

Наследственность.

Структурные уровни организации наследственного материала

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

Наследственность-

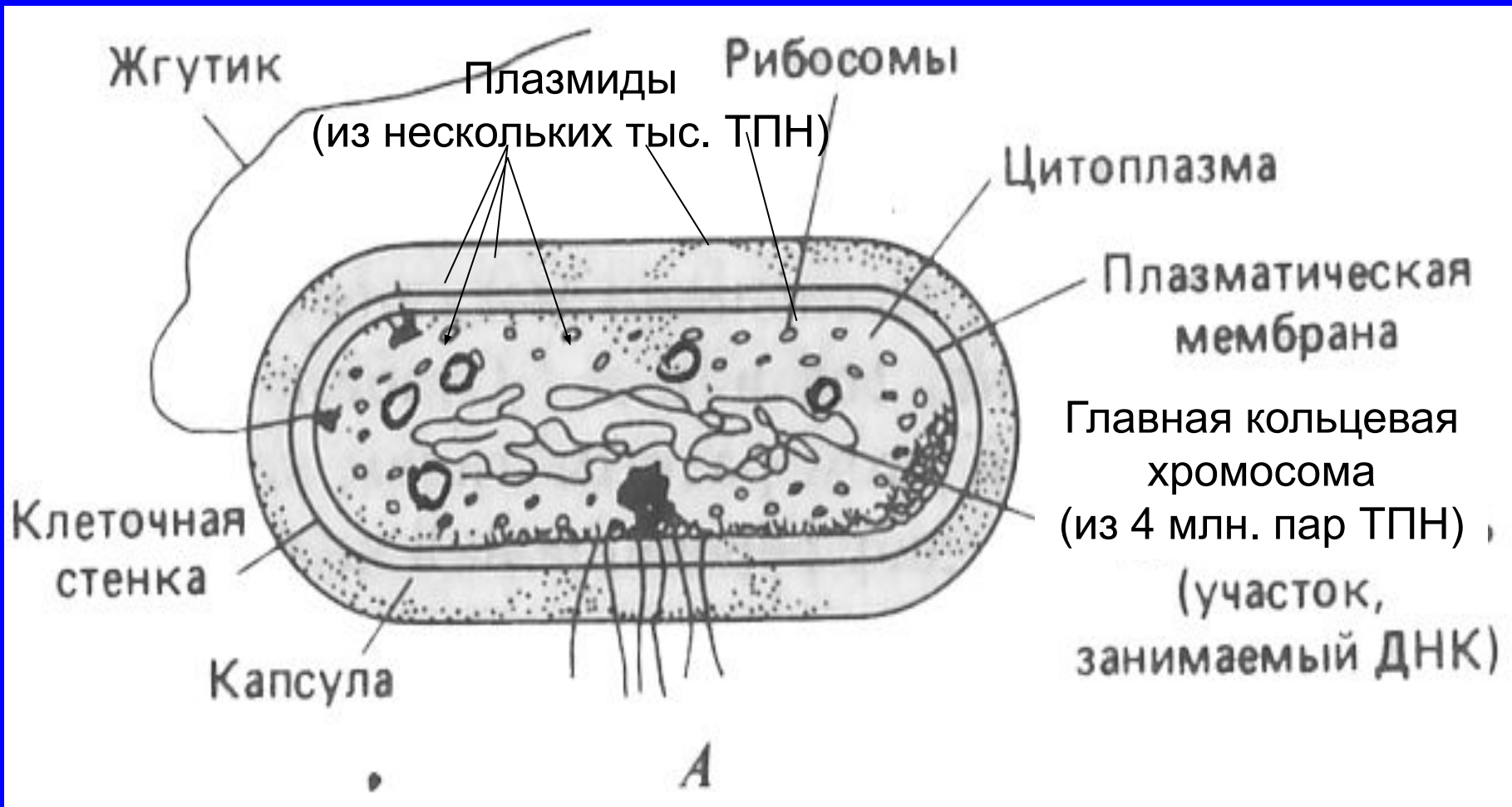
свойство организмов обеспечивать
материальную и функциональную
преемственность между
поколениями

Наследственность обуславливает
специфичность онтогенеза в
определенных условиях внешней
среды

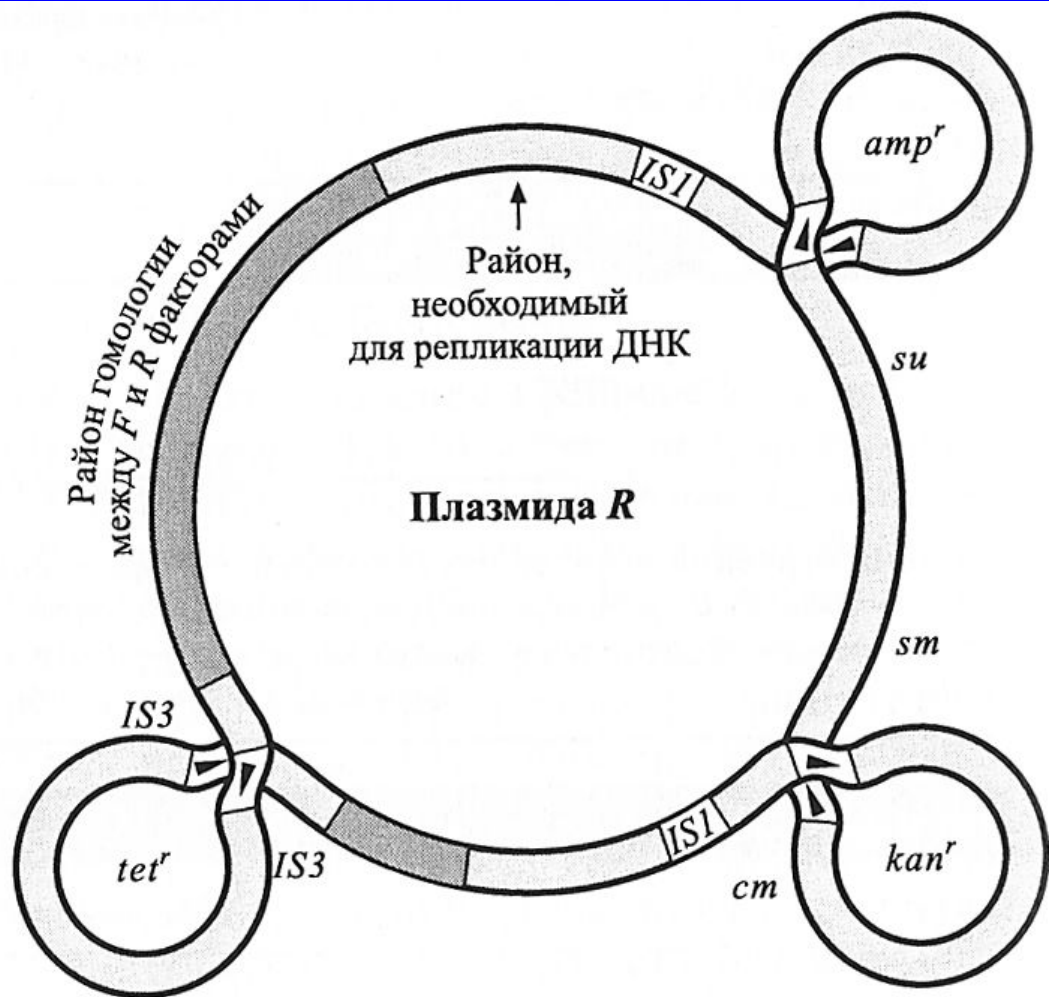
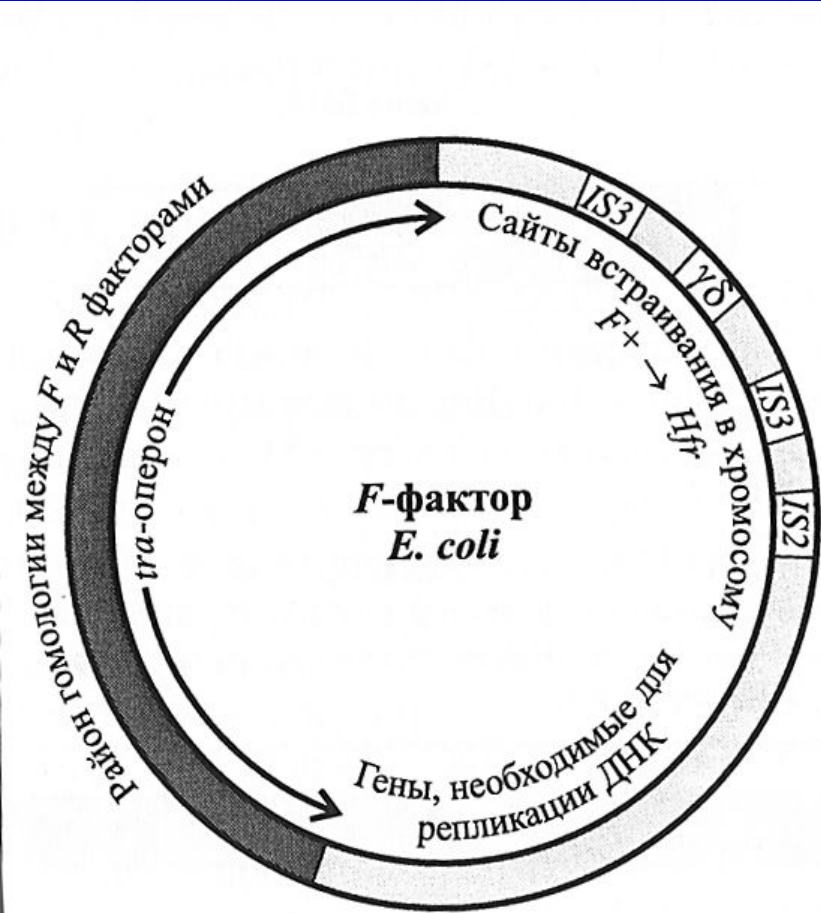
Понятия 1.«наследственность» 2.«наследование»

