

# **Закономерности наследования признаков. Генетика человека.**

- Структурные уровни организации наследственного материала
- Регуляция экспрессии генов
- Наследственно обусловленные различия людей
- Нарушения кариотипа и их фенотипическое проявление
- Генетический мозаицизм
- Структурные аномалии хромосом

# Наследственность-

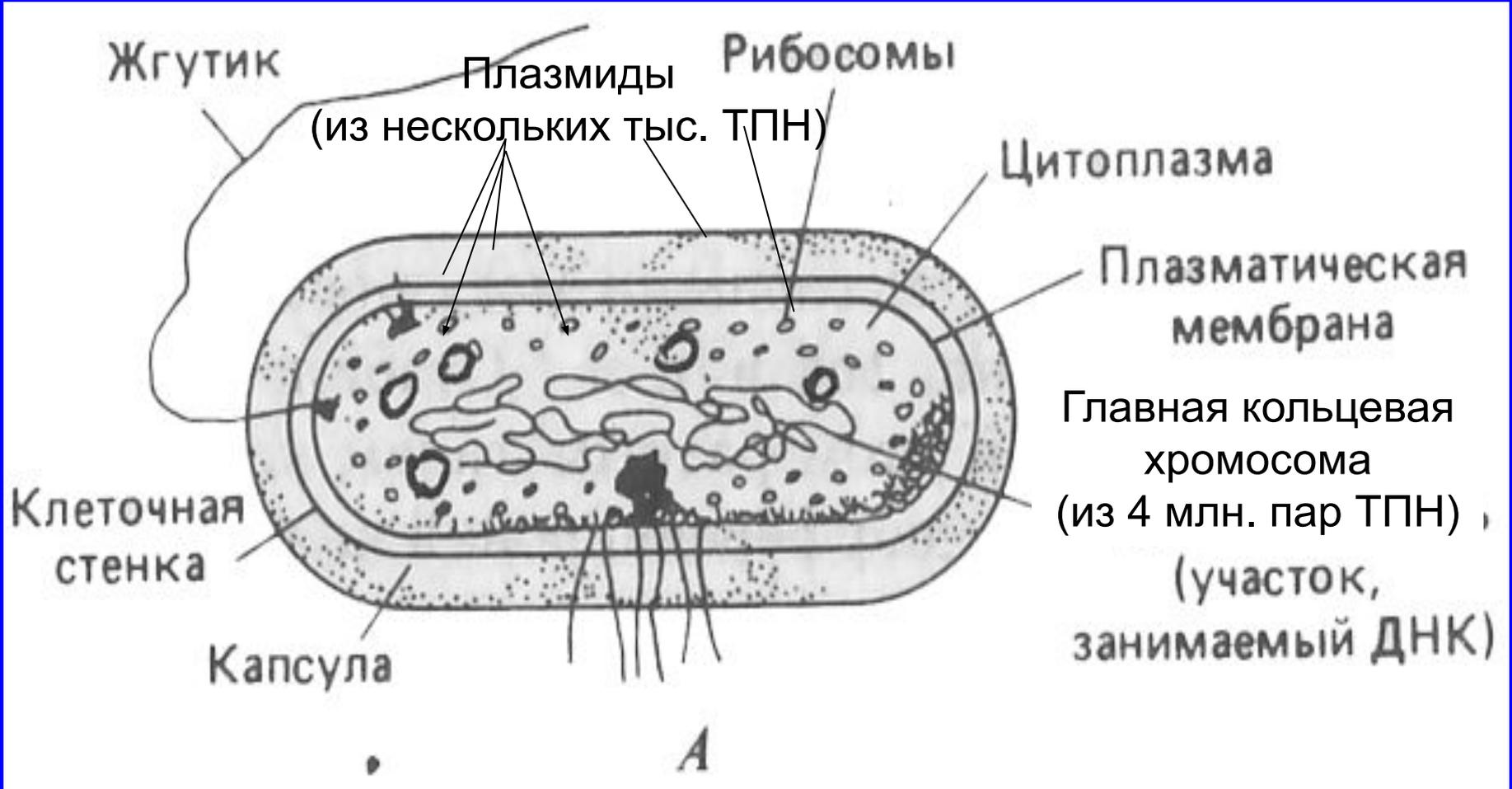
свойство организмов обеспечивать  
материальную и функциональную  
преемственность между  
поколениями

Наследственность **обуславливает**  
**специфичность онтогенеза** в  
определенных условиях внешней  
**среды**

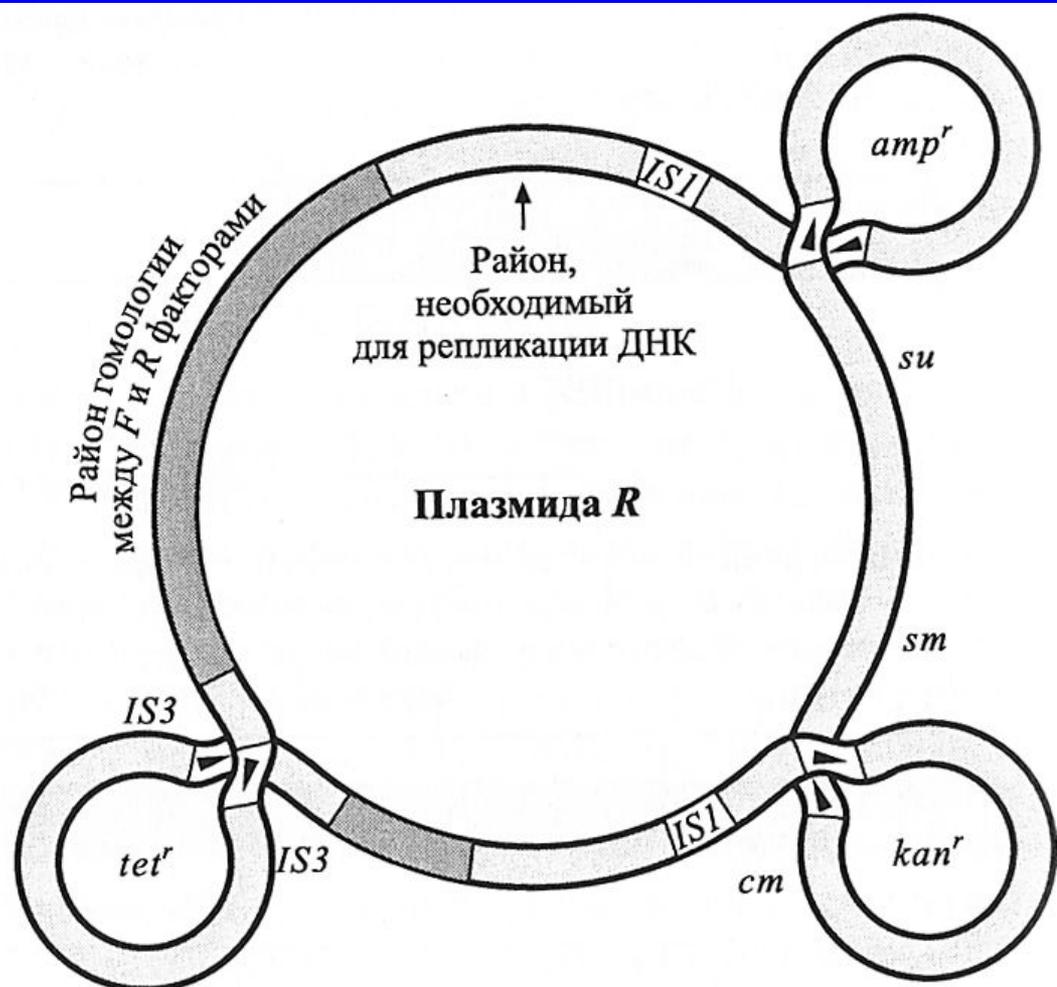
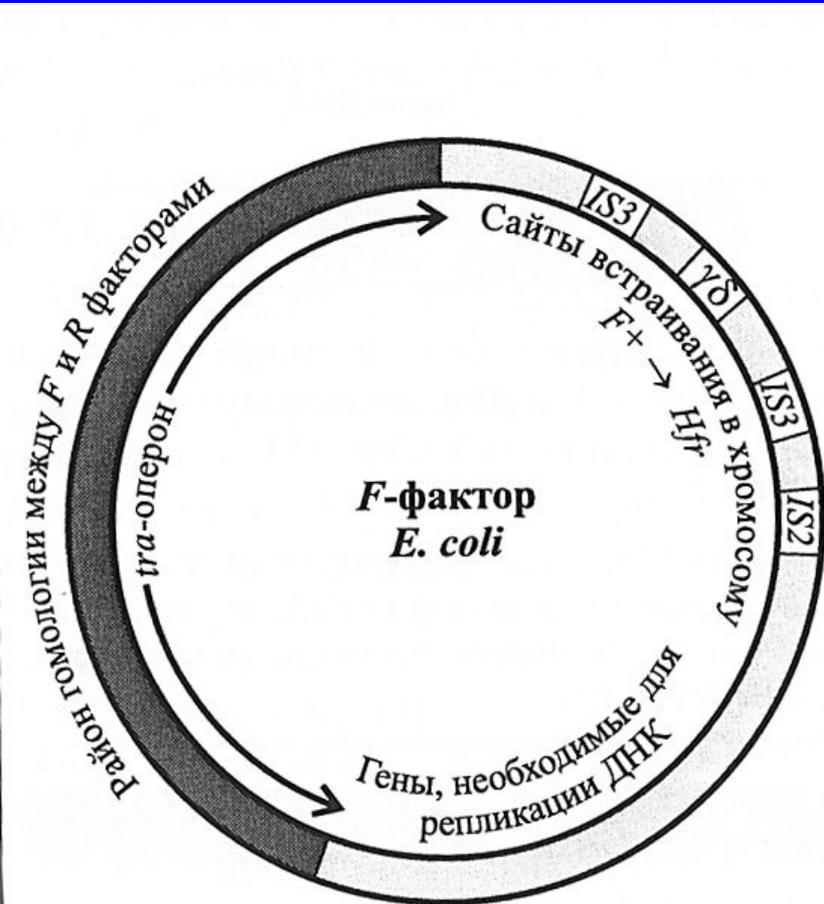
# 1.«наследственность» 2. «наследование»

1. в понятие **наследственность** входит свойство генов **детерминировать построение полипептидной цепи и развитие признака**
2. понятие **наследование** отражает наличие процесса, т.е.это **способ передачи генетической информации.**

# Термин «Плазмида» предложил Дж. Леденберг в 1952г



# Карта F- фактора (фактор фертильности= размножения) и R- фактора (фактор устойчивости к лекарственным средствам)



# Ген

- участок молекулы ДНК, несущий информацию о структуре полипептидной цепи или макромолекулы.

**Молекула ДНК в клетке полифункциональна, в связи с этим в ДНК имеются последовательности которые:**

- контролируют экспрессию генов**
- контролируют репликацию**
- включают и выключают другие гены**

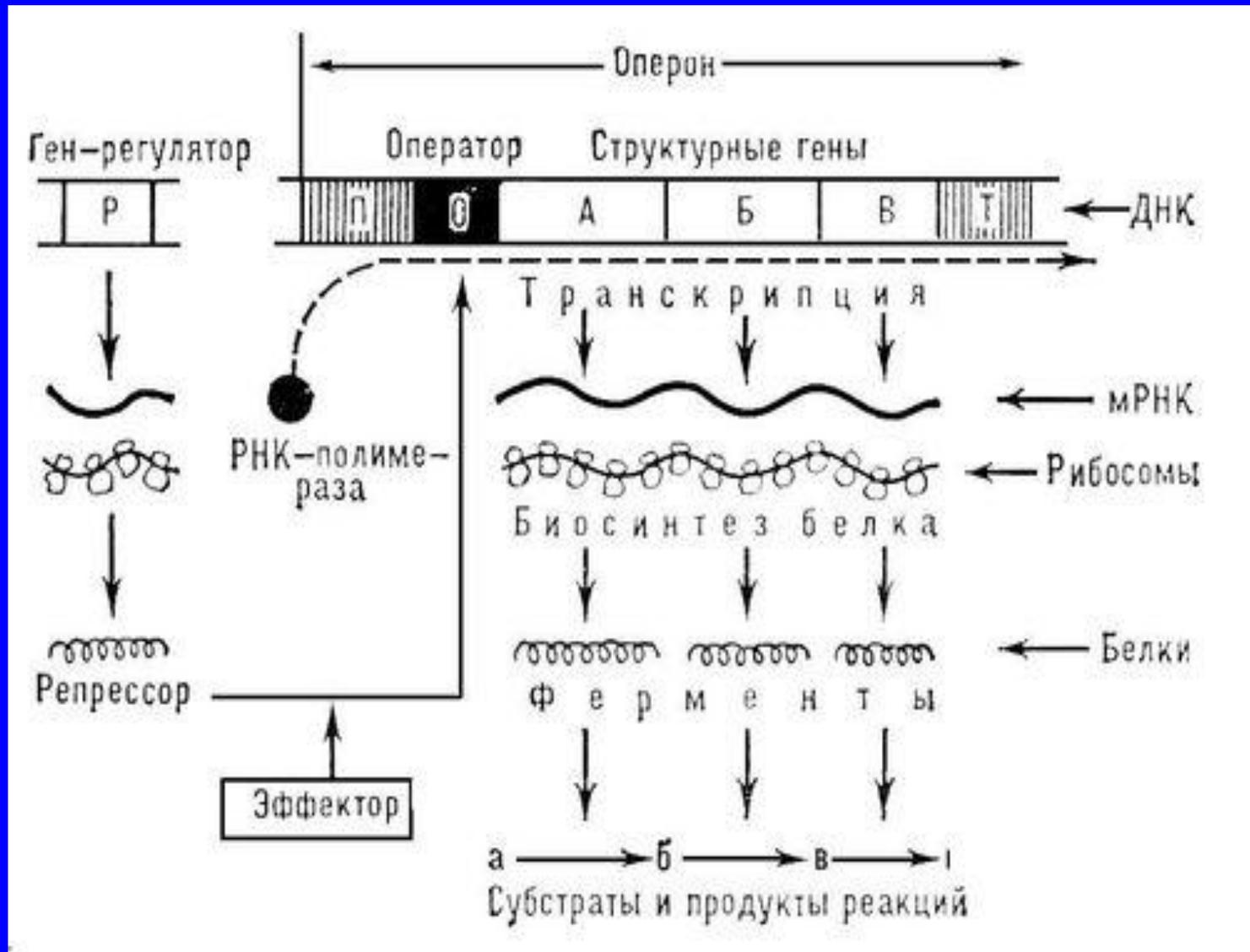
# Структурные гены

Последовательности нуклеотидов (гены), которые содержат информацию о структуре полипептидной цепи, а в конечном счете о структурном белке (ферменты, антитела, рецепторные белки ..... ) называются структурными генами

# Регуляторные гены

Последовательности нуклеотидов (гены), которые определяют время, место и длительность включения структурных генов называются **регуляторными генами**

# Система оперона (Ф. Жакоб, Ж. Моно, 1961 г)



# Общая схема регуляции функции гена



## Арчибальд Геррод, 1902 г

- Впервые **связь между генами и их конечными продуктами** (белками) была обнаружена английским врачом А.Герродом в 1902 году
- **Алкаптонурия** (фенотипический признак-моча цвета красного вина). По мнению Геррода-это наследственное заболевание обусловлено **нарушением азотистого обмена**, в результате которого вместо мочевины в моче содержится какое-то вещество темного цвета.

# А.Гэррод и Бэтсон, 1908 г

- -больные алкаптонурией являются рецессивными гомозиготами.
- «По вине» рецессивного гена у них не происходит какой-то ферментативной метаболической реакции. Отсутствие этой реакции, в свою очередь, приводит к накоплению и выведению субстрата, который в норме разрушался бы в результате этой реакции.

