

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## Лекція 6

**Тема:** Мінливість та мутації у людини

План:

1. Поняття мінливості
2. Фенотипова мінливість
3. Спадкова мінливість
4. Типи мутацій
5. Динаміка генетичного вантажу людини
6. Чинники мутагенезу

### 1. ПОНЯТТЯ МІНЛИВОСТІ

**Мінливість** це сукупність відмінностей за тією чи іншою ознакою між організмами, що належать до однією та тією самої популяції чи виду.

**Мінливість** – це властивість живих організмів набувати протягом онтогенезу нових морфо-функціональних властивостей та ознак. Прогрес в розумінні причин та джерел мінливості у людини був досягнений завдяки розвитку медичної та клінічної генетики. Головним чинником, який визначає розвиток будь-якої ознаки є саме генотип. Необхідно оцінити ступінь обумовленості кількісних характеристик організму генетичними відмінностями між особинами чи мінливістю що обумовлена чинниками середовища. Для кількісної оцінки цих впливів американський генетик Дж. Лаш запропонував термін «спадковість». Спадковість відображає внесок генетичних чинників в фенотиповий прояв кожної конкретної ознаки. Цей показник може мати значення від 0 до 1 (від 0 до 100%).

З погляду еволюції виду розрізняють два типи біологічної мінливості – **групову мінливість** (різницю між популяціями та расами) та **індивідуальну мінливість** (різницю між особинами в одній популяції). Одна частина мінливості проявляється у вигляді варіації ознак, інша впливає на генетичний апарат. Розрізняють **фенотипову**, або таку що не успадковується, та **генотипову** – спадкову мінливості.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



## 2. ФЕНОТИПОВА МІНЛИВІСТЬ

За фенотипової мінливості спадковий матеріал не змінюється. Зміни торкаються лише тільки ознак людини та відбуваються під впливом чинників оточуючого середовища – мешкання на певній території, дієти, інтенсивності сонячної радіації та інших. Якщо за ступенем прояву ці зміни не виходять за межі норми, то такі зміни мають назву **модифікаційних**.

Ступінь варіювання ознаки під впливом чинників навколишнього середовища характеризується **нормою реакції**. Норма реакції обумовлює у яких межах може змінюватись ознака під впливом умов навколишнього середовища за одного того самого генотипу. Норма реакції не однакою для різних ознак та може бути широкою чи вузькою.

**Вузька норма реакції** властива для ознак фенотиповий прояв яких практично не змінюється під впливом умов навколишнього середовища. Наприклад, колір очей.

**Широка норма реакції** – це ширший діапазон змін у випадках змін чинників. Наприклад, колір шкіри (поява засмаги), вага людини, тощо.

Одним з проявів модифікаційної мінливості є феномен **фенокопіювання**, який розвивається під впливом чинників навколишнього середовища. В деяких випадках навколишнє середовище так впливає на фенотип людини, що воно нагадує дію гену, якого насправді у геномі особи немає.

Наприклад, психічне відставання дитини може бути викликано відсутністю йоду в дієті, а не наявністю генетичного захворювання.

## 3. СПАДКОВА МІНЛИВІСТЬ

Явище мінливості забезпечує в еволюційних процесах дію природного відбору, а тому така мінливість повинна бути успадкована для можливості розповсюдження (чи навпаки видалення) корисних (шкідливих) змін у популяціях.

**Спадкова**, або **генотипова**, мінливість поділяється на кілька видів: генеративну та соматичну, комбінативну та мутаційну.

**Генеративна генотипова мінливість** – зміни в спадковому матеріалі гамет.

**Соматична генотипова мінливість** – зміни в спадковому апараті соматичних (вегетативних) клітин.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Комбінативна мінливість** виникає внаслідок випадкової перекомбінації алелей в генотипі нащадків, у порівнянні з батьківськими генотипами. Самі гени при цьому не змінюються. Ця мінливість забезпечується кількома механізмами: процесу кросинговеру при утворенні гамет, незалежним розподілом хромосом в гамети при мейозі, випадковою зустріччю окремих гамет. Вона є головним джерелом генетичного різноманіття.

Прийняття організмів до умов навколишнього середовища, що постійно змінюються забезпечується мутаційною мінливістю, яка обумовлена мутаціями.

**Мутація** – стійка зміна генетичного матеріалу. Явище яке викликає мутації має назву мутаційного процесу. Вони приводять до виникнення нових алелей, що формує умови для фенотипового різноманіття людини.