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 -

- это 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**

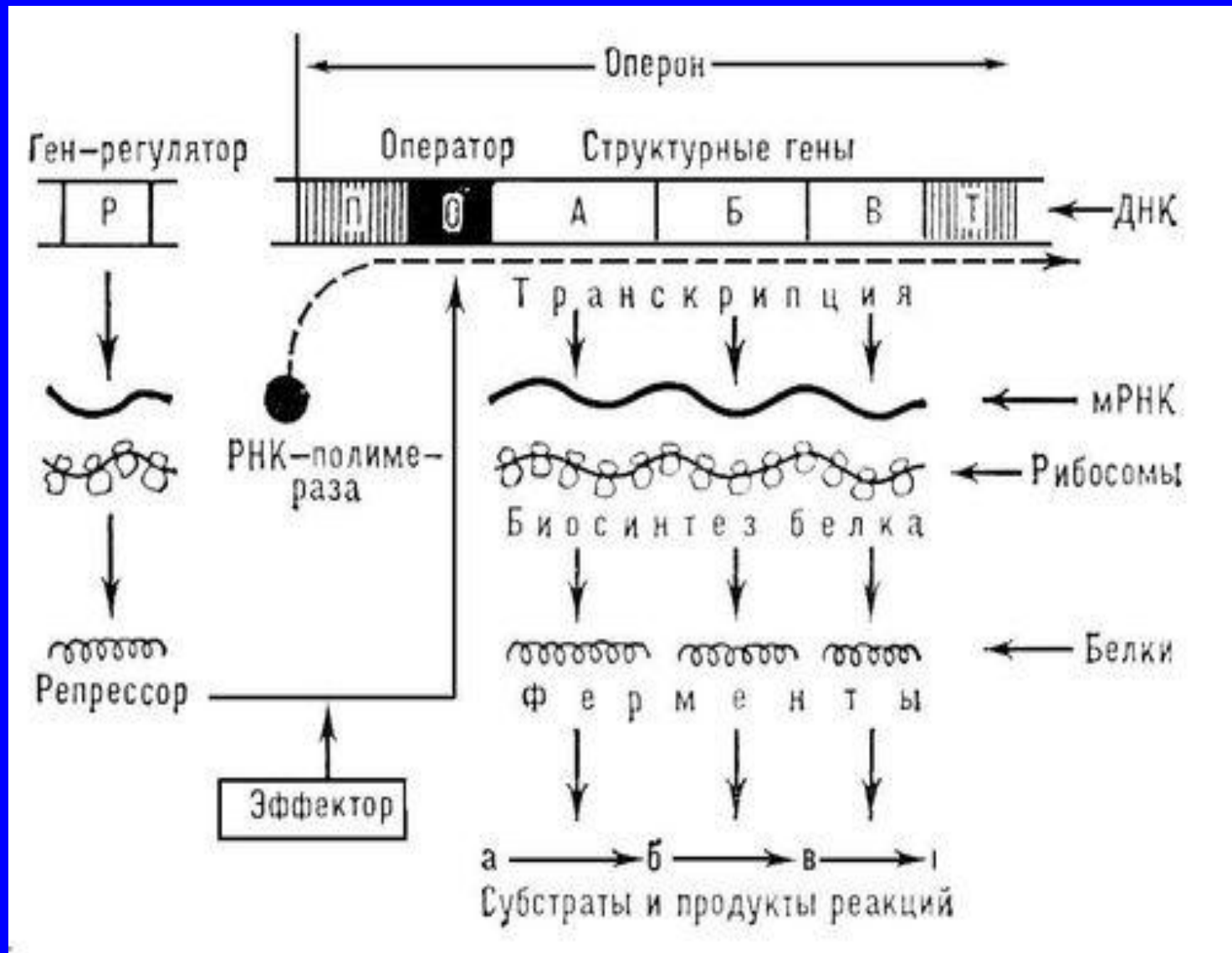
Структурные гены

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

Регуляторные гены

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

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



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»

