

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ

профессор кафедры
медицинской генетики
СПбГПМА

В. Н. Горбунова

**Фундаментальными
свойствами живой природы,
отличающими ее от неживой
материи, являются
способность к размножению и
наследственность**

Наследственность,
обеспечивающая
преемственность между
поколениями, заключается в том,
что особи любого вида рожают
только себе подобных и их
потомки, в среднем, более
похожи на своих родственников,
чем на других представителей
того же вида

При этом каждый вид
характеризуется
определенным уровнем
изменчивости,
и даже братья и сестры
никогда не являются точными
копиями друг друга и своих
родителей

При этом каждый вид
характеризуется
определенным уровнем
изменчивости,
и даже братья и сестры
никогда не являются точными
копиями друг друга и своих
родителей

Генетика – это наука
о наследственности и
изменчивости.

Генетические исследования
можно проводить на всех
уровнях организации жизни от
межвидового до
молекулярного

Генетика *популяций*
занимается изучением частот
мутаций и генотипов в
различных популяциях, а
также факторов, влияющих на
их динамику

Предметом генетики *развития*
является генетический
контроль эмбриогенеза,
начиная с проэмбриональных
стадий созревания половых
клеток до завершения
дифференцировки различных
тканей и органов

Цитогенетика занимается изучением структуры и морфологии отдельных хромосом и их наборов в клетках, а также построением цитогенетических карт различных элементов генома

Биохимическая генетика
исследует связи между
генами и органическими
соединениями,
присутствующими в живых
организмах

Целью *молекулярной* генетики
является исследование
материальной природы генов
и генома в целом, а также тех
процессов, которые
происходят с нуклеиновыми
кислотами в клетках

Как любая другая
биологическая наука генетика
состоит из общих и частных
разделов.

В частных разделах генетики
исследуются особенности
проявления общих
закономерностей у разных
видов организмов

Среди них ведущее положение занимает *генетика человека*, которая включает такие же разделы, как и общая генетика. Ее направления, которые посвящены *патологии* человека, являются предметом *медицинской генетики*

Те разделы медицинской
генетики, которые
используются в клинической
практике или имеют
потенциальное значение для
такого использования
называются
клинической генетикой

Основными методами изучения наследования признаков у экспериментальных объектов является *гибридологический* анализ - система скрещиваний, позволяющая получать и анализировать гибриды - а у человека – *генеалогический* анализ или анализ родословных

Основными методами изучения наследования признаков у экспериментальных объектов является *гибридологический* анализ - система скрещиваний, позволяющая получать и анализировать гибриды - а у человека – *генеалогический* анализ или анализ родословных

Основопологающие законы наследования были открыты во второй половине XIX века Грегором Менделем и описаны в его знаменитой работе «Опыты над растительными гибридами», вышедшей в 1865 г

Анализируя результаты скрещивания различных сортов гороха, различающихся по форме или окраске семян и цветков Мендель высказал гипотезу о существовании *двух дискретных наследственных факторов*, ответственных за каждый из исследуемых признаков

Один из этих факторов,
названный Менделем
доминантным (A) способен
подавлять проявление
другого фактора –
рецессивного (a).

Только один из этих факторов с
равной вероятностью попадает в
гаметы

В результате случайного
оплодотворения образуются
растения трех типов:

AA, *Aa* и *aa* в соотношении
1:2:1

Поскольку рецессивный фактор не проявляется в присутствии доминантного, то в потомстве от скрещивания двух гибридных растений будут появляться растения, как с доминантным, так и с рецессивным признаком в соотношении **3:1**

Решетка Пеннета для моногибридного скрещивания

Гаметы ♀/♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Почти через 40 лет В. Иогансен
предложил назвать
постулированные Менделем
наследственные факторы

генами,

совокупность генов –

генотипом,

а совокупность признаков

организма –

фенотипом

Варианты наследственных
факторов
или альтернативные состояния
генов (A , a) носят названия
аллелей

Аллели влияют на характер
развития *признаков*,
что и служит основой для
фенотипической изменчивости

Генотип может быть

гомозиготным

при наличии двух одинаковых
аллелей

(*AA* или *aa*) или

гетерозиготным,

если аллели разные

(*Aa*)

Схема моногибридного скрещивания

P: AA x aa
гаметы: A a
потомство F₁: Aa

F₁: Aa x Aa
гаметы: A a A a

F₂, расщепление по генотипу:

$1AA$: $2Aa$: $1aa$

F₂, расщепление по признаку:

$3A_$: $1aa$

Если фенотипическая изменчивость не выходит за пределы нормы, то аллели называют *нормальными*. Аллели, частоты которых в популяции превышают определенный уровень, называют *полиморфными* или *полиморфизмами*

Аллели, приводящие к патологическому развитию признака, называют *мутантными аллелями* или *мутациями*

Сочетания нормальных и мутантных аллелей всех генов человека определяют его индивидуальную

наследственную конституцию.

Таким образом, люди отличаются между собой не по наборам генов, а по их состояниям, то есть по наследственной конституции

Анализ *родословных*
человека дает нам
возможность судить о том,
является ли признак
наследственным
и подчиняется ли он
законам Менделя

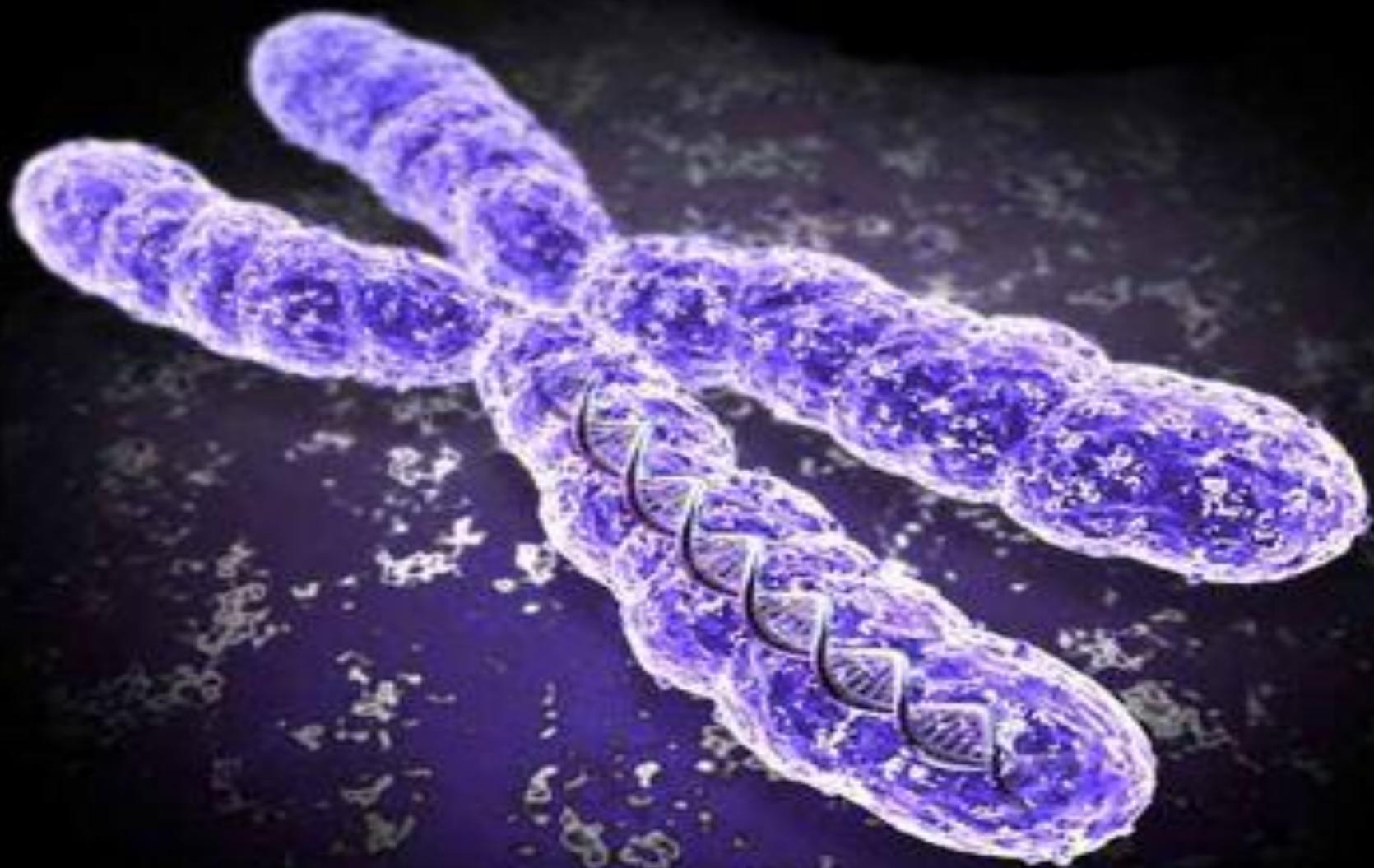
Ключевая роль при делении
клеток принадлежит