**Мутація** – це природне явище що закріплено добором. Така здатність обумовлена структурою генетичного матеріалу та багатоетапністю основних біологічних процесів. Наразі вчені вважають, що кожна людина отримує від своїх батьків 2-3 нових мутації. Розрізняють **спонтанні** та **індуковані** мутації. **Спонтанні (природні) мутації** виникають без встановленого додаткового впливу на організм зовнішніх чинників. **Індукований мутагенез** виникає при спрямованому впливі зовнішніх або внутрішніх чинників. Такі чинники мають назву – **мутагени**.

Мутагенний ефект будь-якого впливу вивчають на основі експериментальних досліджень на тваринах. Проте отримані таким чином результати не завжди можна повністю переносити на людину. Мутагенність чинника можна визначити досліджуючи кількість невдалих вагітностей, статистику мертвонароджених дітей, статистику дитячої смертності, частоти та кількості спадкових захворювань та патологій. Розрізняють **фізичні, хімічні** та **біологічні** мутагенні чинники (**мутагени**).

До **фізичних мутагенів** відносять: іонізуюче гамма випромінювання, радіоактивне, лазерне, ультрафіолетове та рентген випромінювання, занадто висока чи низька температури, механічний вплив, і, навіть, звукові хвилі.

До **хімічних мутагенів** належать: сильні окисники та відновники, нітрати, пестициди, продукти переробки нафти, тютюнові вироби, багато харчових додатків, лікарські засоби, органічні розчинники. Етилемінові сполуки та ефіри метилсульфонових кислот мають найбільший мутагенний ефект. Зміни спадкових структур також можуть бути викликані

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



кислотами, спиртами, солями, циклічними сполуками, важкими металами. Хімічні мутагени можуть порушувати поділ клітин, а також викликати зміну генів.

**Біологічними мутагенами** є деякі віруси та бактерії, продукти обміну та антигени деяких бактерій та паразитів. Мутагенні властивості також мають деякі вакцини, сироватки та гормони.

**Екзогенні мутагени** – це чинники навколишнього середовища, що викликають зміни у спадкових структурах. Екзогенні чинники призводять до виникнення індукованих мутації. Кожна людина протягом життя підпадає під вплив таких чинників, а тому їх дослідження та розробка методів захисту та протидії є у фокусі інтересів багатьох міжнародних організацій: Всесвітня організація збереження здоров'я (ВОЗ), Міжнародна комісія по захисту від радіації, Науковий комітет по дії атомної радіації ООН та інші.

Причиною виникнення **ендогенних мутацій** є окремі особливості особини людини, її функціонування. Одним з ендогенних чинників мутацій є вік людини. Ще здавна відомо, що чим старша мати тим більше ризик народження хворої дитини чи дитини з патологіями. Результати досліджень показали що кожна 5 дитина народжена матір'ю віком 40 та старше має хромосомну патологію.

## 4. ТИПИ МУТАЦІЙ

Мутації це перша ланка патогенезу спадкових захворювань людини. Розрізняють три основні типи мутацій: **генні**, **хромосомні** та **геномні**.

**Генні мутації** – це молекулярні мутації, які не можливо побачити у світловий мікроскоп, це зміни ДНК які призводять до появи нових алелей цього гену. При спадкових захворюваннях мутації можуть бути через заміну, втрату, подвоєння одного чи декількох нуклеотидів. При цьому може змінюватись не лише структура екзонів, але й порушуватись робота регуляторної ділянки або місце вирізання інтрону. Іноді зміна кодонів призводить до передчасної появи стоп-кодону.

Генні мутації по різному відображаються у фенотипі. Деяка їх частина не впливає на функціональну здатність білків і такі мутації відносять до нейтральних. З іншого боку один і той самий ген часто має кілька різних варіантів мутацій. Іноді, не зважаючи

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



на зміну нуклеотидної послідовності, амінокислотний склад білку не змінюється через виродженість генетичного коду.

Інші мутації викликають синтез дефектного білку, який не здатний виконувати свою функцію, змінюють кількість відповідних мРНК та білку, формування нового білку з іншими, часто патогенними властивостями.

Генні мутації що виникають у людини первинно реєструються доволі рідко ( $1 \times 10^5 - 10^{10}$ ), бо у клітинах функціонує система репарації за допомогою ферментативної системи.

