

# Мутации:

## Геномные

## Хромосомные

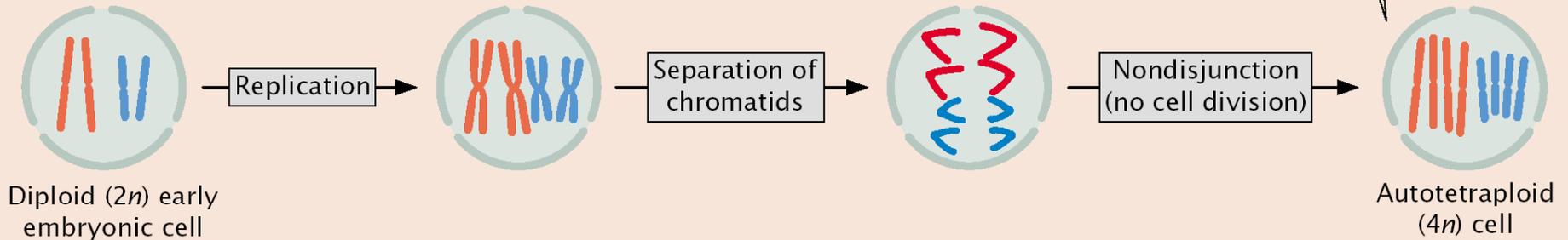
## Генные

Лекция МФТИ 1 курс  
Янковский Н.К. 16.03.2009

# 9.27. Удвоение всего числа хромосом в геноме (автополиплоидия) может возникнуть из-за нерасхождения хромосом в митозе или мейозе.

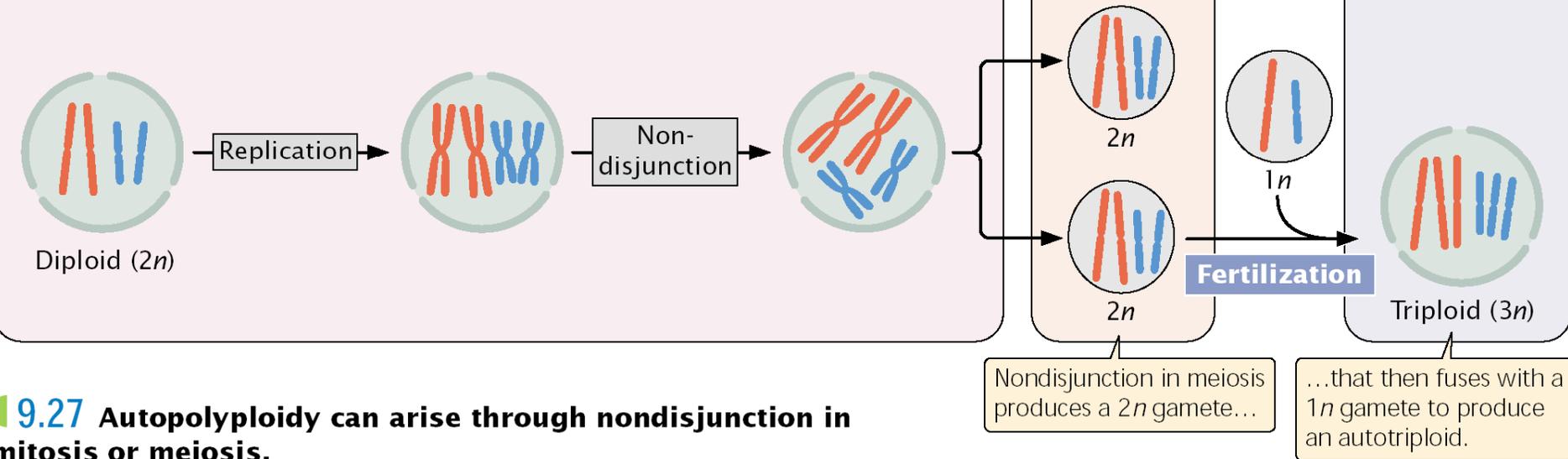
## (a) Autopolyploidy through mitosis

### MITOSIS



## (b) Autopolyploidy through meiosis

### MEIOSIS I



**9.27 Autopolyploidy can arise through nondisjunction in mitosis or meiosis.**

# Виды культурных растений часто являются полиплоидами

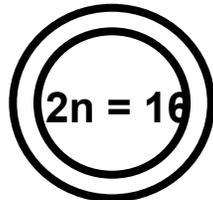
**Table 9.2** Examples of polyploid crop plants

<b>Plant</b>	<b>Type of Polyploidy</b>	<b>Ploidy</b>	<b>Chromosome Number</b>
Potato	Autopolyploid	$4n$	48
Banana	Autopolyploid	$3n$	33
Peanut	Autopolyploid	$4n$	40
Sweet potato	Autopolyploid	$6n$	90
Tobacco	Allopolyploid	$4n$	48
Cotton	Allopolyploid	$4n$	52
Wheat	Allopolyploid	$6n$	42
Oats	Allopolyploid	$6n$	42
Sugar cane	Allopolyploid	$8n$	80
Strawberry	Allopolyploid	$8n$	56

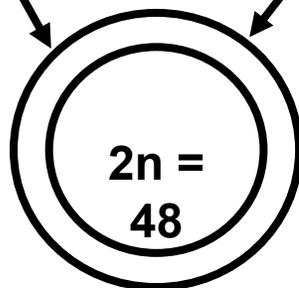
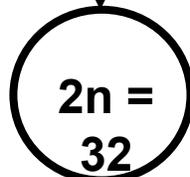
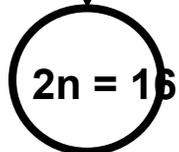
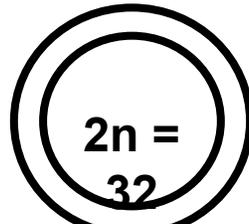
Source: After F. C. Elliot, *Plant Breeding and Cytogenetics* (New York: McGraw-Hill, 1958), p. \*\*\*.

У прямых предков человека как вида полиплоидия случалась неоднократно, но последний раз – более 100 миллионов лет назад, когда мы еще не были приматами

*Prunus  
divaricata*  
(альча)



*Prunus  
spinosa*  
(терн)



*P.domestica*  
(слива)

При скрещивании дикорастущих видов было ресинтезировано несколько видов культурных растений, например, слива (*Prunus domestica*).

Константная гибридная форма полностью сходная с домашней сливой получена при скрещивании терна *P.spinosa* ( $2n=32$ ) с алычой *P.divaricata* ( $2n = 16$ ).

Это растение имело, как и *P.domestica*,  $2n=48$  хромосом, поскольку в гаметах родителей число хромосом не было сокращено ( $2n \Rightarrow 2n$ )

**Триплоидность – возможный путь увеличения урожайности и получения бессеменных форм (напр., все сорта бананов).**

**Гаплоидный набор арбуза  $n = 11$  хромосом.**

**Скращивание тетраплоидного ( $4n = 44$ ) и диплоидного ( $2n = 22$ ) арбуза дало триплоид ( $3n = 33$ ) – бессемянный, крупноплодный, устойчивый к заболеваниям:**

Сорт	Плоидность	Урожай на единицу площади	
		Плодов, шт.	Вес, кг.
Син-Ямато	<b>2n</b>	<b>165</b>	<b>352</b>
Син-Ямато	<b>4n</b>	<b>115</b>	<b>155</b>
Син-Ямато (4n) х Отоме (2n)	<b>3n</b>	<b>215</b>	<b>596</b>
Отоме	<b>2n</b>	<b>150</b>	<b>253</b>

Организм растений может быть жизнеспособен, только если все хромосомы находятся в одинаковом числе копий ( $2n$ ,  $3n$ ,  $4n$ )...

