

Красноярский государственный медицинский университет

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Кафедра Биологии с экологией и курсом фармакогнозии

ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ ЧЕЛОВЕКА

Лекция № 7,8 для студентов 1 курса,
обучающихся по специальности Лечебное дело, Педиатрия

К.б.н., доцент Зубарева Е.В.

Красноярск 2016

ПЛАН:

- 1. Понятие «изменчивость», ее виды.**
- 2. Ненаследственная изменчивость.**
- 3. Наследственная изменчивость.**
- 4. Особенности человека как объекта генетических исследований**
- 5. Наследственные заболевания и методы их диагностики:**
 - а) Генные заболевания и их диагностика.**
 - б) Хромосомные заболевания и их диагностика.**

Цель: Показать возможность использования классических законов генетики для анализа генотипа и фенотипа популяций человека с учетом его биосоциальной сущности и возможности диагностики и коррекции возникающего нездоровья.

Значение наследственности и изменчивости в эволюции

- **Изменчивость** – фундаментальное свойство живого, способность организмов к отклонению от родительских форм в строении, функциях и особенностях развития
-

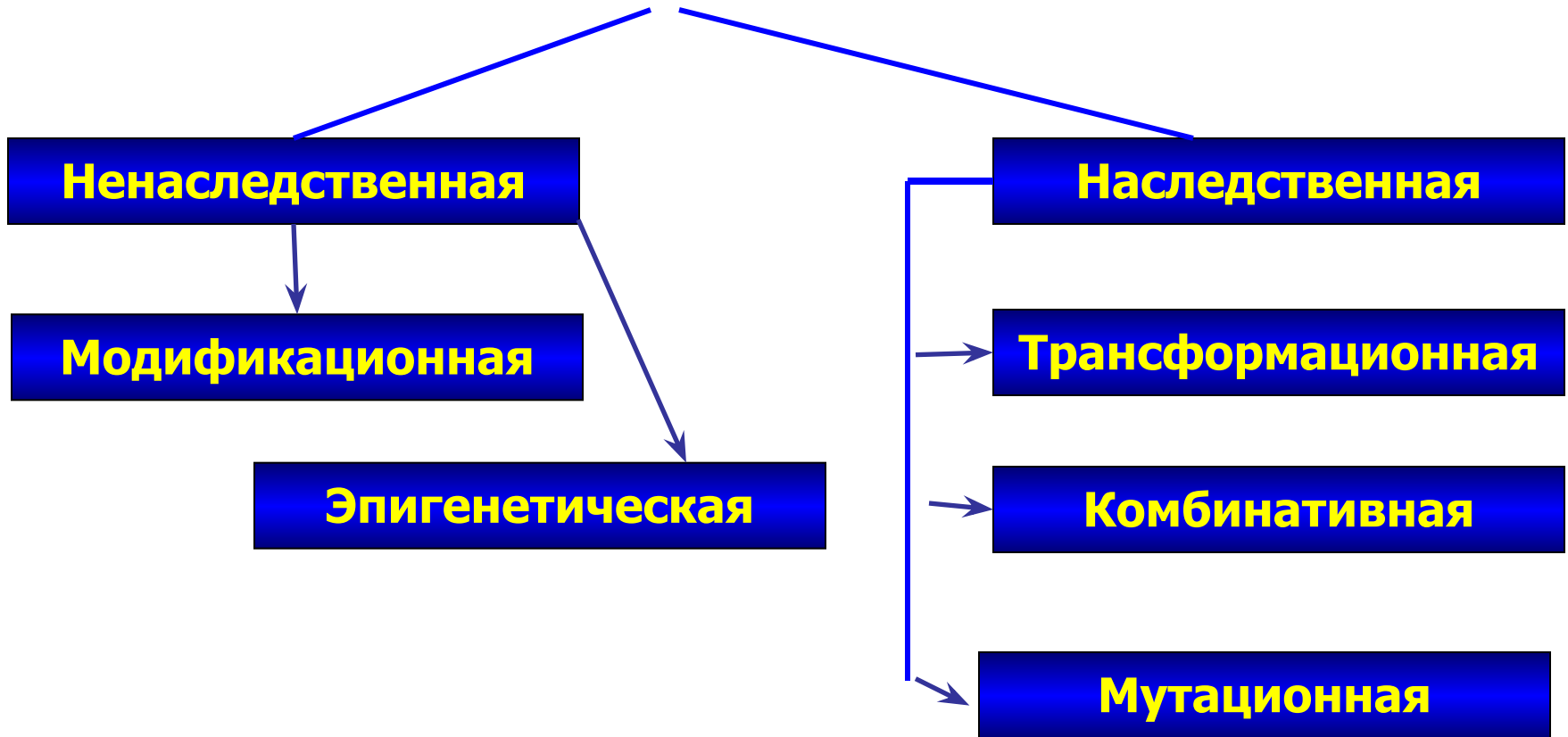
В процессе эволюции **живые организмы** под воздействием внешних условий приобретали новые признаки, что явилось **основой многообразия** живых организмов на Земле

Таким образом, **наследственность** и **изменчивость** диалектически взаимосвязаны

- Благодаря **наследственности** **Homo sapiens** как вид сохраняет сходство с другими живыми организмами населяющими Землю.
-

Благодаря **изменчивости** в генофонде человечества накоплено большое количество аллелей по многим генам в результате, постоянно идущего **мутационного процесса**

Классификация изменчивости



Ненаследственная изменчивость

- Фенотипические различия, возникающие под влиянием условий среды без изменений генотипа. К. Нэгели в 1884 г. назвал модификациями – модификационная изменчивость.
- Все изменения фенотипа имеют определенные границы – норма реакции. У каждого организма норма реакции своя, обусловленная все же генотипом.