**Хромосомні мутації** – структурні зміни окремих хромосом. Хромосомні мутації торкаються від десяти до сотні хромосом. При цьому може відбутись збільшення або зменшення кількості спадкового матеріалу. Відсутність або надлишок будь-яких ділянок ДНК зазвичай важко відбивається на стані здоров'я людини. Такі мутації мають назву незбалансованих. Зміна структури хромосом може супроводжуватись переміщенням та незвичайним поєднанням ділянок або цілих хромосом. В результаті виникають нові групи зчеплення. Подібні мутації можуть не викликати патологічних змін фенотипу, і тоді вони є збалансованими. Хромосомні мутації зустрічаються частіше ніж генні.

Розрізняють декілька варіантів хромосомних мутацій, але найчастішими є: **делеції** (втрата частини однієї хромосоми), **інверсії** (поворот на 180 будь-якої ділянки хромосом), **транслокації** (перенос частини хромосоми, частіше на негомологічну хромосоми), **дуплікація** (подвоєння чи помноження частини хромосоми).

**Геномні мутації** – це структурні зміни окремих хромосом або плоідності клітини при незмінній структурі хромосоми. Основним механізмом є нерозходження хромосом під час клітинного поділу при утворенні гамет. У результаті виникає пара гамет в одній з яких дві копії однієї хромосоми, натомість у іншій ця хромосома відсутня. Геномні мутації завжди незбалансовані. Встановлено що біля 20% випадків геномних мутації обумовлені порушенням сперматогенезу.

**Генеративні мутації** це зміни спадкового матеріалу у статевих клітинах, які відбуваються у періоди овогенезу та сперматогенезу при реплікації ДНК та розходженні хромосом під час процесу мейозу. В цьому випадку утворюються одна чи декілька аномальних гамет. В подальшому можливе успадкування цієї мутації у низці поколінь.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



**Соматичні мутації** це зміни спадкового матеріалу у соматичних клітинах. Така мутація передається тільки нащадкам мутантної клітини шляхом мітозу. В результаті у організмі людини виникають клітинні популяції з різним геномом. Якщо мутація відбувається на ранніх етапах дроблення зиготи то формується **мозаїцизм**. Мозаїцизм це доволі розповсюджене явище.

## 5. ДИНАМІКА ГЕНЕТИЧНОГО ВАНТАЖУ У ЛЮДИНИ

Деякі ознаки та захворювання людини успадковуються за законами Менделя. Мутації, які призводять до патологічних змін у організмі людини мають різну здатність до збереження у популяціях. Частина з них, які викликають дуже важкі порушення часто супроводжуються високим рівнем летальності ще під час внутрішньоутробного розвитку чи у дитячому віці. Інші, що не впливають суттєво на життєздатність та на фертильність успадковуються від покоління до покоління постійно. Деякі рецесивні алелі, які у гомозиготному стані забезпечують прояв важких захворювань у гетерозиготному стані навпаки надають своїм носіям переваг у виживанні. Такі зміни спадкового матеріалу також можуть розповсюджуватись у популяціях та успадковуватись нащадками. Збільшення кількості особин які несуть подібні мутації відбувається доки частота мутування не врівноважується природним добром. Добір в таких випадках спрямований проти особин патологічний стан яких обумовлений наявністю аномального генотипу. Менш пристосовані особини, які несуть змінені генетичні структури та для яких вірогідність загинути внаслідок природного добору вища складають **генетичний вантаж популяції**.

Результатом дії генетичного вантажу у людини є **збалансований поліморфізм, летальність** та **зниження здатності до дітонародження**.

**Збалансований поліморфізм** формується якщо в популяції людей є кілька типів алелей одного гену за частоти найбільш рідкісного з них не менш ніж 1%. Поліморфізм який формувався протягом тисячоліть забезпечує генетичне різноманіття людини.

**Летальність** проявляється у загибелі гамет, зигот, ембріонів, плодів та дітей. Біля 60% запліднених яйцеклітин гинуть на ранніх стадіях дроблення, 15% зареєстрованих вагітностей завершується викиднем, кожна 5 з 1000 новонароджених дитина гине через спадкове захворювання. В