хромосомам

– таким структурам в ядрах
клеток, которые на стадии
метафазы митоза и мейоза
отчетливо видны при световой
микроскопии и использовании
специфических методов
окрашивания

В каждой хромосоме есть важный функциональный участок, который называется *центромерой*. Центромера разделяет хромосому на два плеча: *короткое (p)* и *длинное (q)*. Конечные участки хромосом – *теломеры* – обеспечивают их структурную целостность

На синтетической стадии S
клеточного цикла происходит
удвоение каждой хромосомы с
образованием двух
сестринских хроматид,
соединенных между собой
одной центромерой



Окрашивающимся веществом
хромосом является
хроматин. Различные участки
хромосом имеют
неоднородную окраску. Более
светлые районы хромосом
называются *эухроматином*, а
темные –
гетерохроматином

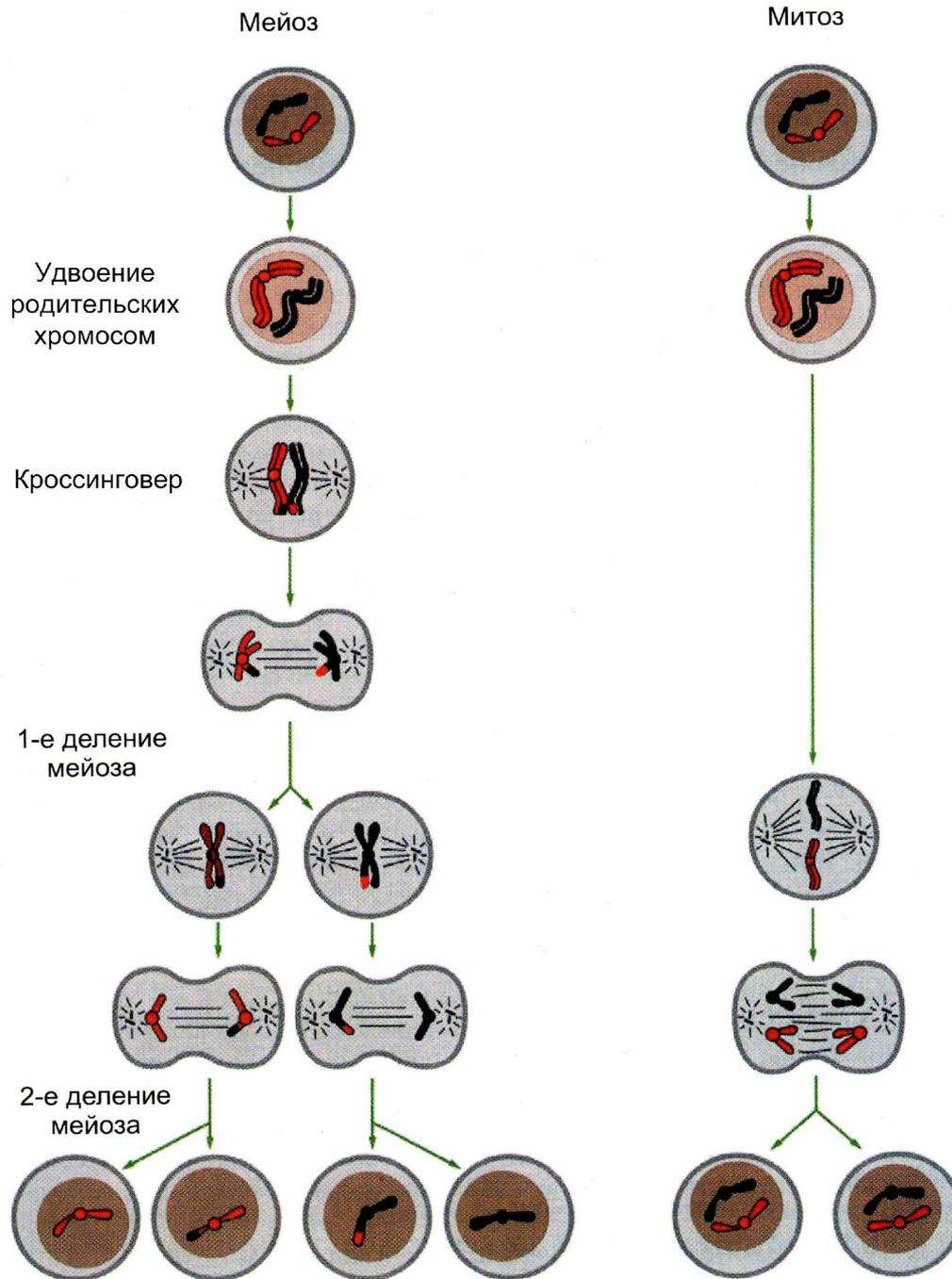
В соматических клетках каждая хромосома представлена двумя копиями, то есть

диплоидным набором

В половых клетках набор хромосом одинарный или

гаплоидный

Это обеспечивается за счет особой формы деления половых клеток – *мейоза*



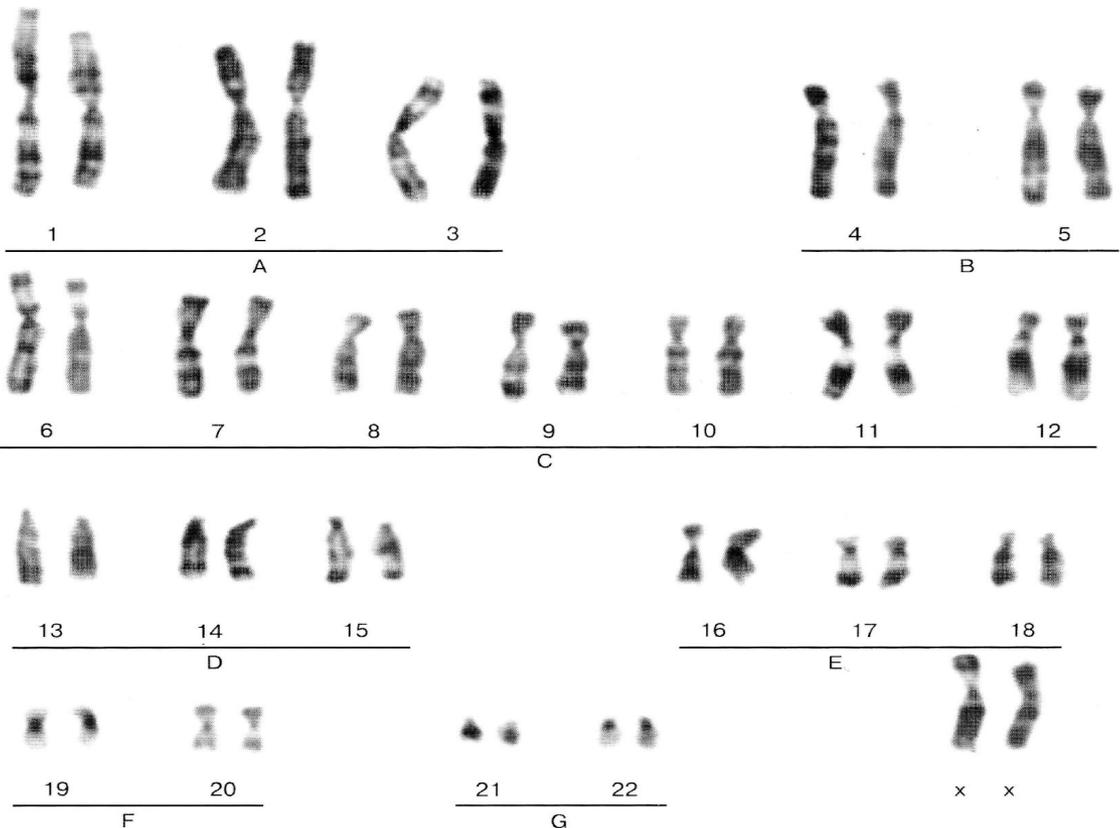
Набор хромосом и их морфология являются видовыми признаками.

У человека **46** хромосом, состоящих из **23** пар.