Гомогентизиновая кислота ->



-> **X** -> малеин-ацетат ->  $H_2O + CO_2$   
Оксидаза гомогентизиновой кислоты

накапливается  
и переходит в мочу

Гомогентизиновая кислота у больных алкаптонурией на воздухе окисляется и чернеет, а моча приобретает цвет красного вина.

# Бидл, Татум, 1940 г

Гипотеза «Один ген - один фермент»

## Ограничения

- не все белки выполняют ферментативную функцию
- не все белки состоят из одной полипептидной цепи (олигомерные)

## Современная трактовка

**«Один ген-одна полипептидная цепь»**

# Кол-во ДНК в хромосомном наборе человека

На **гаплоидный** набор приходится  $3 \times 10^9$  п.н  
(пар нуклеотидов)

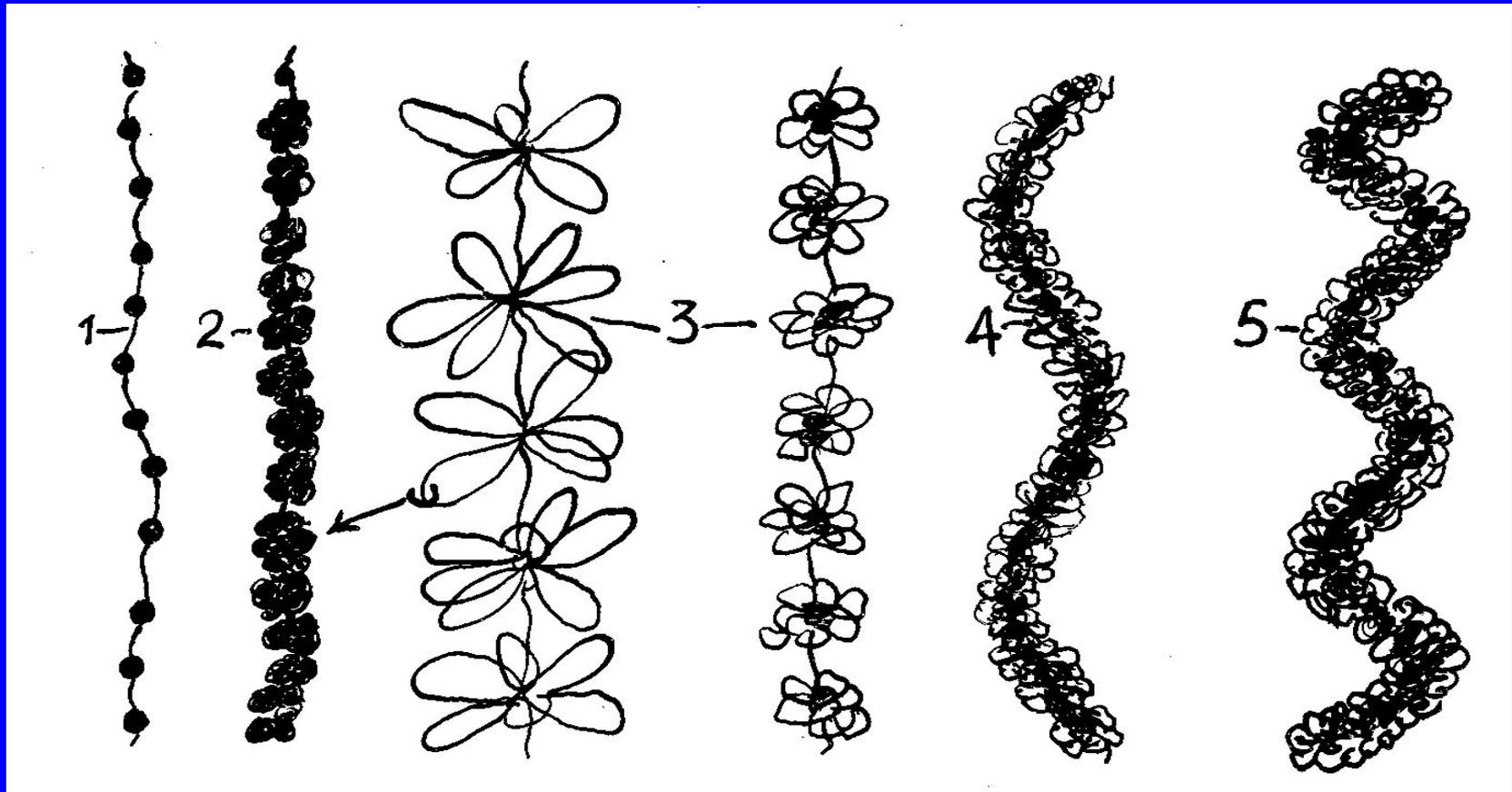
длина около **1 м**

На **одну хромосому** приходится в среднем  
 $-1,2 \times 10^8$  п.н.

длина около **4 см**

**ДНК в метафазной хромосоме**  
**компактизована в  $10^4$  раз по сравнению с**  
**интерфазной**

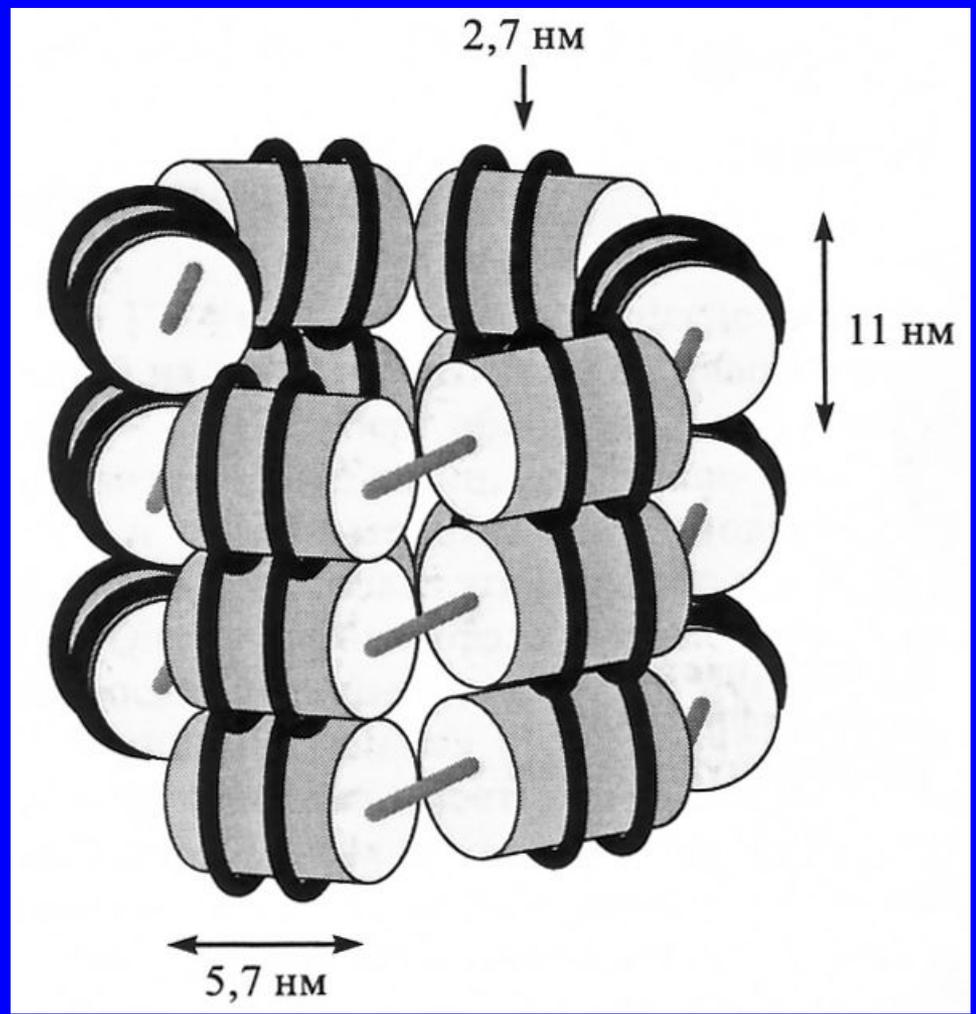
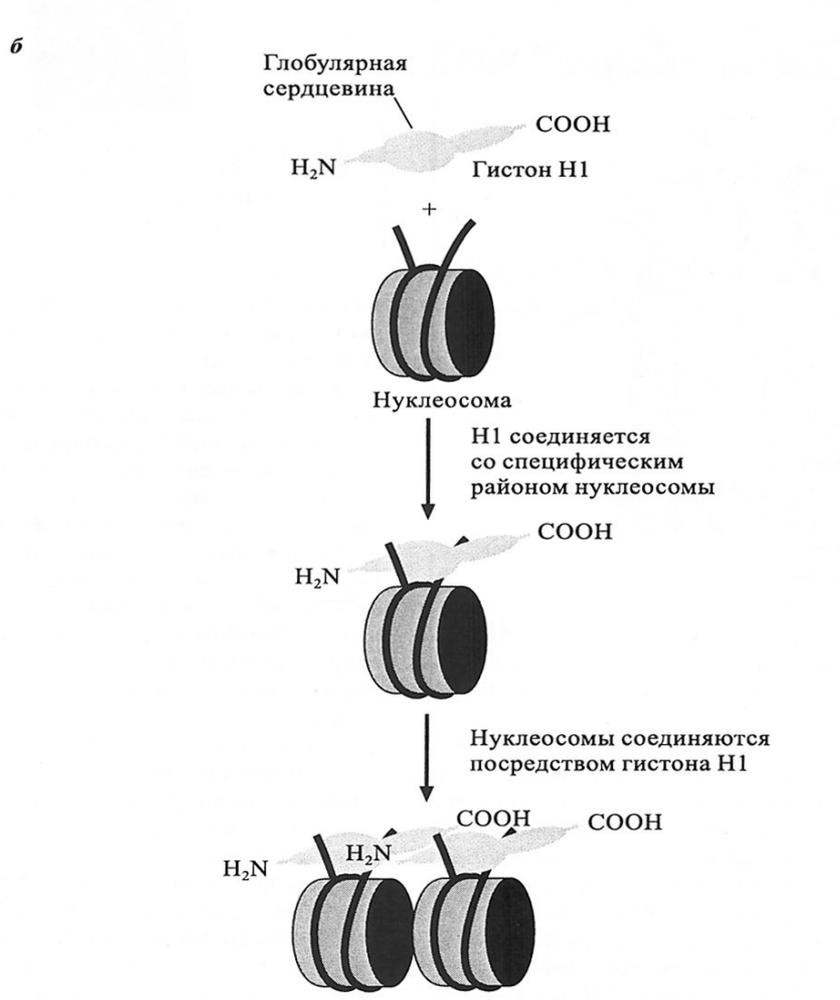
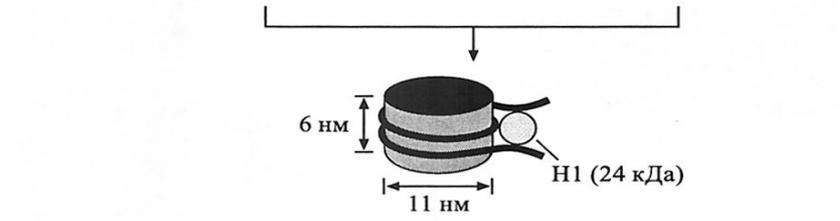
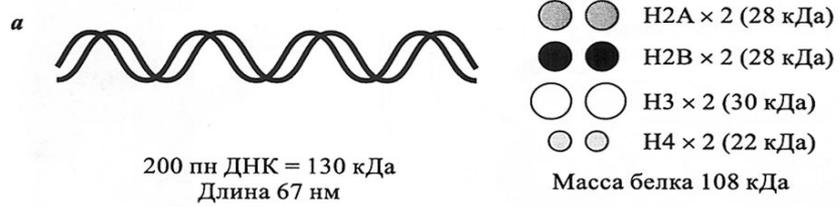
# Схема различных уровней компактизации хроматина