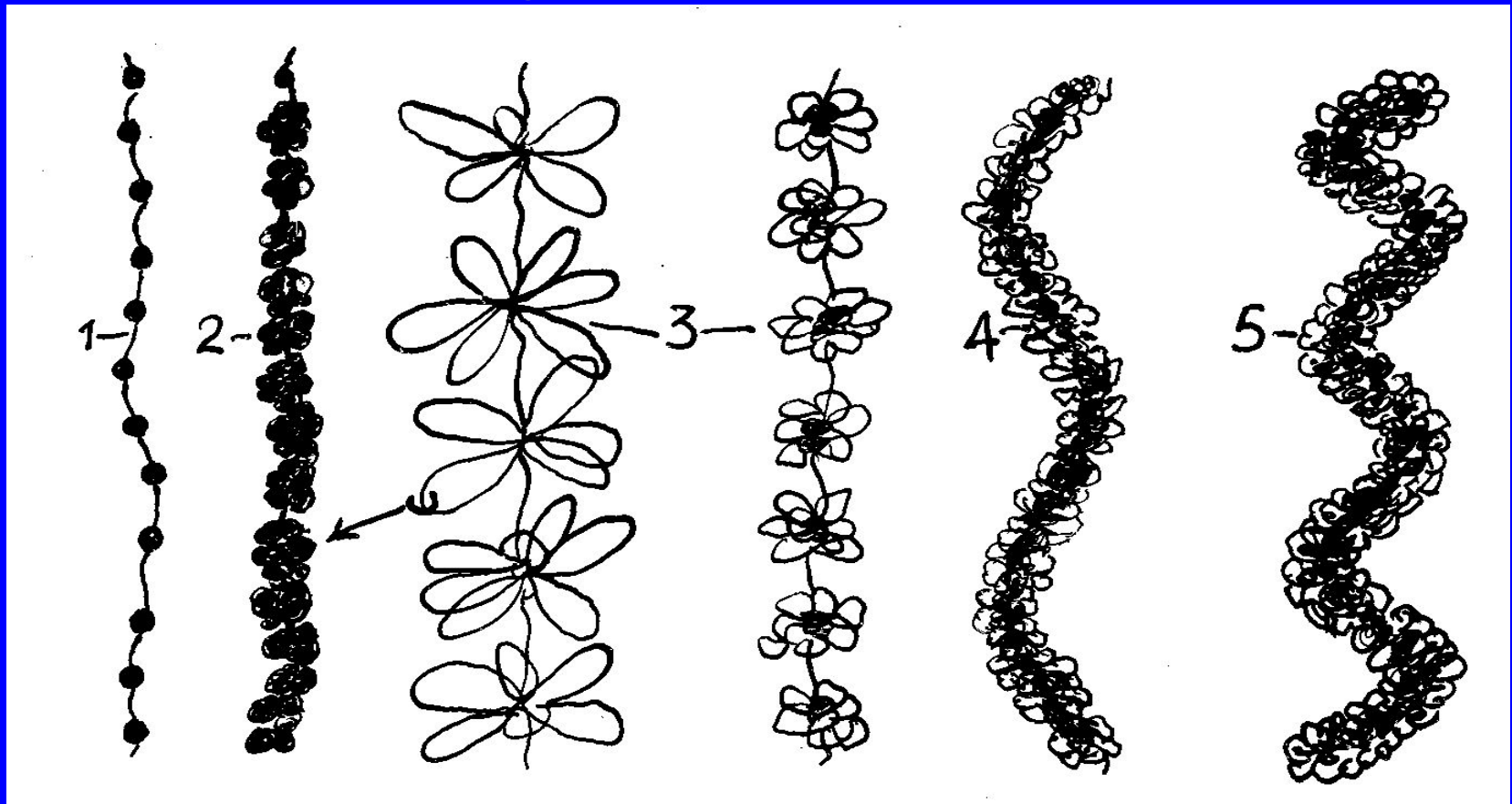
Кол-во ДНК в хромосомном наборе человека

На гаплоидный набор- 3×10^9 п.н.
длина около **1 м**

На **одну хромосому** приходится в среднем
 $-1,2 \times 10^8$ п.н.(пар нуклеотидов)
длина около **4 см**