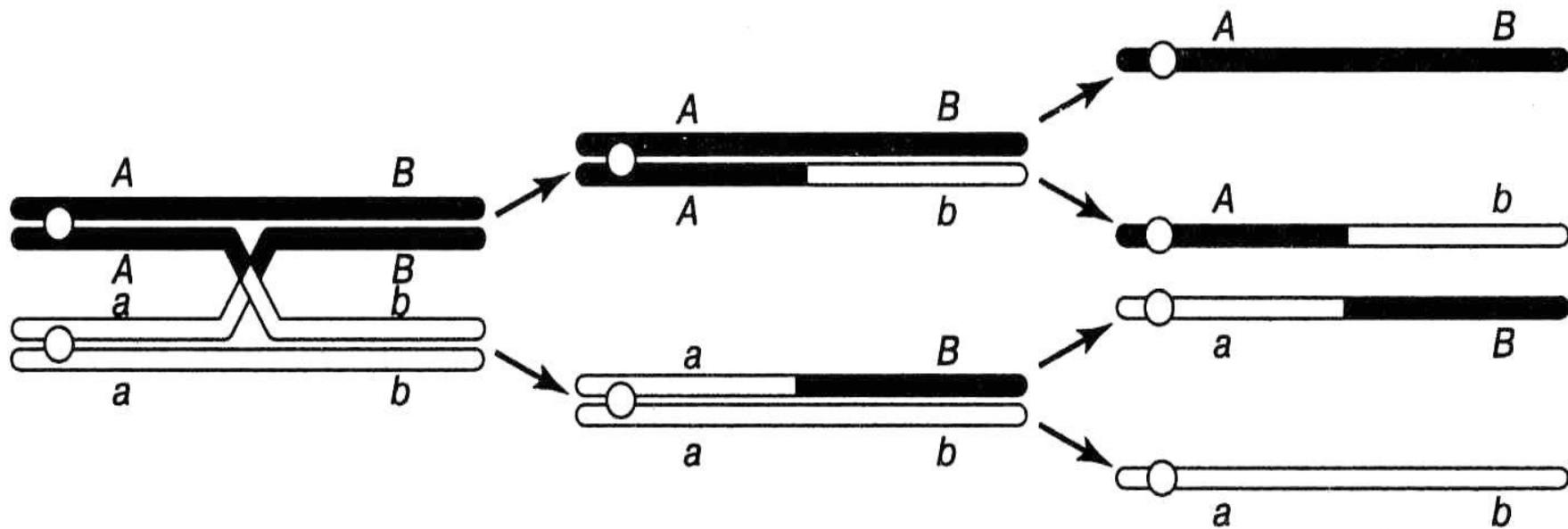
22 из них – *аутосомы* и **1** пара – *половые* хромосомы – **X** и **Y**.

Нормальный *кариотип* женщины (**46, XX**), а мужчины - (**46, XY**)

Методы дифференциального
окрашивания хромосом
позволяют идентифицировать не
только каждую хромосому, но и
отдельные районы хромосом,
последовательно
пронумерованные от центромеры
к теломере, а также сегменты
внутри районов



В процессе мейоза происходит обмен между участками гомологичных хромосом – *кроссинговер* или *гомологичная рекомбинация*. В результате появляются гаметы, в которых хромосомы составлены из фрагментов родительских хромосом и могут иметь необычные сочетания аллелей разных генов



В начале XX века было
высказано предположение о
локализации генов в
хромосомах,
так как их поведение
соответствует поведению
постулированных Менделем
наследственных факторов

В дальнейшем были получены
прямые доказательства
линейного расположения генов в
хромосомах, причем мерой
генетического расстояния служит
вероятность рекомбинации
между генами, измеряемая в
сантиморганах (сМ)

Два гена одной хромосомы
расположены друг от друга на
расстоянии 1сМ, если
вероятность рекомбинации
между ними в процессе
мейоза составляет 1%

В результате развития
хромосомной теории
наследственности,
основоположником которой
является Томас Морган,
появилось представление о *гене*,
как о хромосомном локусе,
единице функции, рекомбинации
и мутации

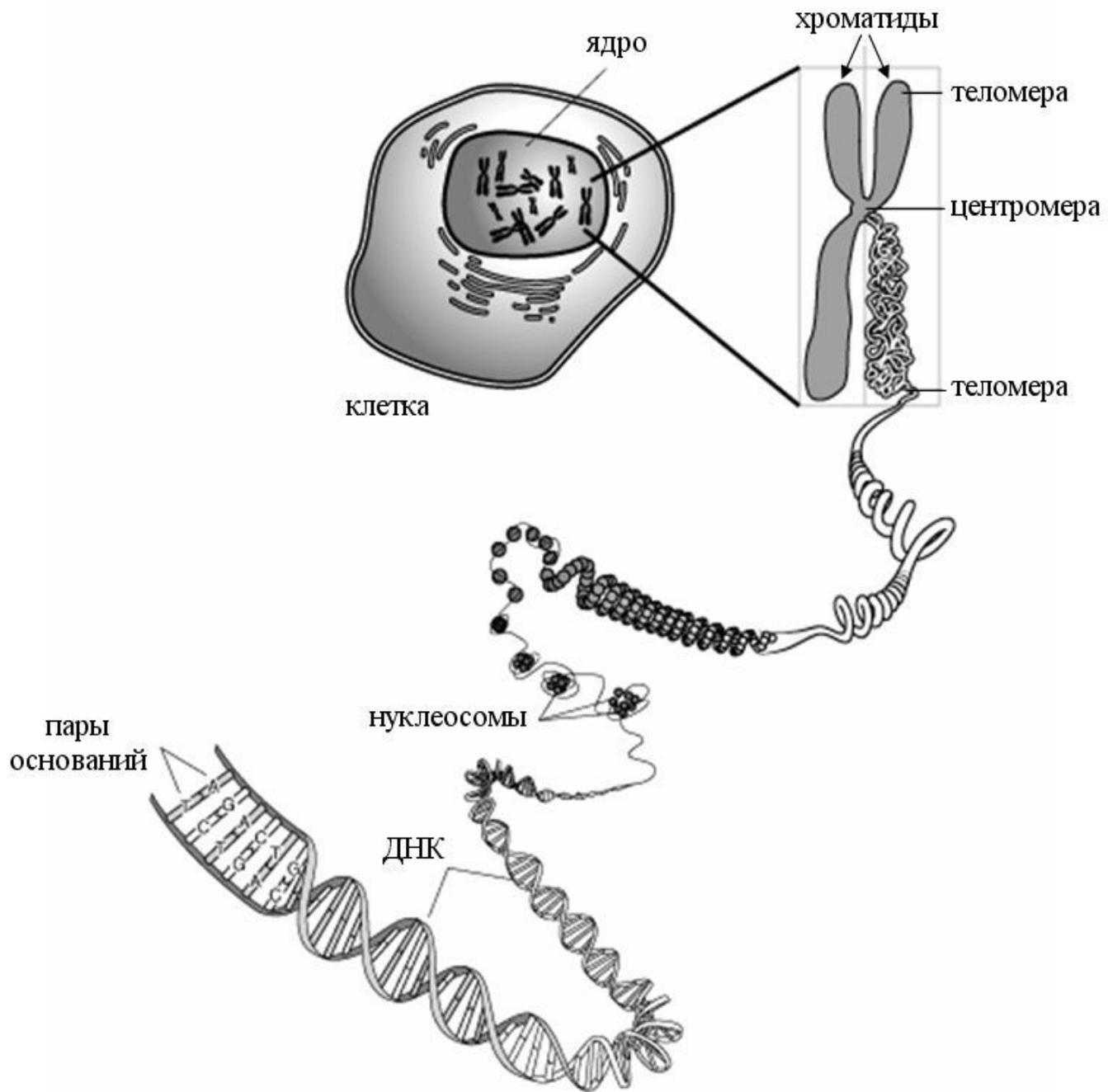
Хромосомы всех
исследованных видов состоят
из молекул *ДНК* и *белков*,
большая часть из которых— до
80% — относится к
специфическому классу
гистонов

В середине 40-х годов были
получены доказательства
того, что именно
ДНК
являются носителями генов
или *веществом*
наследственности

Определение пространственной организации ДНК явилось самым ярким открытием XX века.

В 1953 г. Уотсон и Крик предложили модель, в соответствии с которой ДНК состоит из *двух полимерных цепей, образующих форму двойной спирали*

Хромосома



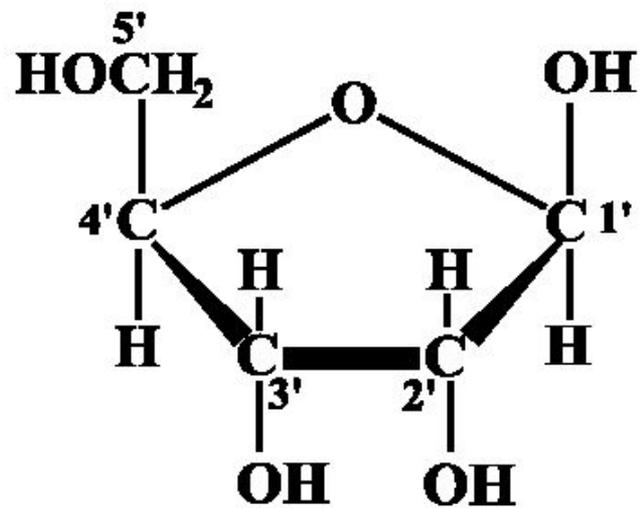
В основании каждой из
полимерных цепей лежат
последовательности из
одинаковых сахаров –

дезоксирибозы

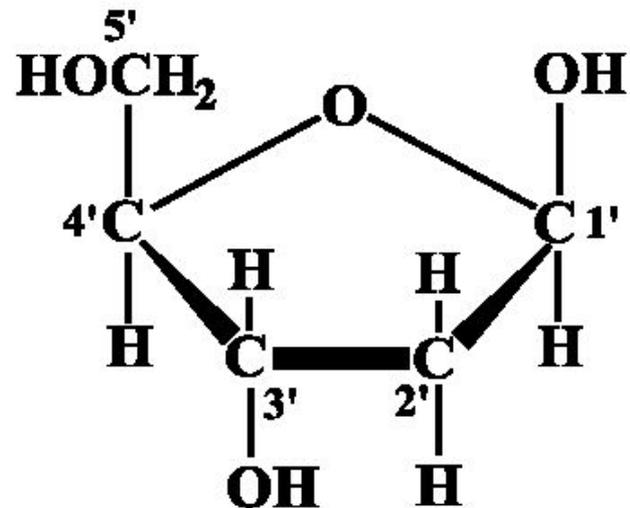
– соединенных между собой
остатками фосфорной