Если по любой из хромосом есть недостаток или избыток даже в одну штуку то зигота не разовьется в целый организм,

У триплоида в мейозе конъюгируют (соединяются) три хромосомы (тривалент).

При делении ядра одно из дочерних ядер получит две хромосомы из данного тривалента, а другое дочернее ядро получит одну хромосому из него.

Поэтому триплоидные организм даст плоды (арбузы, бананы) но зрелые семена в этих плодах не образуются (плод без семян)

У арбуза и банана гаплоидное число хромосом равно 11.

Какова вероятность образования гамет с одинаковым числом хромосом?

Например всех по одной данного типа или всех по две данного типа

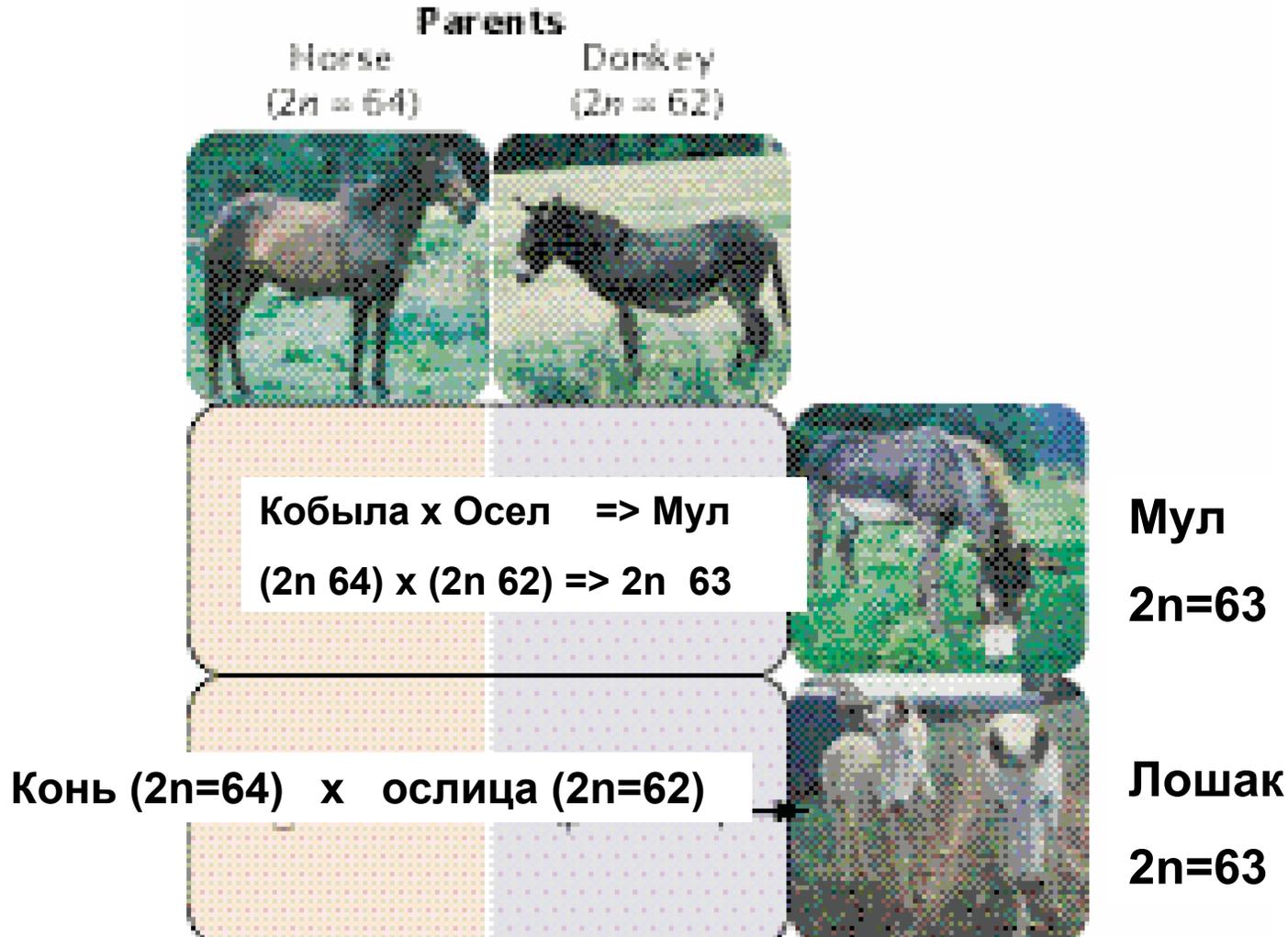
У арбуза и банана гаплоидное число хромосом равно 11.

Какова вероятность образования гамет с одинаковым числом хромосом?

Например всех по одной данного типа? или всех по две данного типа?

Вероятность того, что все гаметы получат по одной хромосоме данного типа равна  $1/2^{11}$ . То есть зрелое семя после оплодотворения может дать только ОДНА из 2048 гамет (и еще одна – с двумя такая же доля гамет будет с двумя хромосомами каждого данного типа). Поэтому триплоиды бессеменные

Скрещивание между кобылой и ослом дает мула,  
скрещивание коня с ослицей – лошака.  
Такие гибриды более выносливы, чем родители,  
**НО НЕ ПЛОДОВИТЫ.**

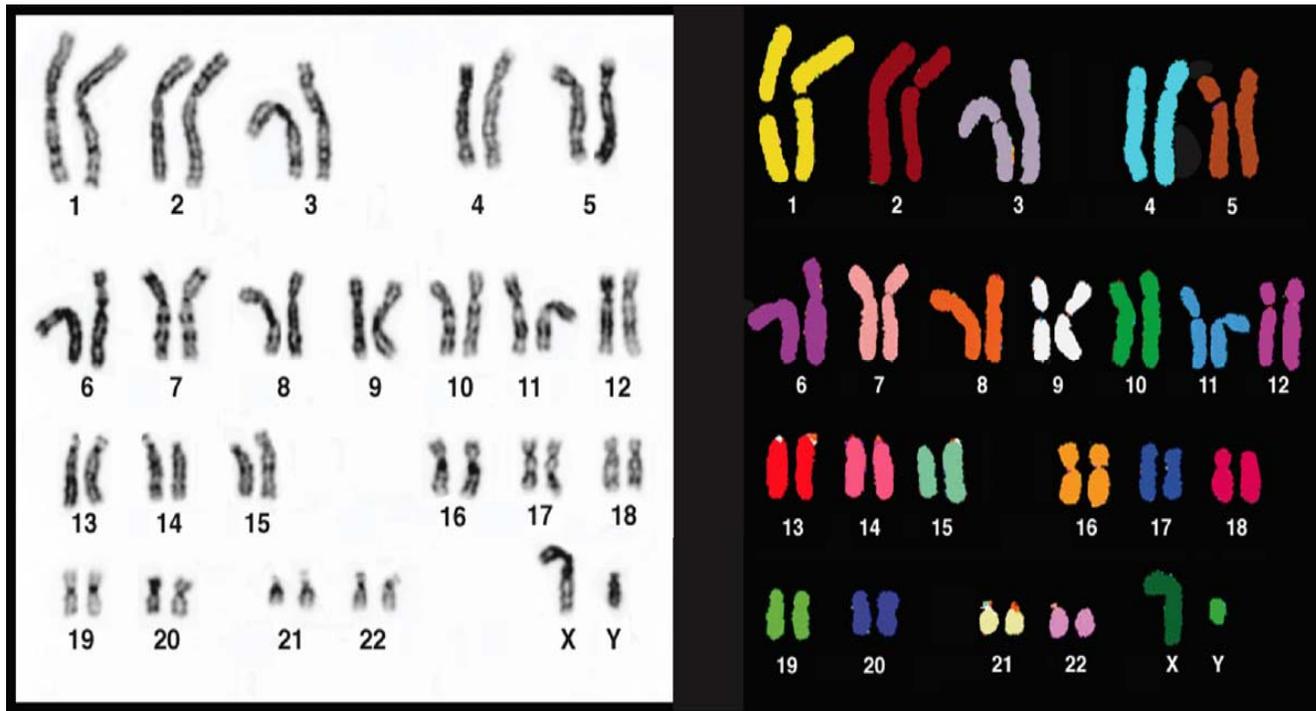


# Хромосомные мутации: Изменение числа отдельных хромосом в геноме (анеуплоидия) и их целостности: одна из причин болезней человека

