



Медицинский институт
БФУ им. И.Канта

Лекция №1

На тему «История
генетики. Программа
«Геном человека»

-Цитологические основы
наследственности.
Кариотип человека.



Преподаватель:
Шульгин Е.И.



- **Генетика** (от греч. γενητωρ — порождающий, происходящий от кого-то) — наука о законах наследственности и изменчивости организмов.
- **Медицинская генетика** — область медицины, наука, которая изучает явления наследственности и изменчивости в различных популяциях людей, особенности проявления и развития нормальных и патологических признаков...



- **Наследственность** — это свойство живых систем сохранять из поколения в поколение сходные признаки и обеспечивать специфический характер индивидуального развития в определенных условиях среды.
- **Изменчивость** — это свойство живых систем приобретать новые признаки, отличающие их от родительских форм (строение и функции систем органов и особенности индивидуального развития).

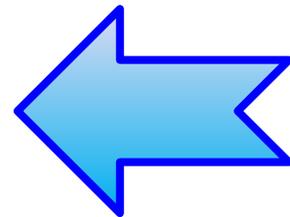
Наследственность

Изменчивость

**Указывает на
индивидуальные
отличия внутри
вида**

**Обеспечивает
передачу
этих
признаков из
поколения в
поколение**

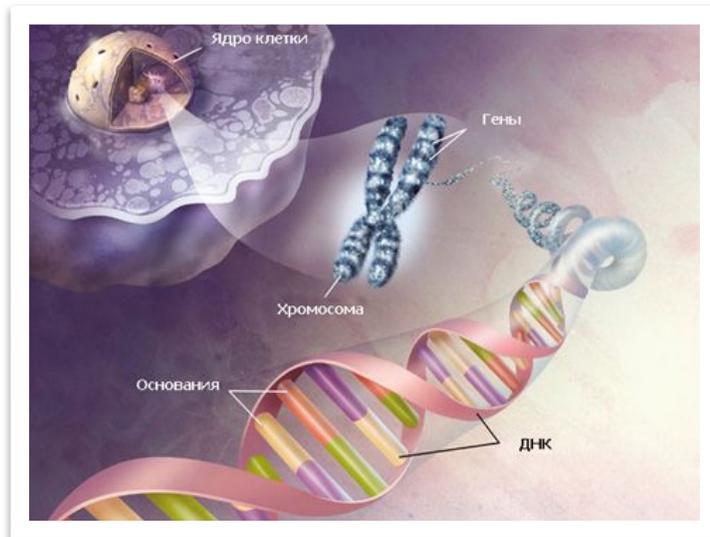
**Многообразие видов
и их
приспособленность
к условиям ОС**



История развития генетики



1900-1910 гг.



1911-1953 гг.

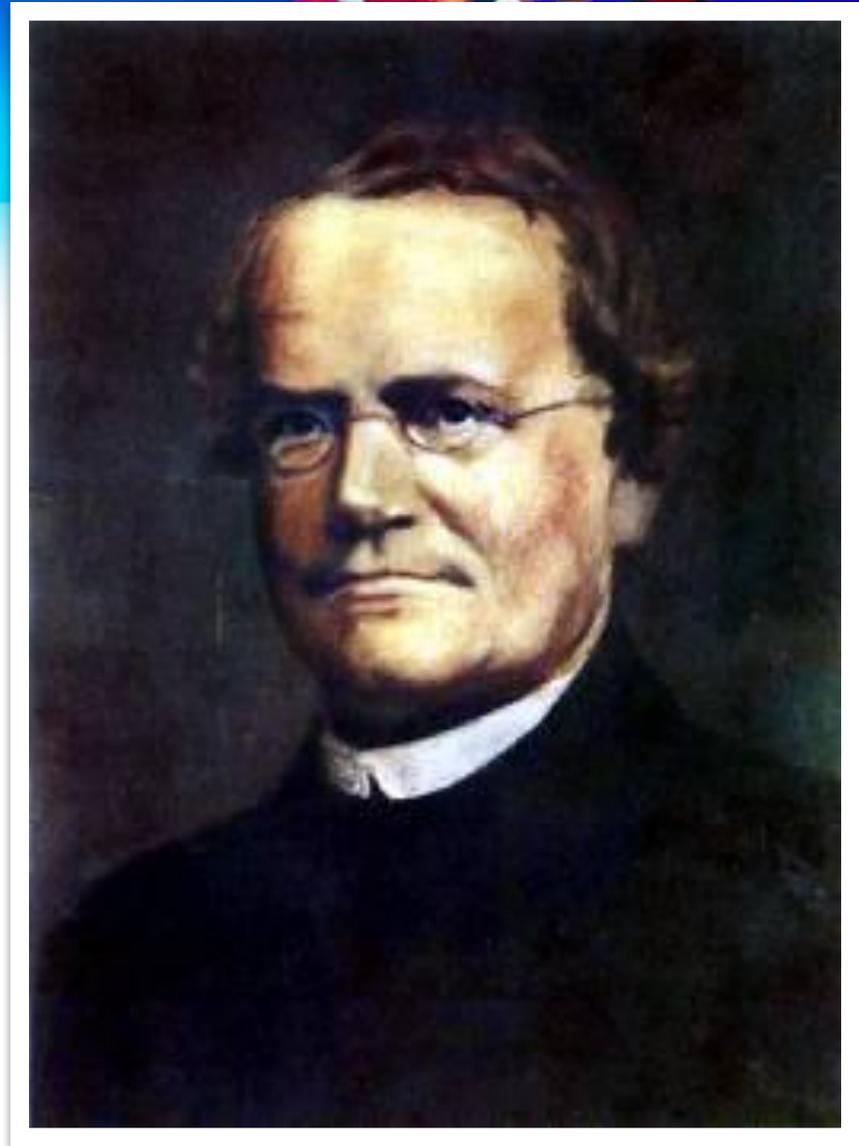
**1953 г. по
настоящее**

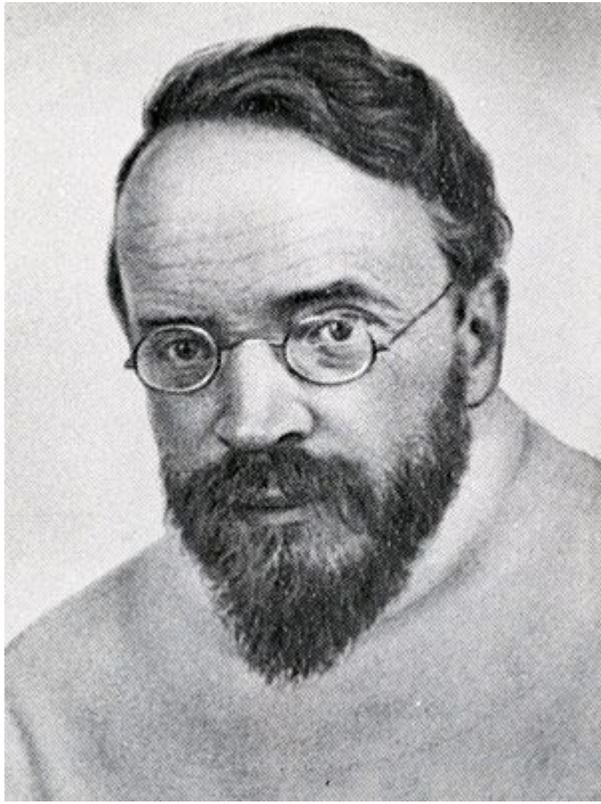
время

Грегор Йоганн Мендель (1822 – 1884гг.)

- **Австрийский естествоиспытатель, монах, основоположник учения о наследственности;**
- **1865 г. «Опыты над растительными гибридами»;**
- **Создал научные принципы описания и исследования гибридов и их потомства;**
- **Разработал и применил алгебраическую систему символов и обозначений признаков;**
- **Сформулировал основные законы наследования признаков в ряду поколений, позволяющие делать предсказания.**

1 период

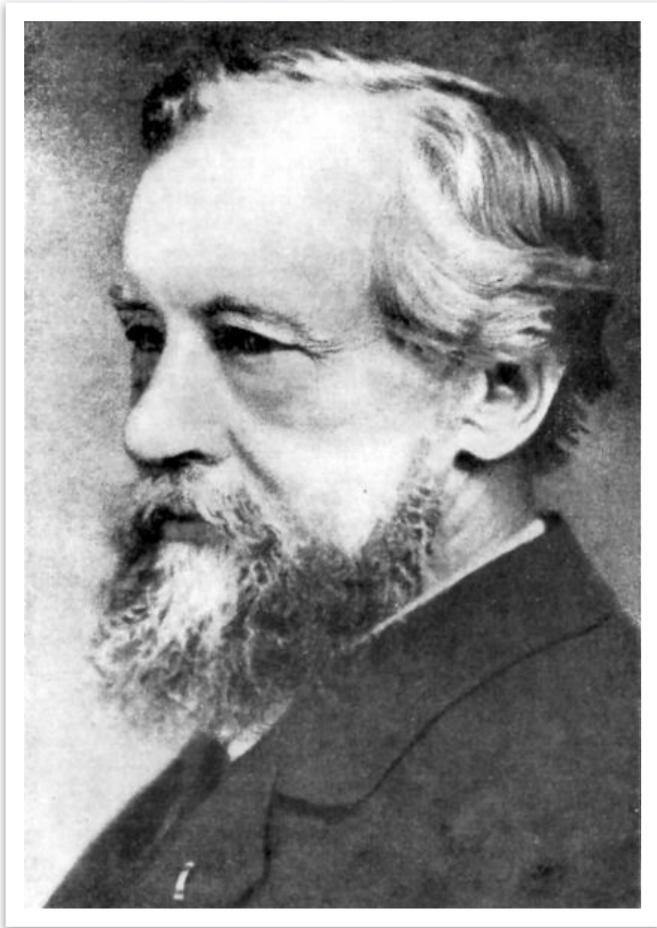




Независимо друг от друга переоткрыл и законы Г. Менделя

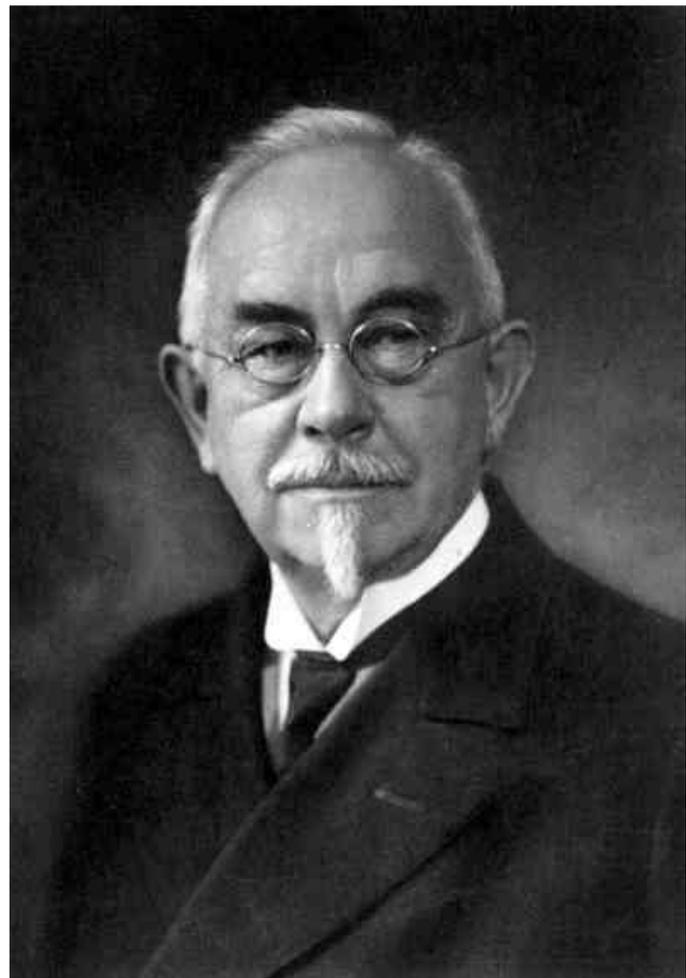
- **Гуго Де Фриз (1848 – 1935) - голландский ученый**
- **Эрих Чермак (1871 -1962) – австрийский ученый**
- **Карл Эрих Корренс (1864 – 1933) – немецкий ученый**