1. нуклеосома
2. нуклеомер, «сверхбусина»
3. хромомер
4. хромонема
5. хромосома

**Гистоновые и негистоновые белки принимают участие:**

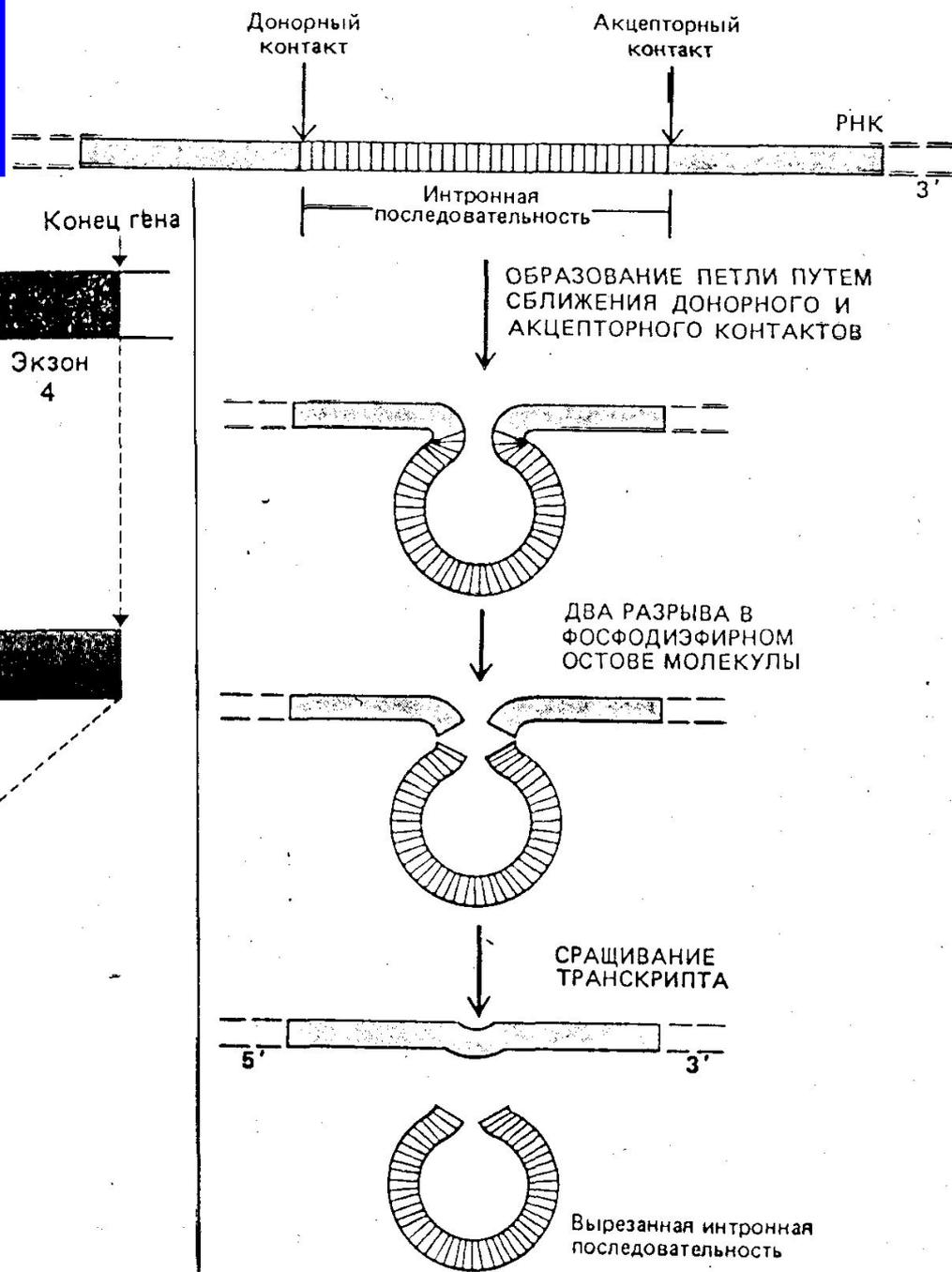
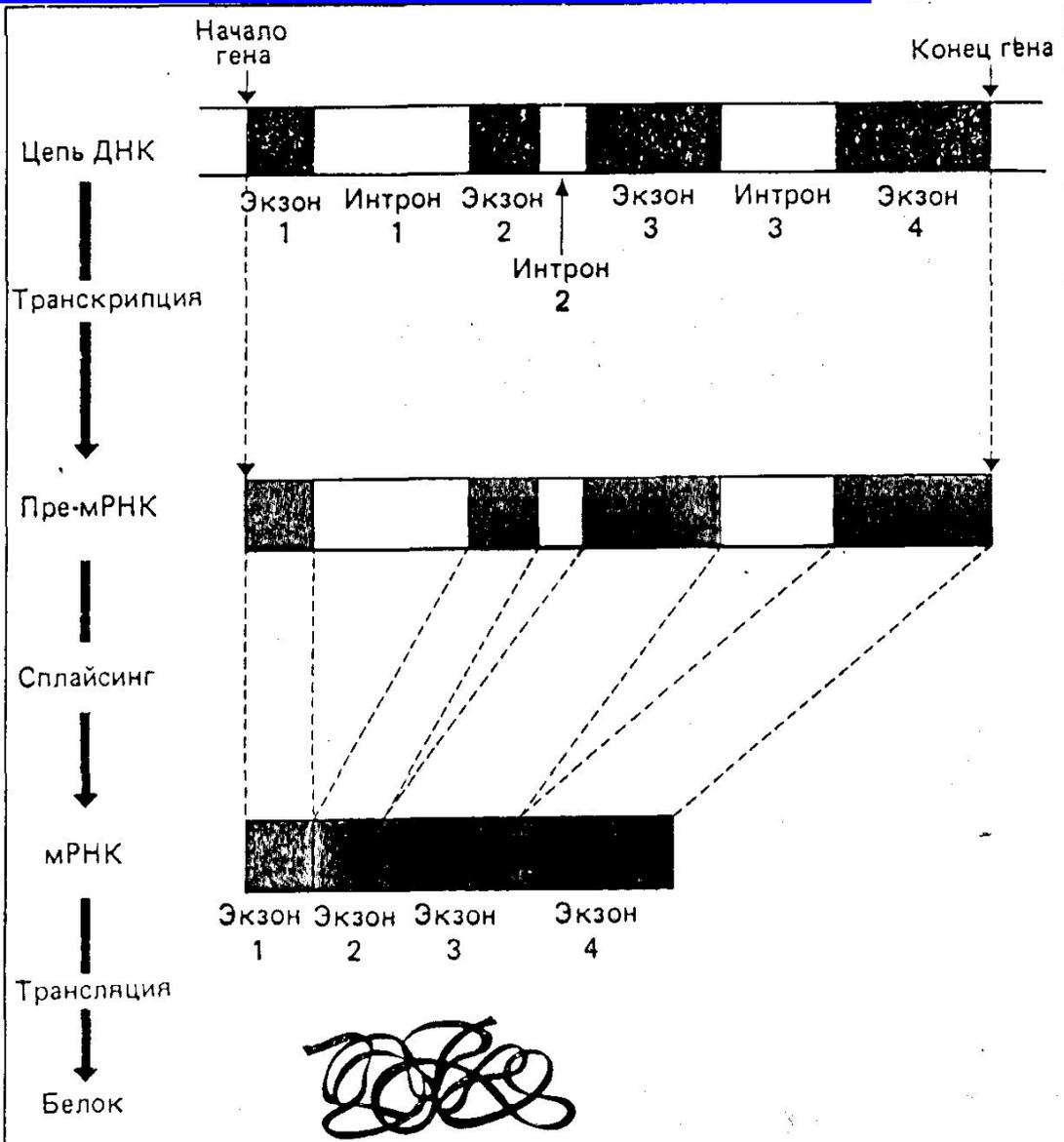
- 1) в формировании структуры хромосом
- 2) в регуляции экспрессии генов



**Суперсоленоид**  
Структура нити хроматина диаметром 30 нм

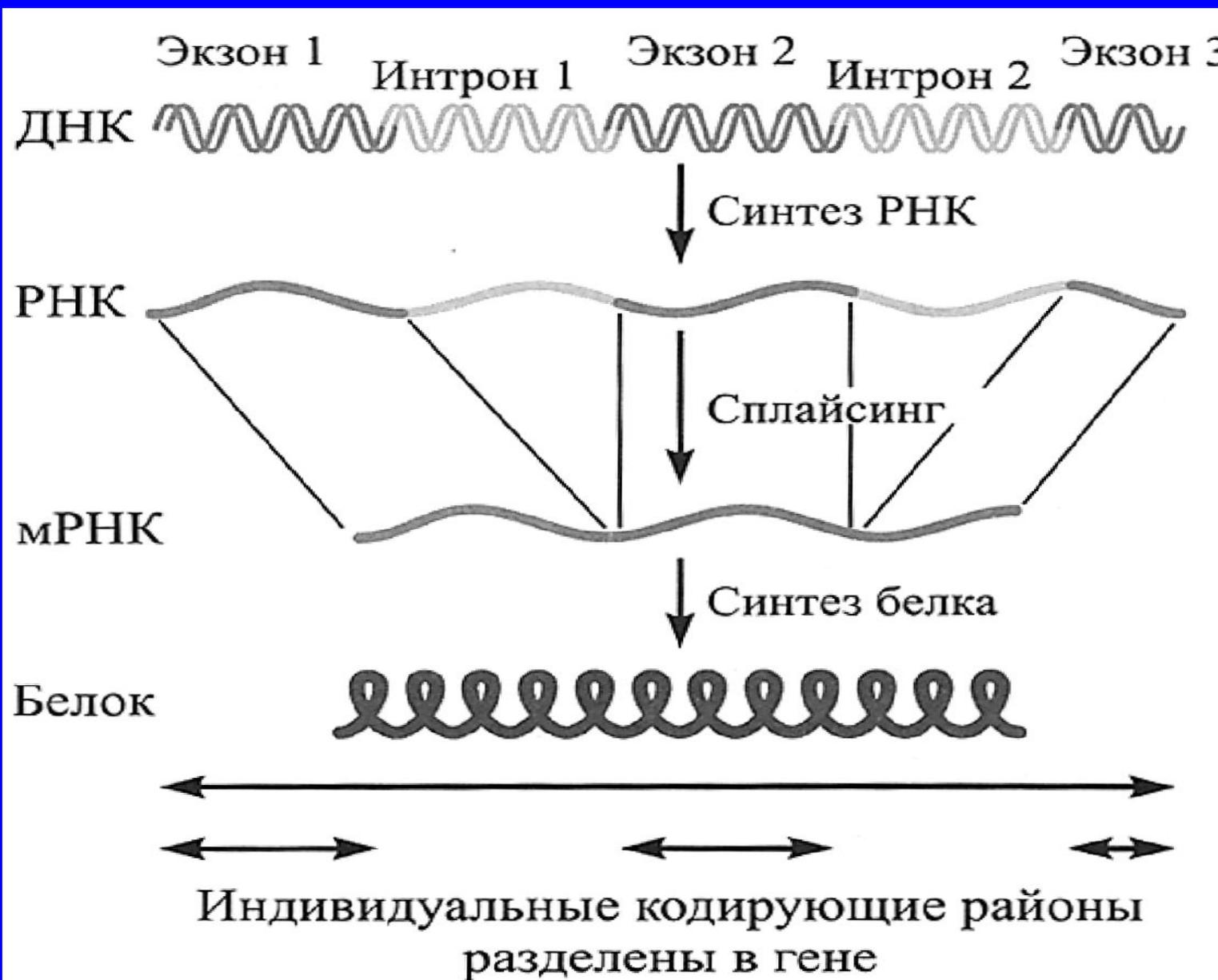
# Уровни компактизации ДНК

- 1-й уровень- **нуклеосомный** (150-200 п.н. и 8 молекул гистонов (по 2 мол H2а, H2в, H3 и H4) диаметром 10 нм)
- 2-й уровень- **нуклеомерный** (8-10 нуклеосом объединены в виде глобулы по спирали. На 1 шаг 6 нуклеосом)=**соленоид**
- 3-й уровень- **хромомерный** (петли комплекса ДНК и гистонов. Нуклеопротеидный комплекс прикрепляется к так наз. «ядерному скелету») Степень **компактизации**  $\sim 10^3$ .
- 4-й уровень-метафазная **хромосома** (спиральная укладка нитей с образованием **суперсрленоида**. На шаг  $\sim 10$  петель. Диаметр 2мкм)



# Процесс передачи информации от ДНК к белку, кодируемому расщепленным геном

Пре м

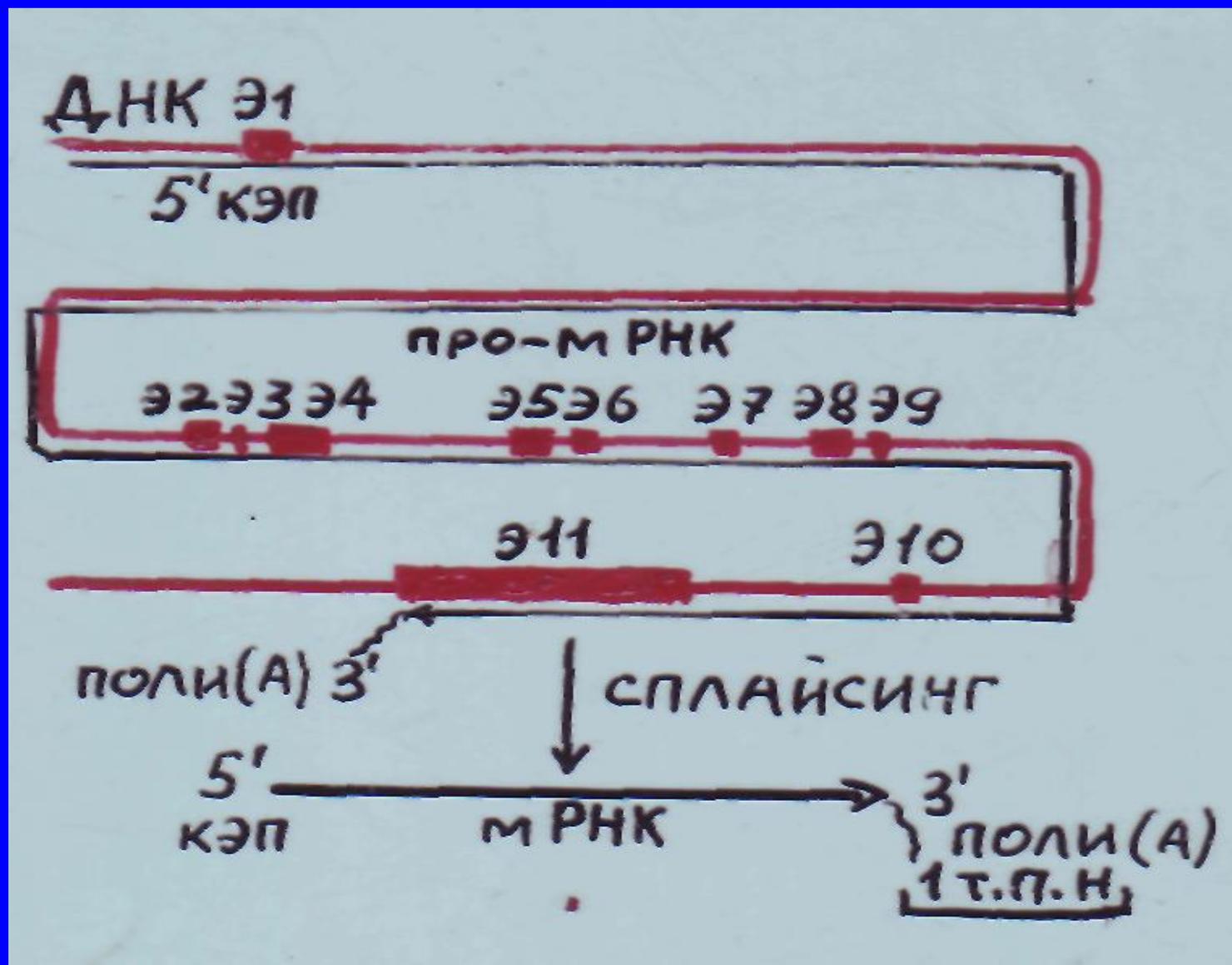


**Зачем в природе возникла разорванная структура эукариотических генов = зачем природе понадобилось вводить сложный процесс сплайсинга и процессинга, включающего разрывы и соединения концов РНК и уничтожение  $\frac{3}{4}$  синтезированной пре-мРНК?**