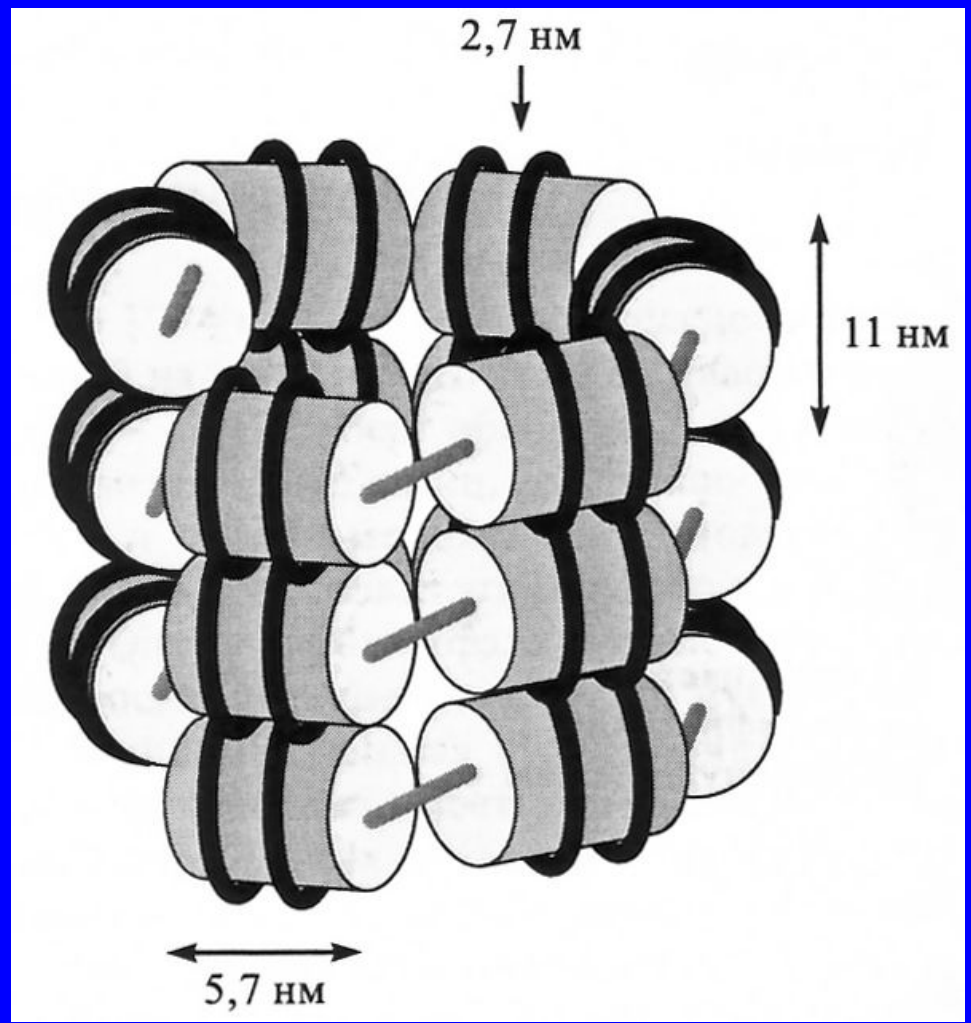
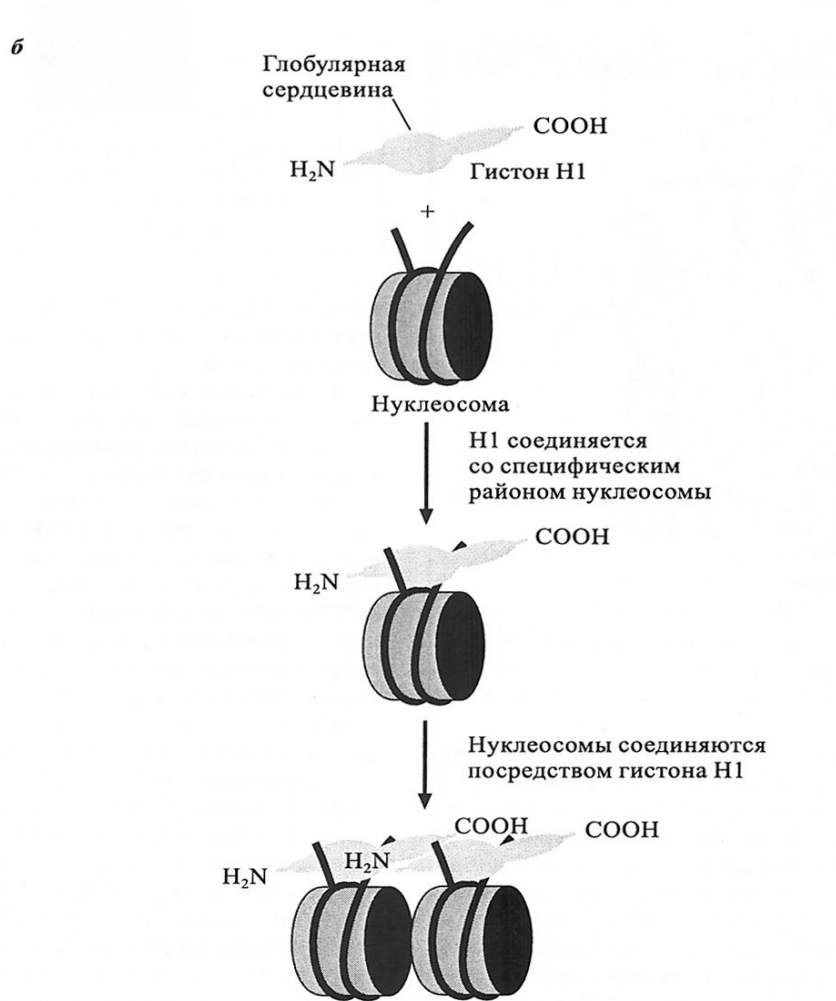
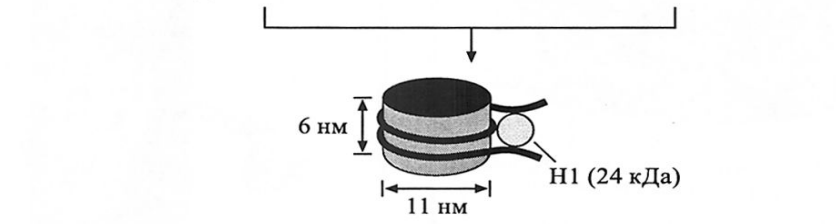
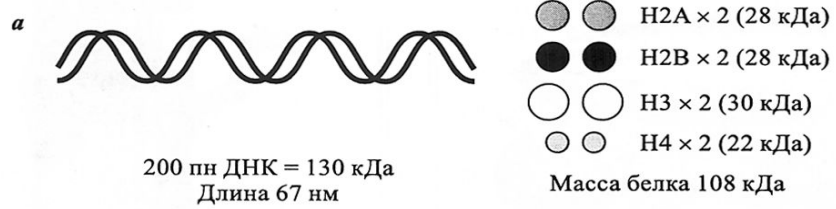
ДНК в метафазной хромосоме
компактизована в 10^4 раз по сравнению с
интерфазной