**1900 год – год рождения
науки генетики**



***Г. де Фриз
предложил
мутационную
теорию, которая
объясняла
наследственную
изменчивость***

В. Иогансен (1903 г)



Взяв за основу труды Менделя, создал теорию популяции и теорию «чистых линий». Ввел в генетику термины: «ген», «генотип», «фенотип»

у. Дарвин (1906)



**Ввел в
науку
термин:
«генетика»**

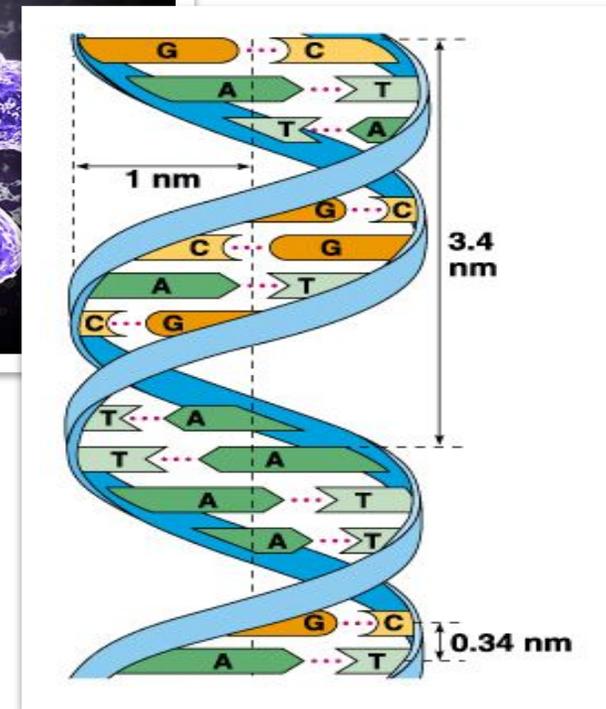
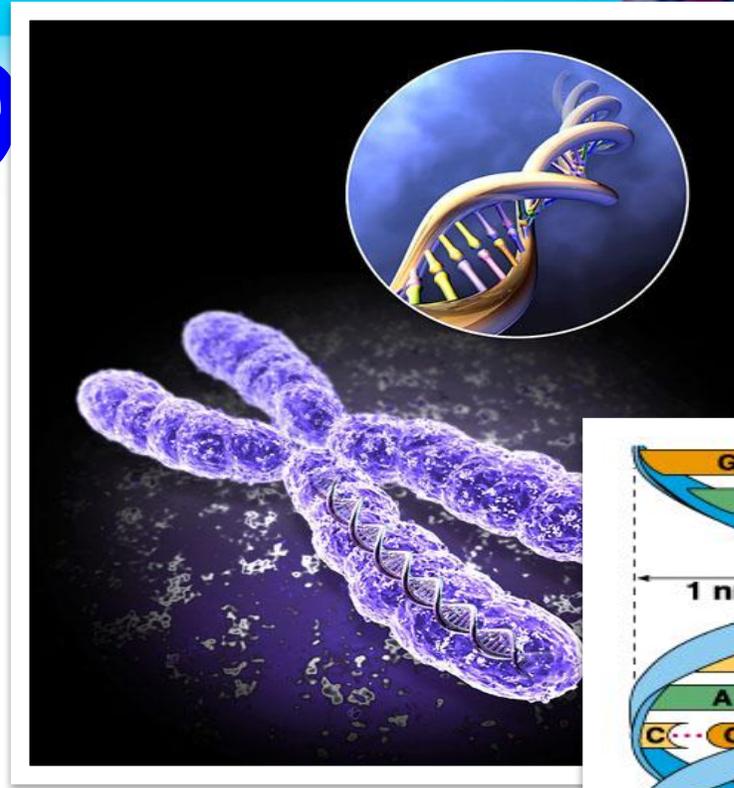
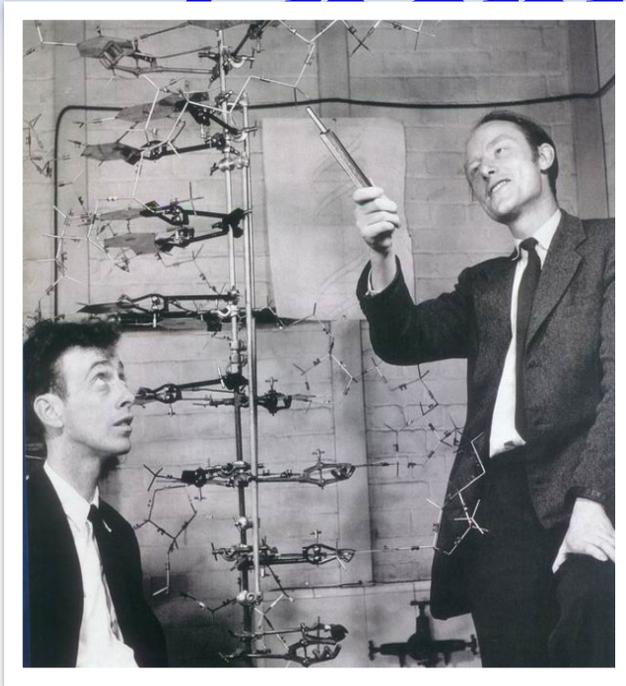


2 период



- **Т. Морган создал хромосомную теорию наследственности**
- **А. Серебровский и Н. Дубинин создали генную теорию, доказали дискретность гена**

Открытие



**Дж. Уотсон и Ф. Крик
Открыли структуру
ДНК в 1953г.**

История генетики в датах



- **1935г - экспериментальное определение размеров гена**
- **1953 – структурная модель ДНК**
- **1961 – расшифровка генетического кода**
- **1962 – первое клонирование лягушки**
- **1969 – химическим путем синтезирован первый ген**
- **1972 – рождение генной инженерии**
- **1977 – расшифрован геном бактериофага X 174, секвенирован первый ген человека**
- **1980 – получена первая трансгенная мышь**
- **1988 – создан проект «Геном человека»**
- **1995 – становление геномики как раздела генетики, секвенирован геном бактерии**
- **1997 – клонировали овцу Долли**
- **1999 – клонировали мышь и корову**

Международный проект «Геном человека»

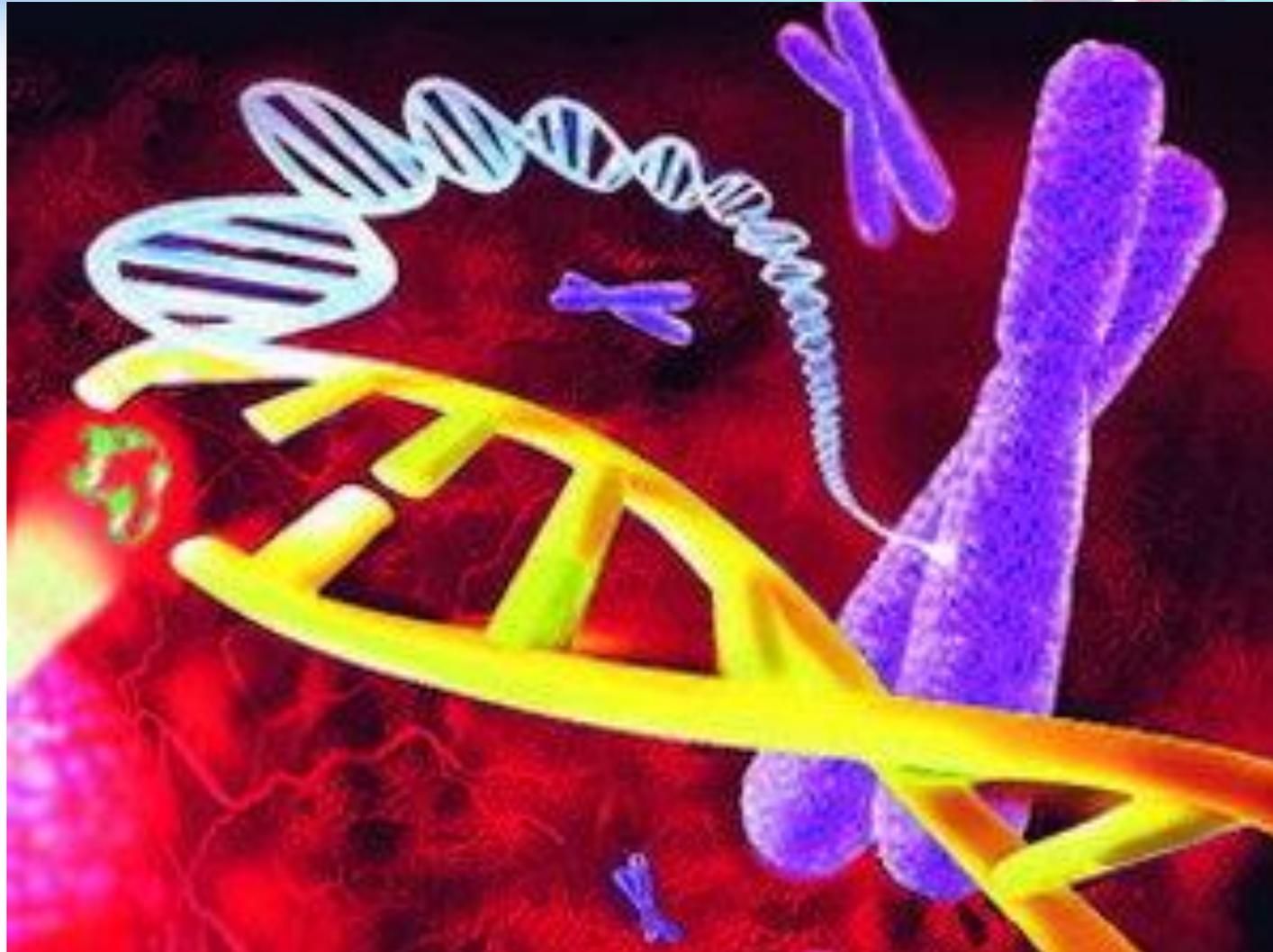


- В 1990 году правительство США запустило проект «Геном человека». Цель этого проекта, рассчитанного на 15 лет, состояла в определении полной структуры генома человека.
- Ожидалось, что, исследователи определят все функции генов и разработают методы биологического и медицинского применения полученных данных.
- • Первый «черновой» вариант последовательности, опубликованный в начале 2001 года, был далек от совершенства. В нем отсутствовало около 30% последовательности генома в целом.
- Поэтому дальнейшая и не менее кропотливая работа была абсолютно необходима.
- Программа «Геном человека» не прекратила свое существование. Она лишь изменила ориентацию: от структурной геномики осуществляется переход к геномике функциональной, предназначенной установить, как управляются и работают гены.