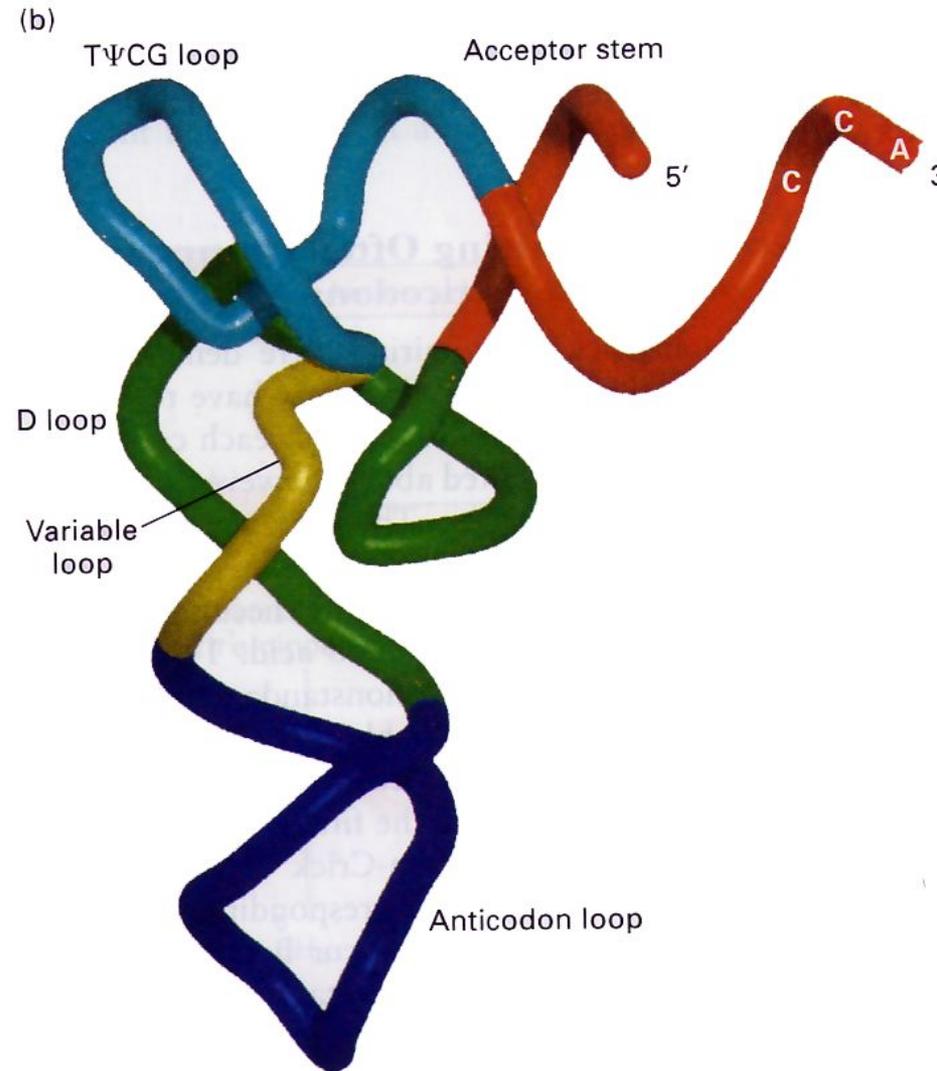
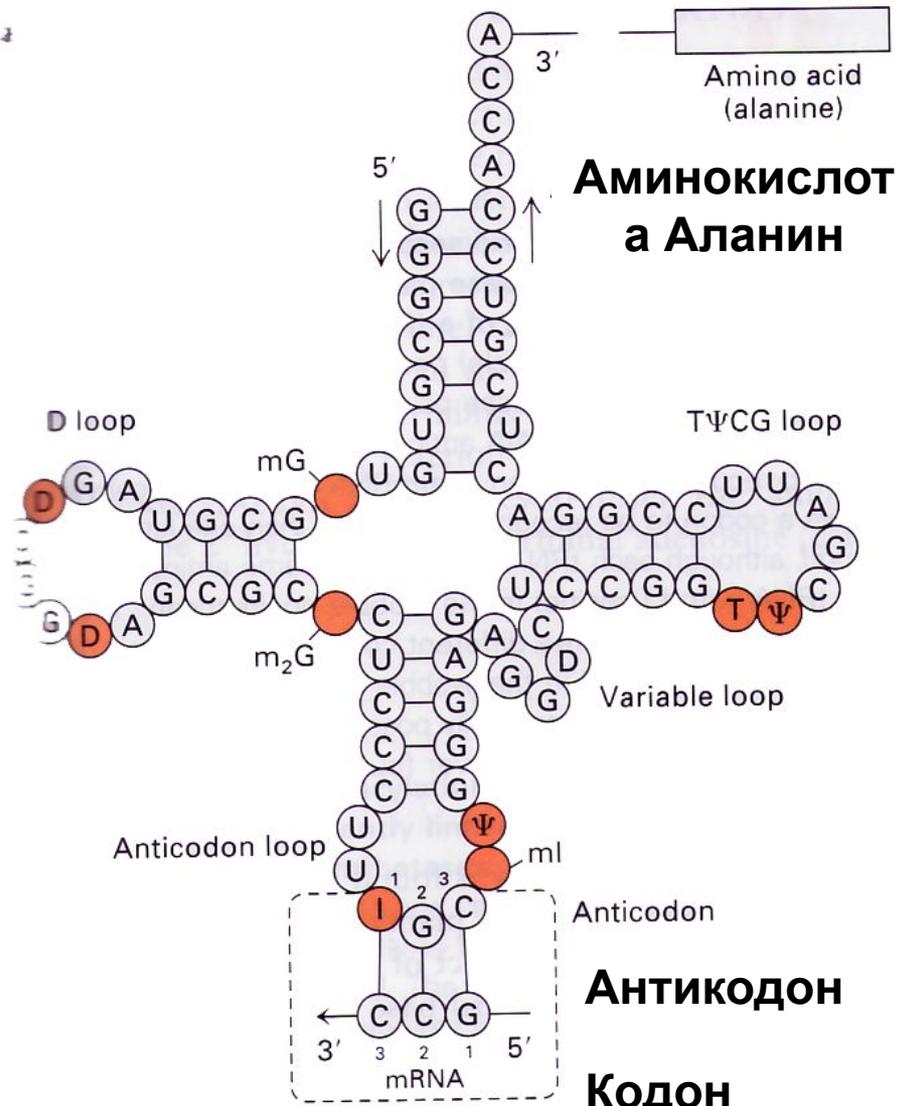
**Гипотеза:** «сплайсинг, с его способностью объединять разъединенные участки в один ген, может играть важную роль в эволюции живых организмов (может объединять разные гены в один, следовательно разных полипептидных цепей в одну. Таким путем легко могут возникнуть новые гены).

**ДНК-полимераза 1** представлена 1 полипептидной цепью, но состоит из разных ферментов: собственно **ДНК-полимеразы** и **эндонуклеазы**. **Два домена** образуют 2 компактные частицы, связанные коротким полипептидным мостиком.

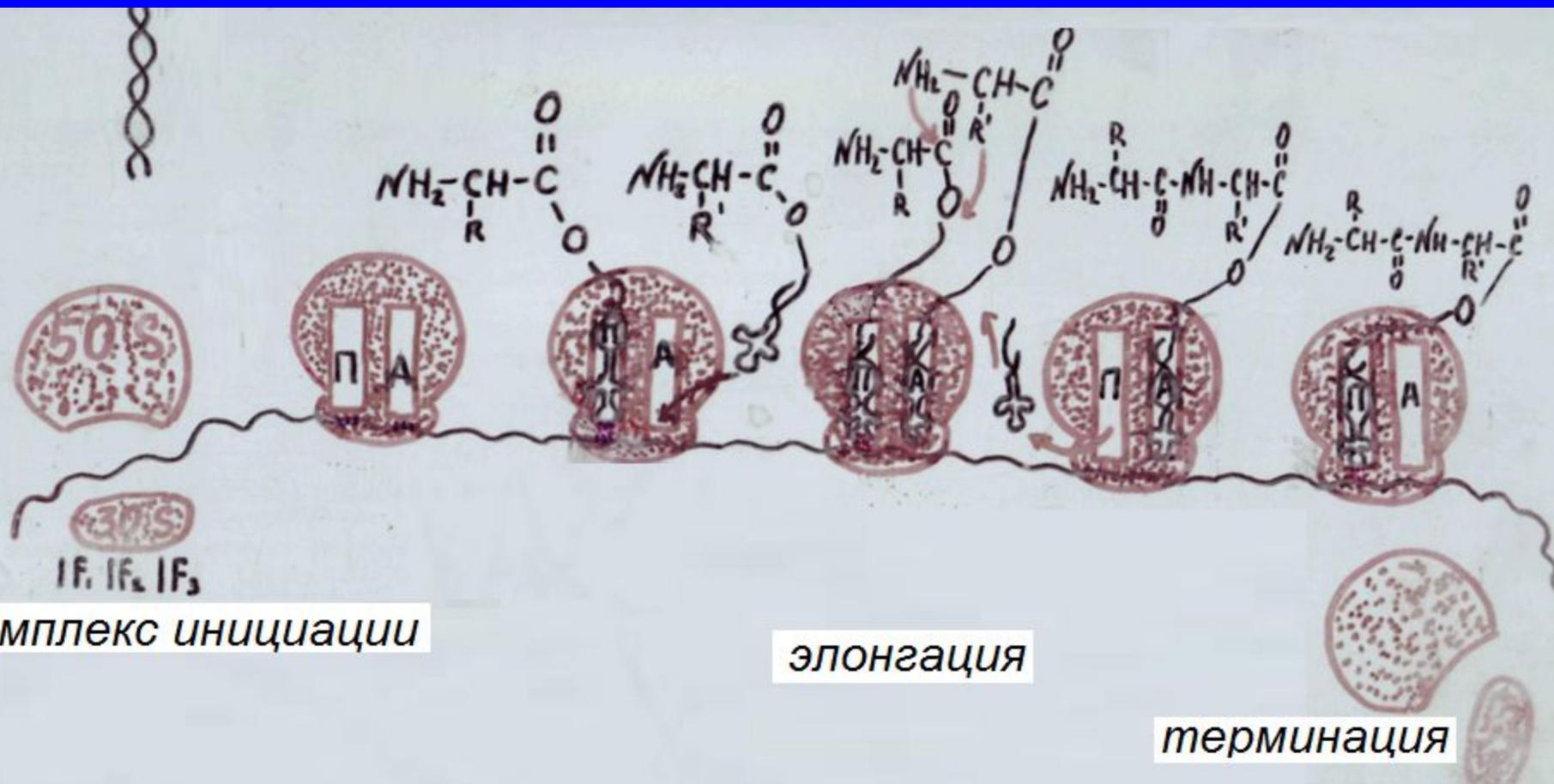
# Экзон-интронная структура онкогена p53 человека



# Транспортная РНК

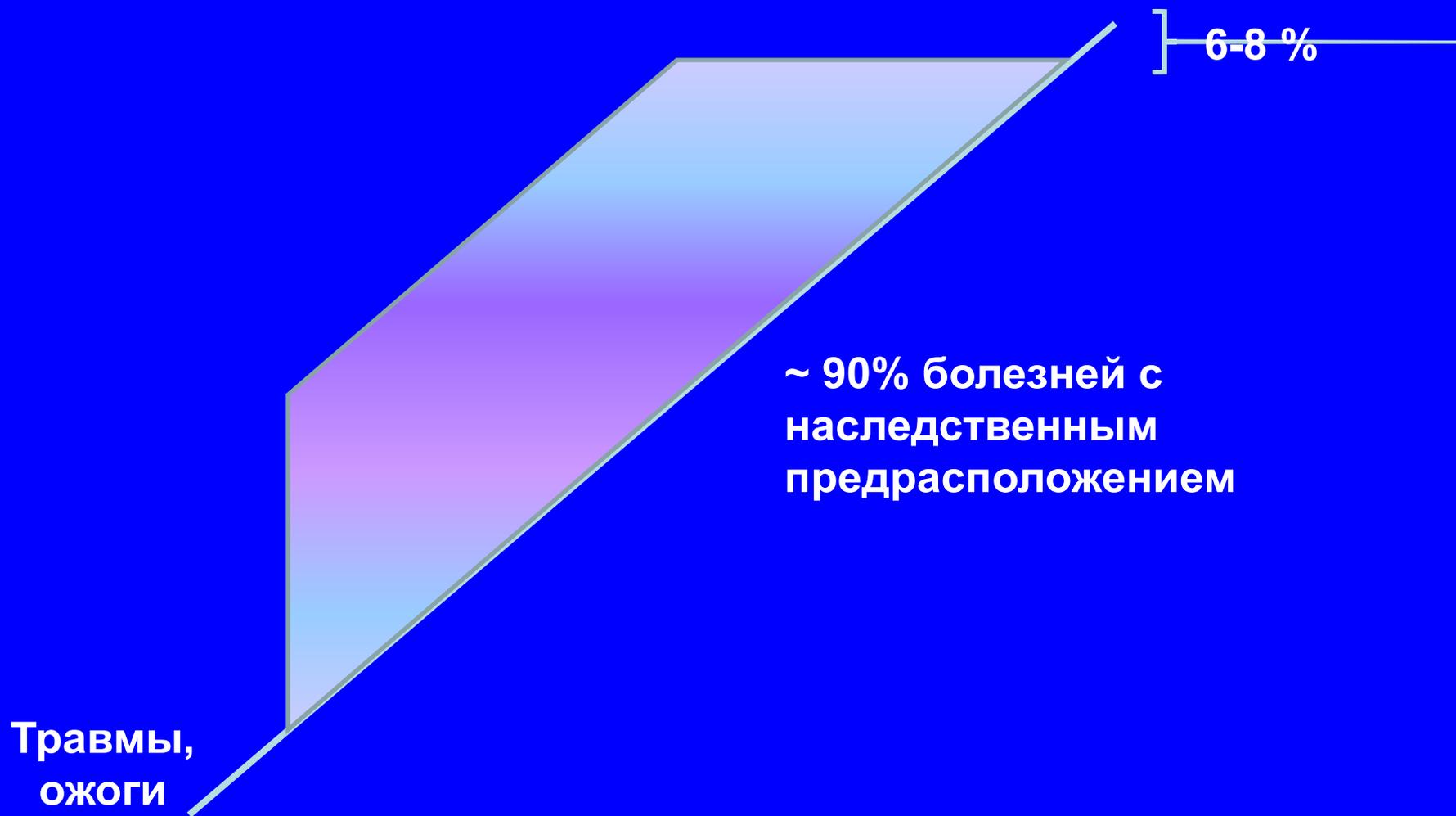


# Рибосомный цикл синтеза белка



# Современная теория гена

1. Ген-часть молекулы ДНК, являющаяся функциональной единицей наследственной информации
2. Ген занимает определенный участок (локус=цистрон) в хромосоме
3. Внутри гена могут происходить рекомбинации
4. ДНК, входящая в состав гена, способна к репарации. Не репарируемые повреждения приводят к мутациям.
5. Существуют гены регуляторные и структурные (модификаторы и другие)
6. Расположение триплетов (кодонов=сайтов) в структурных генах колиниарно аминокислотам полипептидной цепи, кодируемой данным геном (может быть сдвиг рамки считывания)
7. Генотип, будучи дискретным (состоящим из отдельных генов), функционирует как единое целое
8. Генетический код универсален
9. Генетический код вырожденный (для многих аминокислот существует более одного кодона)
0. Гены располагаются в хромосоме в линейном порядке и образуют группу сцепления.



# Частные разделы генетики человека



**В России ежегодно рождается 40-50 на  
1000 детей с врожденной  
наследственной патологией**

- 40% ранней младенческой смертности и инвалидизации обусловлено наследственными факторами;**
- 30% коек в детских лечебных учреждениях занимают дети с наследственной патологией:**
- более половины из них погибают очень рано или имеют хронические заболевания.**

- Наследственные болезни встречаются в практической деятельности **врача любой специальности** т.к.
- у **11-16%** больных, поступающих в педиатрические отделения клиник диагностируют генетические заболевания.

- **8,5%** детей умирают от заболеваний, связанных с генными мутациями;
- **2,5%** детей умирают от заболеваний, связанных с хромосомными нарушениями;
- **31%** детей умирают от так называемой отягощенности наследственными признаками.
- **Итого 42%**
- **17%** детей умирают от заболеваний неизвестной природы.

# Большой процент больных с наследственной патологией:

- в гематологических клиниках;
- **16%** в детской нефрологии;
- **50%** детской слепоты составляют наследственные аномалии;
- **50%** больных с нарушенным слухом-наследственная патология;
- Тяжелые формы наследственной патологии составляют **1-2%**. На **5 млн** живорожденных приходится **50-100 тысяч** детей с тяжелой врожденной и наследственной патологией.

## **МАККЬЮСИК 2005 год**

**Всего описано 6 678 синдромов и признаков у человека среди них –**

- 4 458 - аутосомно-доминантных**
- 1 730 - аутосомно-рецессивных**
- 412 - х – сцепленных**
- 19 - у – сцепленных**
- 66 – митохондриально-наследуемых**

## Этап активного изучения

### МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ-

болезней, обусловленных нарушением функций митохондрий. Это обусловлено двойным генетическим кодированием белков электронно-транспортной цепи ядерными и митохондриальными генами.