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

Компактизация ДНК

1. Нуклеосомный уровень:

150-200 п.н. + 8 молекул гистонов (по 2 мол. H2a, H2b, H3, H4)

2. Нуклеомерный уровень:

8-10 нуклеосом объединены в виде **глобулы** по спирали (солиноид). На **один шаг солиноида 6 нуклеосом**.

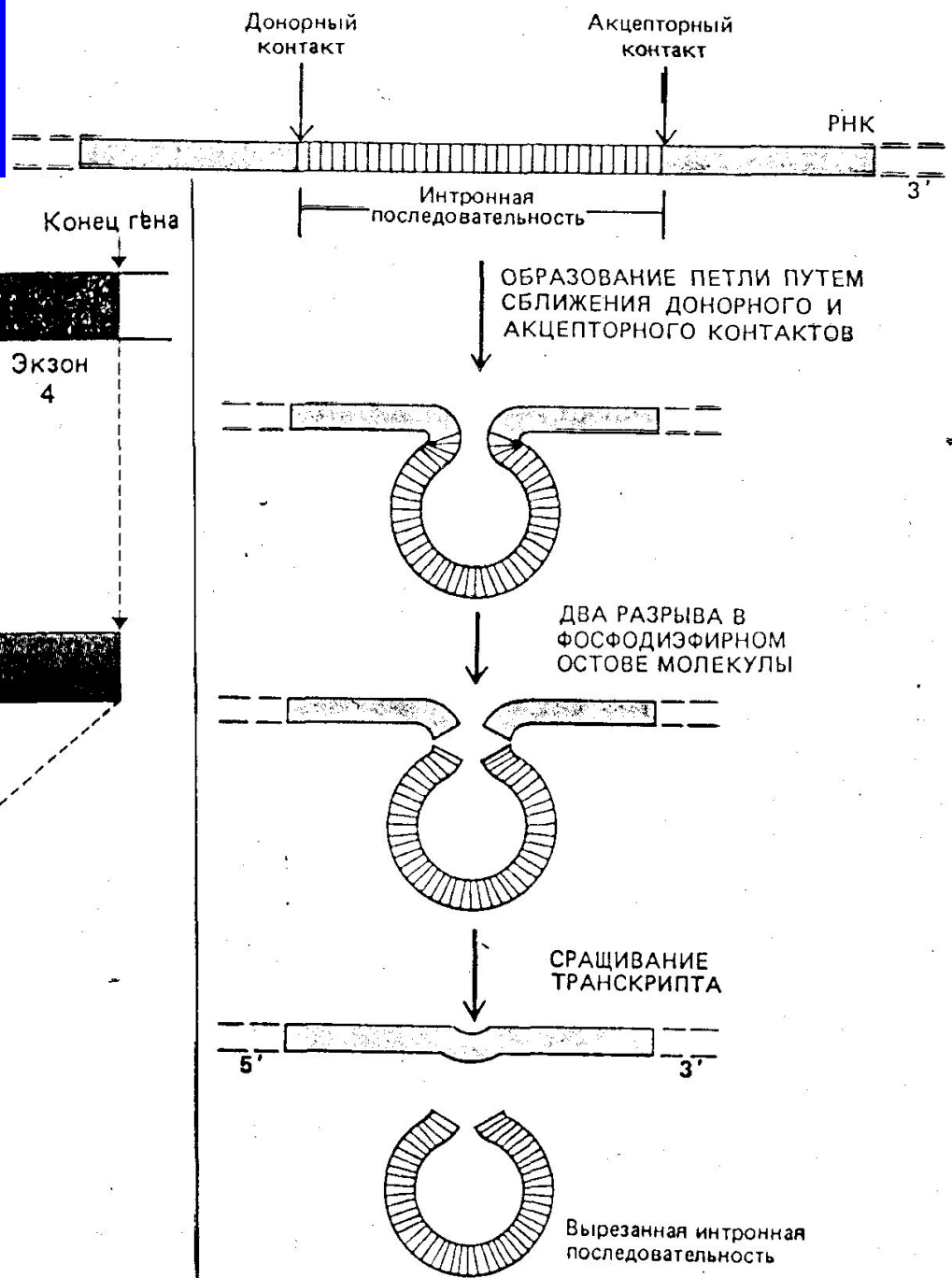
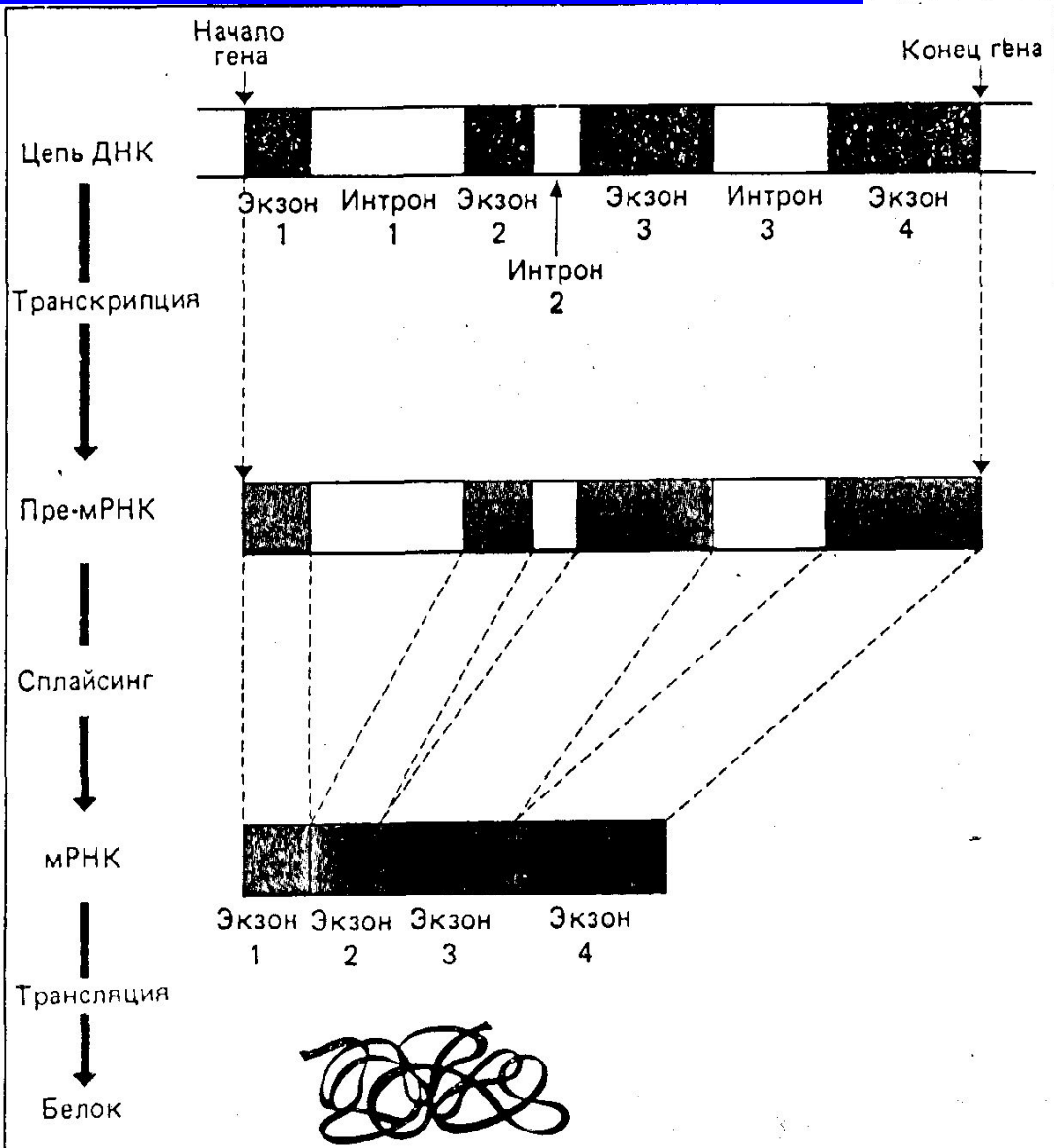
3. Хромомерный уровень:

петли (отдельный **геномный домен**) комплекса ДНК и гистонов с прикреплением к т.н. «ядерному скелету».