КИСЛОТЫ ИЛИ

фосфодиэфирной связью



Рибоза



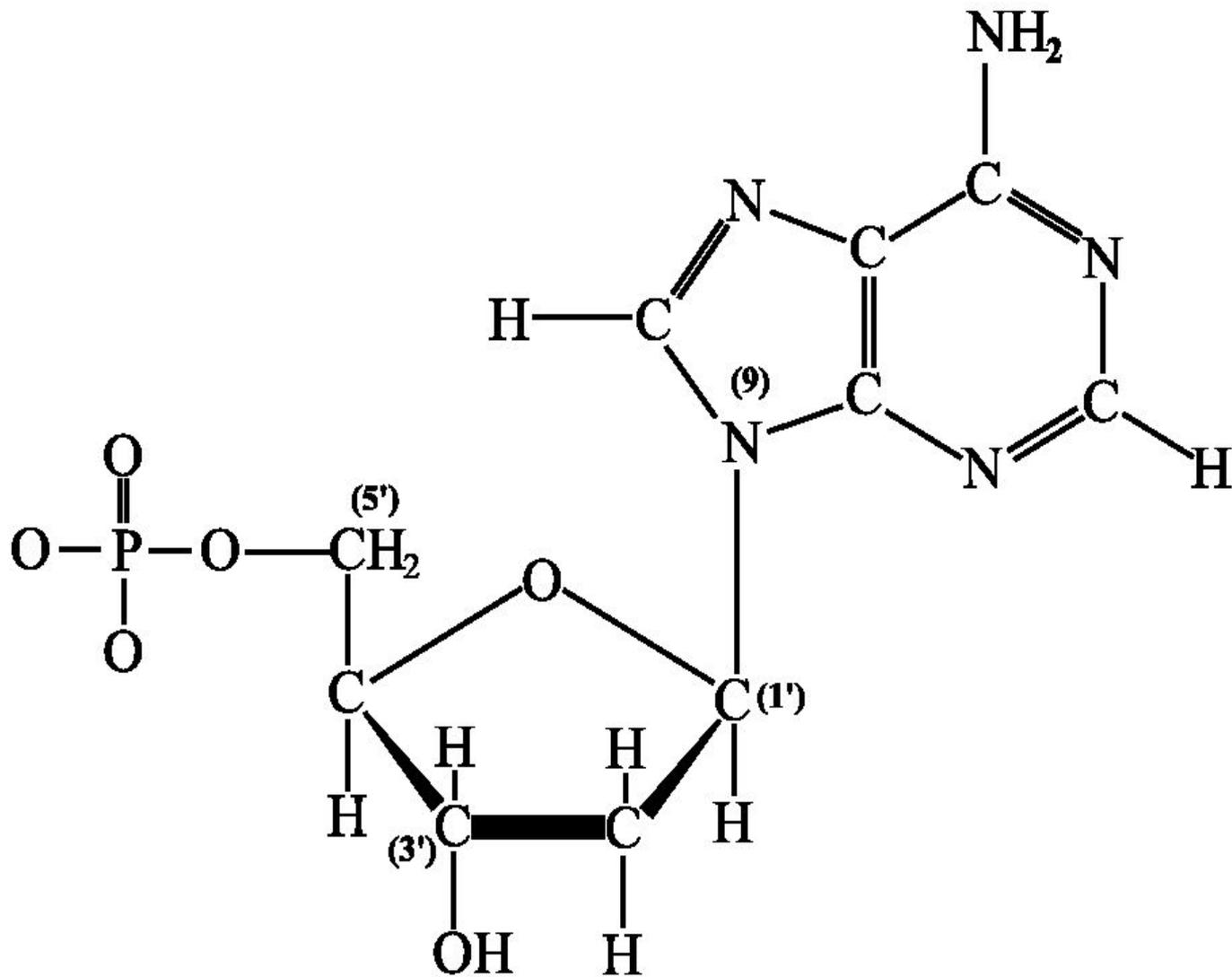
2-Дезоксирибоза

Каждый сахар, в свою очередь, соединен гликозидной связью с одним из четырех азотистых оснований: двух пуринов – *аденина (А)* и *гуанина (G)*, и двух пиримидинов – *цитозина (С)* и *тимина (Т)*

Азотистое основание, сахар и
остаток фосфорной кислоты
вместе составляют
нуклеотид.

Таким образом, цепь ДНК
представляет собой
последовательность
нуклеотидов

Структура нуклеотида



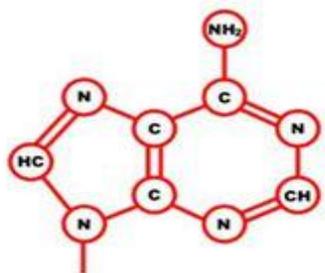
Две цепи ДНК удерживаются
вместе за счет водородных
связей между нуклеотидами.
Аденин связывается с тиминном, а
гуанин с цитозином.

Это правило –

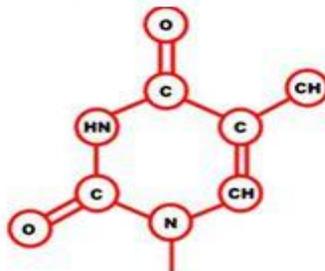
A-T, G-C

называется

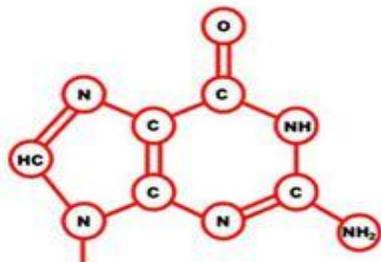
правилом комплементарности



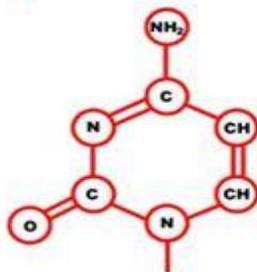
аденин



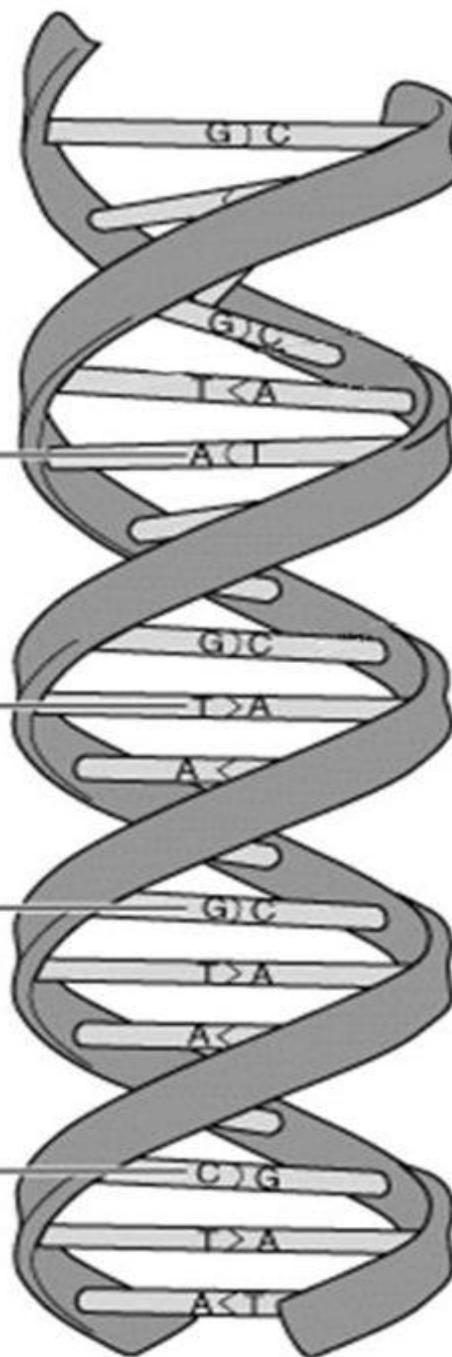
ТИМИН



гуанин



ЦИТОЗИН



Длина молекул ДНК
измеряется в нуклеотидах или
в парах оснований (п.о.).
Суммарная длина молекулы
ДНК человека составляет
3,2 миллиарда п.о.

Основная масса ДНК
находится

в ядрах клеток

в составе хромосом в
суперскрученном состоянии за
счет взаимодействия с
гистонами.

