**Дисциплина «Генетика человека с основами медицинской генетики»**

**Преподаватель Левенец О.В.**

**Тема «Изменчивость. Факторы мутагенеза»**

*Изменчивость* - это возникновение индивидуальных различий у организмов одного вида. На основе изменчивости организмов появляется генетическое разнообразие форм, которые в результате действия естественного отбора преобразуются в новые подвиды и виды.

Различают изменчивость модификационную, или фенотипическую, и мутационную, или генотипическую.

*Модификационная изменчивость*

Модификационная изменчивость не вызывает изменений генотипа, она связана с реакцией данного, одного и того же генотипа на изменение внешней среды: в оптимальных условиях выявляется максимум возможностей, присущих данному генотипу. Модификационная изменчивость обычно колеблется в определенных пределах. Степень варьирования признака у организма, то есть пределы модификационной изменчивости, называется нормой реакции. Фенотип формируется в результате взаимодействий генотипа и факторов среды. Фенотипические признаки не передаются от родителей потомкам, наследуется лишь норма реакции, то есть характер реагирования на изменение окружающих условий. У гетерозиготных организмов при изменении условий среды можно вызвать различные проявления данного признака. Фактор внешней среды (в данном случае диета) меняет фенотипическое действие гена. Например, рост ребенка контролируется целым рядом пар нормальных генов, регулирующих обмен гормонов, минералов, пищеварение и т.д. Но даже если изначально генетически определен высокий рост, а человек живет в плохих условиях (недостаток солнца, воздуха, неполноценное питание), то это приводит к низкорослости. Уровень интеллекта будет выше у человека, получившего хорошее образование, нежели у ребенка, который воспитывался в плохих социальных условиях и не мог учиться. Таким образом, развитие любого организма зависит и от генотипа, и от факторов внешней среды. Это означает, что аналогичный у двух особей генотип не обеспечивает однозначно одинаковый фенотип, если эти индивиды развиваются в разных условиях. Только генотип или только факторы внешней среды не могут определить формирование фенотипических характеристик какого-либо признака. Так, например, нельзя определить уровень интеллекта человека, не контактировавшего с факторами внешней среды - таких людей нет. Важной задачей генетики является уточнение роли наследственных и внешнесредовых факторов в формировании того или иного признака.

Свойства модификаций:

1) ненаследуемость;

2) групповой характер изменений;

3) соотнесение изменений действию определенного фактора среды;

4) обусловленность пределов изменчивости генотипом.

*Наследственная изменчивость*

Мутации - это наследственные изменения генетического материала.

Основные положения мутационной теории разработаны Г. Де Фризом в 1901—1903 гг. и сводятся к следующему:

1. Мутации возникают внезапно, скачкообразно, как дискретные изменения признаков.
2. В отличие от ненаследственных изменений мутации представляют собой качественные изменения, которые передаются из поколения в поколение.
3. Мутации проявляются по-разному и могут быть как полезными, так и вредными, как доминантными, так и рецессивными.
4. Вероятность обнаружения мутаций зависит от числа исследованных особей.
5. Сходные мутации могут возникать повторно.
6. Мутации ненаправленны (спонтанны), т. е. мутировать может любой участок хромосомы, вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков.

*Классификация мутаций*

1. Мутации (по характеру генома): а) Геномные б) Генные в) Хромосомные

2. Мутации (по проявлению в гетерозиготе): а) Рецессивные б) Доминантные 3. Мутации (по отношению к клеткам): а) Генеративные б) Соматические

4. Мутации (по фототипическому проявлению): а) Летальные б) Нейтральные в) Полезные

Факторы, вызывающие мутации - называться мутагенными. Процесс образования мутаций - мутагенез. К фактором, вызывающим мутации относятся радиоактивное облучение, химические соединение тяжёлых металлов, ультрафиолетовые облучения, яды, наркотические вещества, канцерогены. Первое объяснение механизма мутационных изменений было предложено в 1953 г. Русским ученым Тимофеевым-Рессовским на основе анализа радиоактивного мутагенеза у дрозофилы. Мутация рассматривалась как результат перестройки атомов сложной молекулы гена. Многие повреждающие агенты (мутагены) приводят к разрушению участков ДНК, а устранение этих повреждений организмом приводит к образованию мутаций. *Характеристика мутаций*

а) Генные мутации - изменение в чередовании пары нуклеотидов в ДНК (замена одного нуклеотида другим, вставка лишней пары, выпадение пары нуклеотидов).

Гены могут подвергаться изменениям - мутациям и рекомбинациям:

а) Трансверсия - перемещение основания из одной полинуклеотидной цепи ДНК в другую (А на Т).