Каждая из 23 хромосом м.б. покрашена в свой цвет (FISH гибридизация, справа)

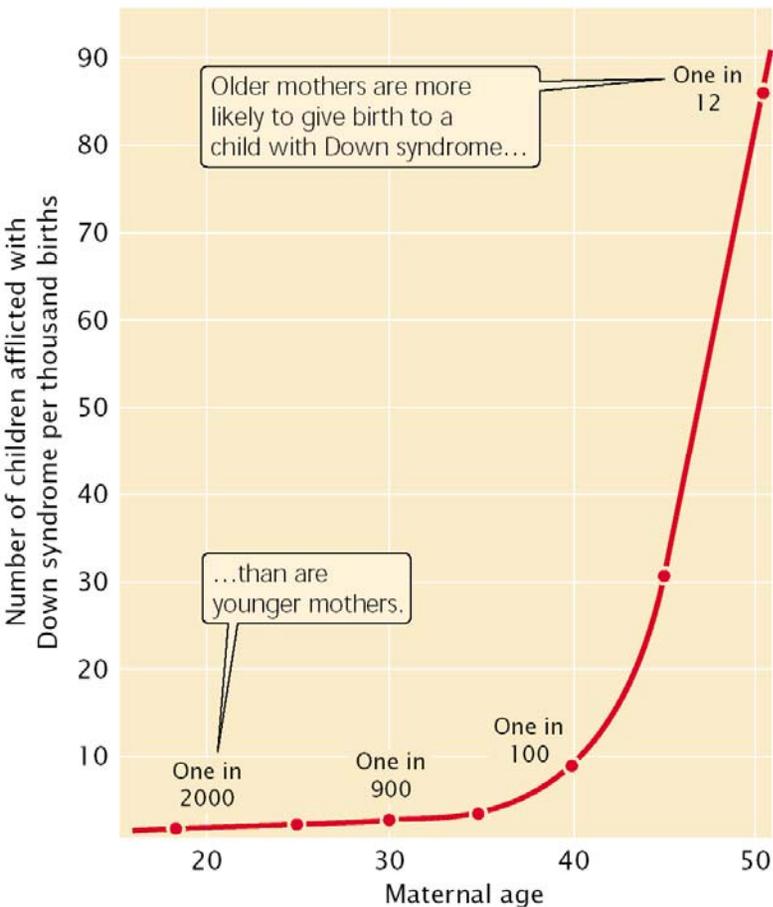
Каждая хромосома прокрашивается в штрих код (G-окрашивание, слева, полоса до 0,1%)

Это позволяет увидеть изменение числа и структуры хромосом, в том числе при раке  
Хромосомы человека пронумерованы в порядке убывания размера от 1 до 22



Моносомия ( $1n$ ) или трисомия ( $3n$ ) хромосомы в зиготе смертельны для плода (кроме половых и мелких хромосом), а в соматических клетках часто приводит к раку

# Измененное число хромосомы 21 у человека (вместо двух их три – триплоид) причина болезни Дауна



Подавляющая часть случаев синдрома Дауна вызвана нерасхождением пары хромосом 21 в мейозе у матери (по анализу микросателлитов) но есть и семейные случаи – транслокация гена из хр21 на другую хромосому

Частота рождения детей с синдромом Дауна увеличивается с возрастом матери от 1/2000 в 20 лет до 1/12 в 50 лет.

Синдром Дауна вызван присутствием трех копий хромосомы 21 (трисомия) вместо двух копий

(a)



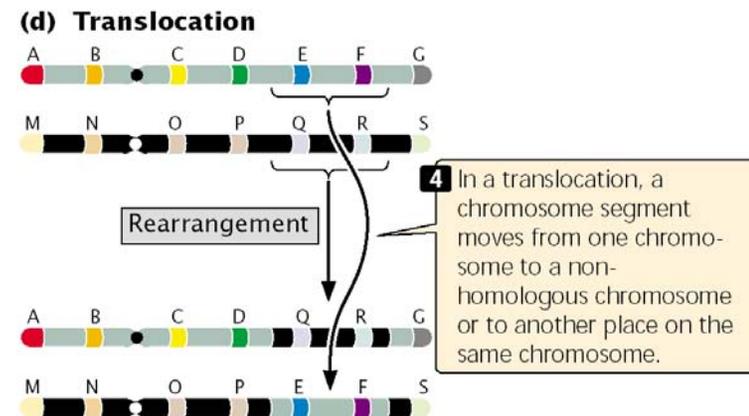
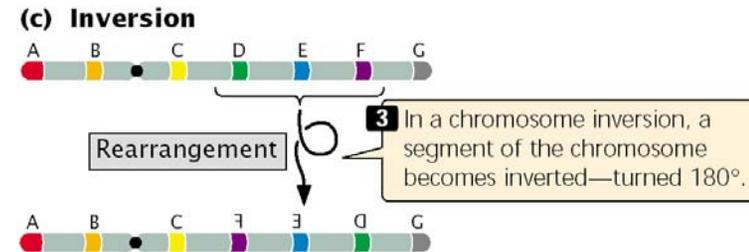
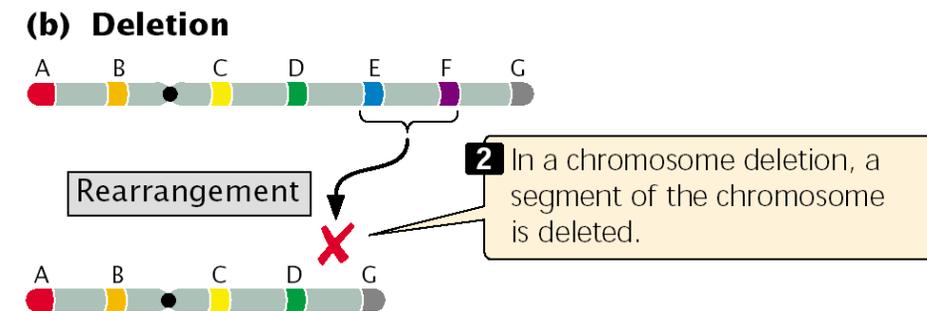
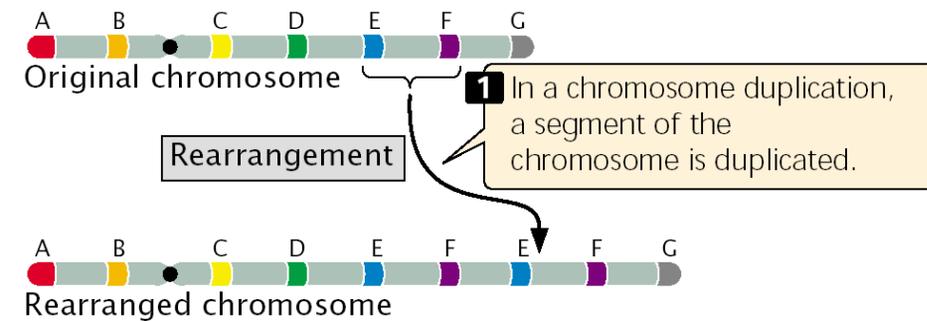
(b)



Рис 9.22.