Около 1% ДНК находится
в митохондриях

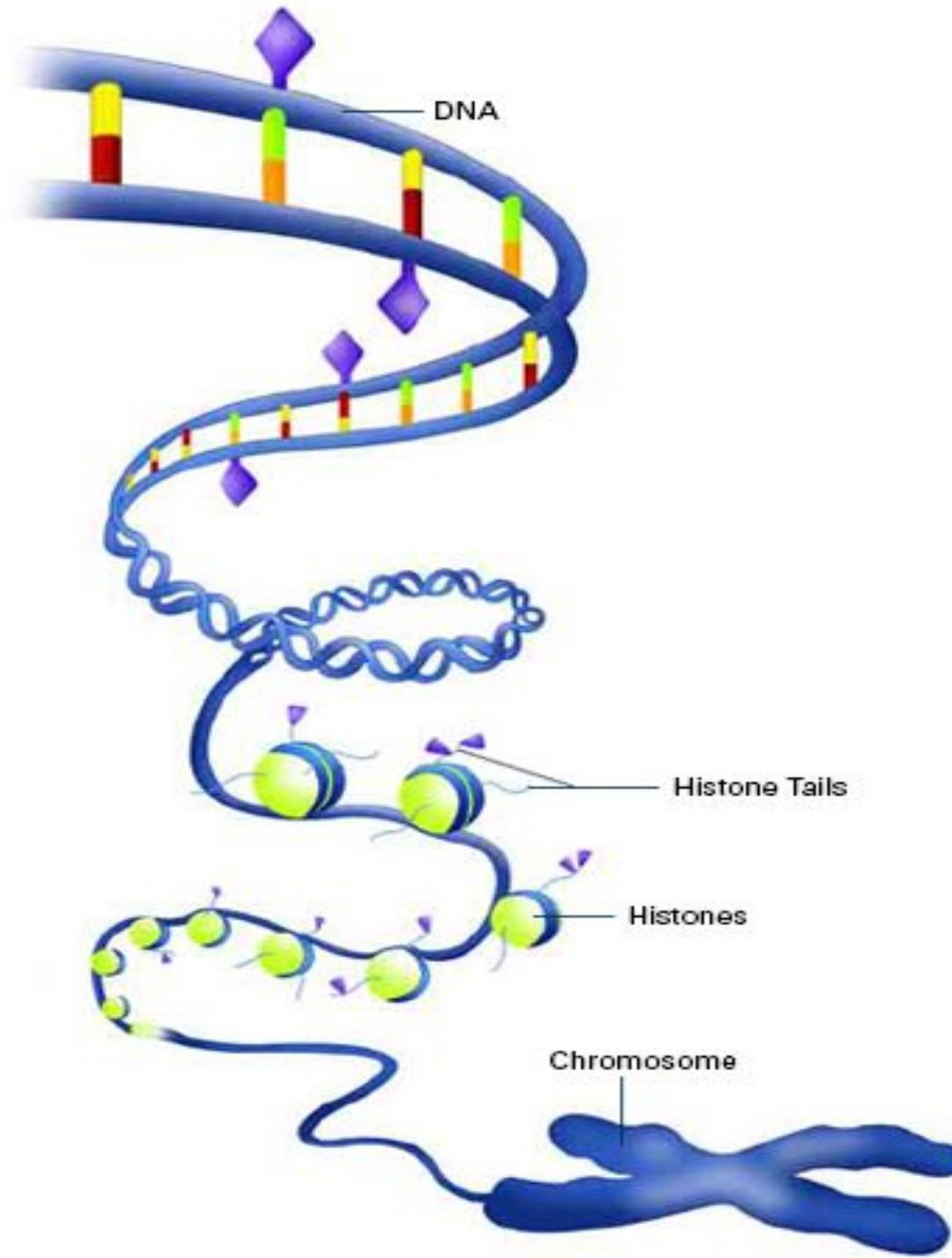
Хромосомы – это форма упаковки ДНК в клетке. В процессе клеточного цикла длина хромосом меняется в 10 000 раз. В метафазе митоза хромосомы максимально спирализованы и располагаются в плоскости экватора клетки

Плотная упаковка хромосомы
обеспечивается за счет
образования *хроматина*.

На этой основе формируются
три универсальных уровня
пространственной
организации хроматина:
нуклеосомный, нуклеомерный
и *хромомерный*

Четыре пары гистонов образуют *нуклеосому* – основную структурную единицу хроматина, которая связывает ДНК длиной в 147 нуклеотидов.

Затем нуклеосомы организуются в нуклеомеры и хромомеры, составляющие хроматиновые волокна



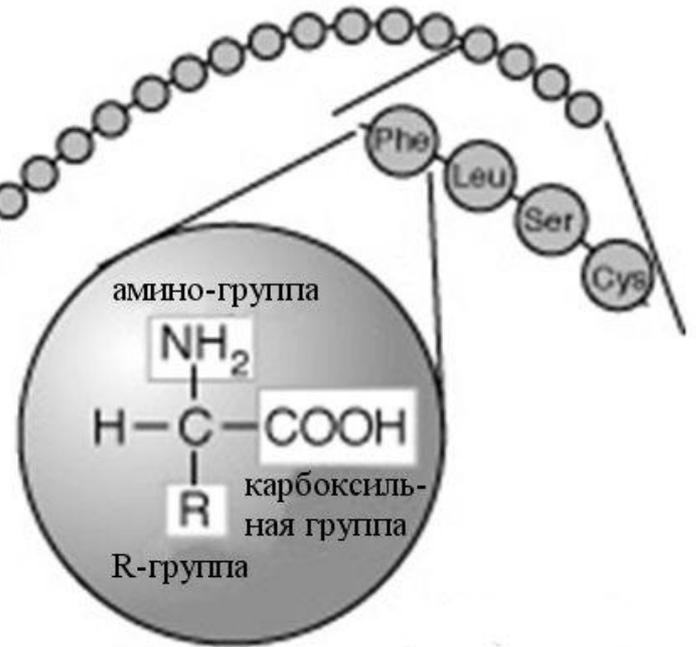
Три свойства отличают ДНК от всех других биологических молекул. Это способность к самовоспроизводству (репликация), кодирующая способность и изменчивость.

ДНК называют *энциклопедией жизни*, так как они определяют фундаментальные свойства **ЖИЗНИ**

Большинство генов человека кодируют белки, точнее полипептидные цепи.

При *экспрессии* генов в клетке происходит направленный перенос генетической информации: *ДНК – РНК – белок.*

Структура полипептидной цепи



АМИНОКИСЛОТА

Первым шагом на пути
перехода от гена к
полипептидной цепи является
транскрипция –
синтез с помощью фермента
РНК-полимеразы молекул
преРНК, комплементарных
генам

Серия модификаций превращает преРНК в информационную или *матричную РНК – мРНК.*

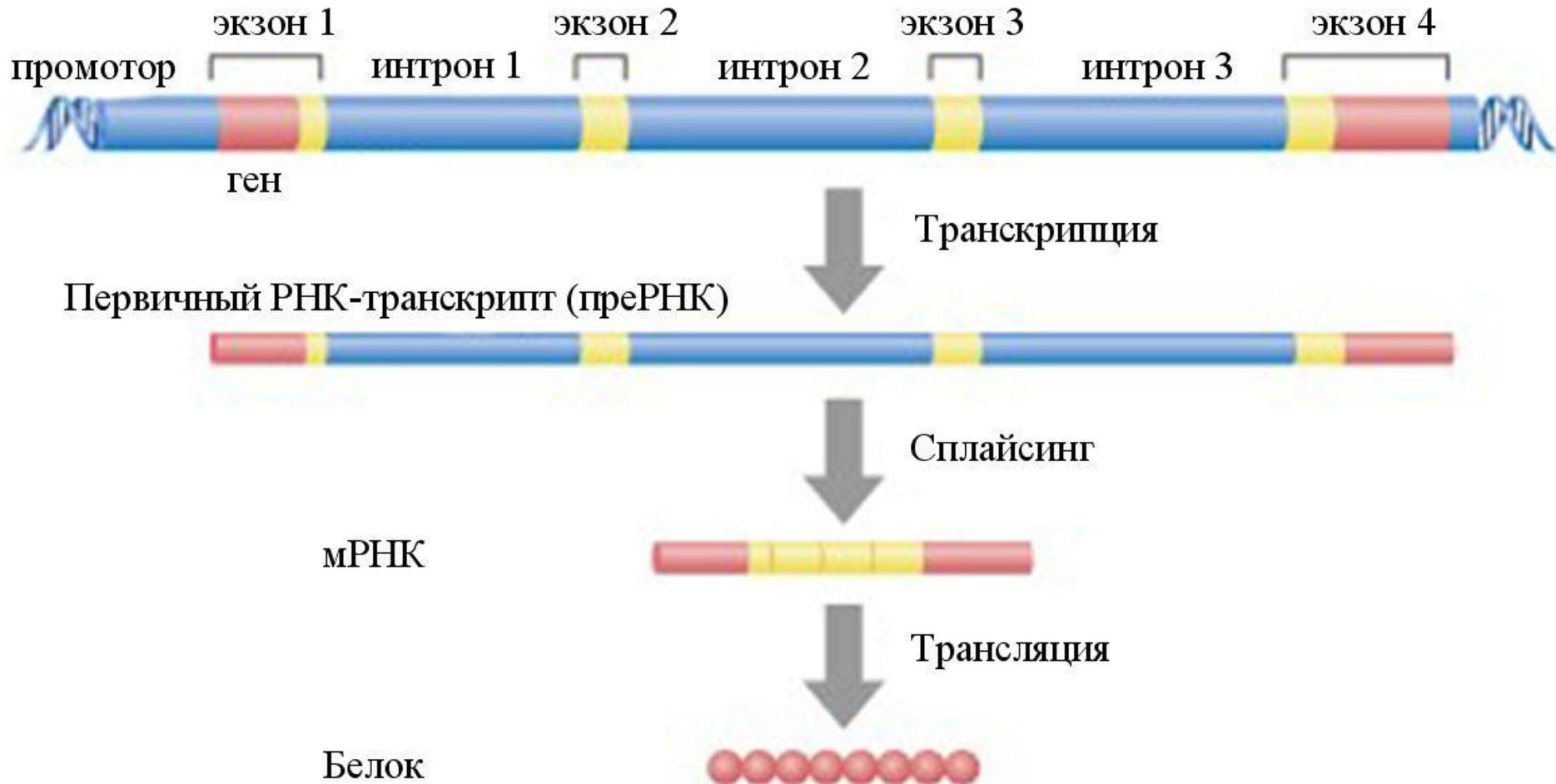
При этом происходят изменения на концах молекулы, обеспечивающие стабилизацию мРНК