б) Трансцизия - замена одной комплектной пары на другую. (А-Т на Ц-Г).

в) Инверсия - перемещение большого участка ДНК или хромосомы на 180 градусов.

г) Делеция - выпадение одной, нескольких, или многих пар оснований.

д) Дупликация - увлечение в большее число раз какого-либо фрагмента ДНК.

б) Хромосомные мутации перемещение генетического материала, приводящие к изменению структуры хромосом в пределах кариотипа. В такие перестройки могут вовлечены, как участки одной хромосомы, так и не гомологичных хромосом (выпадение части хромосомы, изменение чередование генов вследствие поворота, перемещение части одной хромосомы на другую не гомологичную ей).

в) Геномные мутации - это результат изменения числа хромосом, приводящие к изменению генома (гаплоидного набора хромосом).

Полиплоидия-это краткое увлечение путём добавление целых наборов (3п-триплоид, 4п-тетраплоид т.д.). Это явление широко распространяется в природе у растений. Полиплоиды фенотипически отличаются от диплоидных форм. Их клетки более крупные, они более стойки к неблагоприятным условиям, более продуктивны.

Гетероплоидия - это изменения числа хромосом при гаметогенезе (возникновение половых клеток с лишними хромосомами или недостатком их). 2n-1=45 хромосом (моносомия) 2n+1=47 (трисомия) 2n+2=48 (полисомия).

Человек характеризуется такой же, как и другие виды, средней частотой возникновения генных мутаций. Она колеблется от 10(- 4) до 10 (-6) на ген за поколение. Если общее число генов у человека составляет 10(5)-10(6), то при средней частоте мутирования отдельного гена, равной 10(-5) на поколение, в каждом гаплоидном наборе генов лиц одного поколения возникает от 1 до 10 новых мутаций. Нередко генные, хромосомные и геномные мутации проявляются у человека в виде различных патологических признаков и состояний, называемых заболеваниями. Большинство новых мутаций являются неблагоприятными и снижают жизнеспособность организма, поэтому наследственные заболевания редко наблюдаются у взрослых. Они приводят к гибели организма на более или менее ранних стадиях индивидуального развития. Установлено, что от 20 до 40 % самопроизвольных выкидышей у человека и около 6% мёртворождений являются следствием грубых нарушений в наследственном материале организмов. Эти цифры убедительно свидетельствуют об отрицательной роли мутаций, частота которых в значительной мере определяется дозой мутагенных факторов, неуклонно повышающейся в результате производственной деятельности человека. Вот почему в настоящее время важное значение приобретают мероприятия, направленные на охрану окружающей среды от загрязнения её различными химическими отходами производства, продуктами радиоактивного распада и другими мутагенами. Всё большее значение приобретают исследования, направленные на поиски средств, обладающих антимутаненным свойством. Это, как правило, соединения, нейтрализующие мутаген до его реакции с молекулой ДНК или снимающее повреждения молекулы ДНК. В радиобиологии для защиты биологических систем от повреждения ионизирующим излучением в качестве протекторов применяются соединения тиолового ряда (цистеин и его производные), различные серосодержащие соединения (аммония дитиокарбамид, тиомочевина, диметилсульфоксид), соединения с выраженной фармакологической или токсикологической активностью (триптамин, гистамин, серотонин) и др. Эти соединения могут быть использованы не только как радиопротекторы, но и как антимутагены против химических мутагенов. Имеются данные об антимутагенном эффекте ряда витаминов, что может иметь значение в профилактике возникновений мутаций, обусловленных спонтанным мутагенезом, а также в борьбе с последствиями индуцированного мутагенеза.

*Комбинативная изменчивость*

Ведущим фактором, определяющим полиморфизм человеческих популяций, является комбинативная изменчивость. Фенотипическое отличие потомков от родителей в значительной мере зависит от возникновения новых сочетаний генов в их генотипе в процессе оплодотворения родительских гамет. Высокий уровень комбинативной изменчивости у человека обусловлен большим количеством генов (сотни тысяч), которые объединены в 23 группы сцепления. Их эффективная рекомбинация в мейозе и при оплодотворении составляет основу генетического разнообразия представителей одного и того же поколения и разных поколений людей. Об этом необходимо помнить, когда речь идёт о наследственных заболеваниях у человека. Ещё в 30-х годах нашего века советский клиницист и генетик С. Н. Давиденков впервые поставил вопрос о клиническом полиморфизме наследственных болезней, определяемом их генетической гетерогенностью. Он впервые начал проводить медико-генетическое консультирование, основанное на знании генетических основ развития и наследования наследственных заболеваний.