Известно **66 самостоятельных нозологических форм, связанных с мутациями митохондриальной ДНК, которые характеризуются «материнским наследованием»**

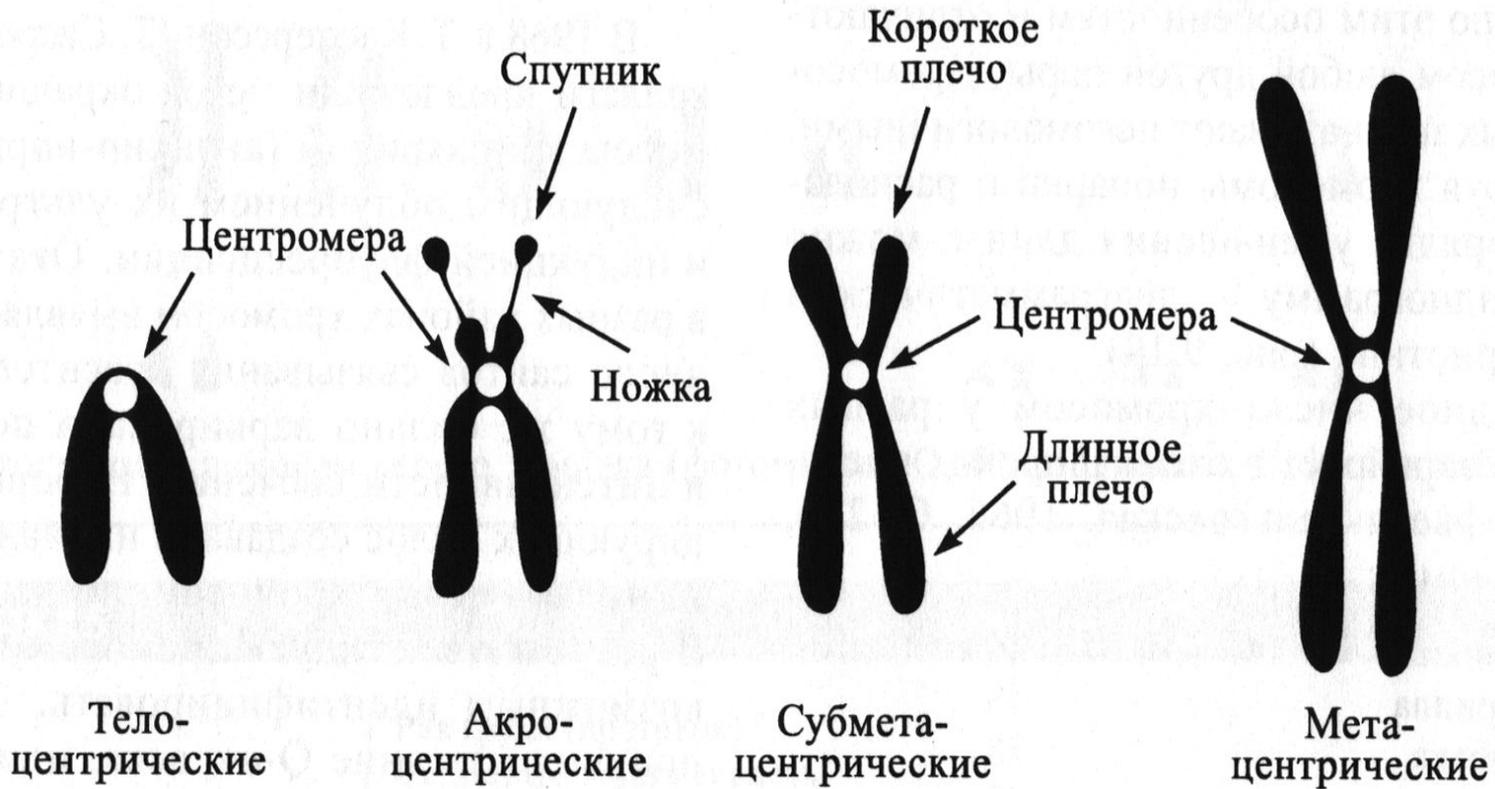
# Пероксисомы=микротельца-органеллы диаметром 0,3-15 мкм

- -особенностью является каталитическое расщепление  $\text{H}_2\text{O}_2$  на  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{O}_2$ , под действием каталазы.
- **Наследственные нарушения пероксисомного окисления-основа многих тяжелых заболеваний детского возраста.** Проявляются эти заболевания поражением **ЦНС, органов зрения, печени, аномалий скелета.** Известно **11 нозологических форм** пероксисомальных болезней и синдромов.
- **Болезнь Рефсума** -в основе глубокое нарушение функций пероксисом с дефицитом **оксидазы фитановой кислоты** и нарушением процессов ее  $\beta$ - окисления.

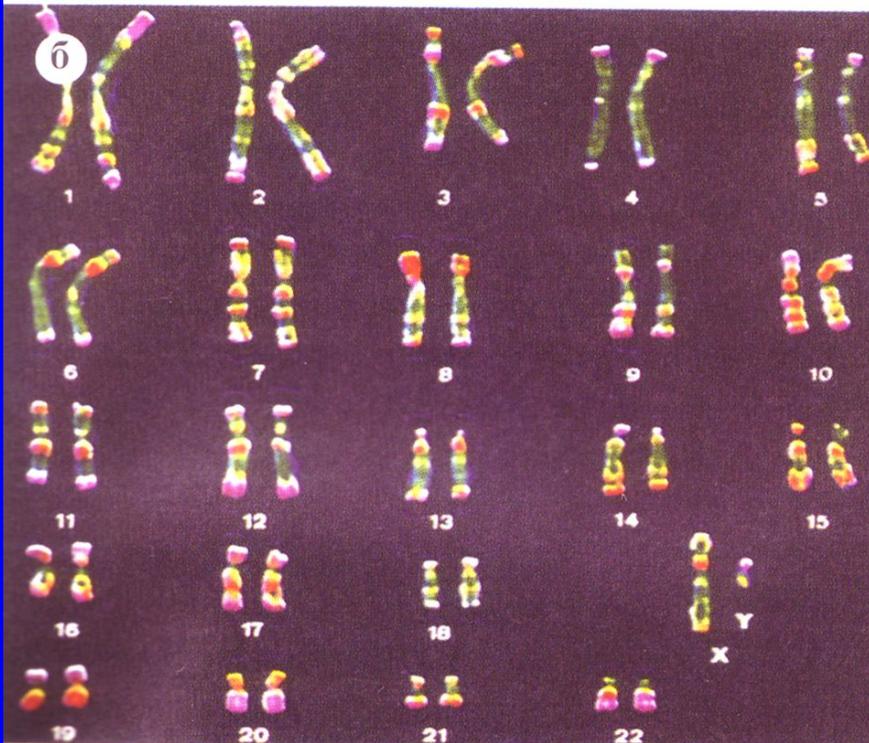
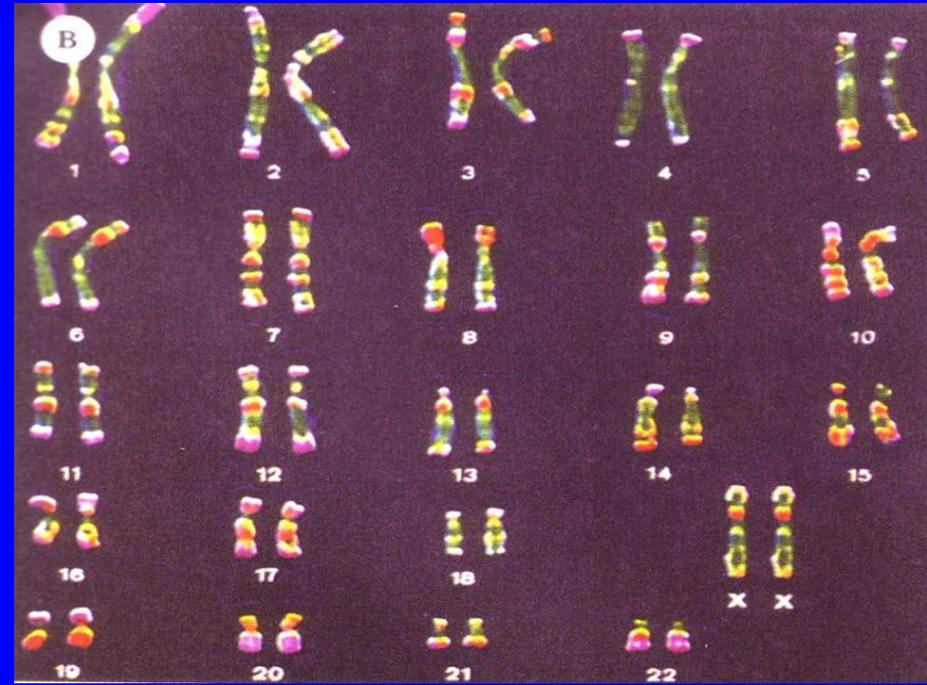
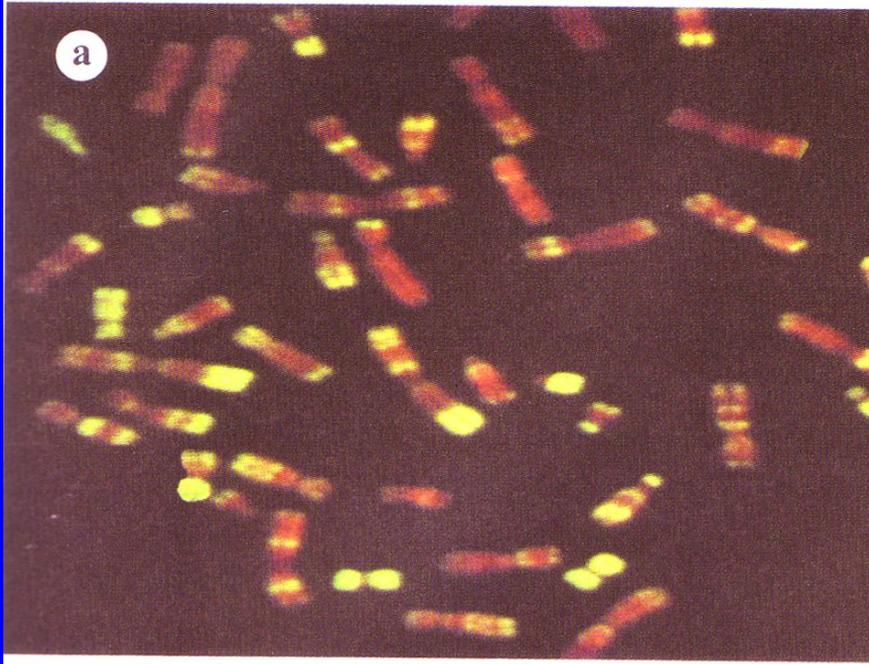
# Кариотип

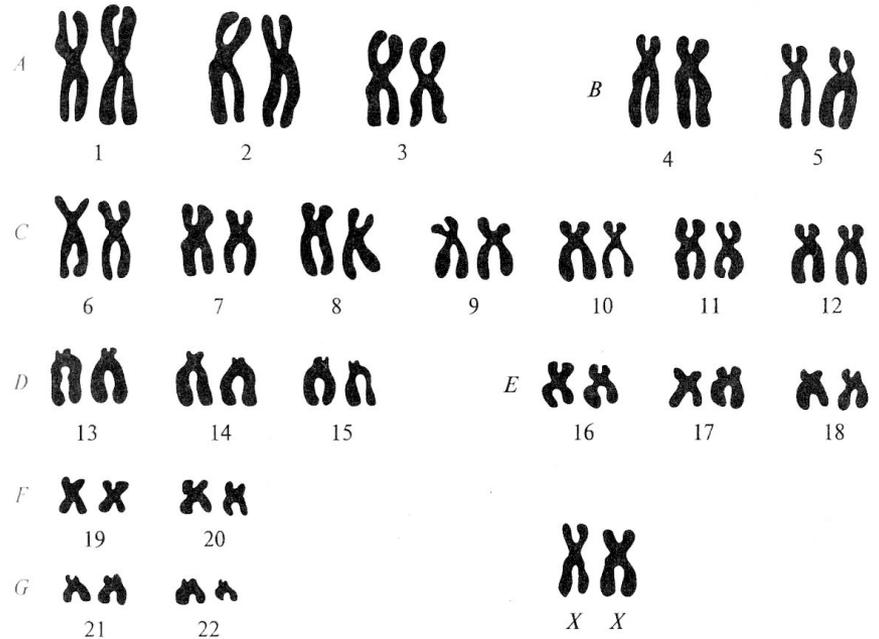
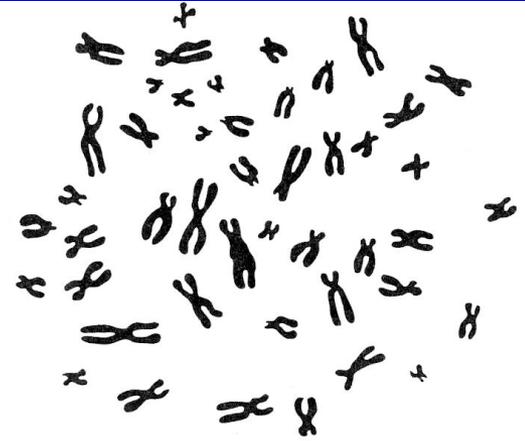
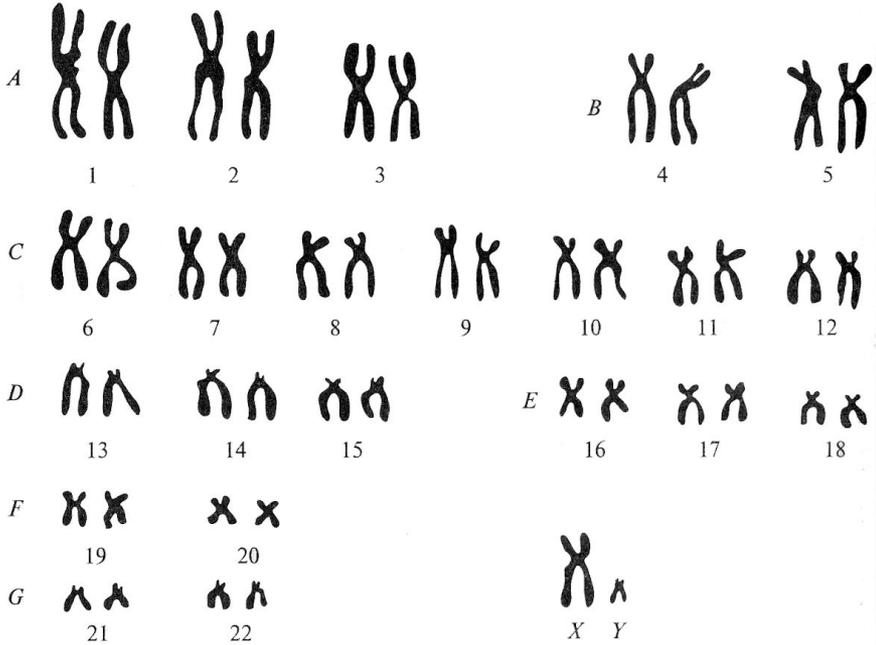
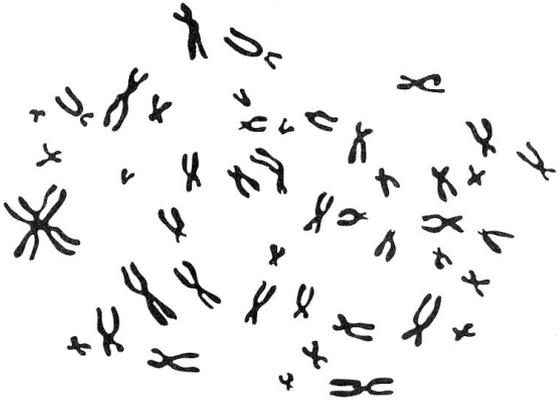
-диплоидный набор хромосом,  
характеризующийся **совокупностью**  
**признаков** : число,  
размер,  
форма,  
особенности строения

# Типы метафазных хромосом (МакКьюсик)



Типы метафазных хромосом [МакКьюсик, 1967. С. 25]