Главной смысловой
модификацией при
процессинге мРНК является

сплайсинг,

то есть избирательное
вырезание интронов и сшивка
экзонов с образованием мРНК

Сплайсинг

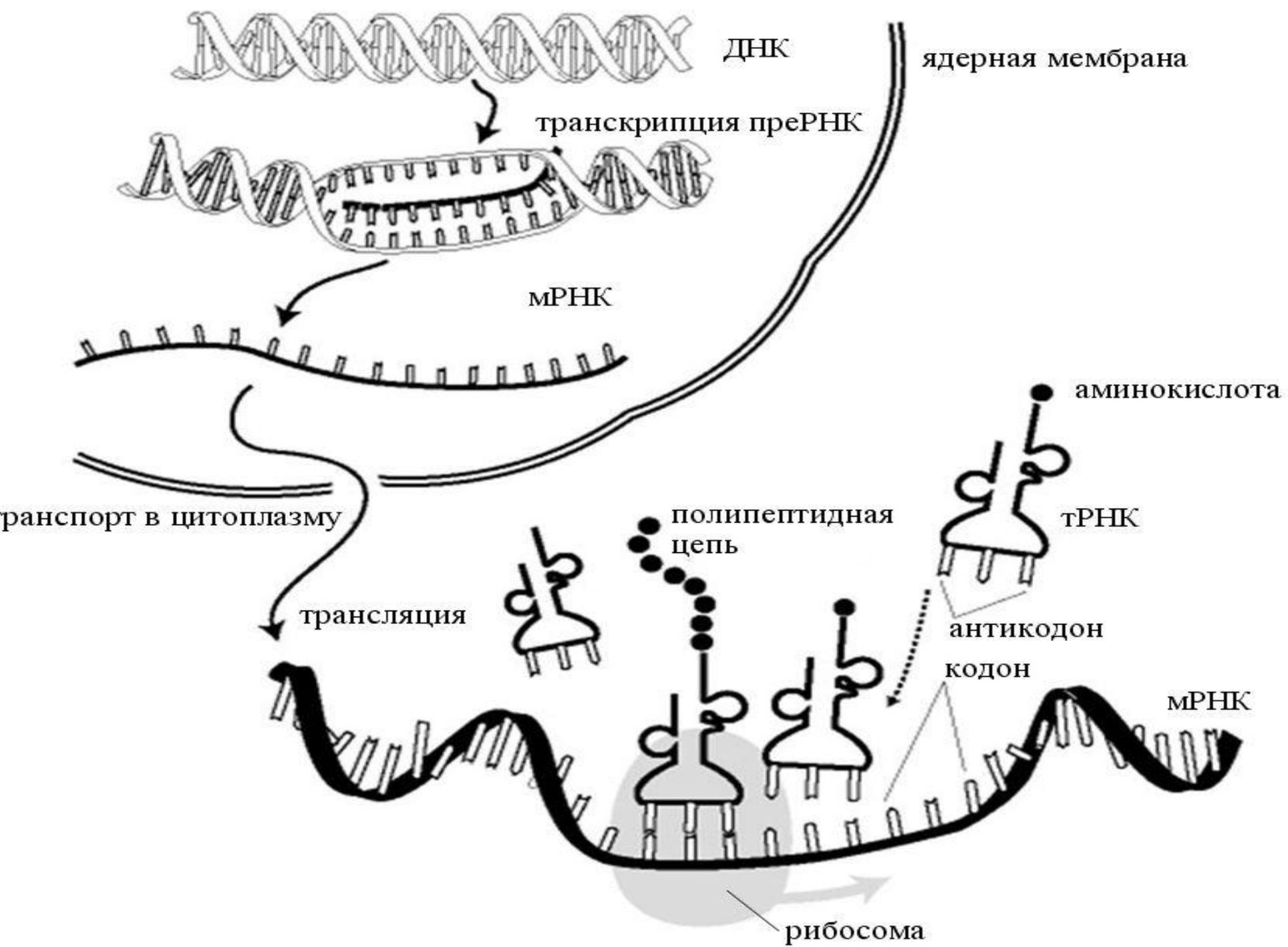


Поскольку интроны, в среднем, значительно длиннее экзонов, молекулы мРНК могут быть в десятки раз короче молекул преРНК

Зрелая мРНК переходит в цитоплазму клетки и транслируется.

Трансляция – это синтез полипептидной цепи по молекуле мРНК. Трансляция происходит на рибосомах с помощью *транспортных РНК (тРНК)*

Разные типы тРНК
транспортируют разные
аминокислоты в зависимости
от структуры *антикодона* –
последовательности из трех
нуклеотидов, которая
определяет специфичность
присоединяемой
аминокислоты



В месте контакта мРНК с рибосомой, располагается кодирующий триплет или *кодон*.

Рибосома продвигается по мРНК постепенно – «шажками», продвигая мРНК сквозь себя ровно на один триплет

Таким образом, происходит специфический отбор аминокислот и их сшивка на рибосоме с образованием полипептидной цепи.

Окончание синтеза кодируется любым из трех *стоп-* или *нонсенс-кодонов*

Итак, мРНК – это
последовательность
нуклеотидов,
полипептидная цепь – это
последовательность
аминокислот.

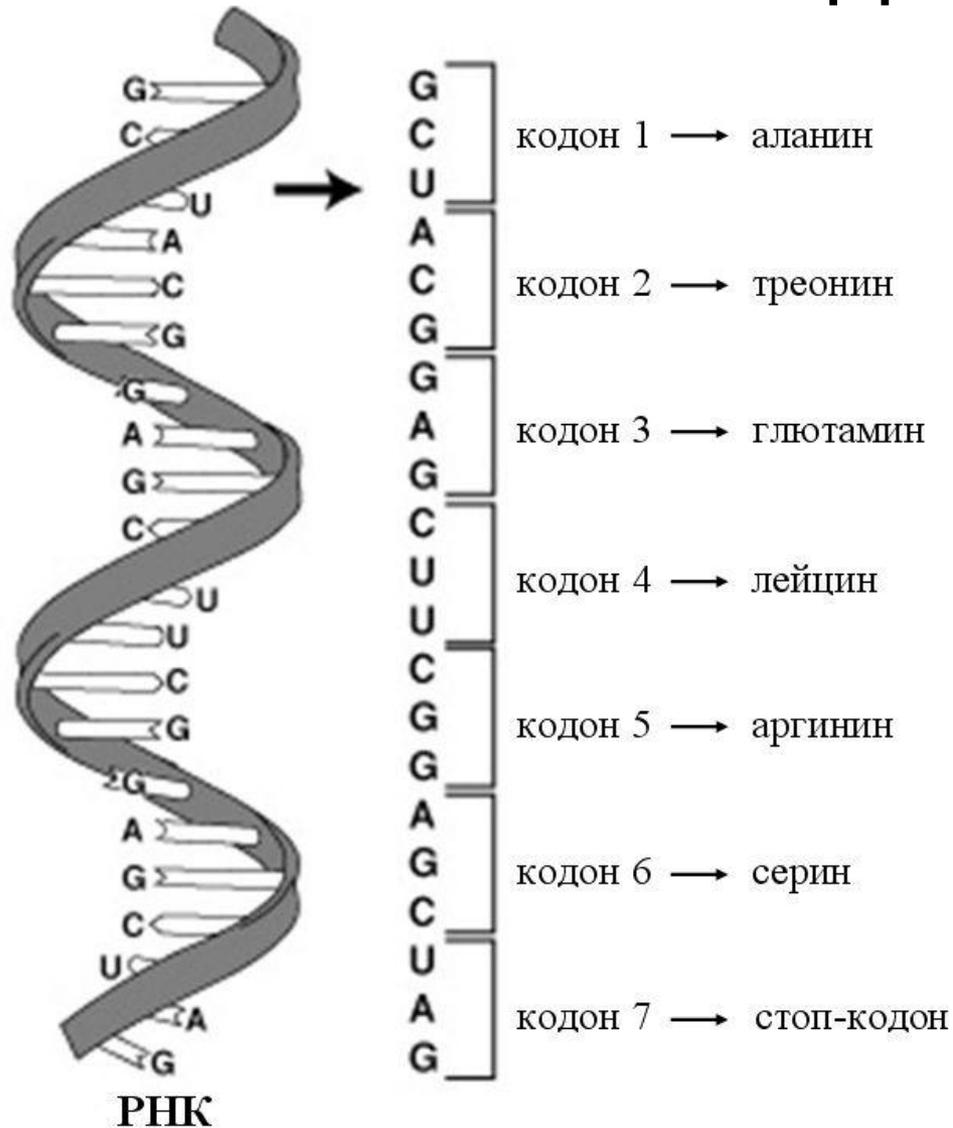
По какому правилу происходит
этот переход? Как называется
этот центральный закон жизни?