Модификационная изменчивость

- **Степень выраженности модификаций пропорциональна силе и продолжительности действия фактора.**
- **Модификации имеют приспособительный характер.**
- **Модификации обладают разной степенью стойкости. Многие из модификаций обратимы.**
- **Модификации не передаются по наследству.**

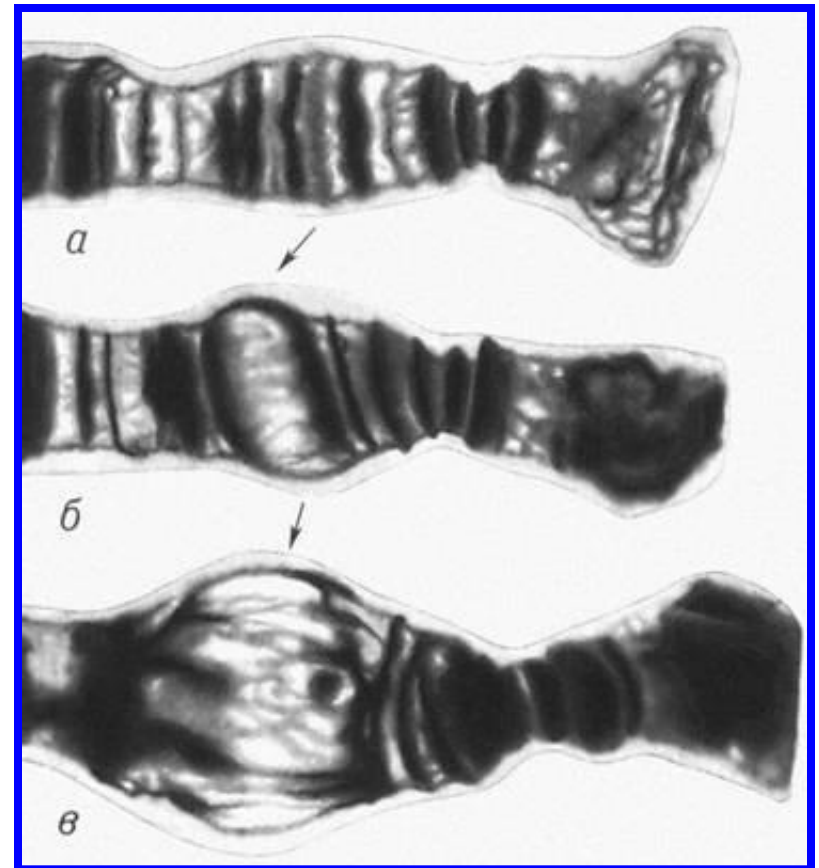
Эпигенетическая изменчивость (Онтогенетическая)

Возрастные изменения фенотипа

Это изменения генной активности, которые не связаны с изменением генотипа

Причина:

- 1. Неактивное состояние генов.**
- 2. Экспрессия генов**





Наследственная изменчивость

Это изменчивость, при которой происходит изменение генотипа и эти изменения могут передаваться по наследству

Различают следующие виды наследственной изменчивости :

- Комбинативная
- Трансформационная
- Мутационная

Комбинативная изменчивость – обеспечивается рекомбинацией наследственного материала. В основе её лежат следующие механизмы рекомбинации:

- ❖ **Кроссинговер** – обмен участками гомологичных хромосом (профаза I мейоза).
- ❖ Независимое расхождение гомологичных хромосом в анафазе I мейоза.

Разнообразие гамет обусловлено независимым поведением бивалентов. Оно выражается формулой 2^n , где n – число хромосом в гаплоидном наборе.