Метафазная пластинка FISH-окраска

Идиограмма

X хромосома



Y хромосома

# Синдром Клайнфельтера (47, хху)

Высокий рост

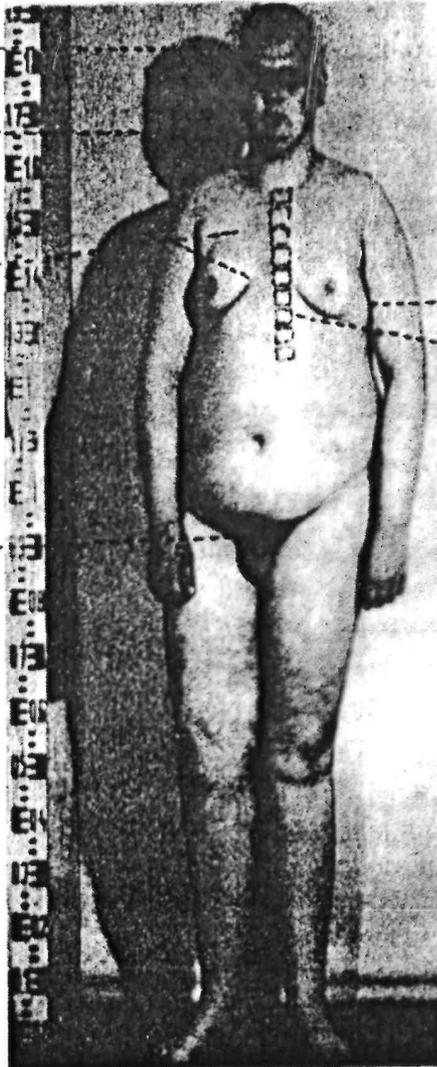
Отсутствие залысин на лбу

Плохой рост бороды

Тенденция к выпадению  
волос на груди

Женский тип оволосения лобка

Моча:  
гонадотропины ↑  
17 кетостероиды ↓



Евнухоидный и слегка  
феминизированный габитус

Слегка снижен IQ

Гинекомастия

Остеопороз

Атрофия тестикул  
(тубулярный склероз;  
гиперплазия клеток Лейдига)



## Основные фенотипические признаки при синдроме Клайнфельтера

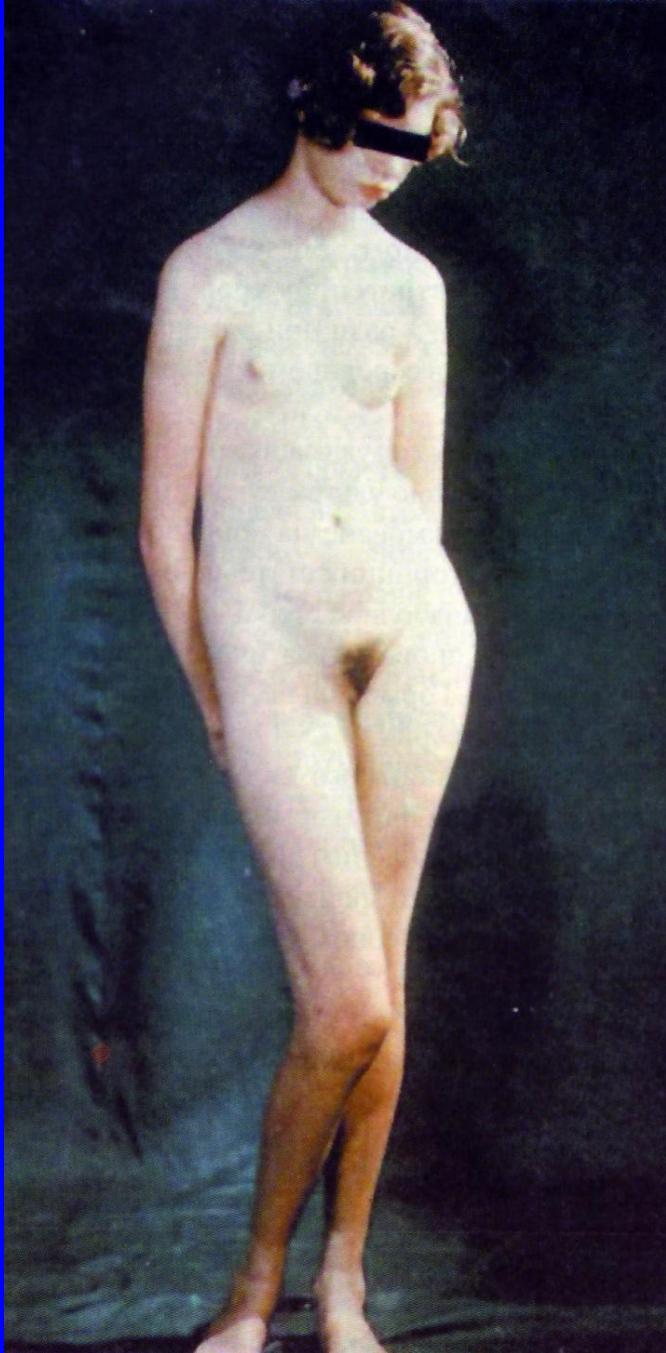
- евнуховидное телосложение;
- недоразвитие половых органов;
- у части гинекомастия;
- у половины больных умственная отсталость (легкое снижение интеллекта, трудности в обучении чтению и письму);
- вспыльчивы, импульсивны, легко попадают под влияние сильных личностей;
- жизнеспособность понижена.



**47, ХУУ**

**Основные фенотипические признаки:**

**-высокий рост;  
-асоциальный и  
агрессивный (а иногда  
преступный ) тип  
поведения.**

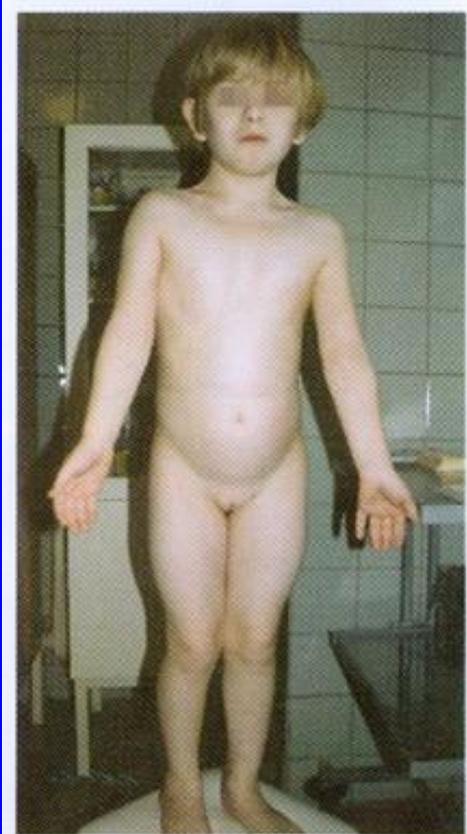


**47, XXX**

# Синдром Шерешевского — Тернера 45, X0; XO-синдром.

*Минимальные диагностические признаки:*  
отек кистей и стоп; кожные складки на шее;  
низкий рост; врожденные пороки сердца  
(лимфотический отек сердца); первичная  
аменорея; полная или частичная моносомия  
по X-хромосоме.

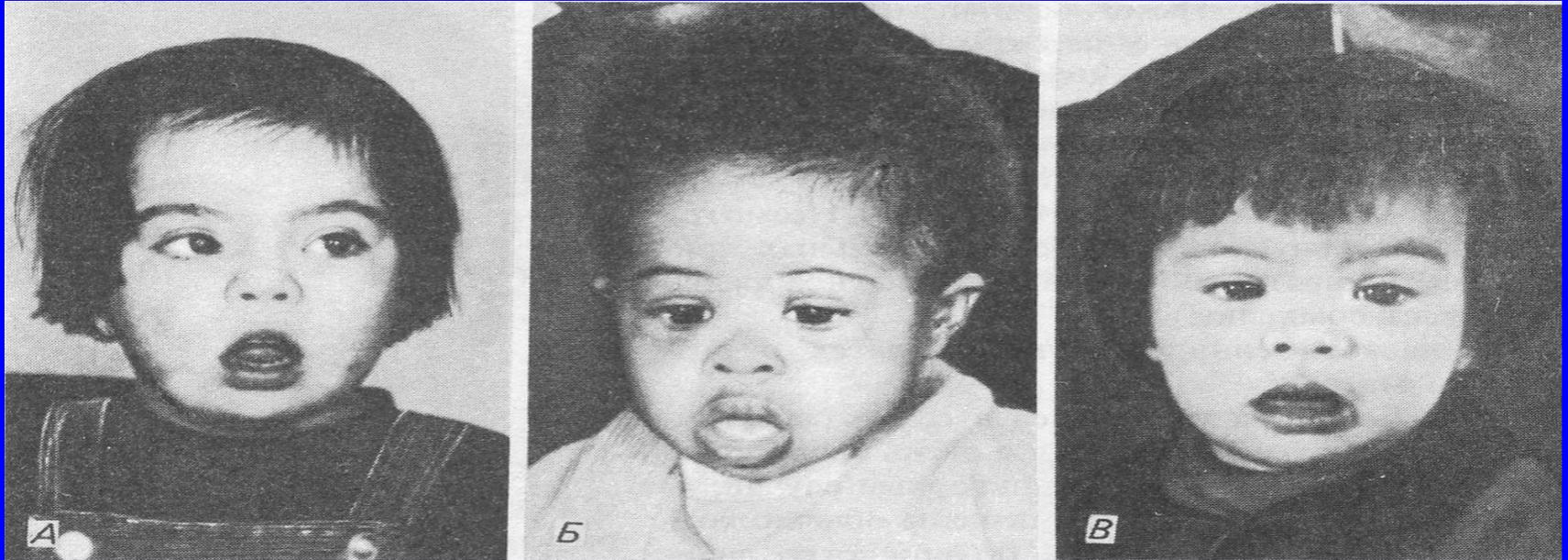
*Клиническая характеристика. Типичные  
признаки синдрома Тернера:* низкий рост  
(в 98 % случаев), крыловидные кожные  
складки на шее (56%) (рис. 135, а, б),  
широкая грудная клетка (60%), X-образное  
искривление голеней (56%)



# X-хромосомные анеуплоидии у человека

Кариотип	Фенотип	Приблизительная частота
XXY	Синдром Клайнфельтера	1/700 мужчин
XXXY	Вариант синдрома Клайнфельтера	~1/2500 мужчин
XXXXY	Глубокая умственная отсталость; сильное недоразвитие половых органов; радиоульнарный синостоз	Очень редкий
XXX	Иногда легкая олигофрения, непостоянные нарушения функции гонад	1/1000 женщин
XXXX или XXXXX	Физически нормальные; тяжелая умственная отсталость	редкий
Мозаики XXY/XU и XXY/XX	Сходен с синдромом Клайнфельтера, иногда с более сглаженными симптомами	~ 5-15% больных с синдромом Клайнфельтера
Мозаики XXX/XX	Сходен с XXX	Редкий
XO	Синдром Тернера	~ 1/2500 женщин при рождении
Мозаики XO/XX и XO/XXX	(Тернер); очень разные степени проявления	Не редкий
Различные X-хромосомы	Структурные аномалии	Не редкие
XYY	Высокий рост; иногда аномалии поведения	1/800 мужчин
XXYY	Высокий рост; в остальном сходен с синдромом Клайнфельтера	Редкий

# Синдромом Дауна (47,XX +21; 47,XY+21)



Дети с синдромом Дауна.

А. Европеоид.

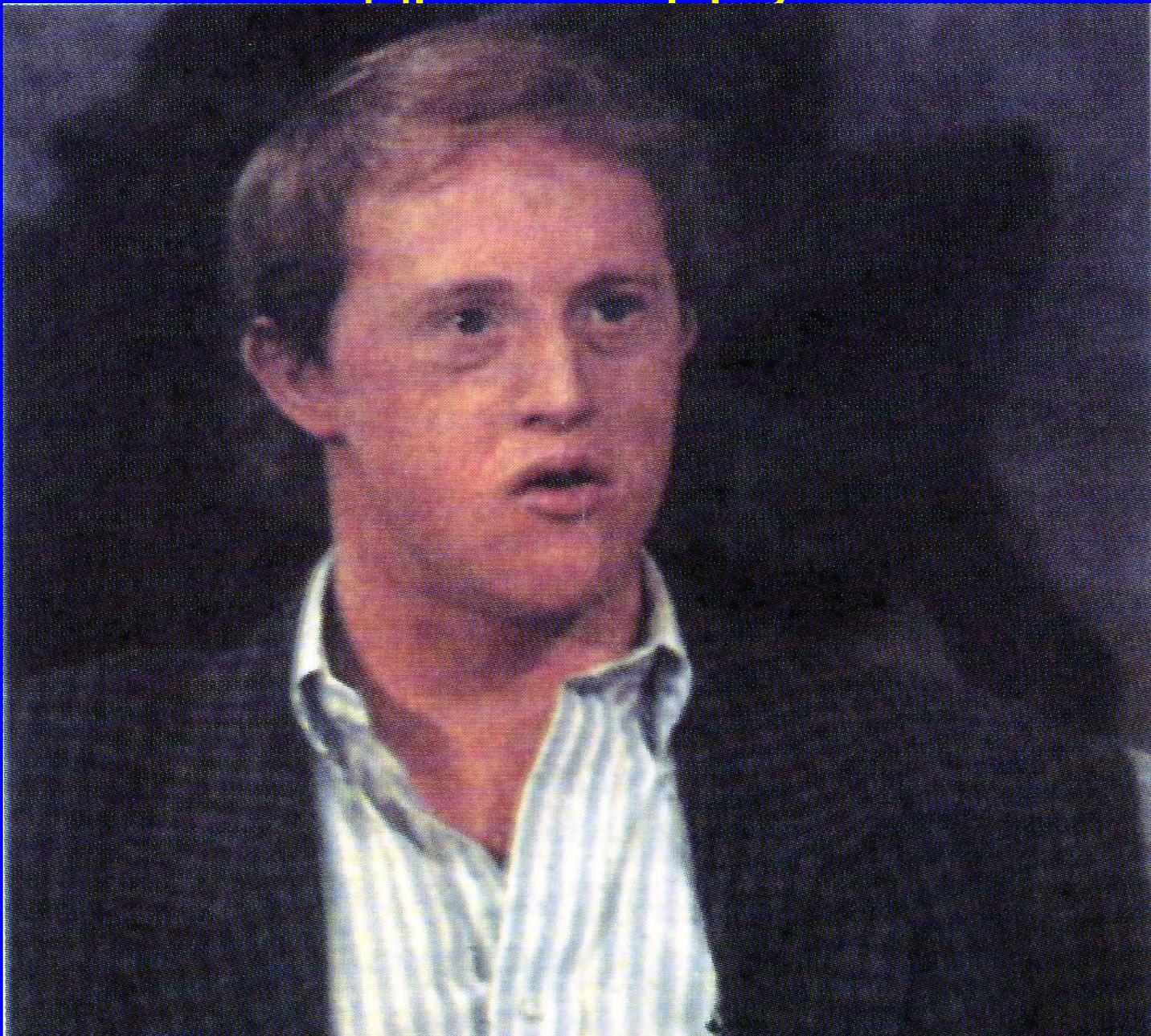
Б. Негроид.

В. Монголоид.

**Общие признаки синдрома Дауна более заметны, чем расовые различия.**

(Courtesy of Dr.T.M. Schroeder-Kurth.)