# Основные типы хромосомных перестроек:

1. дупликация – удвоение сегмента
2. делеция – утрата сегмента,
3. инверсия – переворот сегмента,
4. транслокация – перенос сегмента на другую хромосому



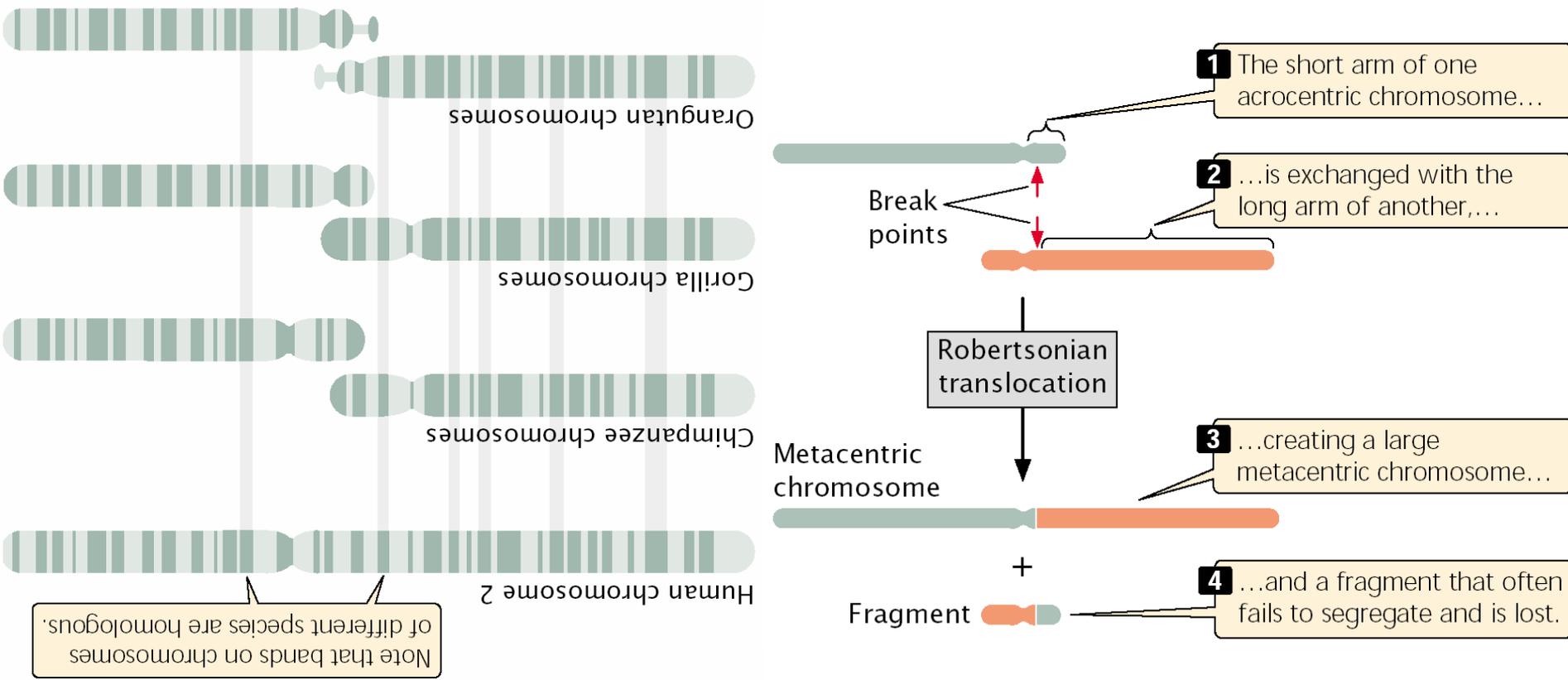
# Перестройки хромосом в гаметах часто приводят к болезням человека - нарушениям морфологии, физиологии и поведения

**Table 9.1** Effects of some chromosome rearrangements in humans

Type of Rearrangement	Chromosome	Disorder	Symptoms
Duplication	4, short arm	—	Small head, short neck, low hairline, growth and mental retardation
Duplication	4, long arm	—	Small head, sloping forehead, hand abnormalities
Duplication	7, long arm	—	Delayed development, asymmetry of the head, fuzzy scalp, small nose, low-set ears
Duplication	9, short arm	—	Characteristic face, variable mental retardation, high and broad forehead, hand abnormalities
Deletion	5, short arm	<i>Cri-du-chat</i> syndrome	Small head, distinctive cry, widely spaced eyes, a round face, mental retardation
Deletion	4, short arm	Wolf-Hirschhorn syndrome	Small head with high forehead, wide nose, cleft lip and palate, severe mental retardation
Deletion	4, long arm	—	Small head, mild to moderate mental retardation, cleft lip and palate, hand and foot abnormalities
Deletion	15, long arm	Prader-Willi syndrome	Feeding difficulty at early age, but becoming obese after 1 year of age, mild to moderate mental retardation
Deletion	18, short arm	—	Round face, large low set-ears, mild to moderate mental retardation
Deletion	18, long arm	—	Distinctive mouth shape, small hands, small head, mental retardation

- В эволюции геномные и хромосомные мутации чаще фиксируются у растений, реже у животных.
- Геномные мутации у животных обычно различают таксоны более высоких порядков например отряды (сельдевые и лососевые – сестринские отряды), а у растений это могут быть и виды (например разные виды пшениц).
- Измененное число хромосом и их перестройки в половых клетках обычно приводят к болезням у животных человека - нарушениям морфологии, физиологии, поведения, и резко снижают возможность оставить потомство.
- Тем не менее сотни тысяч таких случаев зафиксированы на сегодня эволюцией – это почти любая пара родственных видов, различающиеся по структуре кариотипа (набора хромосом).

9.18. Хромосома №2 человека образована при транслокации, произошедшей у наших предков после отщепления от ствола всех приматов: у оранга, гориллы и даже шимпанзе (5 млн. лет расхождения) две РАЗНЫЕ хромосомы соответствуют ОДНОЙ хромосоме №2 человека. **ВСЕ** люди на Земле потомки того предка, у которого произошла эта транслокация (но не только этого предка).