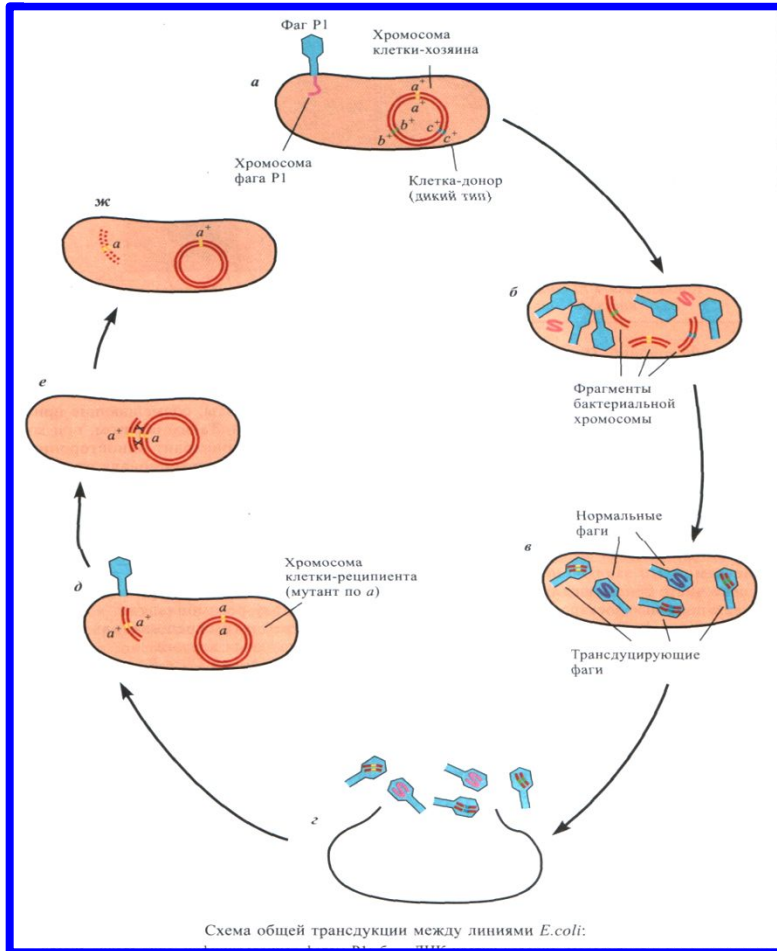
У человека $n = 23$, и разнообразие гамет соответствует 2^{23} , или **8388608**

**❖ Сочетание генов при слиянии гамет
(оплодотворение)**

❖ Альтернативный сплайсинг. На втором этапе экспрессии генов эукариот. После удаления интронов экзоны сшиваются не по порядку, что приводит к изменению информации в мРНК.

Наследственная изменчивость

● Трансформационная изменчивость



Трансформации – это перенос генетического материала от одного организма к другому. Изучали на примере вирусов - **Трансдукция** – это перенос ДНК из одной клетки (донора) в другую (реципиент) с помощью бактериофага.

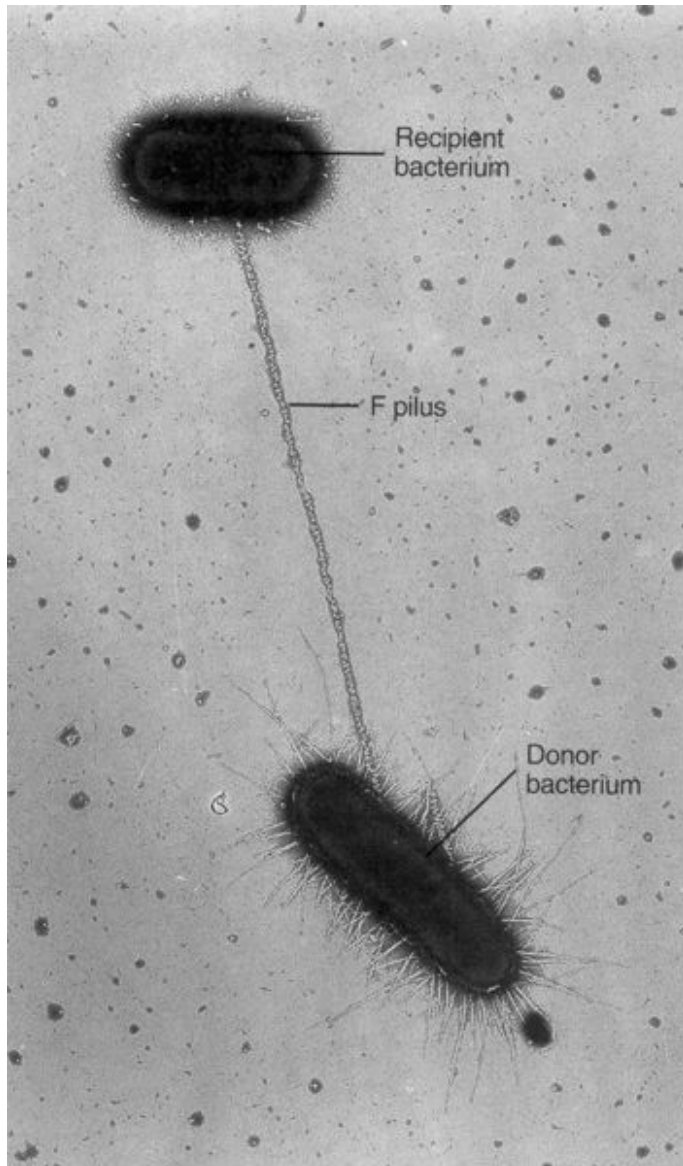
Схема общей трансформации



**Барбара МакКлинток
(США)**

Нобелевская премия
1983 года за
открытие мобильных
элементов генома.

Явление
перемещения
плазмид названо ею
транспозицией.



- F-пили необходимы клетке-донору для обеспечения контакта между ней и реципиентом.
- По конъюгационному тоннелю происходит передача ДНК.

