные макромолекулы. Оно заключается в наличии в генотипе нескольких десятков, а иногда и сотен идентичных копий таких генов. Примером могут служить гены рРНК, тРНК, гистоновых белков, без которых жизнедеятельность любой клетки невозможна. При наличии экстракопий мутационное изменение в одном или даже нескольких одинаковых генах не ведет к катастрофическим для клетки последствиям. Копий, остающихся неизменными, вполне достаточно, чтобы обеспечить нормальное функционирование. Существенное значение имеет также функциональная неравнозначность замен аминокислот в полипептиде. Если новая и сменяемая аминокислоты сходны по физико-химическим свойствам, изменения третичной структуры и биологических свойств белка незначительны. Так, мутантные гемоглобины HbS и HbC человека отличаются от нормального гемоглобина HbA заменой в 6-м положении р-цепи глутаминовой кислоты соответственно на валин или лизин. Первая замена резко изменяет свойства гемоглобина и приводит к развитию тяжелого заболевания — серповидно-клеточной анемии. При второй замене свойства гемоглобина изменяются в гораздо меньшей степени. Причиной этих различий является то, что глутаминовая кислота и лизин проявляют сходные гидрофильные свойства, тогда как валин — это гидрофобная аминокислота

## ЗАДАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕРКИ

1. Укажите правильные варианты ответа.

1.1. Потерю одной хромосомы называют:

А) нулисомией,

Б) моносомией,

В) делецией

Г) трисомией

1.2. Синдром Дауна (47, +21) вызван:

А) генной мутацией,

Б) хромосомной мутацией

В) анэуплоидией,

Г) полиплоидией.

1.3. С помощью цитогенетического метода в соматических клетках можно выявлять



- А) отклонения в биохимических процессах,
- Б) генные мутации,
- В) геномные мутации
- Г) хромосомные мутации

1.4. Сходные клинические проявления признаков заболевания, имеющие разные причины возникновения, называют:

- А) генокопии,
- Б) фенокопии,
- В) морфозы,
- Г) мутации

1.5. Чаще всего среди живорожденных с геномными аутосомными мутациями встречаются дети с:

- А) нулисомией,
- Б) моносомией,
- В) полиплоидией,
- Г) трисомией

1.6. Для больных с синдромом Кляйнфельтера может быть характерен генотип:

- А) 46 ХУ
- Б) 45 ХО,
- В) 47 ХХУ,
- Г) 48 ХХУУ

1.7. Слияние длинных плеч двух акроцентрических хромосом называют:

- А) инверсией,
- Б) транспозицией,
- В) робертсоновской транслокацией,
- Г) реципрокной транслокацией

1.8. Индивидуальная, неопределенная изменчивость - это изменчивость:

- А) наследственная
- Б) ненаследственная
- В) модификационная

1.9. Границы варьирования признака в пределах генотипа:

- А) норма реакции
- Б) плеiotропия
- В) фенокопии
- Г) модификационная изменчивость

1.10. Выберите заболевания, причиной которых являются генные мутации:

- А) синдром Патау
- Б) синдром полисомии Х
- Г) фенилкетонурия
- Д) серповидноклеточная анемия
- Е) галактоземия
- Ж) альбинизм

2. Решите ситуационные задачи.

2.1. В одном из родильных домов родился ребенок, у которого плач напоминал мяуканье котенка. О каком синдроме идет речь? Какой тип мутации? Какой

метод лабораторной диагностики надо использовать для подтверждения диагноза?

2.2. Можно ли использовать экспресс-тест на половой хроматин для диагностики хромосомных аутосомных заболеваний? В чем сущность экспресс-теста на половой хроматин?

2.3. При ДНК-диагностике гена FMRP у пациента с подозрением на синдром ломкой X-хромосомы была обнаружена экспансия полиморфного CGG-повтора начиная с 234 нуклеотида (числом 270 копий). В норме длина полиморфного повтора колеблется от 2 до 54 нуклеотидов. Запишите мутацию согласно общепринятой номенклатуре. К какому типу мутации её можно отнести. При каком числе повторов не происходит экспрессии патологического фенотипа

## **ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ**

1. Биология : учебник для студентов вузов / МЗ РФ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; под ред. Н. В. Чебышева. - Москва : МИА, 2016. - 635 с.ил. - ISBN 978-5-9986-0229-0.
2. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 725 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4568-6.
3. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 553 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4569-3.
4. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3565-6.
5. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3564-9.
6. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 2 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5308-7.
7. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 1 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5307-0.
8. Практикум по биологии: учебно-методическое пособие / Ю.В. Мякишева, Р.А. Щепеткова, Д.С. Громова, А.Ф. Павлов, И.С. Павлов, Ю.А. Халитова ; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. - Самара: ИД «Би Групп», 2023. - 100 с.
9. Биология. Т. 1.: учебник: в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 736 с. - ISBN 978-5-9704-7494-5. - Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474945.html>
10. Биология. Т. 2. : учебник : в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 560 с. - ISBN 978-5-9704-7495-2. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474952.html>