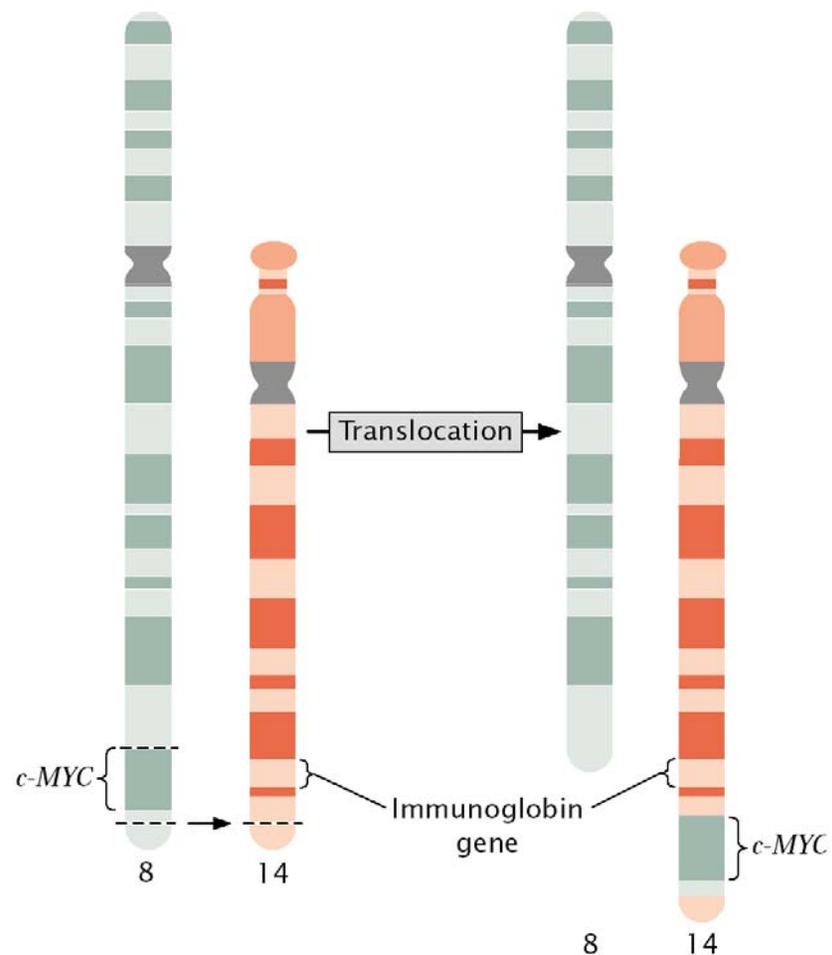


**Число хромосом у млекопитающих может различаться в десятки раз, хотя размер генома отличается менее чем в два раза**

**У человека число пар хромосом 23, у викашевой крысы - 4, а у лошади – 66.**

**Если от крысы и лошади до общего предка около 200 миллионов лет и около 60 транслокаций (разных хромосом) то 1 транслокация выживает за 3 млн лет. Недетектируемых внутрихромосомных перестроек больше на 1-2 порядка**

# Геномные и хромосомные мутации в соматических клетках человека и животных часто связаны с развитием рака.



Транслокация (перенос участка)  
хромосомы 8 с геном онкогена *c-MYC*  
на хромосому 14 к гену иммуноглобулина  
меняет его регуляцию

Такая перестройка в лимфоцитах  
человека приводит к лимфоме Бёркита

Хотя в клетках зародышевого пути геном остается постоянным  
**Изменение структуры генов и генома может быть  
нормальной частью жизненного цикла**

**У некоторых эукариот число хромосом в соматических  
клетках отличается от числа хромосом в клетках  
зародышевого пути**

**У некоторых простейших зигота представлена  
несколькими хромосомами а зрелый организм -  
несколькими тысячами хромосом, каждая из которых  
возможно соответствует отдельному гену.**

**Размер генома вегетативных клеток и клеток  
зародышевого пути также может различаться. Например,  
у некоторых видов циклопов подавляющая часть генома  
в соматических клетках утрачивается.**

**У человека перестройки генов иммуноглобулинов в  
лимфатических клетках это условие образования разных  
антител**

- 1. Генные мутации являются скачкообразными изменениями отдельных локусов хромосом – генов.**
- 2. Мутантные гены сохраняют свойство репродукции при делении ядра клетки, вследствие чего мутационные изменения наследуются.**
- 3. Мутации могут быть прямыми и обратными.**
- 4. Частота мутирования в обоих направлениях характерна для каждого локуса.**
- 5. Спонтанный мутационный процесс обуславливается свойством самого гена, системой генотипа, физиологическим состоянием организма и колебанием факторов внешней среды.**
- 6. Каждый локус – ген может мутировать в несколько состояний, образуя серию множественных аллелей.**
- 7. Мутации у различных видов организмов образуют гомологические ряды наследственных изменений.**

# "горячие пятна" мутаций

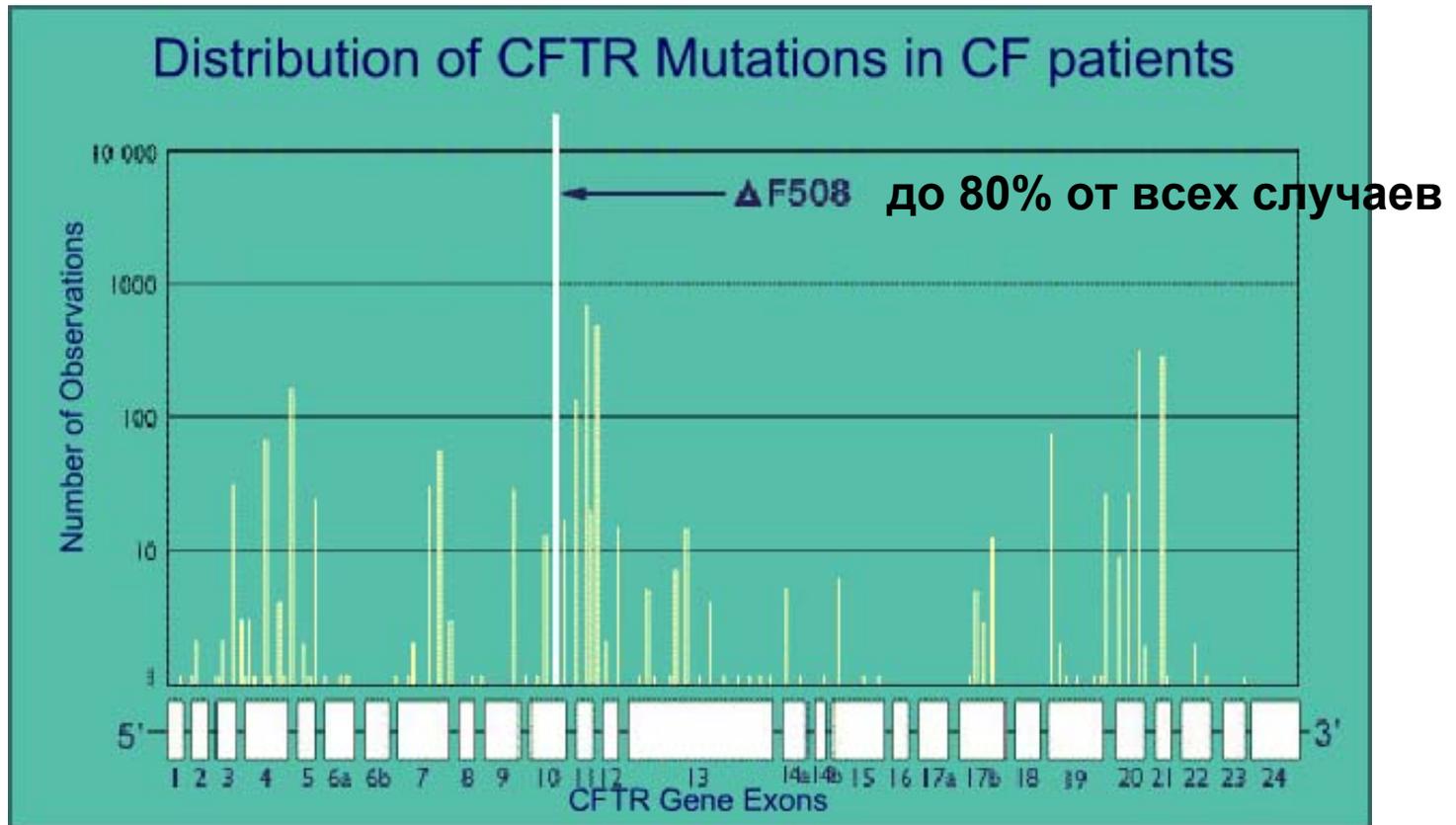
(наследуемых изменений последовательности нуклеотидов молекулы ДНК)

**В КАЖДОМ ЛОКУСЕ (УЧАСТКЕ) ГЕНА ИЛИ  
ГЕНОМА МУТАЦИИ **ВОЗНИКАЮТ**  
С РАЗНОЙ ЧАСТОТОЙ,  
(КОТОРАЯ ОТЛИЧНА ОТ ЧАСТОТЫ В ДРУГОМ УЧАСТКЕ)**

**Горячие пятна мутаций характерны  
и для спонтанного мутирования  
и при воздействии химическими агентами**

В гене CFTR в разных людей обнаружено >1000 разных мутаций вызывающих муковисцидоз

- 1) Распределение мутаций вдоль гена неравномерное.
- 2) Частота встречаемости в популяции для каждой мутации своя и эти частоты различаются в тысячи раз.