**Мутационная изменчивость – ее
результатом является мутация**

Мутации- это стойкие, спонтанные
изменения генотипа.

Мутагены – факторы, вызывающие мутации

Классификация

Физические

Химические

**Биологическ
ие**

**Радиоактивные
излучения: α –
лучи, β , γ-лучи и т.
д.**

Химические мутагены

Если химическое соединение реагирует с ДНК, то для него практически не существует ПДК.

80% мутагенов является канцерогенами

К хим. мутагенам относятся: продукты промышленного производства: CO_2 , NO_2 выхлопные газы, свинец, растворители, продукты синтетического каучука, формальдегид, пестициды, гербициды, инсектициды, лекарственные препараты.

Биологические мутагены

□ **Вирусы** ветряной оспы, гриппа, герпеса, паратифа, саркомы Рауса – вызывают генные мутации, хромосомные aberrации, а также поражают репаративные системы. Непатогенные вирусы играют роль в генетических рекомбинациях.

□ **Вакцины** могут вызвать генные и хромосомные мутации после вакцинации.

□ **Токсины** гельминтов, простейших, грибов могут усиливать мутационный процесс. Особенно опасны токсины плесневых грибов.

Классификации мутаций:

- **По характеру возникновения** – спонтанные, индуцированные
- **По локализации в организме** – генеративные, соматические
- **По локализации в клетке** – ядерные, цитоплазматические
- **По проявлению** – доминантные, рецессивные
- **По уровню изменения генотипа** – генные, хромосомные, геномные

Генные мутации

Это изменения нуклеотидной последовательности гена.

Мутации со сдвигом рамки считывания:

делеции, вставки, дубликации

Мутации без сдвига рамки считывания: транзиции (А на Г, Т на Ц), трансверсии (А на Т, Г на Ц), инверсии.

Эффект генных мутаций:

Миссенс – изменяется полипептид

Самиссенс – полипептид не изменяется

Нонсенс – появляется стоп-кодон, образуется осколочный белок

Хромосомные мутации = хромосомные aberrации

Это изменения , связанные с нарушением структуры хромосом

Делятся на внутрихромосомные и межхромосомные

Внутрихромосомные aberrации:

Делеция – утрата части хромосомы

Дупликация – удвоение участка хромосомы

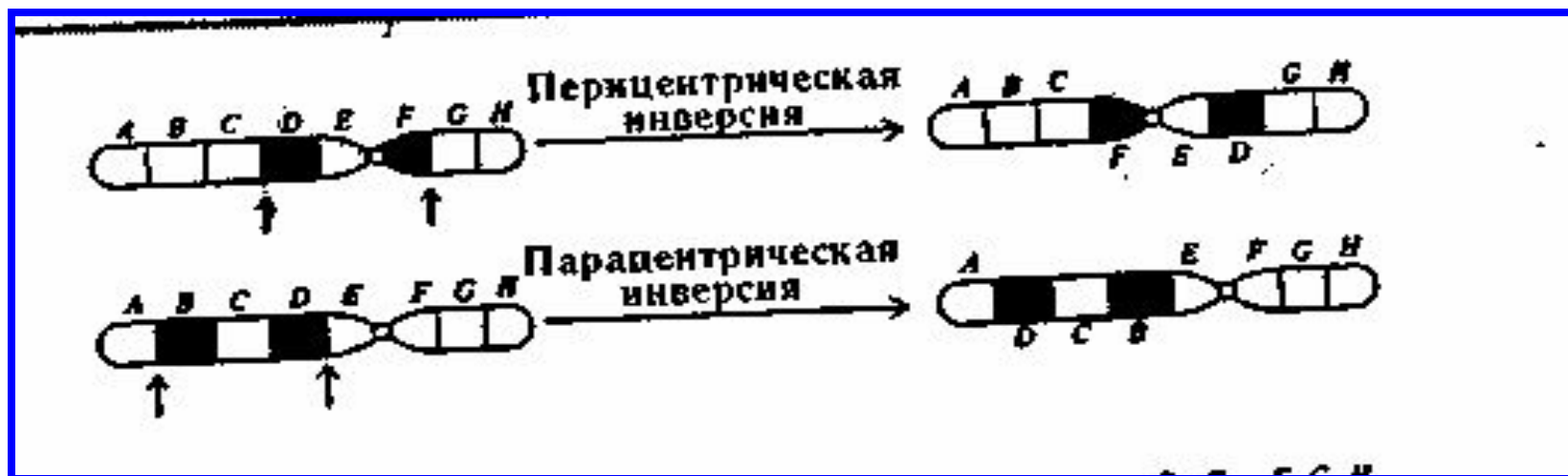
Инверсия – поворот участка хромосомы на 180°

Хромосомные мутации- хромосомные aberrации

Инверсии бывают двух видов:

Перицентрическая - затрагивает
центромеру

Парацентрическая - происходит в одном
плече и не затрагивает центромеру



Межхромосомные мутации- транслокации

Перенос участка одной хромосомы на другую-негомологичную. Различают:

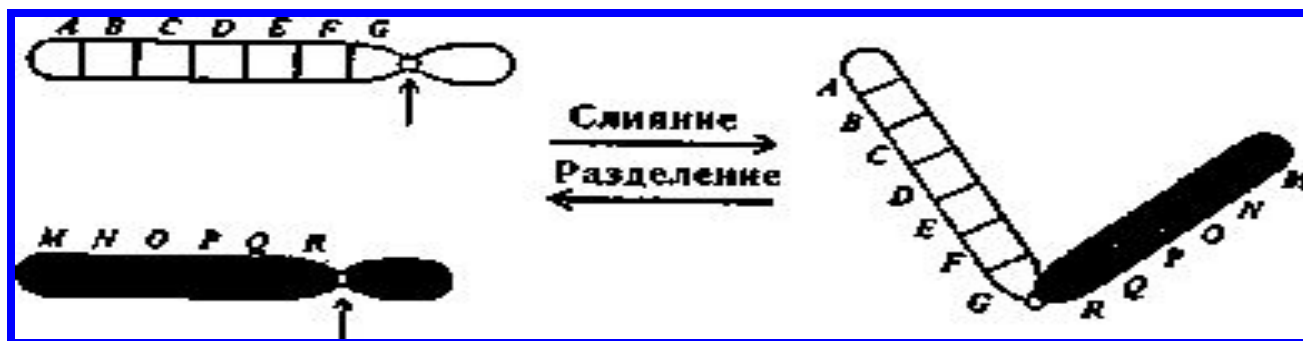
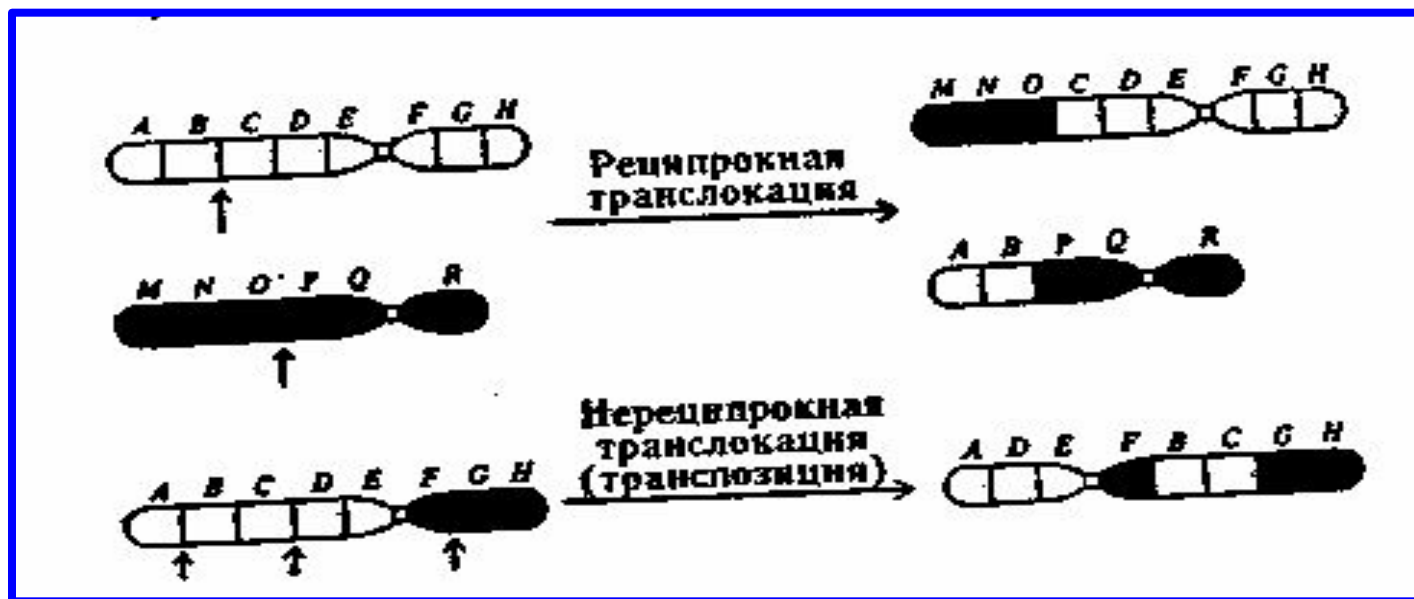
Реципрокные - взаимный обмен симметричными участками между двумя негомологичными хромосомами

Нереципрокные – отделившийся фрагмент прикрепляется к негомологичной хромосоме (несимметричный обмен)

Робертсоновские – слияние двух акроцентрических хромосом в области центромеры

Хромосомные мутации- хромосомные аберрации

Межхромосомные мутации- транслокации



Робертсоновская транслокация

Геномные мутации

Связаны с нарушением числа хромосом.

Различают два вида: полиплоидия и анеуплоидия

Полиплоидия – изменение числа хромосом кратное гаплоидному $3n, 4n$. У растений встречается часто, а у животных и человека – очень редко и является **летальной мутацией**.

Причиной полиплоидии у человека может быть **эндомитоз** – удвоение хромосом с последующим делением центромер, но без расхождения хромосом. Это наблюдается в соматических клетках после воздействия мутагенов. Может привести к **мозаицизму**.