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



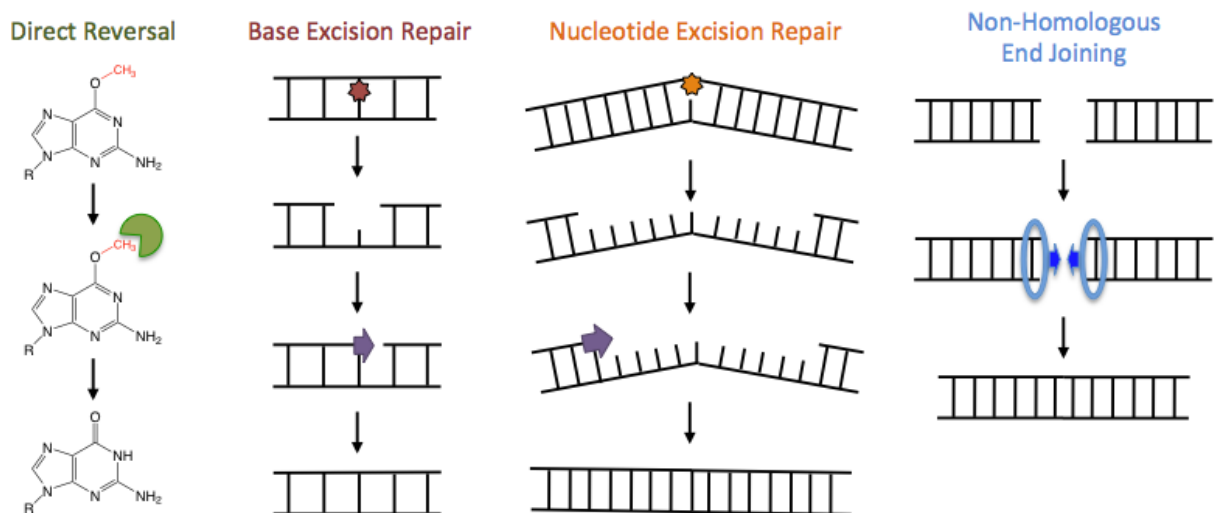
наш час генетичний вантаж людської популяції вкрай високий та має тенденцію до збільшення.

## 6. ФАКТОРИ МУТАГЕНЕЗУ

Процес відновлення структури ДНК після мутацій має назву **репарації**. Виділяють три основних механізми репарації: **фотореактивація**, **ексцизійна** та **постреплікативна**.

**Фотореактивація** відбувається за участі видимого світла. Спеціальний фермент під впливом сонячних променів розриває зв'язки у тимінових димерах та відновлює структуру ДНК.

**Ексцизійна репарація** не потребує світла. Принцип цього процесу полягає у вирізанні (ексцизії) зміненої ділянки ДНК. Видаляється також і частина рядом розташованих нуклеотидів. За матрицею другого ланцюга ДНК відновлюється дволанцюгова ДНК. Тут працює ціла низка спеціальних ферментів.



**Постреплікативна репарація** можлива у тих випадках, коли структура ДНК не відновлюється іншими шляхами. Якщо починається реплікація зміненої ділянки, то утворюється тільки один нормальний ланцюг ДНК (непошкоджений). Інший ланцюжок буде мати розрив у місці мутації. Тоді новий нормальний ланцюг ДНК стає матрицею для відновлення та закриття відсутнього фрагменту.

Захворювання які пов'язані з репарацією та порушенням під час її здійснення часто супроводжується патологією нервової системи та недостатністю імунітету.

# ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



У 50-х роках 20 сторіччя було відкрито новий клас сполук – **антимутагени**. Вони були розділені на дві групи в залежності від місця дії: **внутришньоклітинні** та **зовнішні**.

**Внутришньоклітинні антимутагени** захищають нуклеофільні ділянки ДНК, уловлюють кисневі радикали, прискорюють перехід мутагенів в клітини, які не є мішенню, індукують механізми детоксикації, збільшують точність репарації, підвищують ефективність репарації.

**Зовнішні** заважають проникненню в організм або прискорюють виведення мутагенів, змінюють внутрикишкову флору, гальмують або попереджують реакції нітрування, підтримують певний рівень рН в тканинах тіла.

Антимутагенні властивості мають більш ніж 25 видів речовин та сполук які містяться у харчових продуктах – вітаміни, флавоноїди, мікроелементи, рослинні та тваринні кислоти, каротиноїди, тощо.

Використані джерела:

1. Запорожан В. М. Та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с. ISBN 966-7733-66-1
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
3. Коджебаш В. Ф. Методичні рекомендації до практичних занять з дисципліни «Медична генетика» для здобувачів вищої освіти спеціальності 222 Медицина / укладач: В. Ф. Коджебаш. Одеса : Університет Ушинського, 2022. 63 с.