Каждая мутация присутствует в популяции со своей характерной для нее частотой (вероятностью встретить носителя мутации)

Частота встречаемости мутации **может быть не связана** частотой возникновения мутации (вероятностью возникновения такой мутации в расчете на 1 генерацию).

Частота встречаемости мутации зависит от ее полезности (адаптивности) и от эволюционной истории популяции (генетический дрейф - «бутылочное горлышко» при формировании популяции)

К вопросу о расчете величины вероятности:

- Какова вероятность того, что Вы встретите динозавра?

- 50%

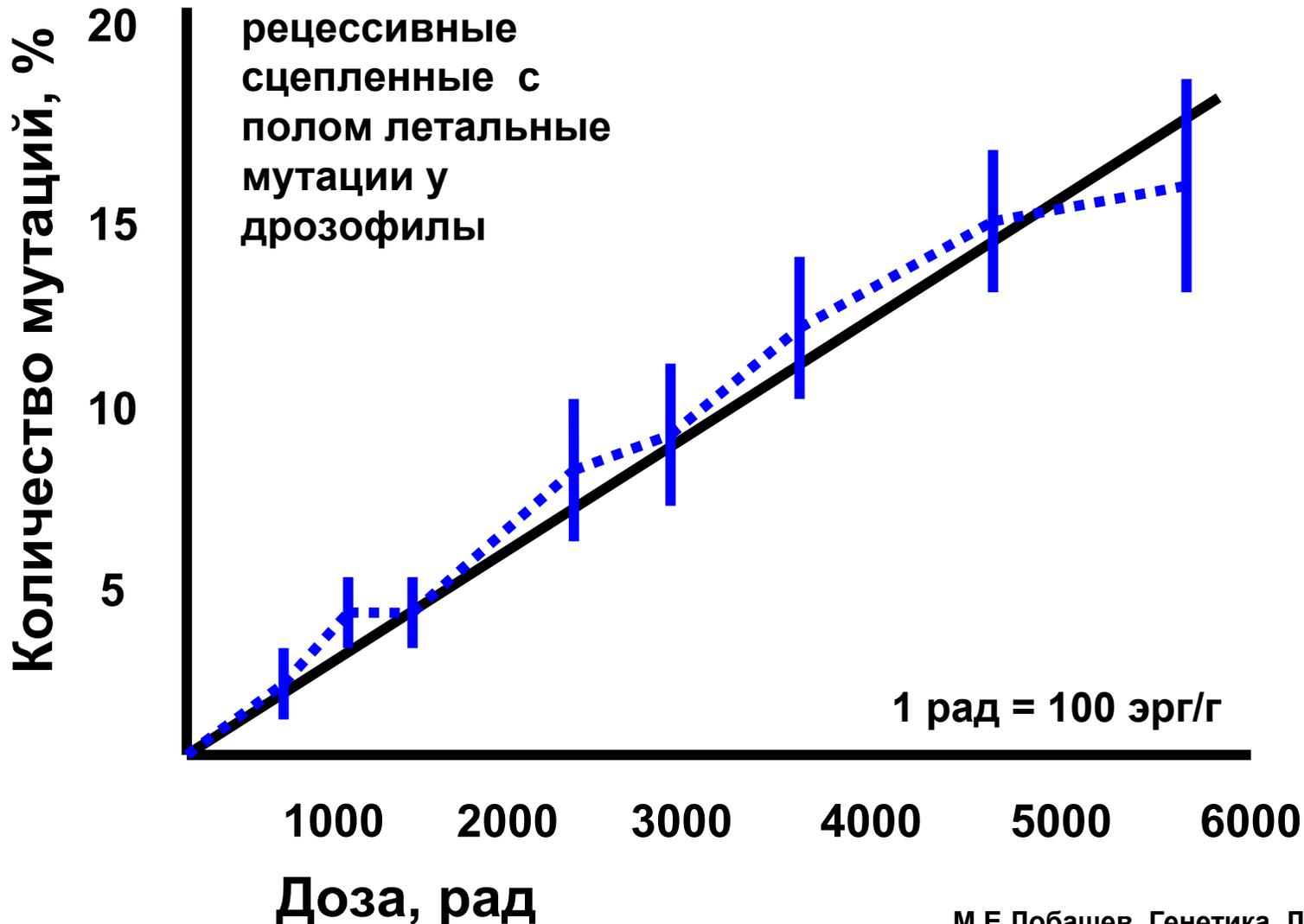
- !!??

- Либо встречу, либо нет



# Частота мутаций линейно растет с увеличением дозы радиоактивного облучения

«Безопасной» дозы облучения нет (нет порога)



Хотя частота мутаций растет из-за мутагенного воздействия  
(Хиросима, Чернобыль, Бхопал, Орандж эйджент)

## ПОСЛЕ СНЯТИЯ МУТАГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДОЛЯ МУТАНТОВ НЕ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ, А ТОЛЬКО СНИЖАЕТСЯ В ПОКОЛЕНИЯХ

из-за гибели и пониженной жизнеспособности мутантов

Вероятно, основная часть мутаций приводит к дефектам функционирования и гибели уже на стадии первых делений оплодотворенной яйцеклетки, реже – к спонтанному аборту, еще реже – к рождению ребенка с аномалиями

Уже через два поколения (сейчас) у жителей с Хиросимы частота наследственных аномалий и опухолевых заболеваний такая же, как в других городах, хотя была повышенной после ядерного взрыва.

В Чернобыле частота аномалий при рождении снизилась в 8 раз за первые 10 лет после радиоактивного выброса

### элиминация рецессивных гомозигот ( $S = 1$ ) в поколениях

Поколения (F)	Частота рецессивной аллели	% особей с генотипом		
		aa	Aa	AA
1	0,5	25,0	50	25
2	0,333	11,11	44,44	44,44
5	0,167	2,78	27,78	69,44
10	0,091	0,83	16,53	82,64
100	0,010	0,01	1,96	98,03

# Генетика популяций

Популяция – совокупность скрещивающихся особей одного вида, обитающих в данное время на данной территории

Для человека известен доминантный ген Т (Taster – дегустатор). Носитель его обладает свойством определять на вкус слабый раствор фенилтиокарбамида как горький. Обладатель рецессивной аллели этого гена в гомозиготном состоянии (tt) тот же раствор определяет как безвкусный.

	0,2 T	0,8 t
0,2 T	0,04 TT	0,16Tt
0,8 t	0,16Tt	0,64tt

Что можно ожидать в следующем поколении? Гаметы с аллелью Т будут возникать с частотой 0,20 (0,04 от гомозиготных ТТ + 0,16 от гетерозиготных Т ("дегустаторов"). Гаметы с аллелью t будут возникать с частотой 0,80 (0,64 от tt + 0,16 от Tt).

Отсюда следует, что в указанной популяции при тех же условиях поддерживается одинаковое соотношение частот генотипов (0,2Т:0,8t) и фенотипов (64% "недегустаторов" и 36% "дегустаторов").

**Если соотношение  $(pT+qt) \times (pT+qt) = p^2TT + 2pqTt + q^2tt$  соблюдается, то популяция находится в равновесии по данному гену (закон Харди-Вайнберга). Неравновесие частот аллелей и генотипов считается проявлением отбора. Степень неравновесия указывает на коэффициент отбора**

# Генетика популяций

**В каждом поколении частота каждого аллеля данного гена и частота каждого генотипа по этому гену сохраняется постоянной,**

если вноса генов извне нет (нет миграции)  
если подбора пар для скрещивания нет,  
если выживаемость носителей каждого генотипа одинакова  
если отбора нет (условия однородны = территория ограничена)...