Геномные мутации

Анеуплоидия или гетероплоидия – изменение числа хромосом не кратное гаплоидному.

Различают:

Моносомию – $(2n - 1)$;

Трисомию – $(2n + 1)$;

Полисомию – $(2n + 2, 3...)$

Нуллисомия – отсутствие пары гомологичных хромосом (однозначно леталь)

Механизм возникновения геномных мутаций связан с нарушением нормального расхождения хромосом во время мейоза, в результате чего образуются аномальные гаметы, после оплодотворения которых возникают гетероплоидные зиготы.

Особенности человека как объекта генетических исследований:

- у человека не может быть искусственного скрещивания в силу его биосоциальности;
- низкая плодовитость;
- редкая смена поколений;
- наличие в геноме большого числа групп сцепления;
- высокая степень фенотипического полиморфизма.

Эти особенности не дают возможность применять на человеке гибринологический метод исследования.

Наследственные заболевания

Это заболевания, этиологическим фактором которых являются мутации. В зависимости от типа мутации болезни делятся на **генные** и **хромосомные**.

Причиной генных заболеваний являются генные мутации.

Моногенные заболевания обусловлены мутацией одного гена. Они наследуются по законам Менделя.

Полигенные заболевания имеют более сложное наследование и они зависят от нескольких генов.

Генные заболевания

Различают следующие виды моногенных заболеваний:

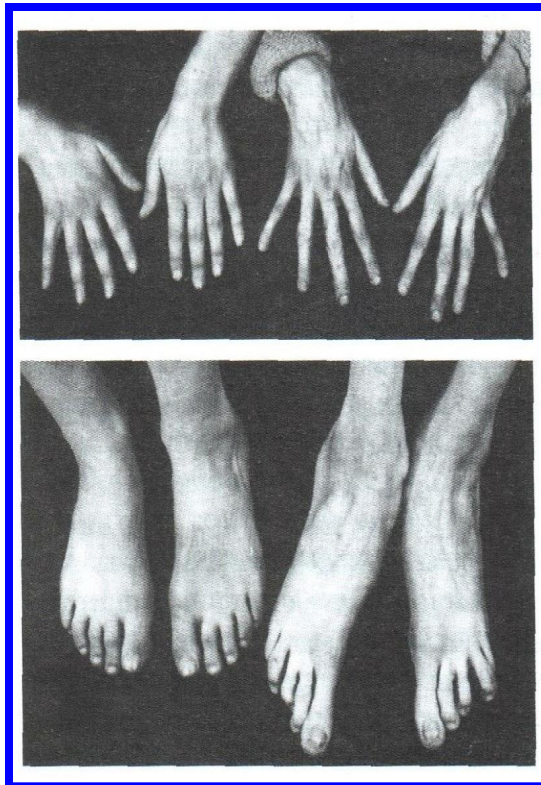
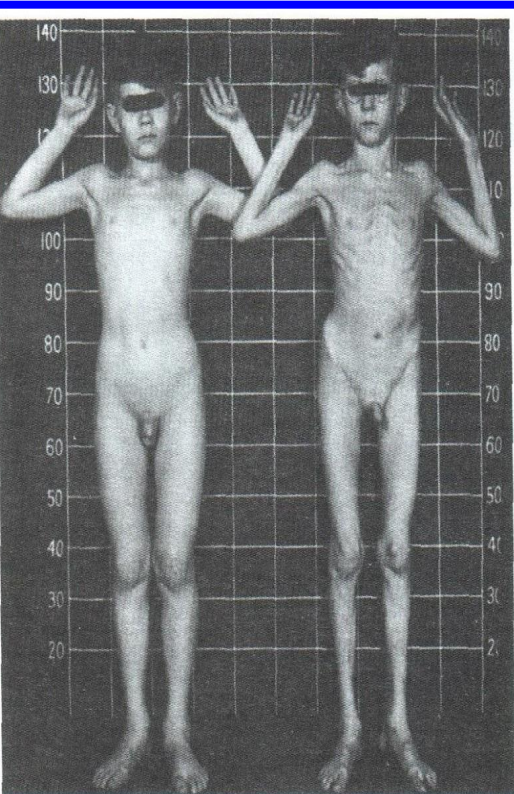
- Аутосомно - доминантные
- Аутосомно - рецессивные
- Сцепленные с полом - доминантные
- Сцепленные с полом - рецессивные
- Митохондриальные
- Мультифакториальные

Генные заболевания

Примеры генных заболеваний:

Аутосомно – доминантные заболевания (АА, Аа)