Это *генетический код* –

соответствие

последовательности из трех
нуклеотидов в мРНК (*кодона*)
определенной аминокислоте
в полипептидной цепи, а
значит и в белке

Триплетность и коллинеарность генетического кода



Свойства генетического кода

- Триплетность – три нуклеотида соответствуют одной аминокислоте
- Линейность – определяется линейным расположением кодонов в мРНК
- Неперекрываемость – каждый нуклеотид входит в состав своего кодона
- Вырожденность – способность кодировать одну аминокислоту несколькими вариантами триплетов
- Универсальность - генетический код одинаков для всего живого на Земле

**Универсальность
генетического кода является
бесспорным доказательством
родственности всего живого
на Земле**

Конечными продуктами
примерно четверти генов
человека являются не белки, а
рибонуклеиновые кислоты,
которые не транслируются и,
возможно, участвуют в
регуляции работы других
генов

В результате развития
молекулярной теории
наследственности появилось
представление о *гене*,
как о транскрибируемом
участке молекулы ДНК.

Аллели являются вариантами
нуклеотидной
последовательности гена

В основе хранения и
наследственной передачи
генетической информации
лежит

матричный принцип

К матричным процессам наряду с транскрипцией и рекомбинацией относятся *репликация*, которая осуществляется с помощью фермента ДНК-полимеразы, а также *репарация* – исправление ошибок, возникающих при репликации ДНК

Причиной развития наследственных болезней является присутствие в половых клетках родителей *патологических мутаций*, которые могут затрагивать хромосомы или отдельные гены. В соответствии с этим выделяют *хромосомные* и *генные* болезни

Моногенными называются болезни, обусловленные присутствием мутаций в одном гене. Число нозологических форм моногенных заболеваний достигает 5000

Моногенные заболевания
классифицируют по типам
наследования, которые в
большинстве случаев
соответствуют законам
Менделя

Наследование моногенных заболеваний зависит от характера доминирования и нахождения гена в аутосоме или в половой хромосоме.

В соответствии с этим выделяют

аутосомно-доминантный,

аутосомно-рецессивный и

сцепленный с полом

ТИПЫ наследования

Суммарная частота наследственных заболеваний достигает **1,5%**, из них на долю хромосомных болезней приходится **0,5%** и на долю моногенных — до **1%**

Суммарная частота
*наследственных опухолевых
синдромов*, которые с
формально-генетической
точки зрения относятся к
аутосомно-доминантным
заболеваниям, составляет
около *1%*

Единственным клиническим проявлением наследственных опухолевых синдромов является повышенная вероятность возникновения онкологических заболеваний, которая с возрастом может достигать 80-100%

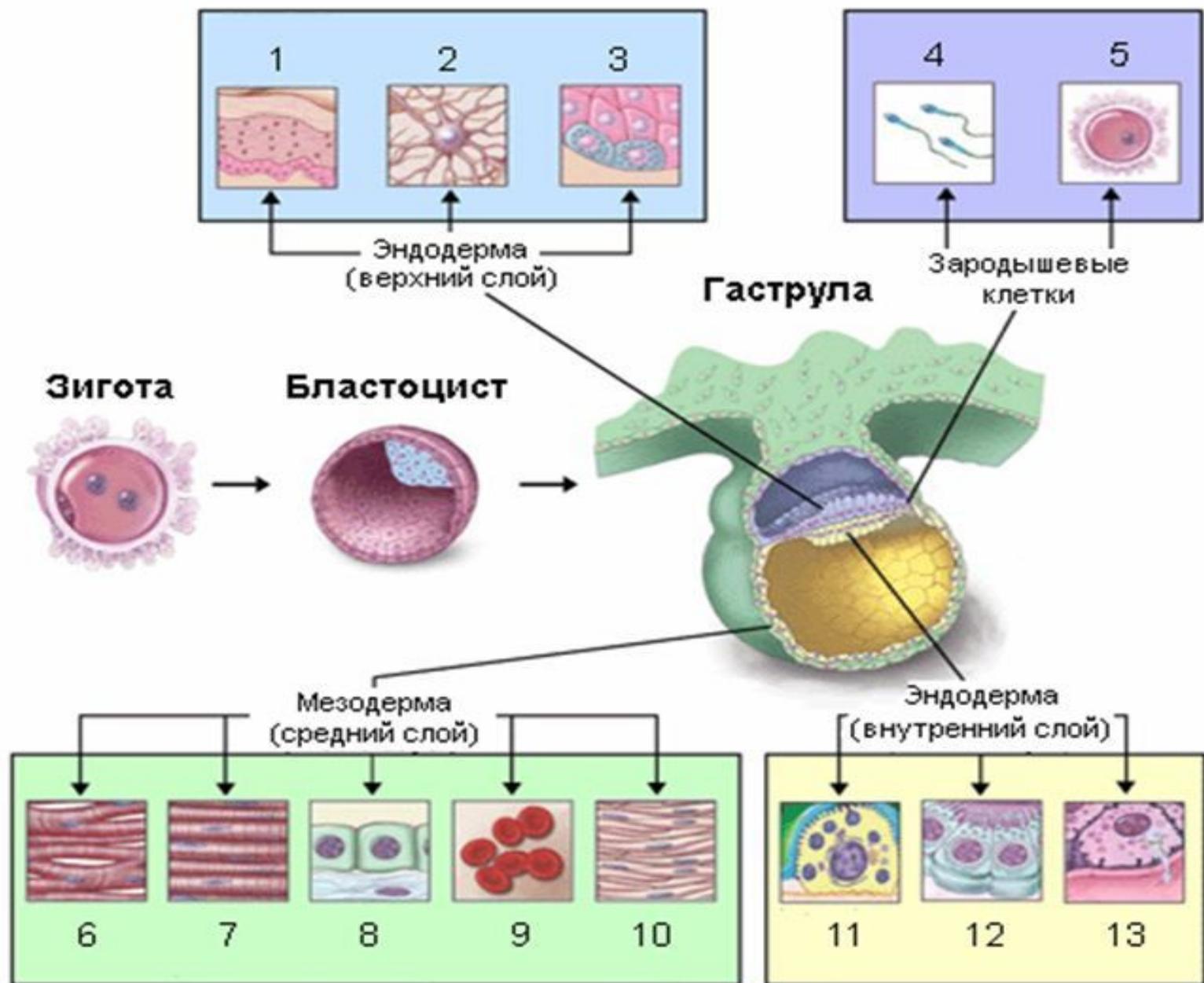
В дифференцированных
клетках одновременно
экспрессируются не более
20% генов.

Наборы экспрессирующихся
генов в дифференцированных
клетках различны, что и
определяет их специфику

Некоторые гены работают во всех типах клеток, обеспечивая энергетику, дыхание и другие жизненно важные процессы.