**Поэтому в каждом поколении частоты сочетаний аллелей и частоты соответствующих фенотипов постоянны**

Поэтому по характерным частотам фенотипов в популяции и их сочетанию у данного индивида вы понимаете в какую страну попали и распознаете людей с данной территории как один народ (например: глаза голубые 80%, нос курносый 80% = г.г. + н.к 64% ☺ ), хоть люди и разные. Сцепление генов тут не главное

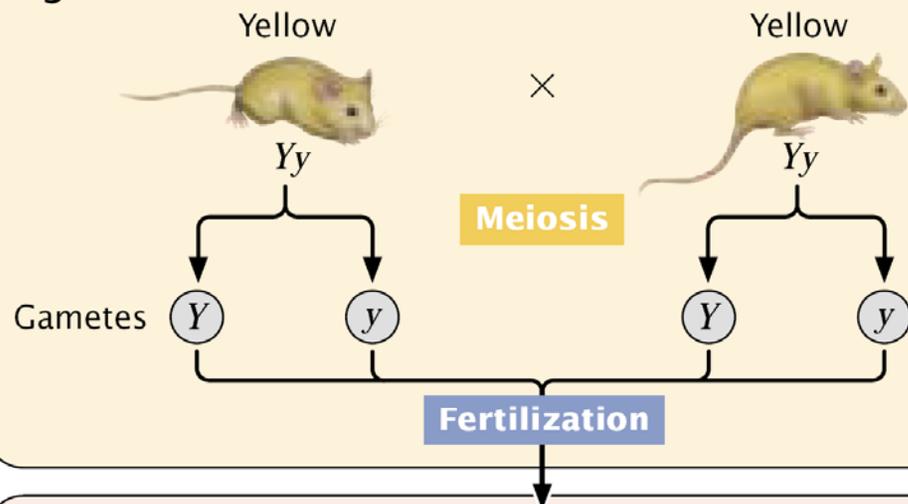
## Разные генотипы могут давать разную выживаемость:

доминантная мутация  $YY$  с рецессивным летальным эффектом у мыши

Для этого гена мыши не будет соблюдаться равновесие между частотами аллелей и частотами генотипов в популяции (закон Харди-Вайнберга), что и указывает на отрицательную селективную ценность ( $S=1$ ) и давление отбора против  $YY$

Кстати для генов которые просто оказались рядом геном  $Y$  в хромосоме тоже будет неравновесие

### P generation



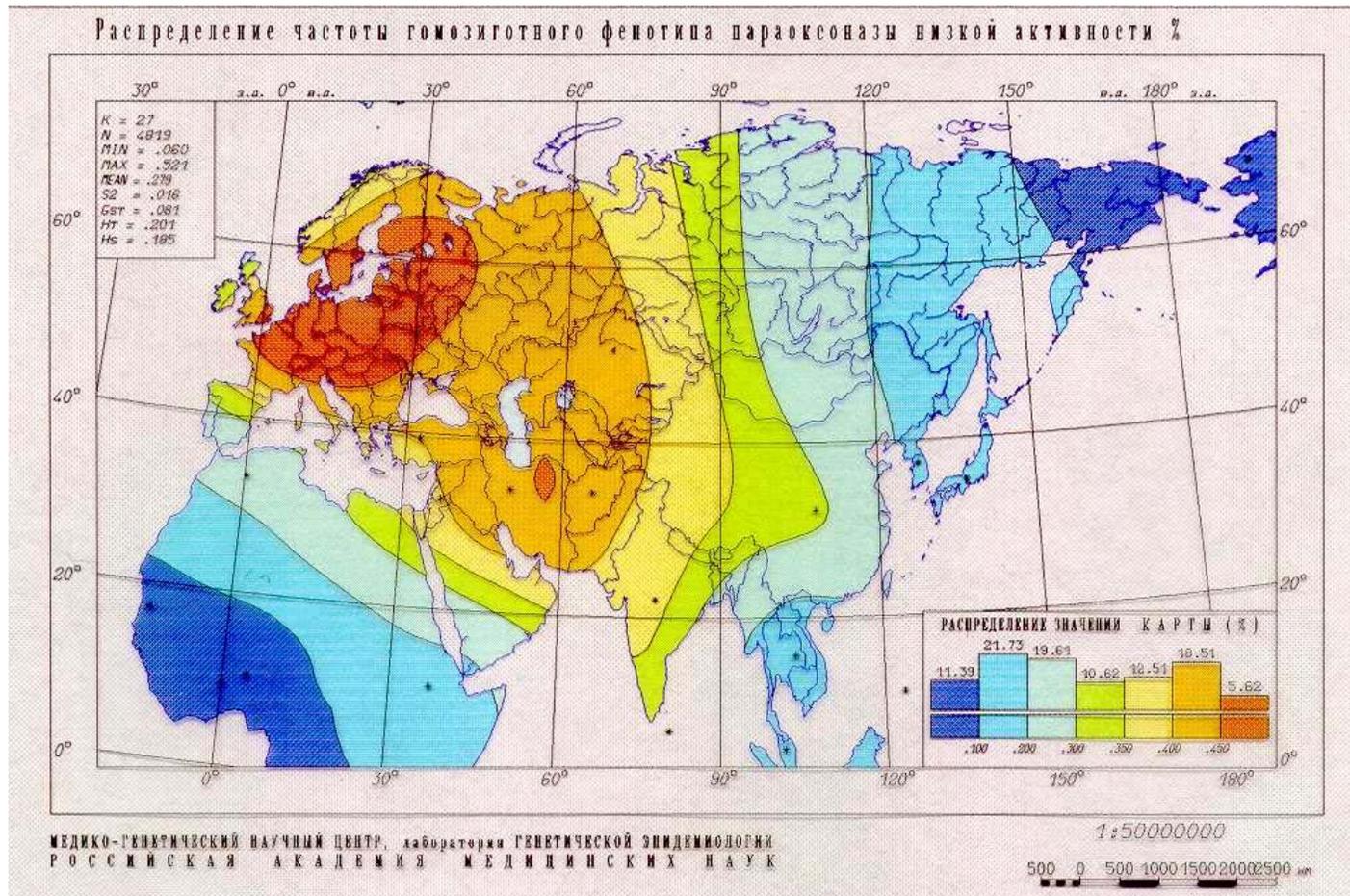
### F<sub>1</sub> generation



**Conclusion:**  $YY$  mice die, and so  
 $2/3$  of progeny are  $Yy$ , yellow  
 $1/3$  of progeny are  $yy$ , nonyellow

# Частота встречаемости данного аллеля различна в разных местах (тысячи км) и в разное время (сотни лет)

Это проявление «генетической неопределенности» причин частота аллеля и генотипа зависит и от случая (мутации + миграции) и от приспособительности генетического признака



# Отбор по фенотипу ( $S=1$ ) для рецессивных аллелей мало эффективен

Евгенические меры по элиминации индивидов с фенотипическими отклонениями от нормы не только аморальны, но и генетически бессмысленны. Относительная частота гетерозигот в поколениях сокращается значительно медленнее в популяции, чем частота рецессивных гомозигот.

Полное устранение из популяции рецессивных гомозигот в каждом поколении не приводит к окончательному исчезновению их даже в сотом поколении, так как гетерозиготные особи являются постоянными поставщиками гомозиготных рецессивов.