Синдром Морфана

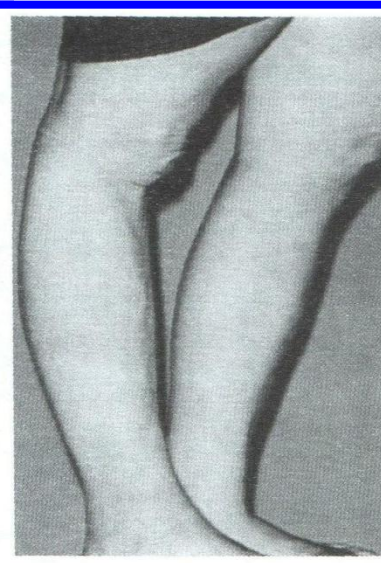
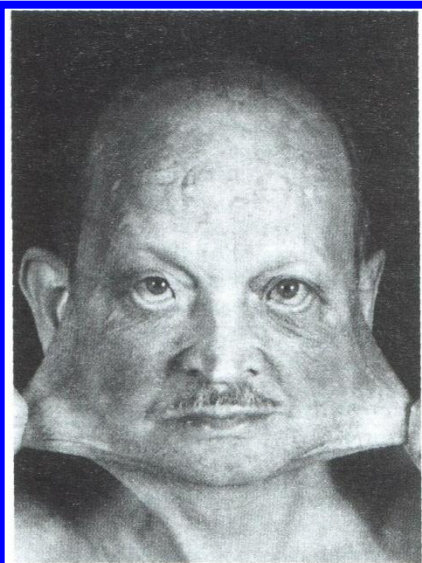


Заболевания соединительной ткани с вовлечением скелетно – мышечной и сердечно – сосудистой систем, а также патологией глаз

Генные заболевания

Аутосомно – доминантные заболевания

Синдром Элерса -Данлоса



Гиперрастяжимость кожи

Гиперподвижность суставов

Генные заболевания

Аутосомно-рецессивные заболевания



1- пигментная ксеродерма

2 – атаксия – расстройство координации движений

3 – синдром Блума – красная пигментация на лице, склонность к онкологическим заболеваниям, умственная отсталость

Генные заболевания

X – сцепленное доминантное наследование с неполной пенетрантностью.

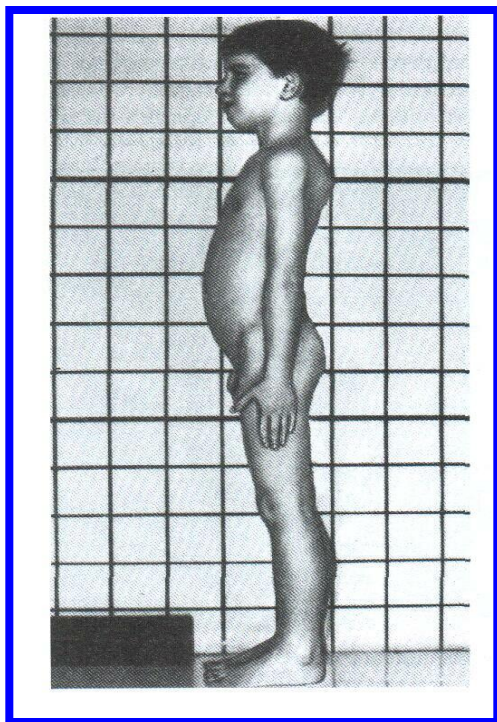
Синдром Фабри (диффузная ангиокератома туловища, наследственный дистопический липоидоз)



Генные заболевания

X – сцепленное рецессивное наследование

Миодистрофия Дюшенна

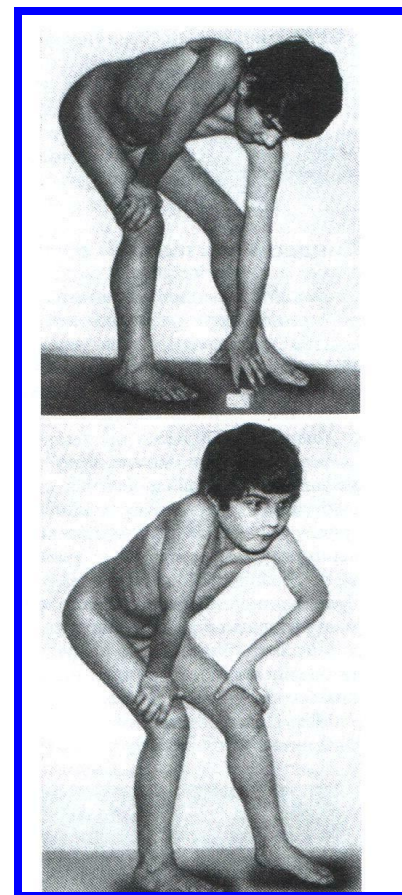


Атрофические процессы развиваются во всех органах

Проявляется с 3-5 лет

Частота 3 : 10 000

Миодистрофия Беккера



Приблизительно с 15 лет начинает проявляться

Частота 1 : 20 000

Генные заболевания

Митохондриальные заболевания – возникают в связи с мутациями в митохондриальной **ДНК (мтДНК)**. Известны две основные группы мутаций, возникающих в мтДНК:

- 1) мутации, связанные с **делециями** фрагментов молекулы;
- 2) **точковые мутации**.

Наследование митохондриальных болезней происходит по материнской линии. В основе этих заболеваний лежит нарушение энергетического обмена в клетках.

Генные заболевания

Мультифакториальные заболевания – это заболевания с наследственной предрасположенностью. Причиной их являются мутации, но проявление зависит от факторов внешней среды.