Связь генетики с биологическими науками

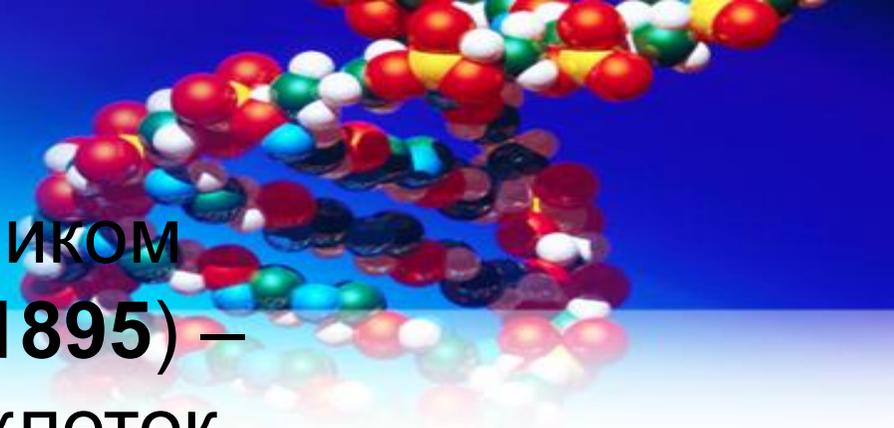


Нуклеиновые кислоты – ДНК и РНК



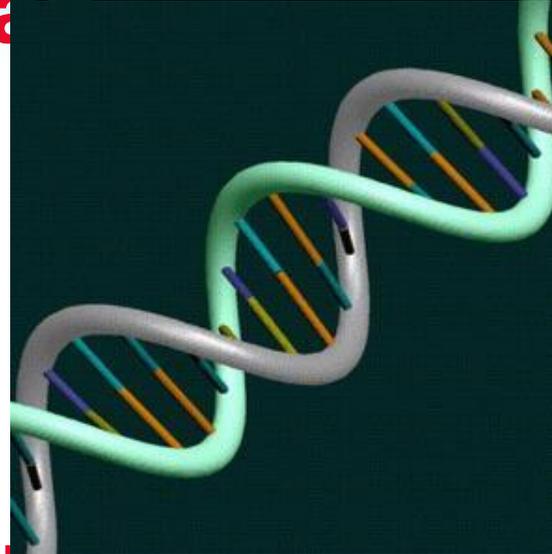
Нуклеиновые кислоты

- Открыты швейцарским биохимиком **Фридрихом Мишером (1844-1895)** – обнаружил в гное из остатков клеток вещество в состав которого входили азот и фосфор - **НУКЛЕИН**
- **Нуклеиновые кислоты**
- **(небелковая часть нуклеина) –** высокомолекулярные органические соединения, обеспечивающие хранение и передачу наследственной (генетической информации) в живых организмах.



Существует два типа нуклеиновых кислот

- **Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)**, в состав которой входит углевод - дезоксирибоза
- **Рибонуклеиновая кислота (РНК)**, в состав которой входит углевод - рибоза.

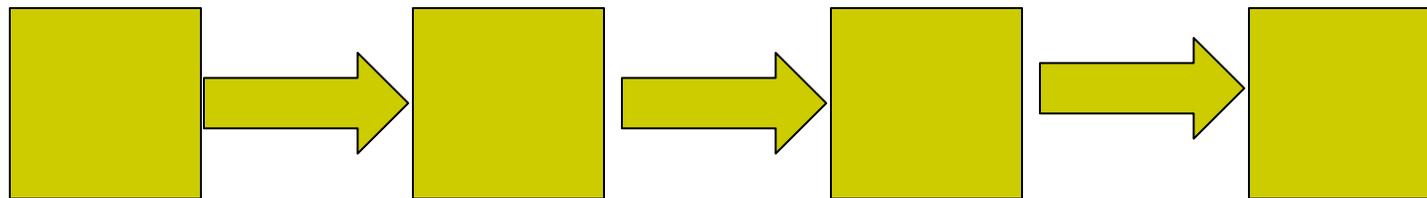


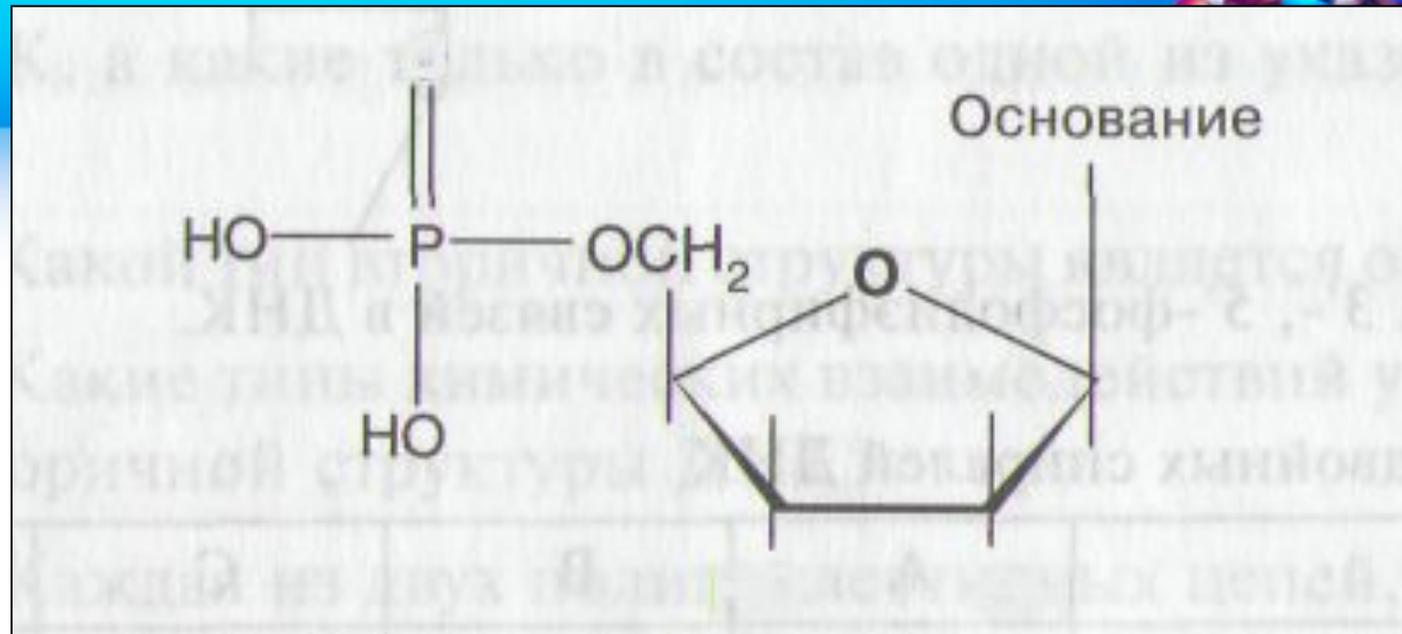
СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



Химическая структура нуклеиновых кислот. Первичная структура.

Под первичной структурой подразумевается последовательность расположения мономерных звеньев в линейных полимерах. Для нуклеиновых кислот, т. е. ДНК и РНК, такими мономерами являются нуклеотиды.





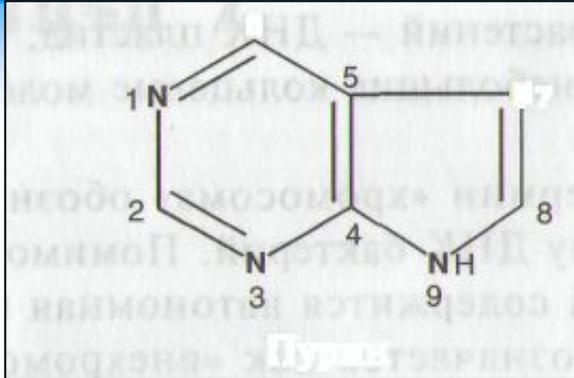
Общая структура нуклеотида



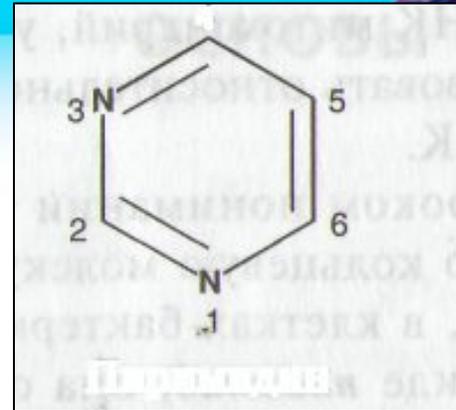
Нуклеотиды состоят из остатков **гетероциклического основания, пентозы и фосфата**. Исходными основаниями, производные которых входят в природные нуклеотиды, являются **пурин и пиримидин**

В состав природной ДНК входят **4** азотистых основания; **2** из них, **аденин и гуанин**, являются производными **пурина**, а **2** других **цитозин и тимин** – **пиримидина**.