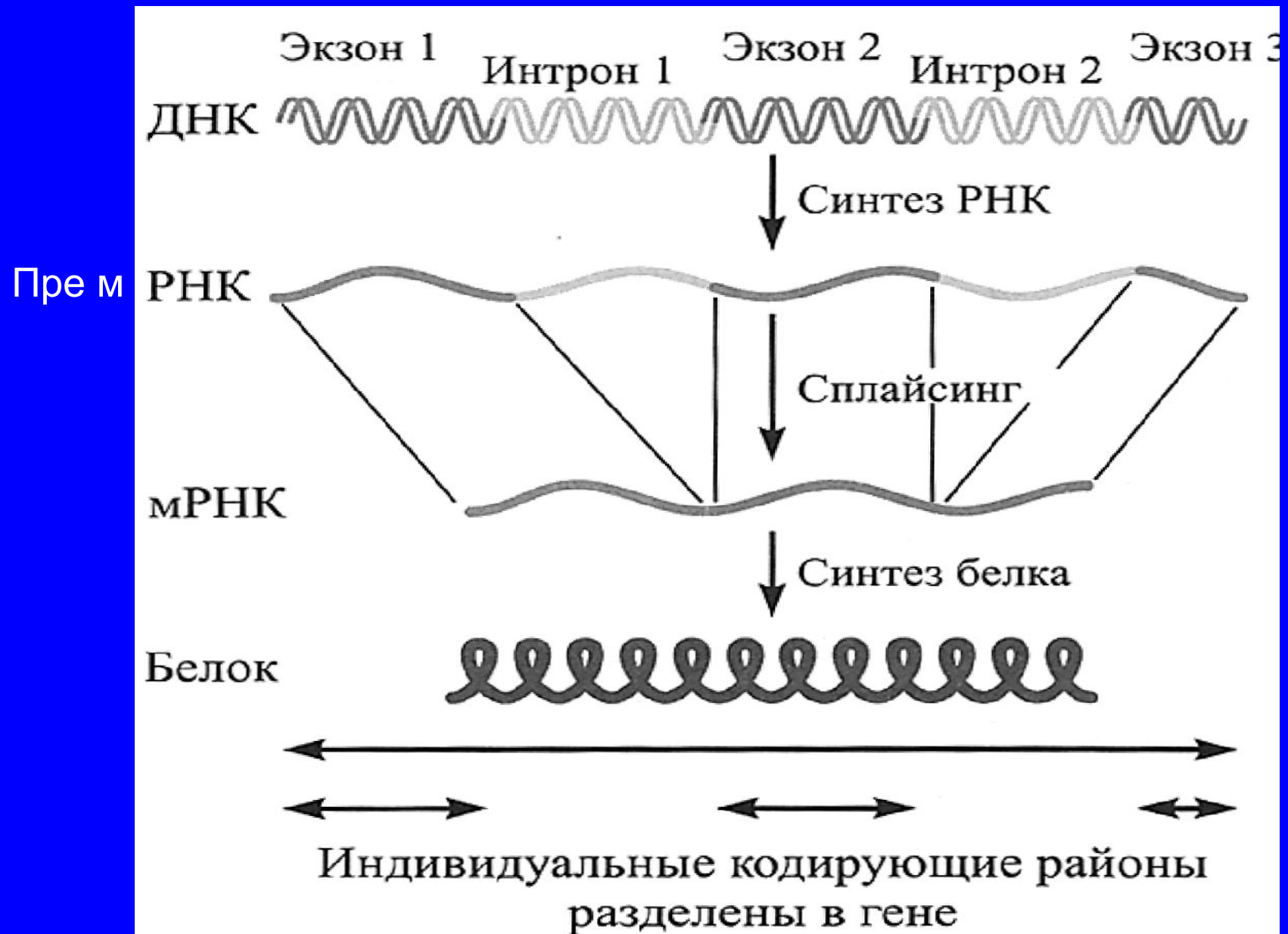
степень компактизации ДНК 10^3

4. Метафазная хромосома:

укладка нитей в суперсолеоид **один шаг-10 петель**,
а диаметр=2 мкм **Коэфф. конденсации 1:10 000**



Процесс передачи информации от ДНК к белку, кодируемому расщепленным геном



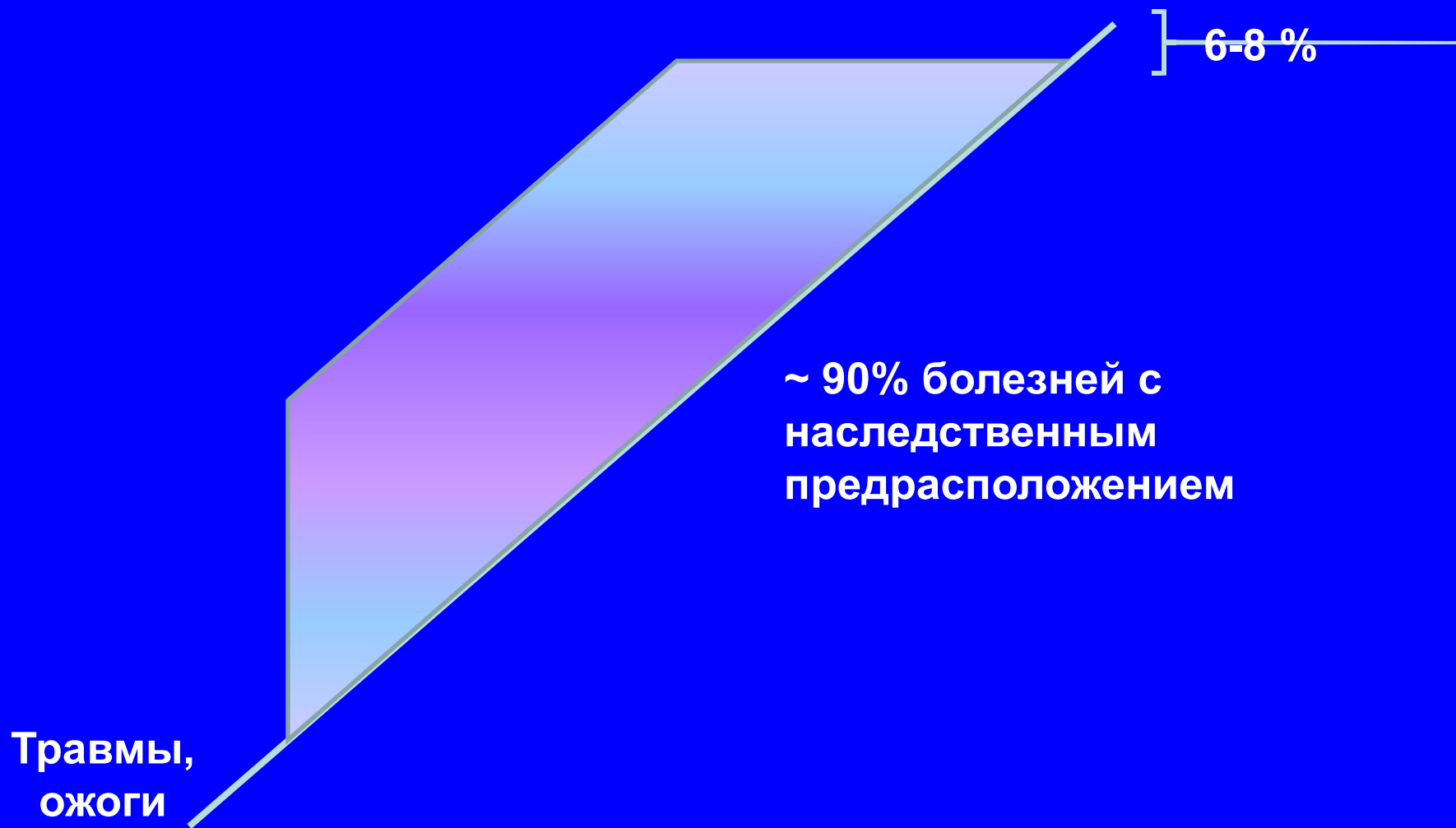
Зачем в природе возникла разорванная структура эукариотических генов = зачем природе понадобилось вводить сложный процесс сплайсинга и процессинга, включающего разрывы и соединения концов РНК и уничтожение $\frac{3}{4}$ синтезированной пре-мРНК?

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.