# Синдромом Дауна

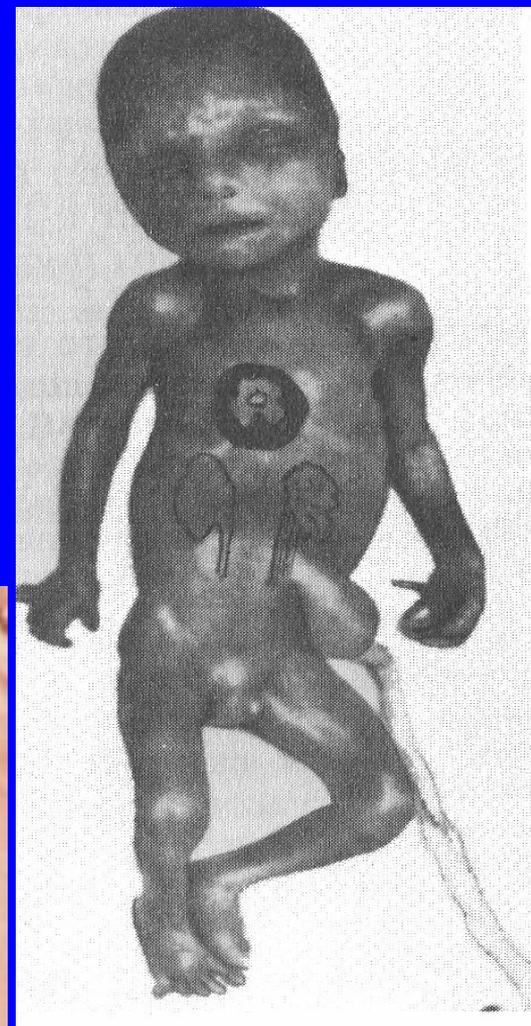


# Риск рождения ребенка с синдромом Дауна в зависимости от возраста матери

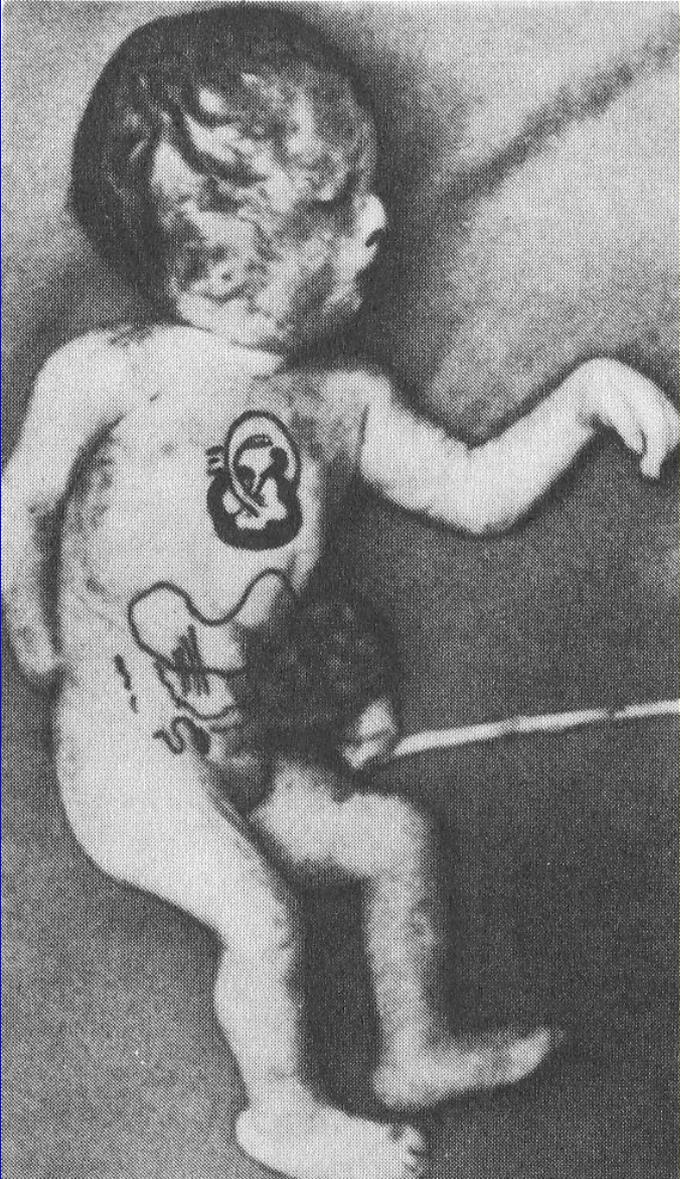
*(цифры для живорожденных рассчитаны в каждой возрастной группе)*

Возраст матери	Частота на 1000 родов	Риск
Любой возраст	1,5	1/650
30 лет	1,4	1/700
34 года	2,0	1/500
35 лет	2,2	1/450
36 лет	2,5	1/400
37 лет	4,0	1/250
38 лет	5,0	1/200
39 лет	6,5	1/150
40 лет	10,0	1/100
41 год	12,5	1/80
42 года	16,5	1/60
43 года	20	1/50
44 года	25	1/40

# Основные клинические симптомы трисомии по хромосоме 13 (47, XY+13) (синдром ПАТАУ)



# Основные клинические симптомы трисомии по хромосоме 18 (47, XX +18) (синдром Эдвардса)



# Основные врожденные пороки при синдроме Эдвардса (47, ху +18)



двусторонняя лучевая косорукость с аплазией I пальца, укорочение I пальца стоп контрактура в тазобедренных и коленных суставах; микрогенития низко расположенная и деформированная ушная раковина; флексорное положение пальцев кисти.

# Основные врожденные пороки при синдроме Эдвардса

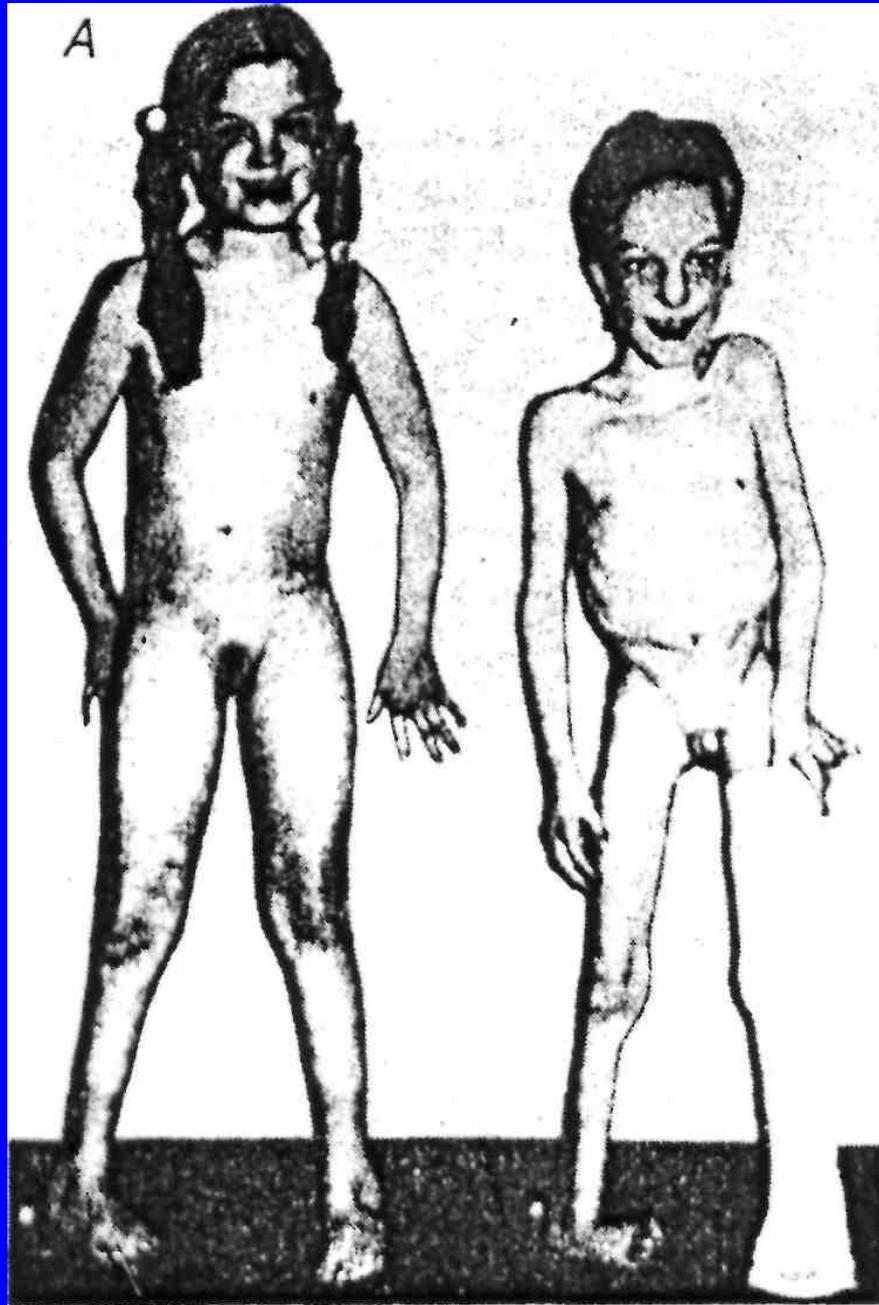
Пораженная система и наименование порока (признака)	кол-во	Пораженная система и наименование порока (признака)	кол-во
Мозговой череп и лицо	100	Сердечно-сосудистая система	90,8
Микрогения	96,6	Дефекты межжелудочковой перегородки, в том числе входящие в комбинированные пороки	77,2
Низко расположенные и (или) деформированные ушные раковины	95,6	Дефекты межпредсердной перегородки, в том числе входящие в комбинированные пороки	65,4
Долихоцефалия	89,8	Аплазия одной створки клапана легочной артерии	25,2
Высокое небо	78,1	Аплазия одной створки клапана аорты	23,8
Расщелина неба	15,5	Органы пищеварения	18,4
Микростомия	71,3	Дивертикул Меккеля	15,5
Опорно-двигательный аппарат	98,1	Незавершенный поворот кишечника	54,9
Флексорное положение кистей	91,4	Атрезия пищевода	30,6
Дистальное расположение I пальца кистей	28,6	Атрезия желчного пузыря и желчных ходов	16,5
Гипоплазия и аплазия 1 пальца кистей	13,6	Эктопия ткани поджелудочной железы	9,7
Короткий и широкий 1 палец стопы	79,6	Мочевая система	6,8
Стопа-качалка	76,2	Сращение почек	56,9
Кожная синдактилия стоп	49,5	Удвоение почек и мочеточников	27,2
Косолапость	34,9	Кисты почек	14,6
Короткая грудина	76,2	Гидро- и мегалоуретер	12,6
ЦНС	20,4	Половые органы	9,7
Гипоплазия и аплазия мозолистого тела	8,2	Крипторхизм	28,6
Гипоплазия мозжечка	6,8	Гипоспадия	43,5
Глаза (микрофтальмия)	13,6	Гипертрофия клитора	9,7
			16

**Чем больше генетического материала тем хуже. В первую очередь страдает интеллект.**

В результате хромосомных мутаций и аберраций возникает **дисбаланс генетического материала**, который приводит к нарушению психического и **физического развития**. Аномалии возникают в широких пределах: от элиминации до жизнеспособности. **Аномалии по крупным хромосомам встречаются реже, чем по мелким. Нехватки** генетического материала **переносятся тяжелее**. Частота встречаемости хромосомных нарушений зависит от того к какому хроматину относится нарушение. Наиболее часто встречаются нарушения по **8,13,18,21,X** хромосомам. В этих хромосомах больше **гетерохроматина**.

# ФРАГИЛЬНОСТЬ (ломкость) ПО X ХРОМОСОМЕ

46, fraX



# Клеточный=хромосомный= =генетический мозаицизм

явление, когда в соматических клетках одного организма имеется разный набор хромосом (46,XX/47XX+21; 46XU/45,X0)

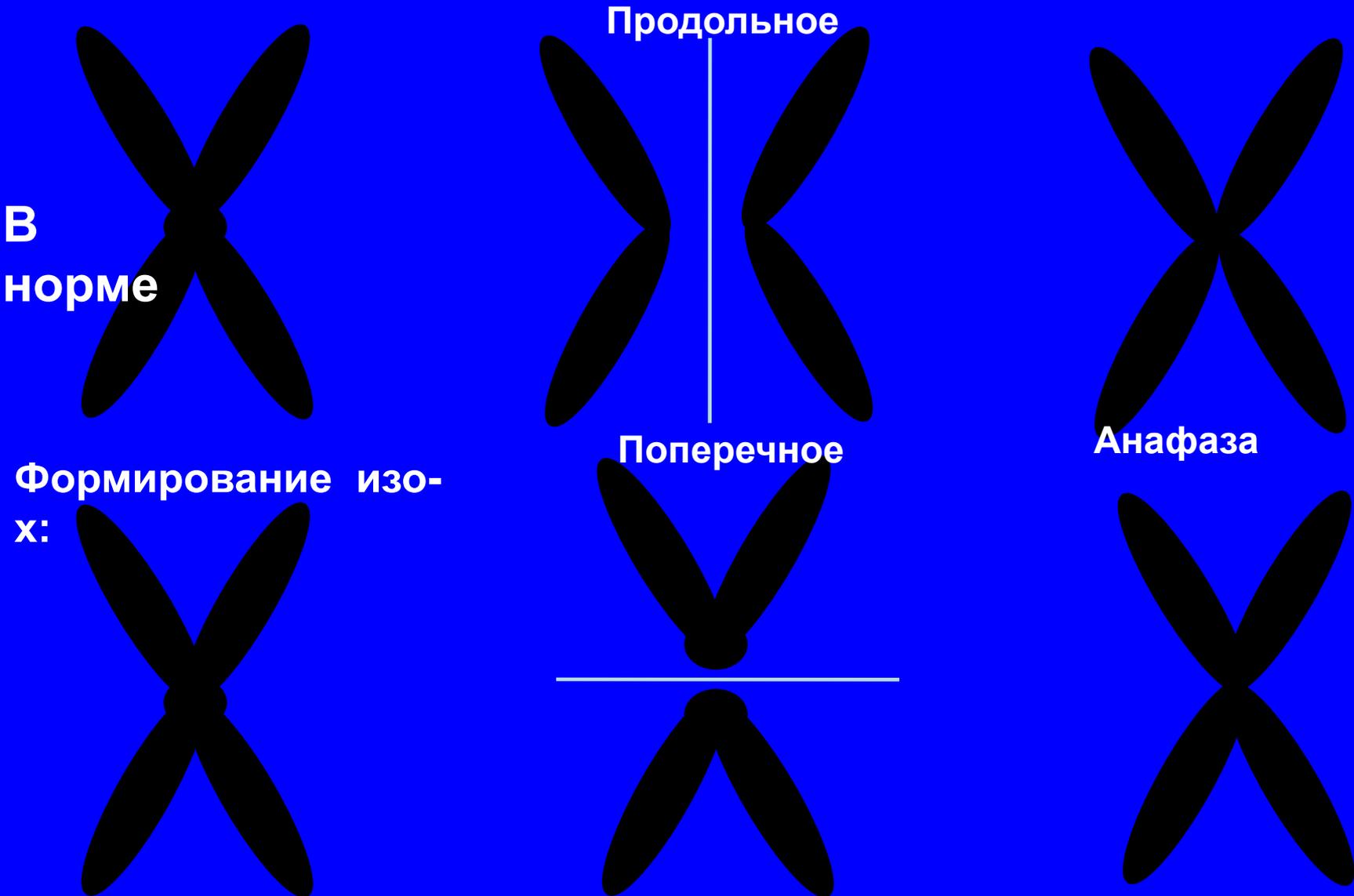
Возникает в результате нерасхождения хромосом во время митоза.

По наследству мозаики не передаются, т.к. изменения хромосомного набора имеют место только в соматических клетках.