Структуры соединений

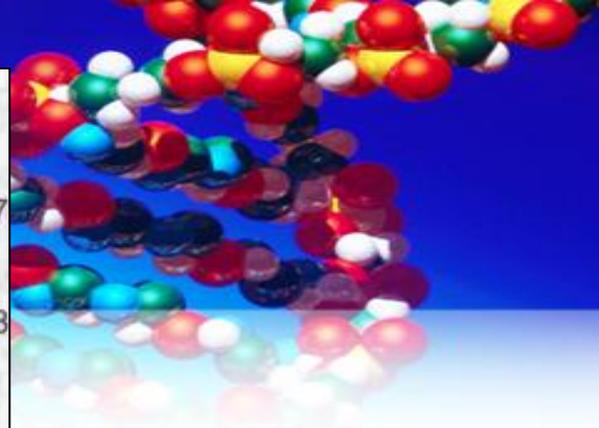
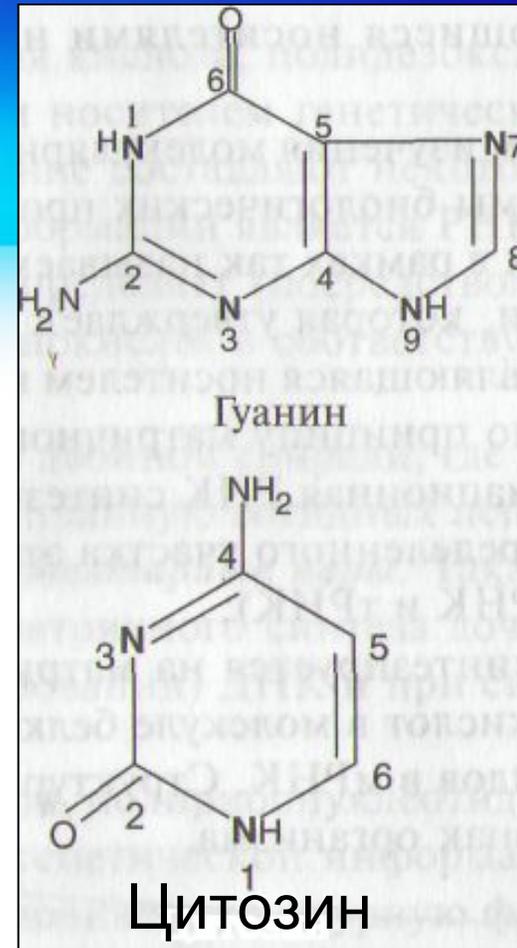
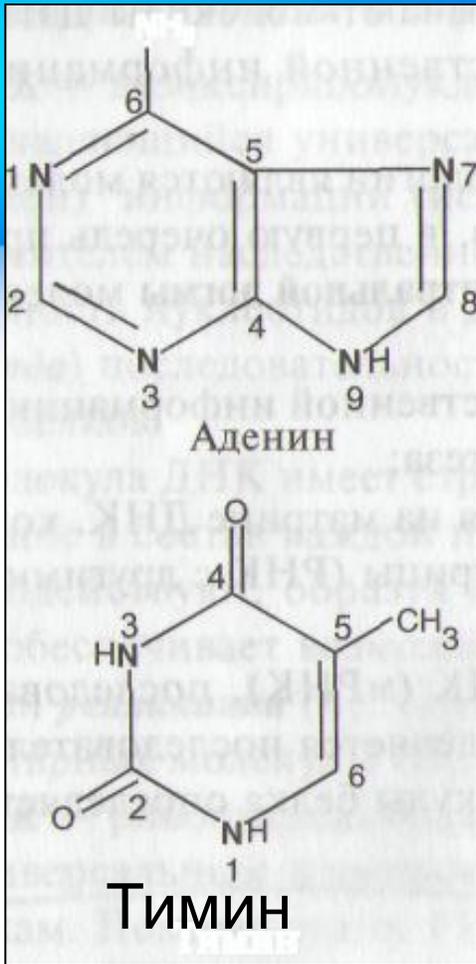


Пурин

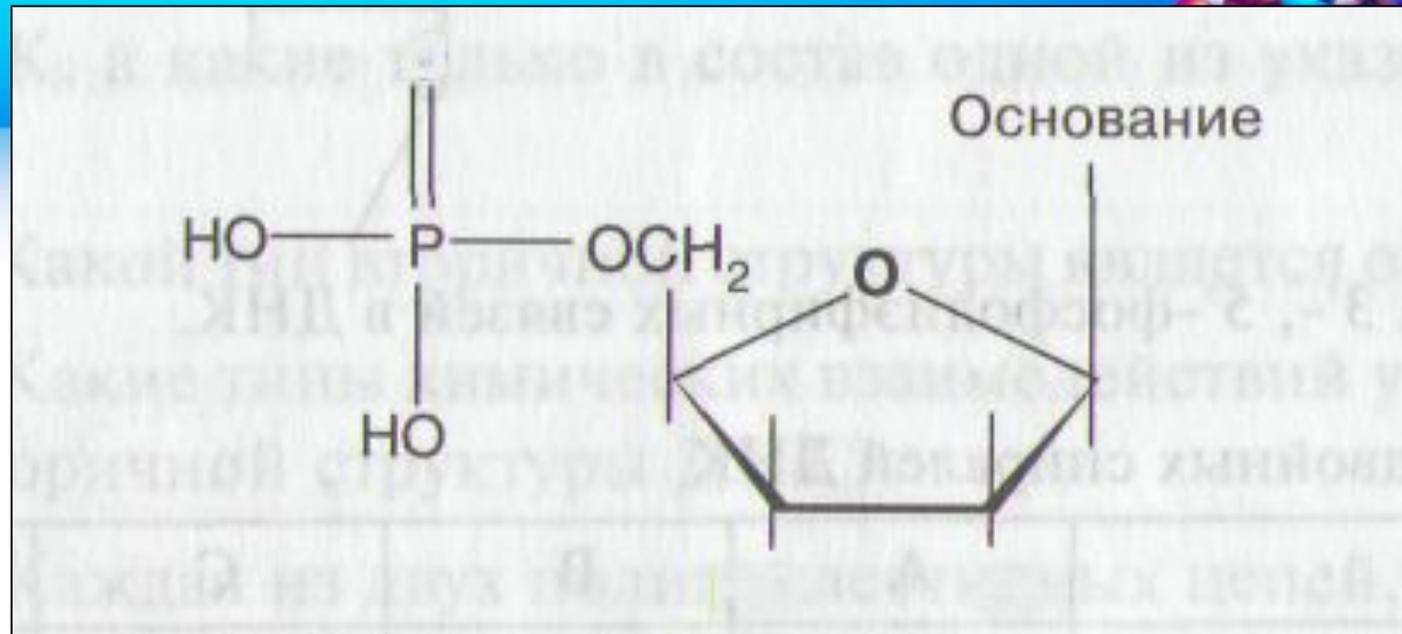


Пиримидин

Структура пурина и пиримидина
(азотистые основания)

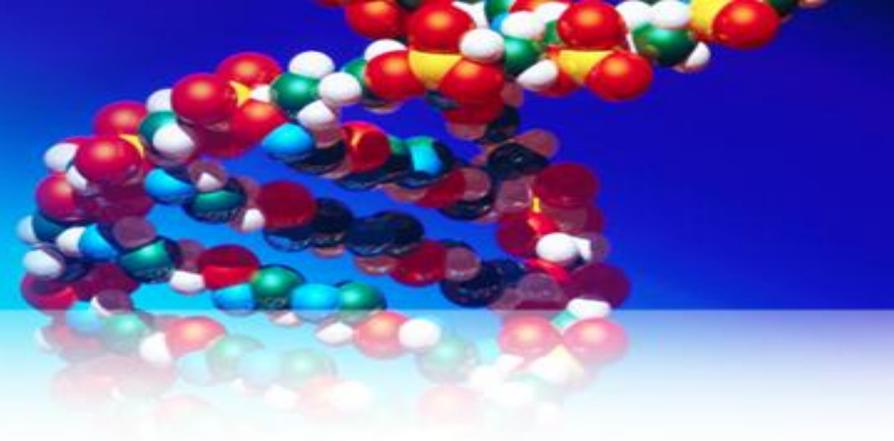


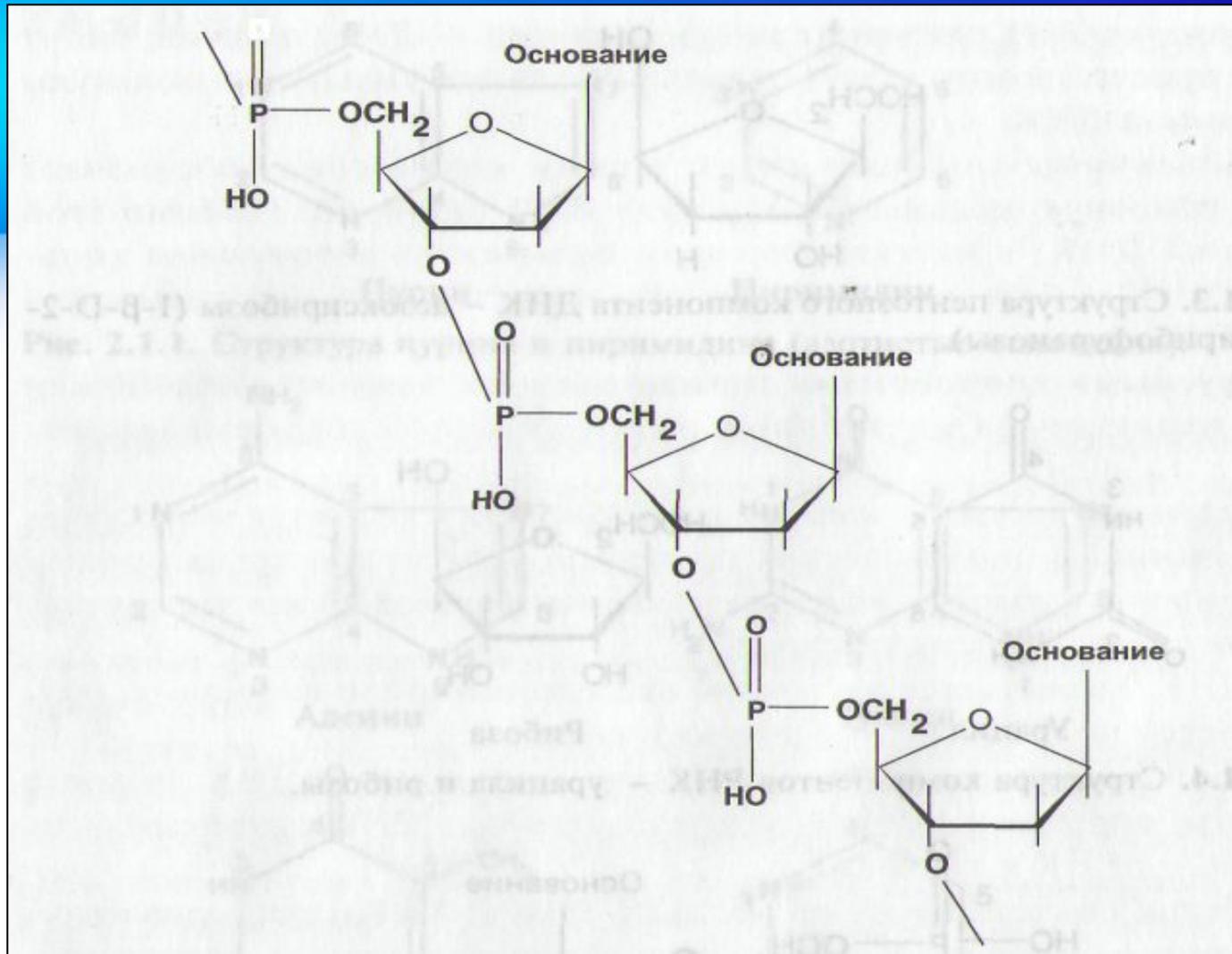
Структура азотистых оснований, входящих в состав ДНК.