Поколения (F)	Частота рецессивной аллели (1-q)	% особей с генотипом		
		aa	Aa	AA
<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>25,0</b>	<b>50</b>	<b>25</b>
2	0,333	11,11	44,44	44,44
3	0,250	6,25	37,5	56,25
5	0,167	2,78	27,78	69,44
10	0,091	0,83	16,53	82,64
20	0,048	0,23	9,07	90,7
50	0,020	0,04	3,84	96,12
<b>100</b>	<b>0,010</b>	<b>0,01</b>	<b>1,96</b>	<b>98,03</b>

# Отбор по генотипу быстро снижает частоту контролируемых фенотипов в поколениях, но только для менделирующих черт



В 20 раз за 25 лет сократилась частота рождения больных бета-талассемией на Сардинии (пример евгеники)

*Оставшиеся 5% больных детей появляются при информированном согласии родителей*

В мире до 10 миллионов больных Менделирующими («простыми») заболеваниями. Все это болезни с детства.

Число болезней которые можно искоренить >1200

# Естественный и искусственный отбор (селекция)

В совхозе «Пупино» Московской области выведена новая порода мясо-молочного скота. Эта скотина жрет мясо и запивает его молоком

*Из газет ;-)*

**В генетически однородной группе индивидов  
отбор не эффективен (Иогансен, 1903),**

**Различия, приобретенные в индивидуальном развитии,  
не наследуются**

В чистых линиях индивиды  
гомозиготны и идентичны.

Различие в величине признака,  
(размер бобов) вызвано только  
воздействием внешней среды  
при индивидуальном развитии.

Потомство от самых мелких  
не отличается от потомства  
самых крупных ни по средней  
величине признака, ни по ее  
дисперсии

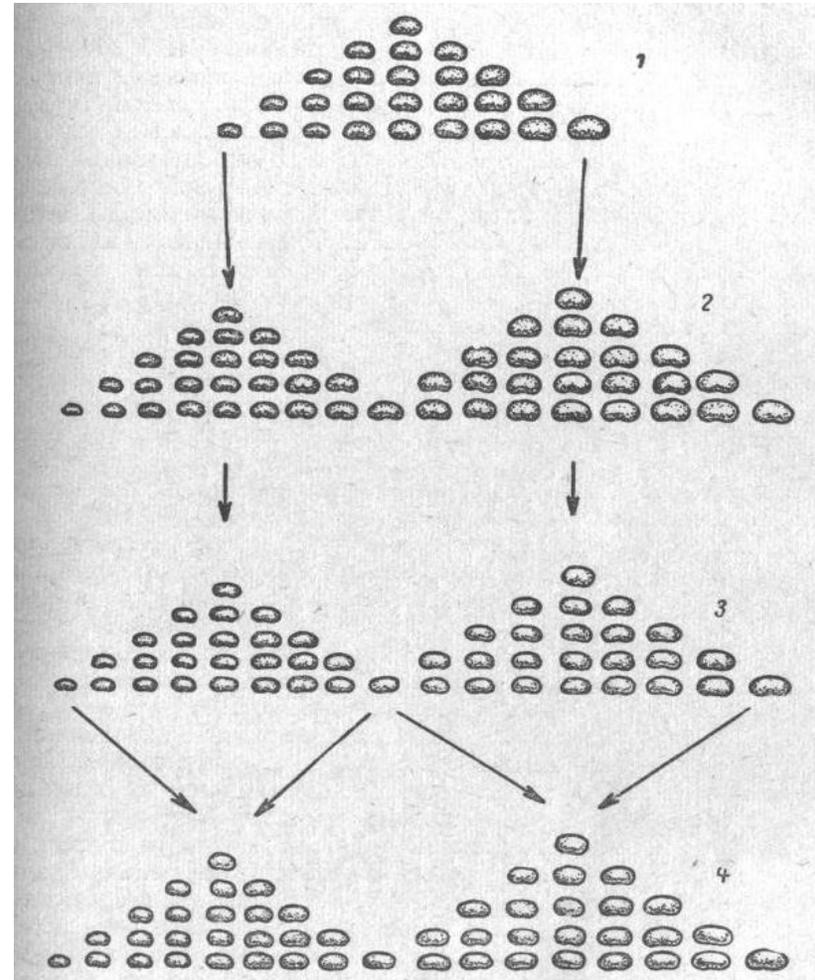


Рис. 211. Схема, иллюстрирующая разложение популяции на чистые линии и неэффективность отбора в них.

1 — сорт-популяция фасоли; 2 — образование чистых линий в результате отбора; 3 — воспроизводство чистых линий при самоопылении; 4 — неэффективность отбора в чистых линиях.

**Пример ненаследственной  
модификационной изменчивости у  
человека, это, например,  
акселерация, которая проявилась  
после войны в разных странах.  
Например, средний рост японцев стал  
больше на 20 см, хотя понятно, что  
частоты аллелей генов, генотипов в  
этой популяции мало изменились за  
два поколения, прошедших после  
войны.**

Если популяция генетически гетерогенна (F2 длина венчика у табака), то отбор по фенотипу (на **длинные** и **короткие**) приводит к неперекрывающимся группам с различающимися генотипами уже за два поколения (F4)

Длины венчика, мм	Расщепления в линиях F <sub>2</sub>		Отбор в поколениях					
			F <sub>3</sub>		F <sub>4</sub>		F <sub>5</sub>	
	A	B	A	B	A	B	A	B
37							6	
40					2		48	
43			6		23		90	
46			20		122		14	
49			53		41			
52	2	1	49		1			
55	4	5	15					
58	2	16	4					
61	24	23						
64	37	18						
67	31	62		3				
70	38	37		5				
73	35	25		12		4		2
76	27	16		20		9		3
79	21	4		40		38		8
82	5	2		41		75		14
85	6	2		30		59		20
88	1			9		6		25
91				2		3		25
94						1		20

М.Е.Лобашев. Генетика. Л., 1967, стр. 611

**Отбор**  
 естественный и  
 искусственный  
**действует**  
**только на**  
**генетически**  
**гетерогенные**  
**группы**  
 индивидов  
 Эволюция это  
 отражение  
 сдвига частот  
 аллелей в  
 популяции  
**Индивид**  
**не**  
**эволюционирует**

**Селекция (отбор на племя) более эффективна при оценке величины признака по генотипу (т.е. по потомству или у братьев-сестер), чем по оценке признака по фенотипу (т.е. у самого индивида).**

**Решение по оценке генотипа оставить на племя курицу 12 как более яйценоскую по потомству (5 из 6 дочерей) (правильное, хотя сразу неочевидное, поскольку яиц у нее меньше чем у курицы 46).**

**Решение по оценке фенотипа - оставить на племя №46 как более яйценоскую в данном поколении (неправильное, хотя кажется очевидным).**

№ курицы	Яйценоскость (количество яиц) дочерей						
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
46 (262)	95	105	157	161	190	196	263
12 (258)	190	210	212	216	234	234	242

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ**

## **Триплоидные сорта – особенности семеноводства:**

- 1) получение и селекция тетраплоидных линий, которые должны поддерживаться в чистоте;**
- 2) подбор линий автотетраплоидов и диплоидов из разных сортов с высокими комбинационными свойствами, дающими при скрещивании гетерозис;**
- 3) триплоидные семена в плодах образуются чаще в результате такого скрещивания, когда тетраплоид является женским растением, а диплоид – мужским. Реципрокная комбинация скрещивания не дает семян.**

**В каждом поколении относительная частота гамет с доминантной и рецессивной аллелями гена сохраняется на одном уровне**

	<b>0,5 A</b>	<b>0,5 a</b>
<b>0,5 A</b>	<b>0,25 AA</b>	<b>0,25 Aa</b>
<b>0,5 a</b>	<b>0,25 Aa</b>	<b>0,25 aa</b>
<b>A: <math>0,25 \cdot 2 + 0,25 + 0,25 = 1</math></b>		

**Путь изучения генетики популяции – исследование особей, гомозиготных и гетерозиготных по отдельным генам.**

**Частота хромосомных перестроек и  
летальных мутаций  
увеличивается от дозы облучения (1 рада =  
100 эрг/г)**