# Структурные аномалии хромосом:

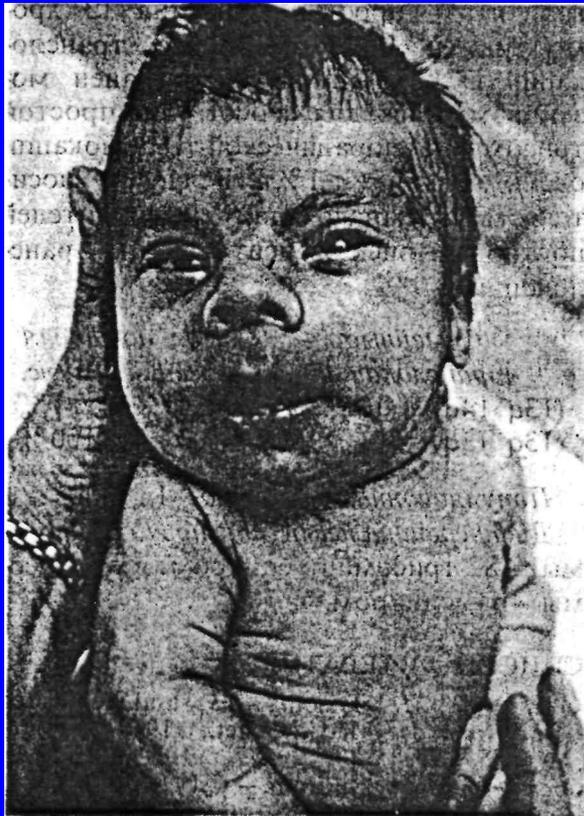
- **Изохромосомы**  $46,iX = 46,isoX$
- **Делеции**  $46,XX,5p^- = 46,XY,del\ 5p$
- **Транслокации**  $46,XX,t(9:22)$
- **Инверсии**  $46,XX,inv16$
- **Избыток**  $46,XX,dup18g$
- **Нехватки**  $46,XX,del5p = 46, XX,5p^-$
- **Кольцевые хромосомы**  $46,XX,r18$   
 $46,XY,r18$

# Образование изохромосом путем разделения центромеры



# Синдромом частичной трисомии проксимального отдела длинного плеча 14 хромосомы

- черепно-лицевые аномалии;
- умственная отсталость;
- пороки сердца;
- дупликация дистальной части 14q



# Фенотипические проявления при делециях

Фенотипические признаки	Тип делеции			
	4p <sup>-</sup>	5p <sup>-</sup>	18 p <sup>-</sup>	18 g <sup>-</sup>
«Кошачий крик»	-	+	-	-
Слабоумие	+	+	+	+
Пороки развития мозга	+	-	-	-
Микроцефалия	+	(+)	-	+
Колобома радужной оболочки	+	-	-	-
Гипертелоризм	+	+	(+)	+
Эпикант	(+)	(+)	(+)	-
Птоз	+	-	(+)	-
Косоглазие	(+)	(+)	(+)	-
Гипоплазия носа и верхней челюсти	-	-	-	(+)
Аномалия ушных раковин	+	(+)	(+)	(+)
Атрезия наружного слухового прохода	-	-	-	(+)
Микрогнатия	+	(+)	+	-
Расщепление неба	+	-	-	-
Порок сердца	(+)	-	-	(+)
Гипоспадия	+	-	-	-
Кариес	-	-	+	-
Гипоплазия папиллярных линий	+	-	-	-
Увеличение числа завитков на пальцевых подушечках	-	(+)	-	+

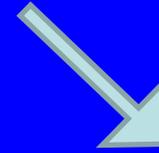
# Транслокации



**Реципрокные**  
(обмен участками между  
двумя негомологичными  
хромосомами)

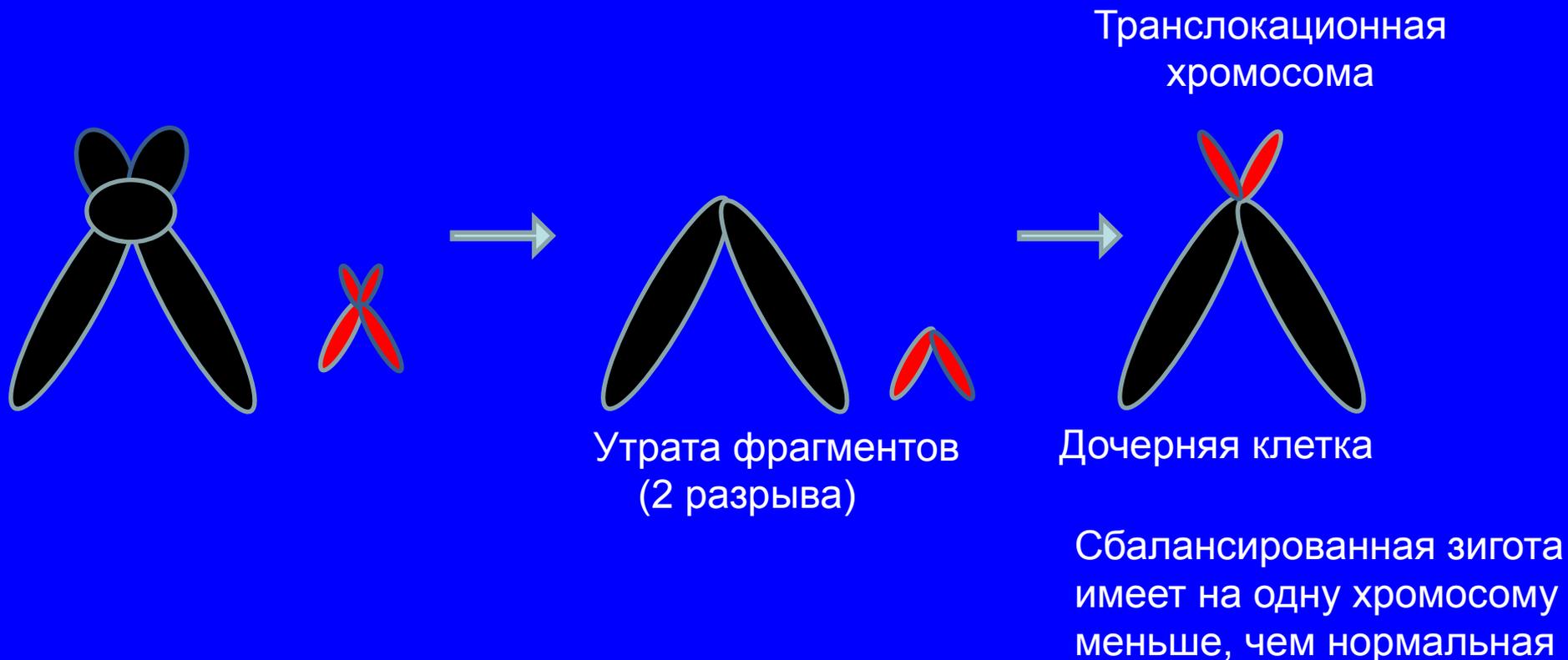


**Нереципрокные**  
(часть генетического  
материала переходит  
на гомологичную  
хромосому)



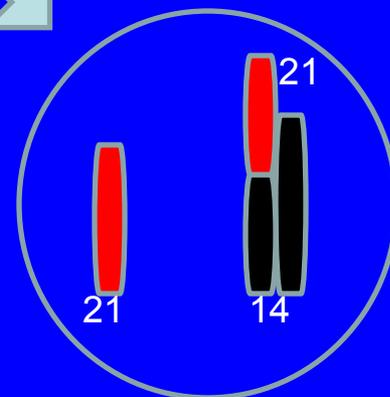
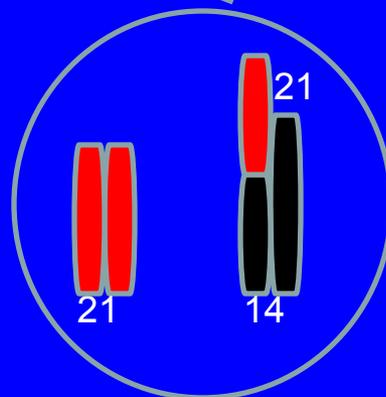
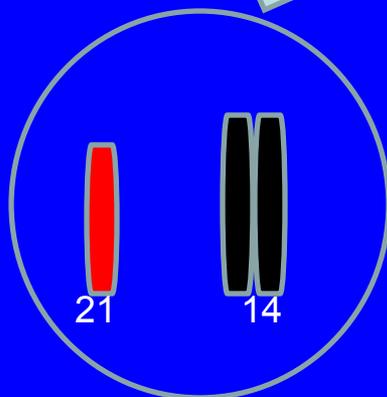
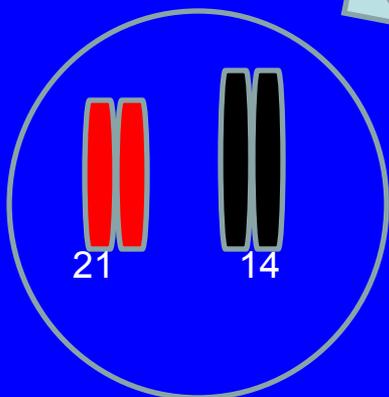
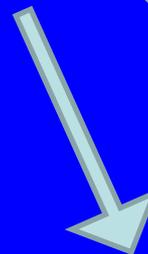
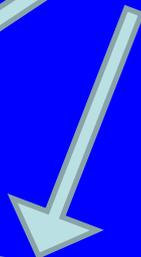
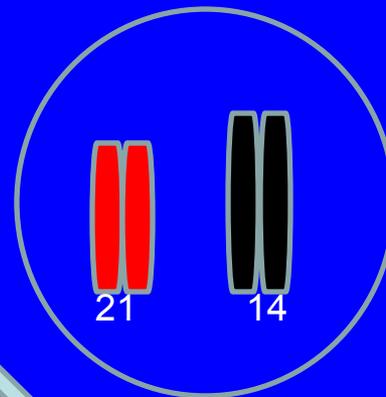
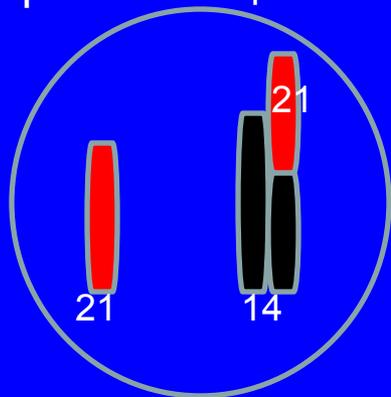
**Робертсоновские**  
(acrocentric chromosomes connect  
each other in the centromere region)

# Принцип центрического слияния (робертсоновская транслокация)



Носитель  
сбалансированной  
транслокации

Здоровый супруг



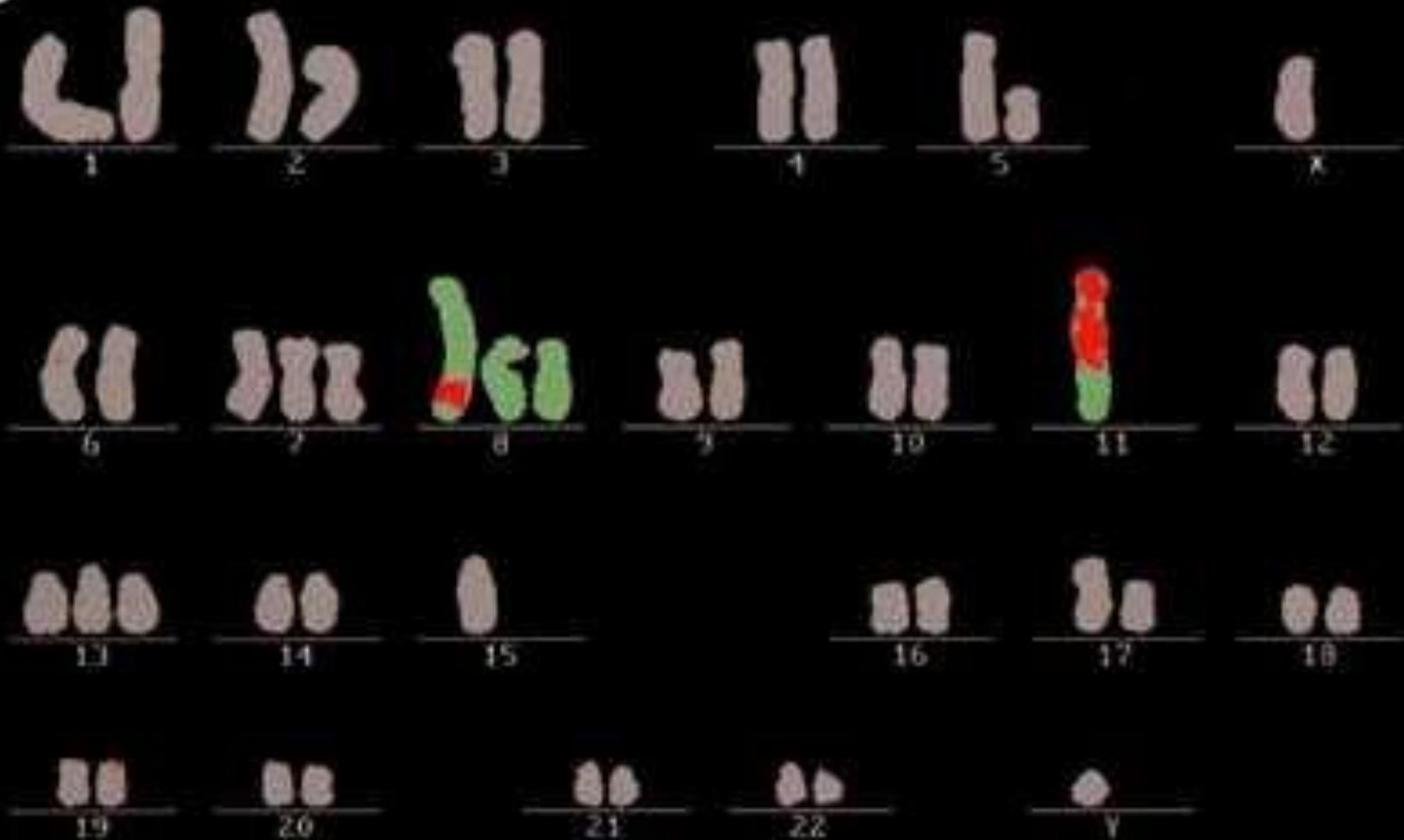
Здоровый

Нежизнеспособный

Синдром Дауна

Носитель  
сбалансированной  
транслокации

# ТРАНСЛОКАЦИЯ ПО Х-ХРОМОСОМЕ





## Образование кольцевой хромосомы в фазе $G_2$ .

- А. Два разрыва в одной из двух сестринских хроматид.
- Б. Воссоединение разорванных концов; спаривание фрагментов с гомологичными хроматидными сегментами.
- В. Та же кольцевая хромосома в метафазе человека.

А. Образование кольцевой хромосомы в G1 фазе и судьба такой хромосомы в митозе



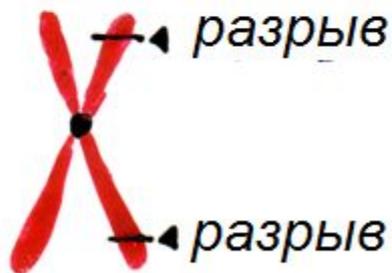
соединение  
разрыва



нормальная  
репликация



Анафаза:  
2 кольца



потеря фрагмента

Б. Образование кольцевой хромосомы в G2 фазе

**Евгеника** (греч.eigenes=хорошего рода,  
знатного происхождения, хорошей расы)

учение о наследственном здоровье  
человека и путях его улучшения

# НОМЕНКЛАТУРА УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

*( Умственно отсталый человек это «индивид, неспособный к независимой социальной адаптации»)*

Степень дефекта	Американские названия	Умственный возраст в годах (взрослые)
Слабая	Дебил	7-10
Тяжелая (среднеранговый)	Слабоумный	3-6
Тяжелая (низкоранговый)	Идиот	0-2

- Более высокая частота среди умственно отсталых приходится на долю мальчиков (1,8 на 1000), объясняется тем, что этот признак сцеплен с X-хромосомой. 46, fraX (фрагильность=ломкость X хромосомы).
- Болезни связанные с нарушением репарации ДНК:-многие синдромы с аутосомной нестабильностью или ломкостью. При умственной отсталости обнаружили нестабильность аутосом:2,6,7,13,16.