Общая структура нуклеотида

50 е годы **XX** - века А. Тодд установил
точную структуру связей, соединяющих
нуклеотиды одной цепи –
фосфодиэфирные связи -

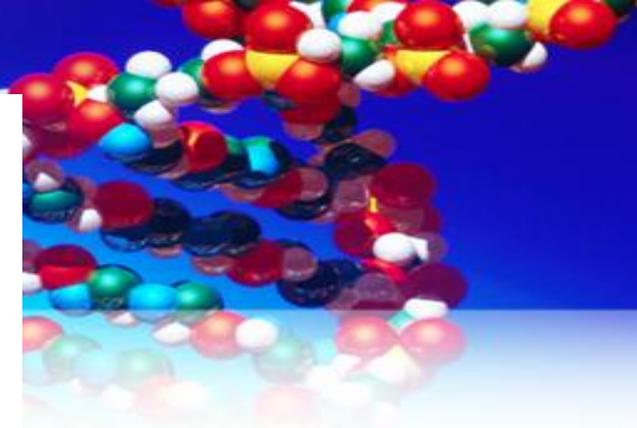
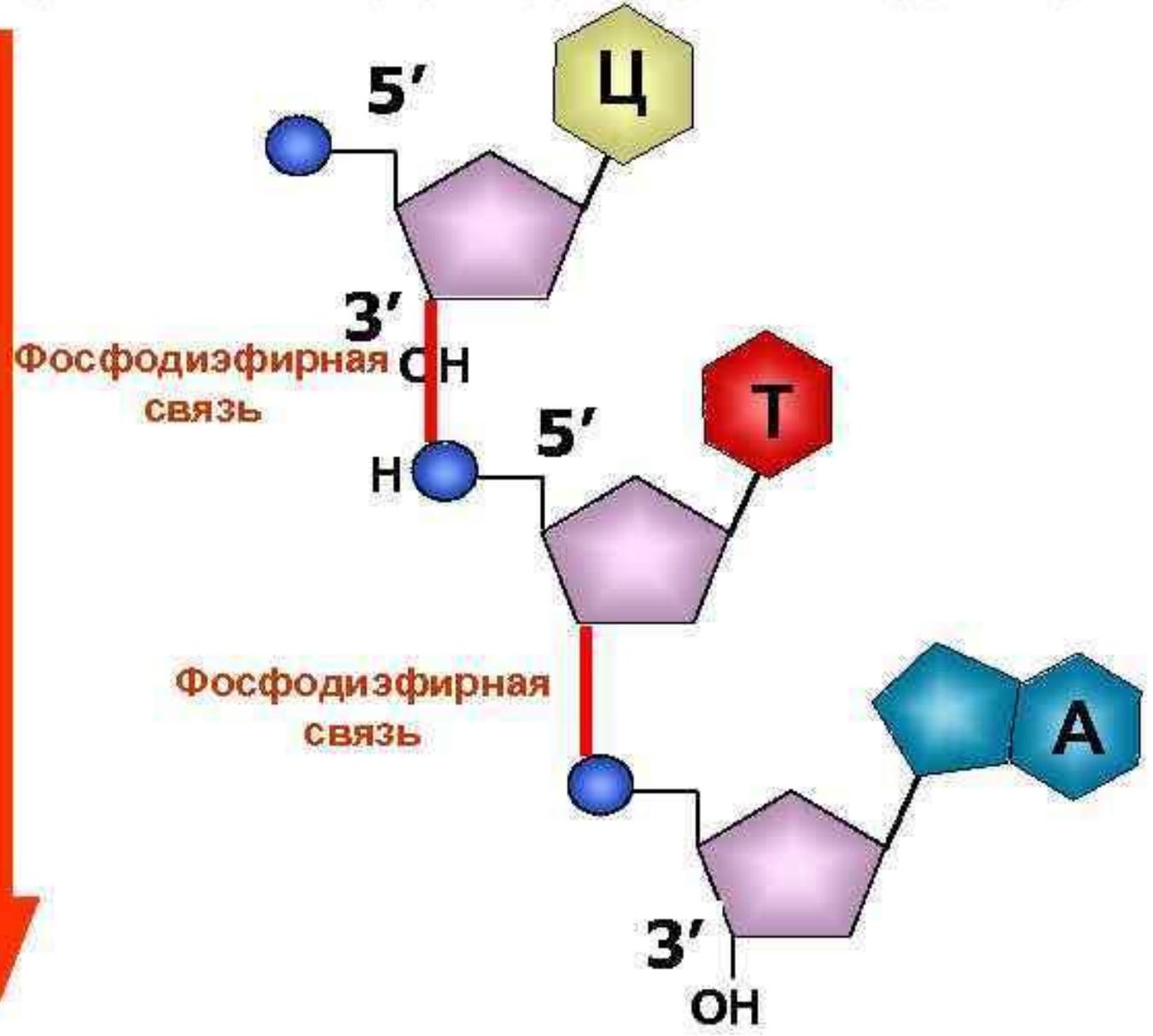




Структура 3'-, 5'-фосфодиэфирных связей в ДНК.

Первичная структура ДНК – одна цепь

П
о
л
и
н
у
к
л
е
о
т
и
д
н
а
я
ц
е
п
ь



История открытия



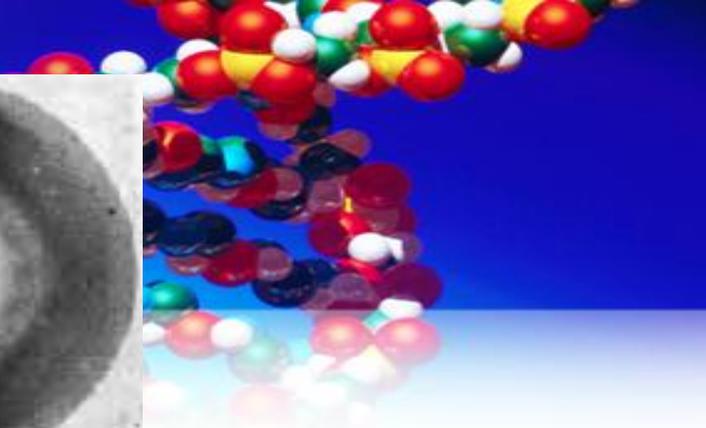
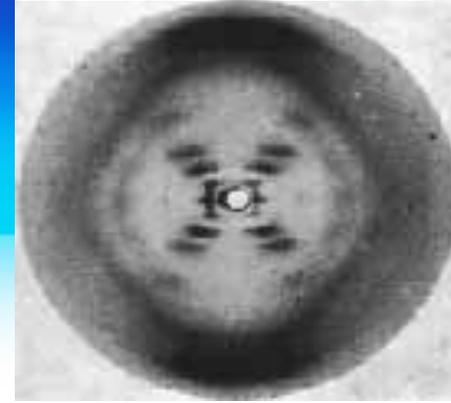
Рентгенограмма волокон ДНК кишечной палочки, полученная Уилкинсом.

1950 г.

М. Уилкинс-т английский биофизик, удостоенный в **1962** Нобелевской премии по физиологии и медицине (совместно с Дж. Уотсоном и Ф. Криком) за открытия в области молекулярной генетики получил рентгенограмму кристаллических волокон ДНК



История открытия ДНК



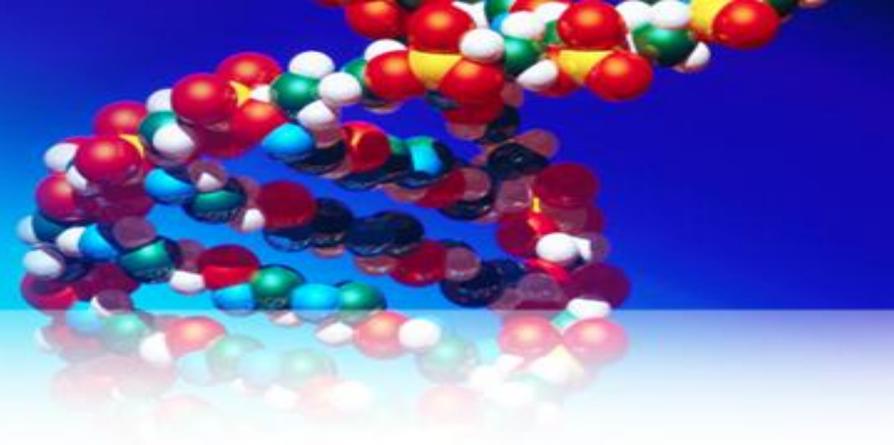
- **Розалин Франклин** на менее упорядоченных агрегатах, которые образуются при более повышенной влажности Увидела четкий **крестообразный рисунок – опознавательный знак двойной спирали.**
- Стало известно, что нуклеотиды располагаются на расстоянии **0,34** нм.
- Один виток – **10** нуклеотидов.

Нуклеотидный состав – как цепи удерживаются вместе?



- Впервые количественно проанализировал нуклеотидный состав американский биохимик **Эдвин Чаргафф (1951)**.
- **Правило Чаргаффа** – число пуриновых оснований в ДНК всегда равно числу пиримидиновых, количество А равно количеству Т, с Г – количеству Ц