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»**

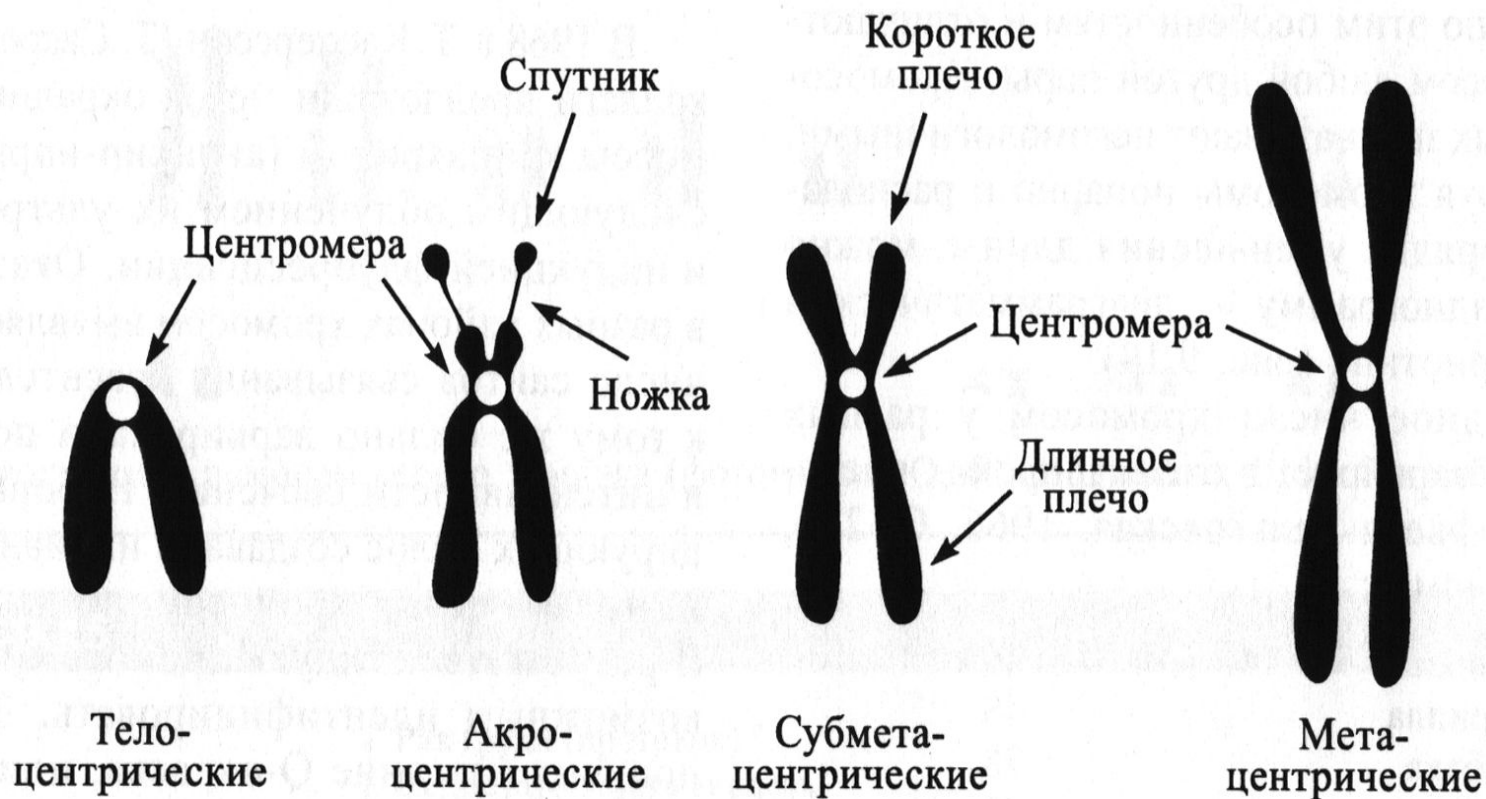
Пероксисомы=микротельца-органеллы диаметром 0,3-15 мкм

- -особенностью является каталитическое расщепление H_2O_2 на H_2O и 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 β - окисления.

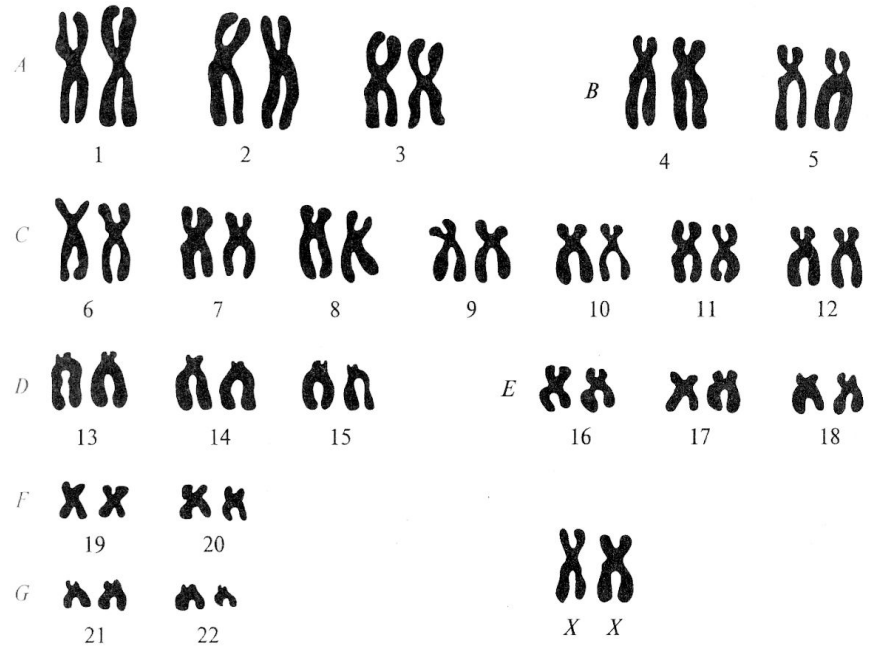
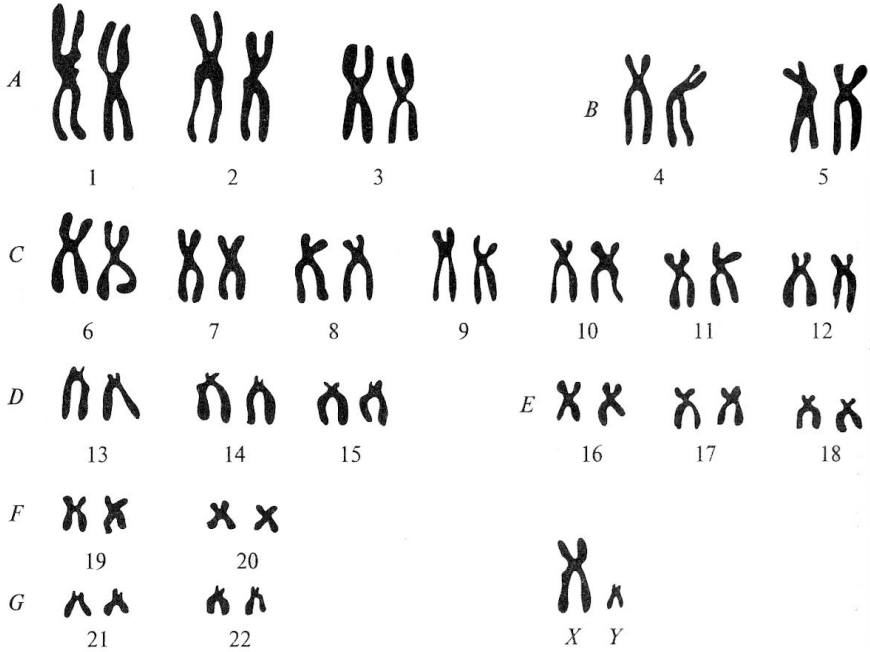
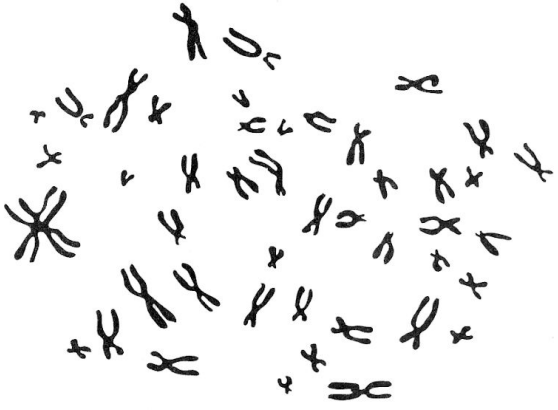
Кариотип