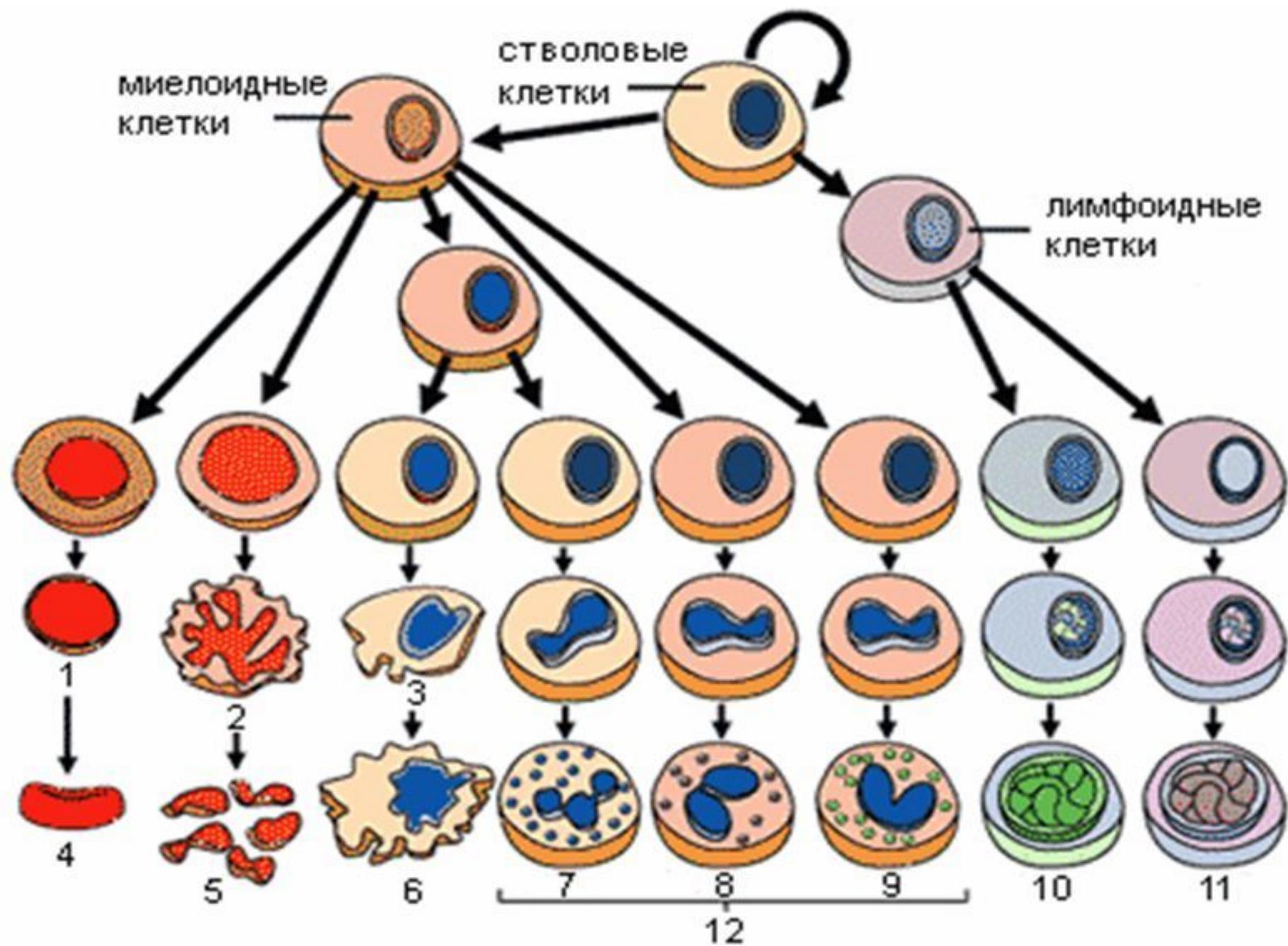
Это – гены «домашнего хозяйства». Однако большинство генов – тканеспецифические. Они экспрессируются только в определенных тканях в определенный момент их онтогенеза

Биохимические и молекулярные процессы, участвующие в контроле развития хорошо изучены. Однако до сих пор нет ответа на вопрос, как из одной оплодотворенной яйцеклетки образуется более **200** гистологических типов клеток, составляющих наш организм



Все клетки организма можно разделить на три группы – *соматические*, *зародышевые* и *стволовые*, найденные во многих тканях человека.

В зависимости от внешних сигналов стволовые клетки могут дифференцироваться в различные специализированные типы клеток



Дифференцировка не сопровождается утратой генетического материала. Меняется лишь характер экспрессии генов.

Дифференцированные клетки теряют *тотипатентность*, то есть способность давать начало любым другим типам клеток

В детерминации развития ведущая роль принадлежит цитоплазме. В ооците экспрессируются все гены, и в ооплазме накапливаются материнские белки и мРНК, которые и управляют первыми этапами дробления зародыша – *материнский эффект ооплазмы*

Дальнейшая дифференцировка и морфогенез осуществляется под контролем

транскрипционных факторов – секреторных молекул, способных взаимодействовать с регуляторными участками других генов, так называемой *«генной» сети*

Транскрипционные факторы образуют концентрационные градиенты, которые, в свою очередь, включают и выключают каскады других генов. Затем этот процесс повторяется в более узких масштабах. В результате в каждом сегменте тела складывается своя характерная комбинация активных генов

Тело взрослого организма
формируется как
"лоскутное одеяло".
В каждом лоскуте
экспрессируется
определенный набор генов

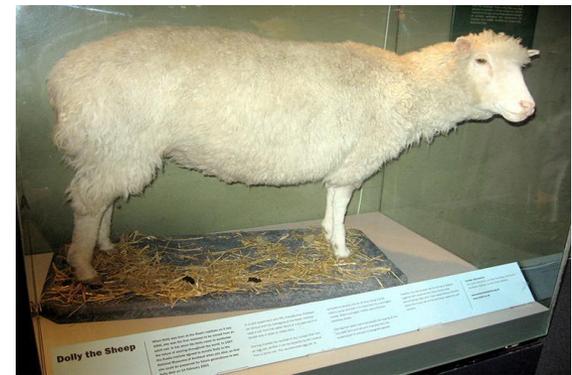
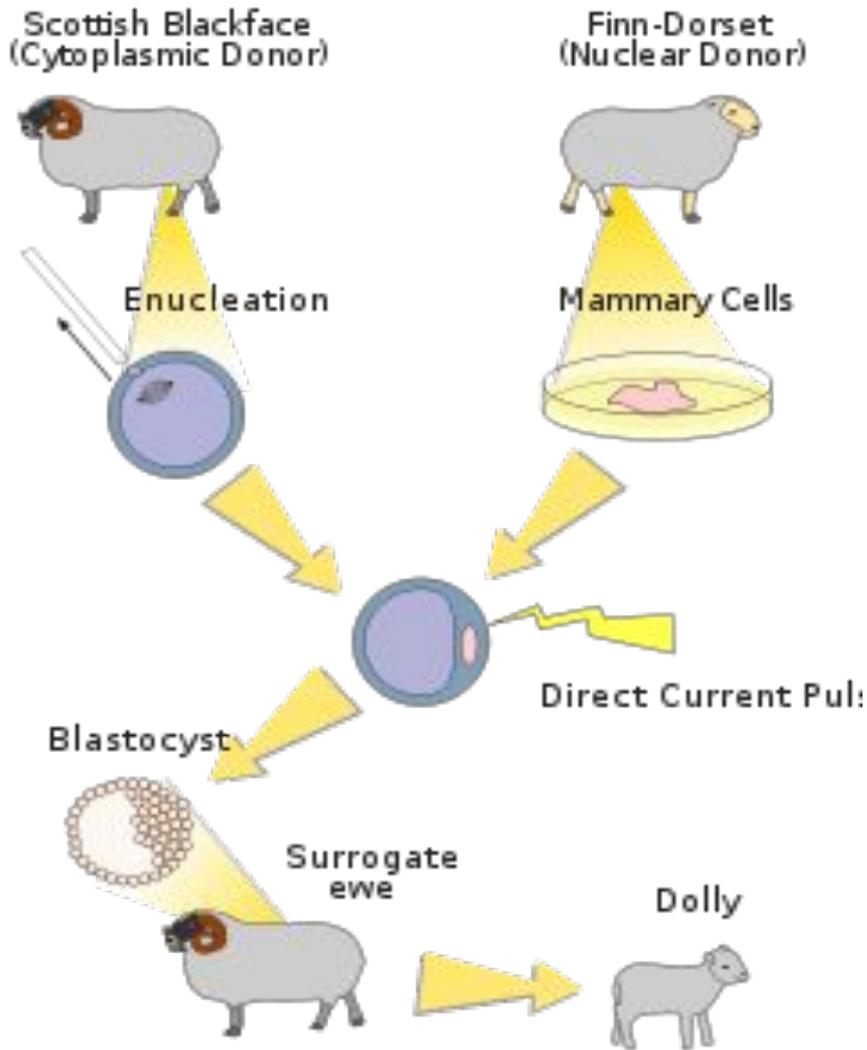
Ядра дифференцированных
клеток не утрачивают
тотипатентности и, будучи
трансплантированы в
безъядерную зиготу, способны
инициировать развитие, что
убедительно показано в
опытах по *клонированию*
ЖИВОТНЫХ

**В 1997 г. появилось
сенсационное сообщение о
получении клонального
животного – овечки Долли**

В этих экспериментах,
выполненных под руководством
Яна Вильмута, донорские ядра из
клеток молочной железы овцы
трансплантировали в ее же
ооциты.

Из 277 ооцитов, подвергшихся
трансплантации, родилась
только одна Долли

Схема опытов Яна Вильмута



В настоящее время работы в области *репродуктивного* клонирования человека, то есть получения нового организма из соматической клетки реципиента, считаются недопустимыми. Это связано с большим количеством этических и правовых проблем

Более перспективным
представляется

терапевтическое

клонирование, то есть
выращивание из стволовых
клеток специализированных
тканей. При этом может быть
снята одна из самых серьёзных
проблем трансплантологии—
отторжение пересаженных
тканей

**Благодарю за
внимание!**