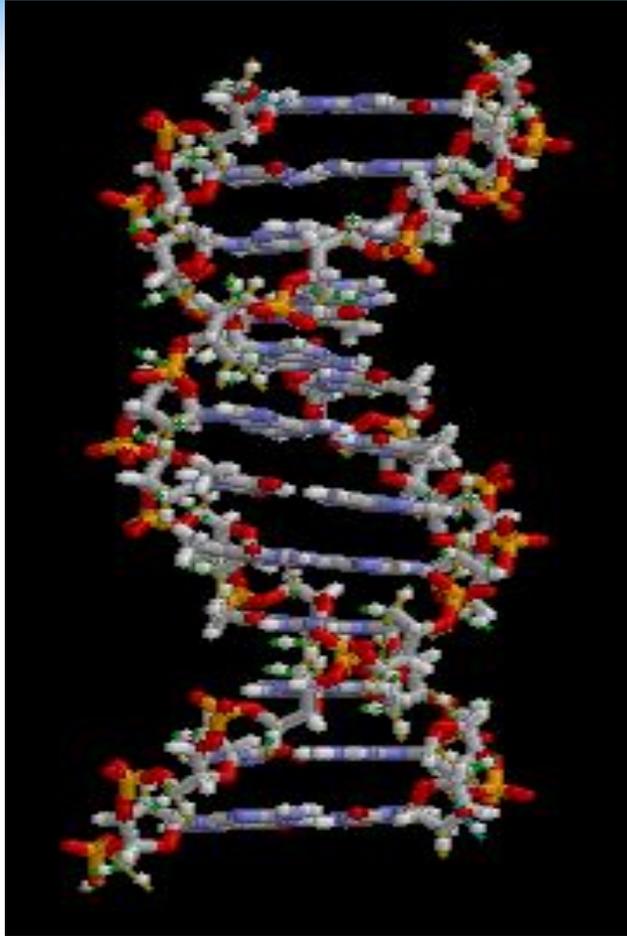
Строение молекулы



1953г

**Американский биохимик Дж. Уотсон и
английский физик Ф. Крик
представили модель строения молекулы
ДНК**

Структура ДНК

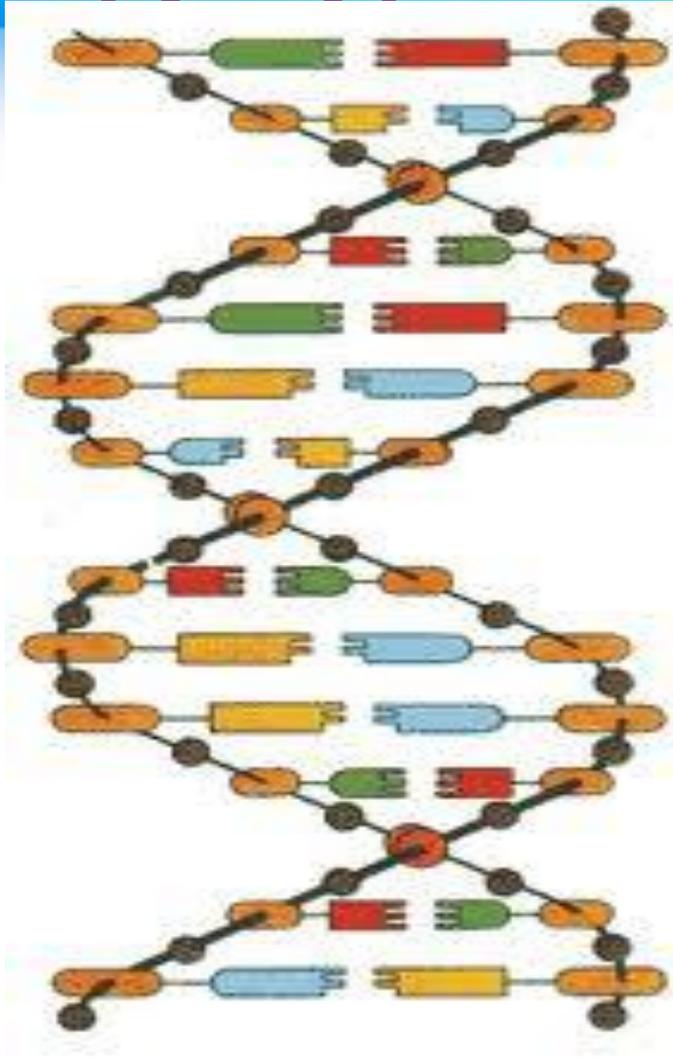


- Сахаро – фосфатный остов находится на периферии молекулы ДНК.

Пуриновые и пиримидиновые основания в центре. Между ними образуются водородные связи



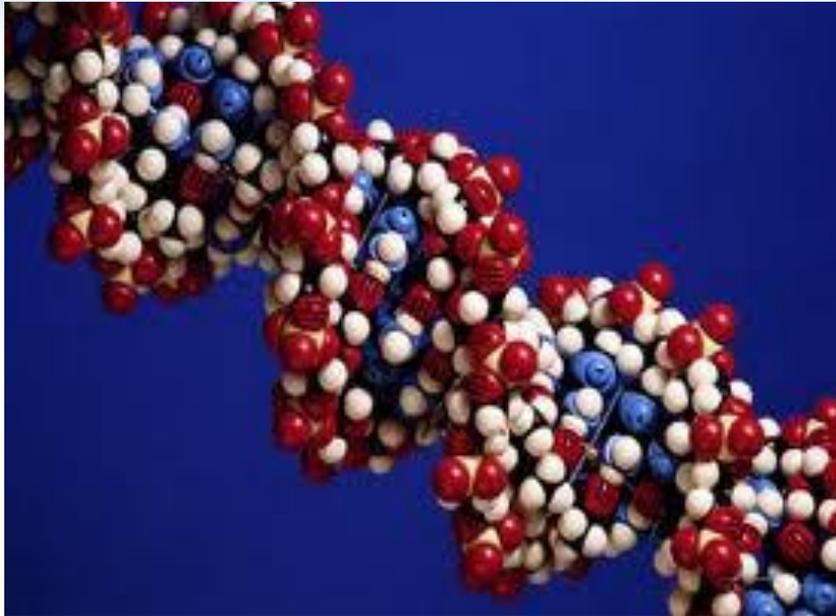
Структура ДНК



- Пурин в одной цепи связан с пиримидином в другой цепи
- Аденин может спариваться только с Тимином, а гуанин с цитозином



Структура ДНК



- А - Т (две водородные связи)
- Г-Ц (три водородные связи)

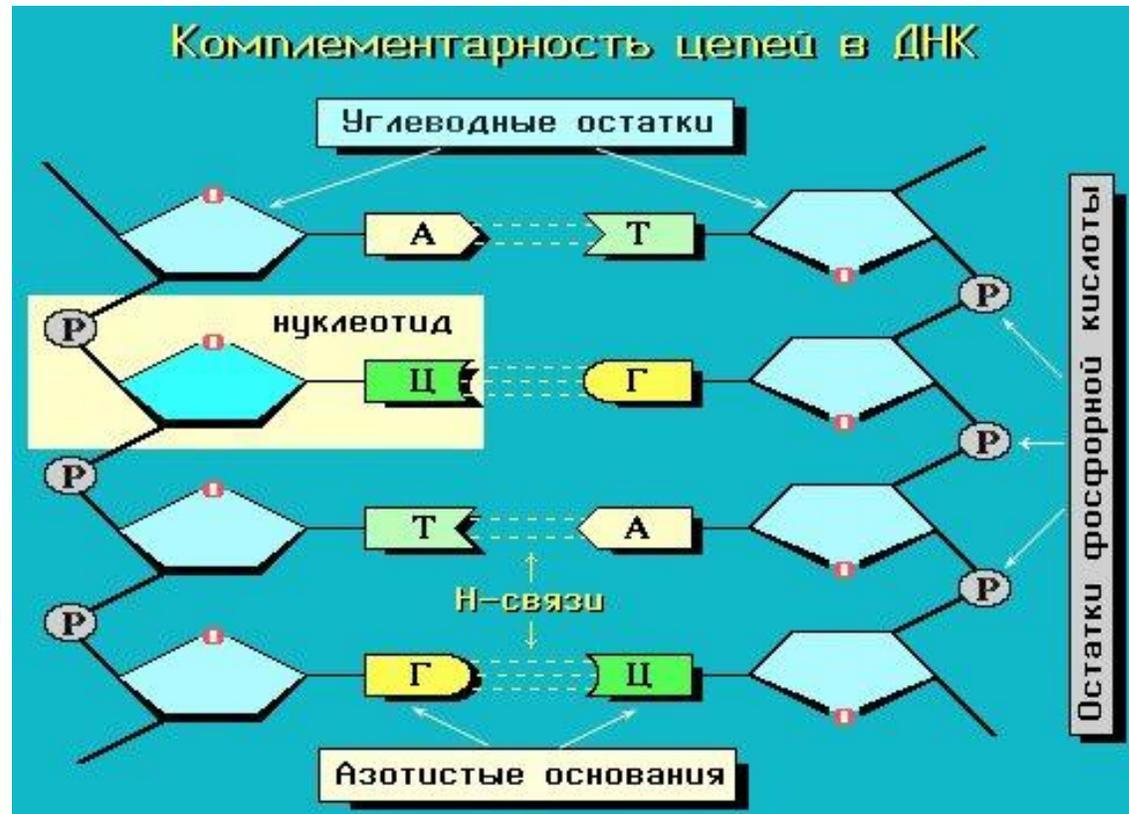


Две спирали удерживаются вместе водородными связями между азотистыми основаниями по принципу комплементарности (от лат. complementum- «дополнение»)



- Типы нуклеотидов:

Адениловый (А),
Гуаниловый (Г),
Тимидиловый (Т),
Цитидиловый (Ц)





- Каждая из пар оснований обладает симметрией, позволяющей ей включаться в двойную спираль в двух ориентациях $A=T$ и $T=A$.
- Т.о, в каждой из цепей ДНК основания могут чередоваться всеми существующими способами
- Противолежащие последовательности и соответствующие полинуклеотидные цепи называют ***комплментарными***

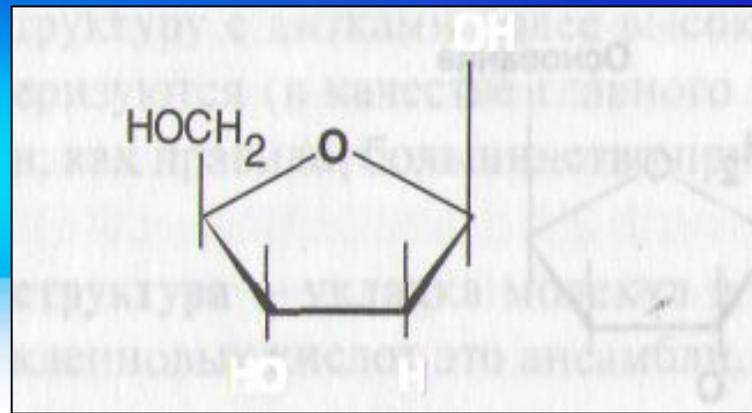
Сахарные (пентозные) остатки в молекулах нуклеотидов присутствуют в циклической (фуранозной) (3-О-форме; 2-дезоксирибоза - в ДНК и рибоза - в РНК)



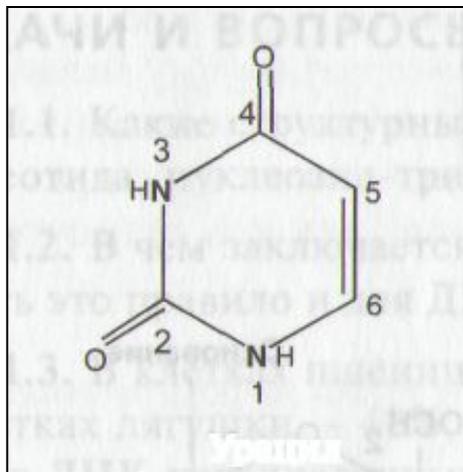
В состав РНК входят основания **аденин, гуанин, цитозин и урацил** и в качестве углеводного (пентозного) компонента — **рибоза** (1- β -D-рибофураноза)

Полная структура **нуклеотида** (мономера нуклеиновых кислот) включает **нуклеозидную** группу (т.е. гетероциклическое основание и пентозу, в данном случае — рибозу) и остаток фосфата.

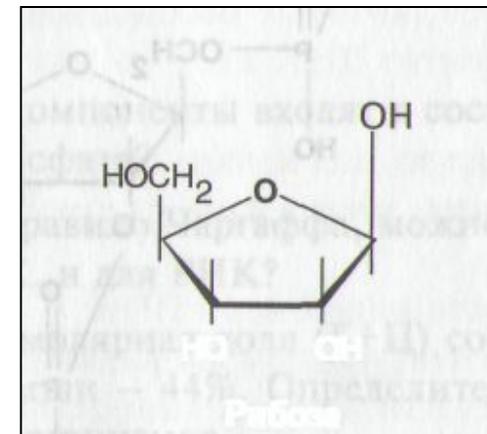
Образование полинуклеотидной цепи, как ДНК, так и РНК, происходит за счет 3'-, 5'-фосфодиэфирных связей



Структура пентозного компонента ДНК — дезоксирибозы (дезоксирибофуранозы).