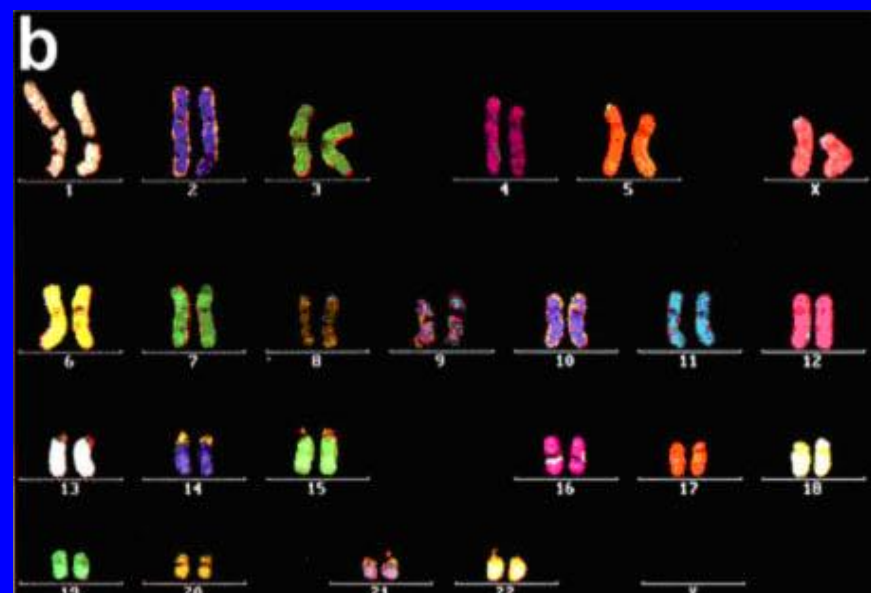
-диплоидный набор хромосом,
характеризующийся **совокупностью**
признаков : число,
размер,
форма,
особенности строения

Типы метафазных хромосом (МакКьюсик)



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





Метафазная пластинка FISH-окраска

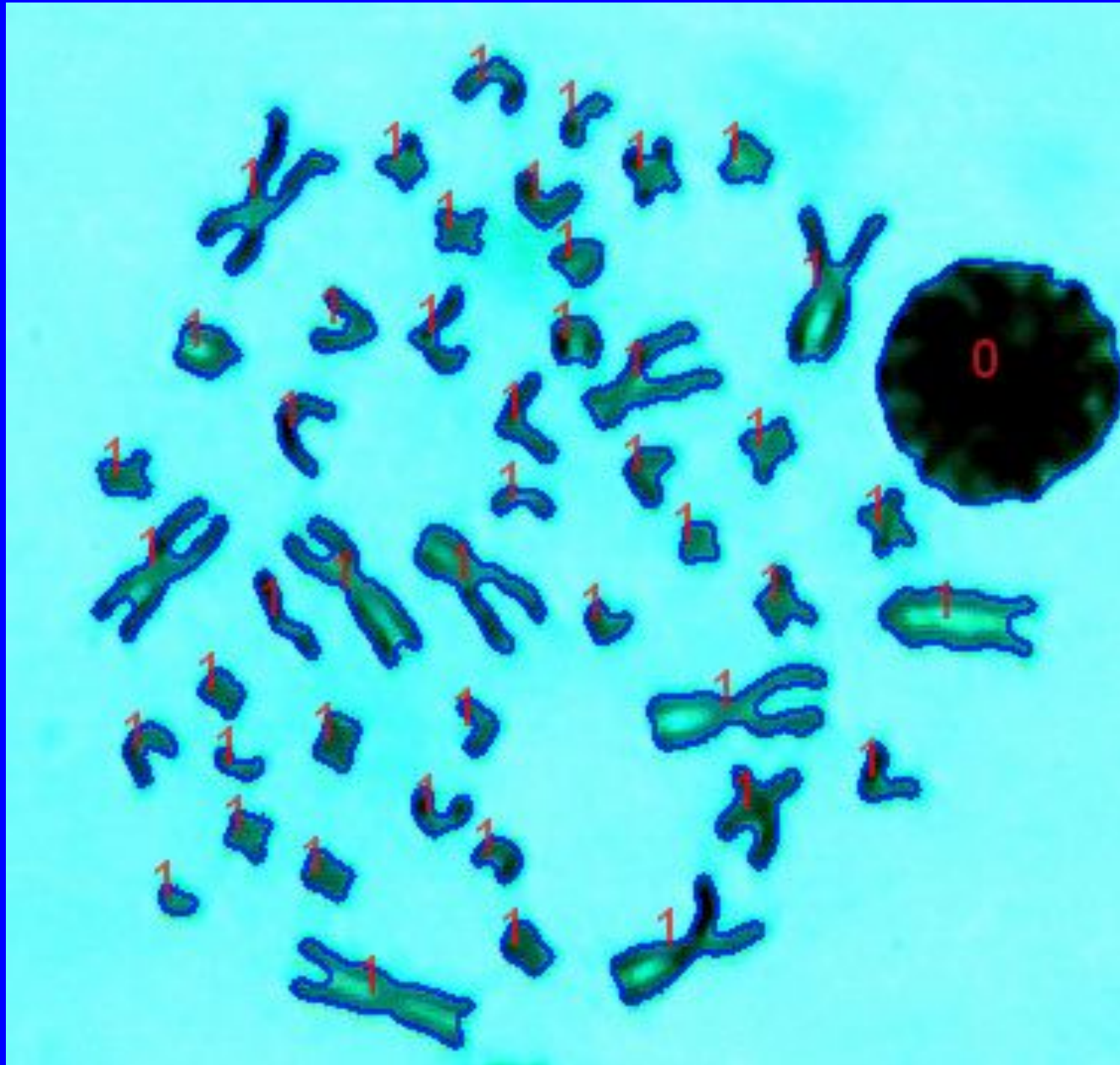
Идиограмма

X хромосома



Y хромосома

КАРИОТИПИРОВАНИЕ



Синдром Клайнфельтера (47, хху)

Высокий рост

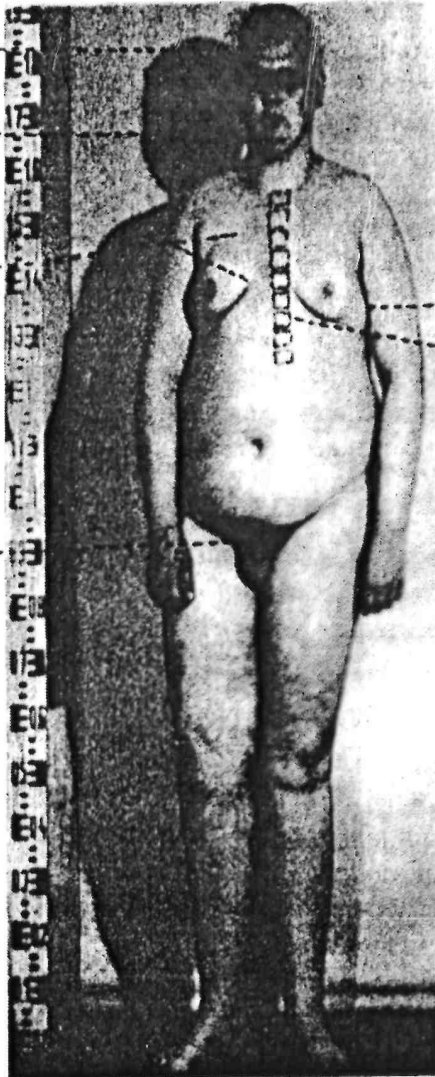
Отсутствие залысин на лбу

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.**