Урацил



Рибоза

Структура компонентов РНК — урацила и рибозы

Основные итоги по строению ДНК



- Число полинуклеотидных цепей = 2
- Цепи образуют спирали по 10 пар оснований в каждом витке
- Цепи закручены одна вокруг другой и вместе вокруг общей оси, формируя двойную спираль
- Фосфатные группировки находятся снаружи спирали, а основания внутри с интервалом 0,34 нм;
- Цепи удерживаются вместе водородными связями

Местонахождение нуклеиновых кислот в клетке



- **ДНК**
находится в
ядре,
митохондриях,
пластидах
- **РНК** находится в
ядре,
митохондриях,
пластидах,
цитоплазме,
рибосомах

Третичная структура.

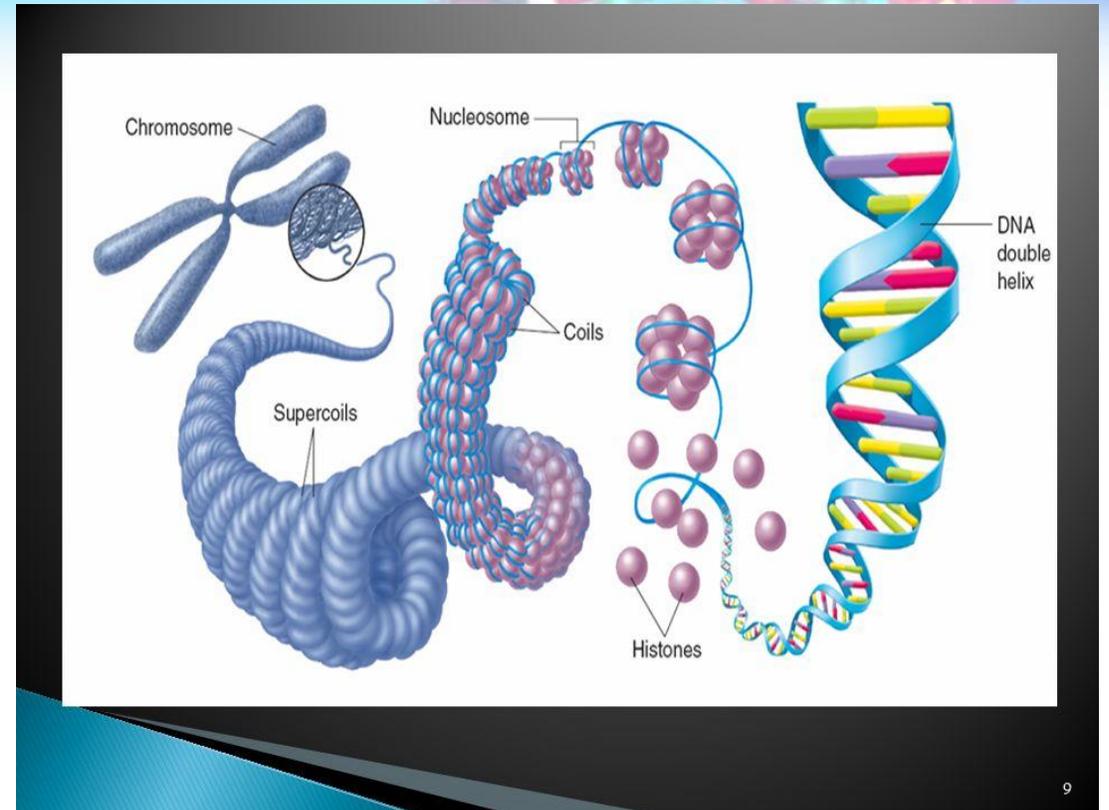
Под третичной структурой подразумевается общая форма молекул биополимеров. На этом уровне структура как белков, так и нуклеиновых кислот не имеет определенных типов с жестко заданными параметрами.

Так, для ДНК в качестве варианта третичной можно рассматривать сверхспиральную структуру, когда замкнутая двойная спираль образует не кольцо, а структуру с витками более высокого порядка. Такие структуры характеризуются (в качестве главного параметра) количеством супервитков; как правило, большинство природных ДНК сверхспирализованы.



Третьичная структура ДНК

- Нуклеосома — это структурная часть хромосомы, образованная совместной упаковкой нити ДНК с гистоновыми белками H2A, H2B, H3 и H4. Последовательность нуклеосом, соединенная гистоновым белком H1





Ген — структурная и функциональная единица наследственности живых организмов. **Ген** представляет собой **участок ДНК**, задающий последовательность определённого полипептида либо функциональной РНК.

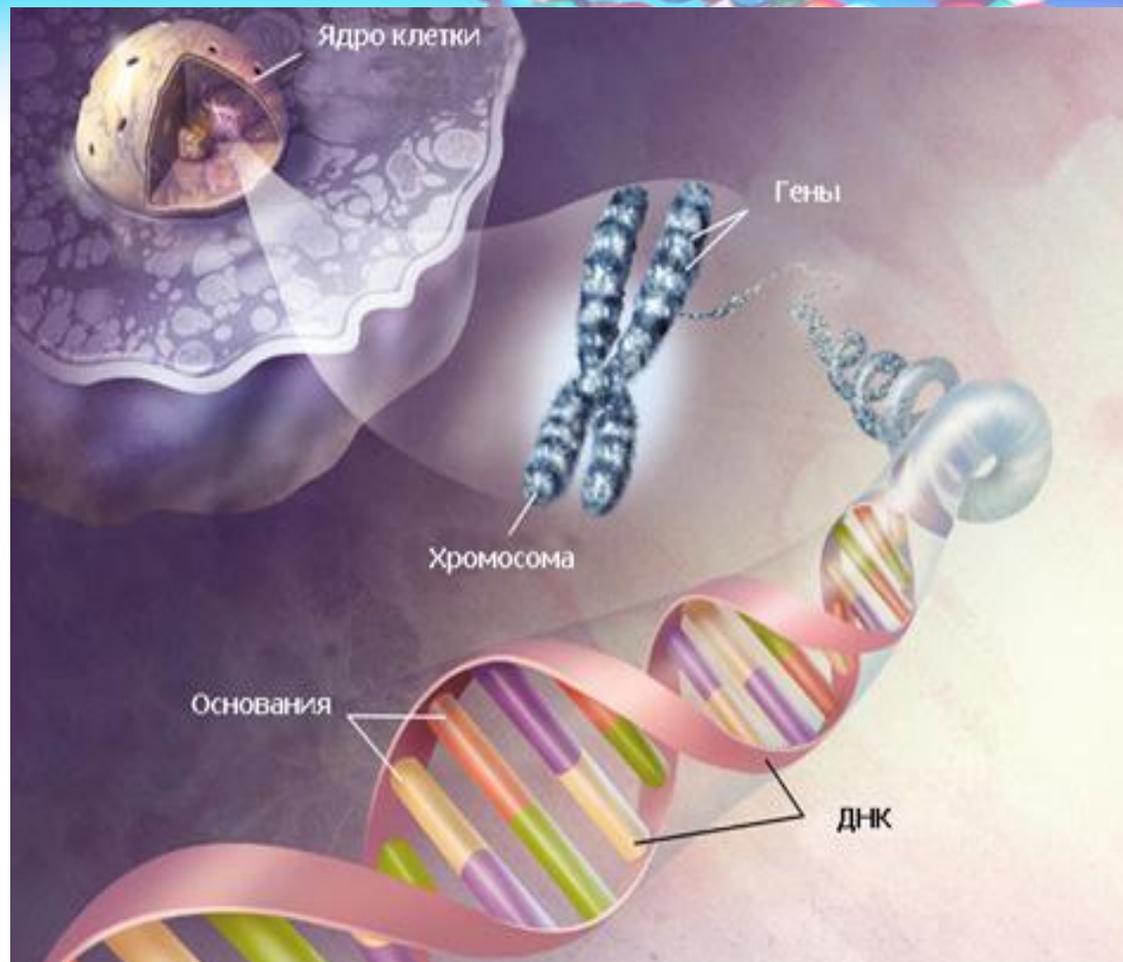
Хроматин — нуклеопротеид, составляющий основу хромосом. Состоит из ДНК, РНК и белков. Хроматин находится внутри ядра клеток эукариот и входит в состав нуклеоида у прокариот. Именно в составе хроматина происходит реализация генетической информации, а также репликация и репарация

Хромосомы — нуклеопротеидные структуры клетки, в которых сосредоточена большая часть наследственной информации и которые предназначены для её хранения, реализации и передачи. Хромосомы чётко различимы в световом микроскопе только в период митоза или мейоза. Набор всех хромосом клетки, называемый **кариотипом**.

Функции ДНК



- **Хранение генетической информации**
- **Передача генетической информации от родителей потомству**
- **Реализация генетической информации в процессе жизнедеятельности клетки и организма**



Строение РНК

- РНК – биополимер, мономером которого являются нуклеотиды
- РНК – одиночная полинуклеотидная последовательность. РНК вирусов может быть одно – и дву - цепочечной
- **Каждый нуклеотид состоит из:**
 1. Азотистого основания А, Г, Ц, У (урацил)
 2. Моносахарида – рибозы
 3. Остатка фосфорной кислоты
- **Типы нуклеотидов РНК:** Адениловый, Гуаниловый, Цитидиловый, Уридиловый



Основные свойства РНК

- РНК – это полинуклеотиды, но состоят только из одной цепи, их мол.масса меньше, чем у ДНК.
- количество РНК в клетке зависит от возраста, физиологического состояния, органной принадлежности клетки;
- для РНК не характерны правила Чаргаффа;
- все РНК синтезируются на ДНК, этот процесс называется транскрипцией.



Виды РНК.



Транспортная РНК (т-РНК). Молекулы т-РНК самые короткие. Транспортная РНК в основном содержится в цитоплазме клетки. Функция состоит в переносе аминокислот в рибосомы, к месту синтеза белка. Из общего содержания РНК клетки на долю т-РНК приходится около 15%.

Рибосомная РНК (р-РНК). Это самые крупные РНК. Рибосомная РНК составляет существенную часть структуры рибосомы. Из общего содержания РНК в клетке на долю р-РНК приходится около 90%.

Информационная РНК (и-РНК), или матричная (м-РНК). Содержится в ядре и цитоплазме. Функция ее состоит в переносе информации о структуре белка от ДНК к месту синтеза белка в рибосомах. На долю и-РНК приходится примерно 0,5—1% от общего содержания РНК клетки.

Местонахождение нуклеиновых кислот в клетке



- **ДНК**
находится в
ядре,
митохондриях,
пластидах
- **РНК** находится в
ядре,
митохондриях,
пластидах,
цитоплазме,
рибосомах

Цитологические основы наследственности.



- Хромосомный уровень организации наследственного материала.
- Генетическая информация, которую передает одно поколение клеток или организмов другому, заключена преимущественно в ядре клеток.
- Эукариотические клетки содержат оболочку, цитоплазму с органоидами и оформленное ядро.
- Основные функции ядра:
 - 1) Хранение и передача генетической информации.
 - 2) Регуляция процессов жизнедеятельности клетки.

Характеристика, строение и классификация хромосом.

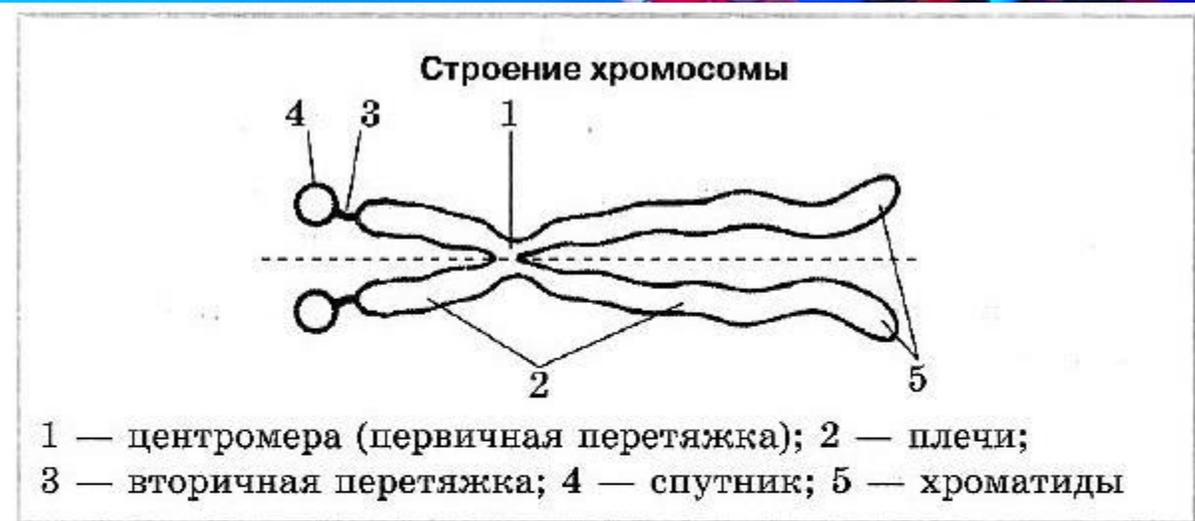


- По химическому строению хромосомы представляют собой дезоксирибонуклеопротеид (ДНП).
- В состав одной хромосомы входит одна молекула ДНК.
- В различные периоды жизненного цикла клетки хромосомы имеют разную морфофункциональную организацию.

- Метафазная хромосома состоит из двух продольных нитей ДНП - хроматид, соединенных друг с другом в области первичной перетяжки (центромеры). Центромера делит тело хромосомы на два плеча. В зависимости от расположения центромеры различают следующие тип хромосом:

- •Акроцентрические - центромера смещена к одному концу хромосомы и одно плечо очень короткое (палочковидные)
- •Субметацентрические - неравноплечие
- •Метацентрические – равноплечие

- Правила хромосом.
- •Правила постоянства числа
- •Правила парности хромосом
- •Правила индивидуальности хромосом
- •Правило непрерывности хромосом



Классификация



- 1. Хромосомы подразделяются на аутосомы – не половые (одинаковые у обоих полов) и гетерохромосомы, или половые хромосомы (разный набор у мужских и женских особей).
- 2. В соматических клетках организмов содержится диплоидный - $2n$ (двойной) набор хромосом, а в гаметях - гаплоидный - n (одинарный).
- Основная функция хромосом:
 - • Хранение генетической информации,
 - • Воспроизведение генетической информации
 - • Передача генетической информации при размножении клеток и организмов.



- Хромосомы клеток могут находиться в двух структурно - функциональных состояниях:
- В рабочем (активном) - частично или полностью деконденсированном, когда с их участием в интерфазном ядре происходят процессы транскрипции и репликации (интерфазные хромосомы, находящиеся в деспирализованном состоянии - хроматин).
- **Основная биологическая роль интерфазных хромосом – передача генетической информации.**
- В состоянии метаболического покоя (в неактивном) - максимальной их конденсированности. Когда они выполняют функции распределения и переноса генетического материала в дочерние клетки.
- **Основная биологическая роль хромосом при делении - равномерное распределение их между дочерними клетками.**

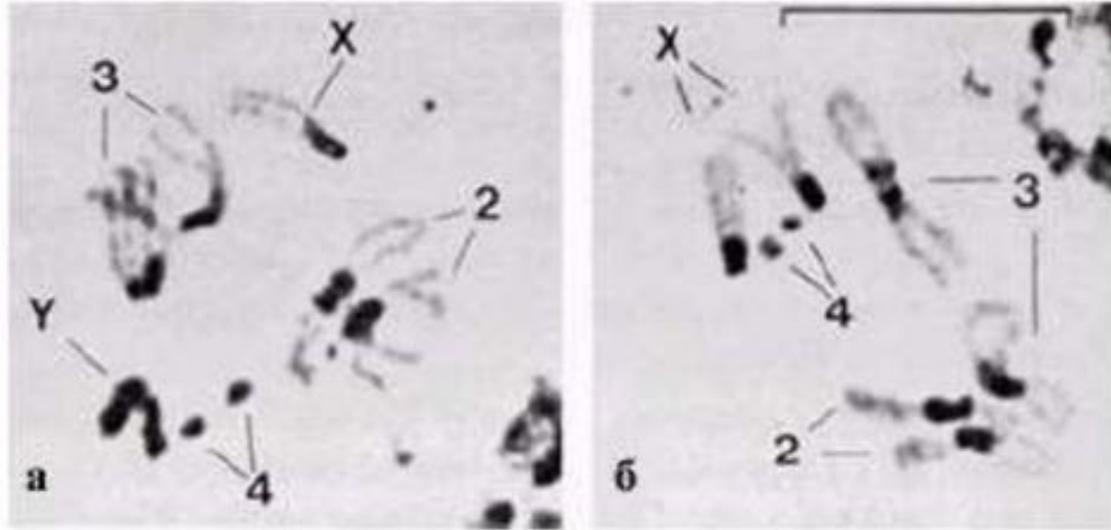


- Хроматин клеточного ядра подразделяется на два основных типа: эухроматин и гетерохроматин.
- **Эухроматин** (от греч. ей- полностью и chroma- цвет) это большая часть хроматина находящаяся в деконденсированном состоянии, на разных его участках идут процессы транскрипции – это активный хроматин. В метафазных хромосомах виден в виде светлых полос.
- **Гетерохроматин** - это конденсированный хроматин (неактивный), определяется в метафазных хромосомах при дифференциальном окрашивании в виде темных полос различных размеров, состоящих из конденсированной плотно упакованной молекулы ДНК. Транскрипции с данных участков не происходит. Эти гены неактивны.



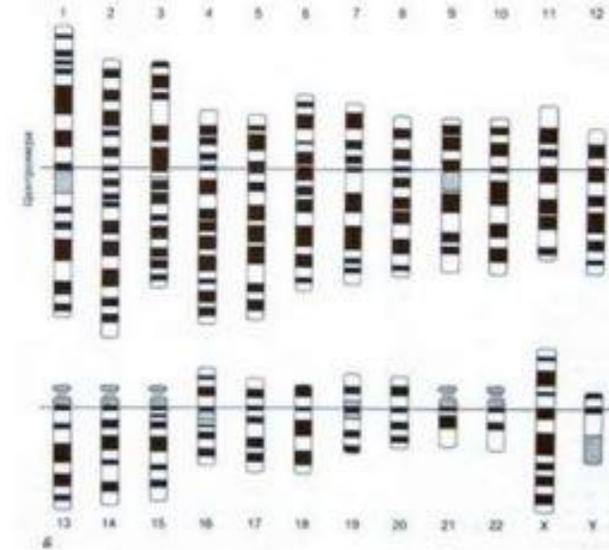
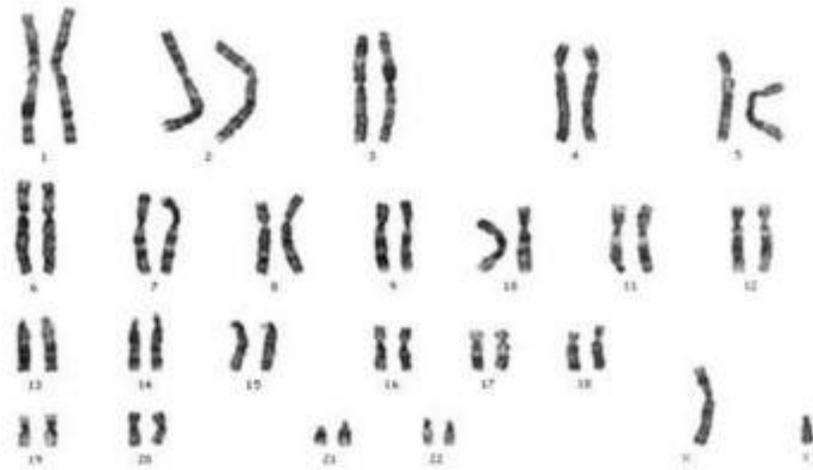
- **Геном** – совокупность наследственного материала, заключённого в клетке организма. **Геномный уровень.** Геном содержит биологическую информацию, необходимую для построения и поддержания организма. Большинство геномов, в том числе геном человека и геномы всех остальных клеточных форм жизни, построены из ДНК, однако некоторые вирусы имеют геномы из РНК
- Совокупность хромосом (число, форма, размер) соматической клетки, характеризующая организм данного вида, называется **кариотипом**.
- **Идиограмма** - это систематизированный кариотип, в котором хромосомы располагаются по мере убывания их величины.

ЭУХРОМАТИН И ГЕТЕРОХРОМАТИН



Локализация эу-(светлые части хромосом) и гетерохроматина (интенсивно окрашенные участки) в кариотипе дрозофилы по результатам С-окрашивания. а - самец, б - самка. Цифры - номера хромосом. X и Y - половые хромосомы. Шкала 10 мкм.

КАРИОТИП И ИДИОГРАММА



Нормальный кариотип человека (мужчина) и идиограмма хромосом построенная на его основе



- При описании кариотипа используются обозначения:
- Р - короткое плечо
- g - длинное плечо
- •Сначала указывается общее число хромосом и набор половых хромосом,
- •отмечается, какая хромосома лишняя или какой не хватает.
- •Указывается номер хромосомы и обозначается плечо, в котором произошли изменения,
- •После написания символа плеча указывается номер сегмента.
- 1. 46,xy - нормальный кариотип мужчины
- 2. 46,xx - нормальный кариотип женщины
- 3. 47,xx +21; - кариотип женщины с лишней хромосомой в 21 паре (трисомия по 21 паре хромосом в женском кариотипе)
- 4. 45,xy-5; - кариотип мужчины, в котором не хватает одной хромосомы в 5 паре (моносомия по 5 паре хромосом в мужском кариотипе)
- 5. 46, xy,del(5p); - делеция короткого плеча 5 хромосомы в мужском кариотипе (выпадение участка хромосомы).
- 6. 46,xx,inv(4g); - инверсия длинного плеча 4 хромосомы в женском кариотипе (поворот участка хромосомы на 180°).
- Цитогенетический анализ хромосом позволяет диагностировать ряд наследственных заболеваний, связанных с нарушением числа и формы хромосом.