К таким заболеваниям относятся: гипертоническая болезнь, язвенные болезни желудочно-кишечного тракта, ишемическая болезнь сердца и т.д.

Методы диагностики генных и хромосомных заболеваний

1. Биохимические методы позволяют выявить наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена веществ
Примеры заболеваний, вызванных нарушением различных видов обмена:

Углеводного обмена:

Галактоземия, мукополисахаридозы.

Обмена липидов: сфинголипидозы.

Обмена аминокислот: фенилкетонурия, тирозиноз, алкаптонурия, альбинизм.

Нарушения обмена веществ относятся к генным заболеваниям.

Методы диагностики генных заболеваний

2. Генеалогический метод– это установление генеалогических закономерностей.

Позволяет:

- 1. Установить наследственный характер признака.**
- 2. Установить тип наследования.**
- 3. Установить зиготность пробанда и его родственников.**
- 4. Определить пенетрантность.**
- 5. Выяснить прогноз для потомства.**

Генеалогический метод

- ▶ Опирается на генеалогию – учение о родословных.
- ▶ Суть – составление родословной и её анализ.
- ▶ Метод предложен Ф. Гальтоном в 1865 году.

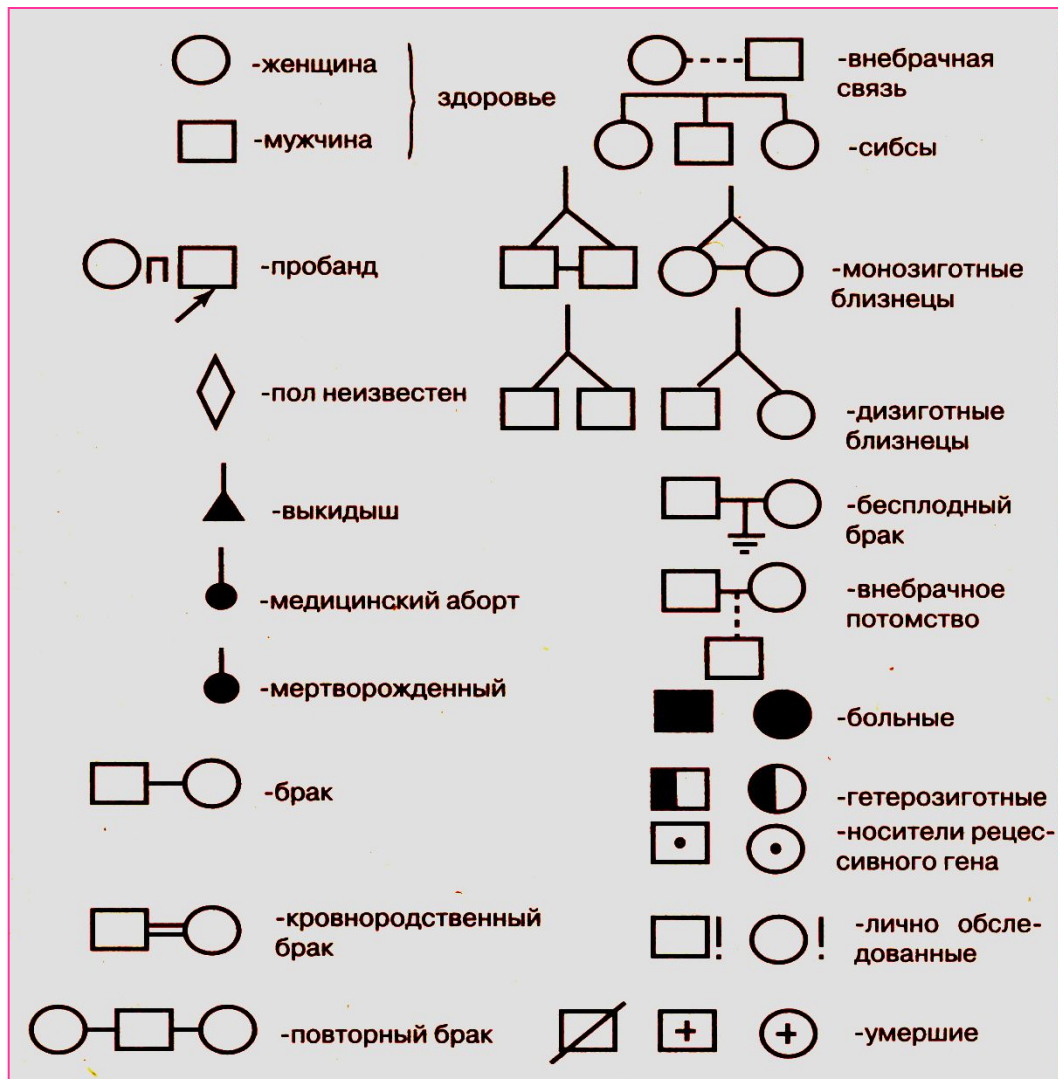
● ЭТАПЫ ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА:

- Сбор данных о всех родственниках обследуемого;
- Построение родословной;
- Анализ родословной и
ВЫВОДЫ

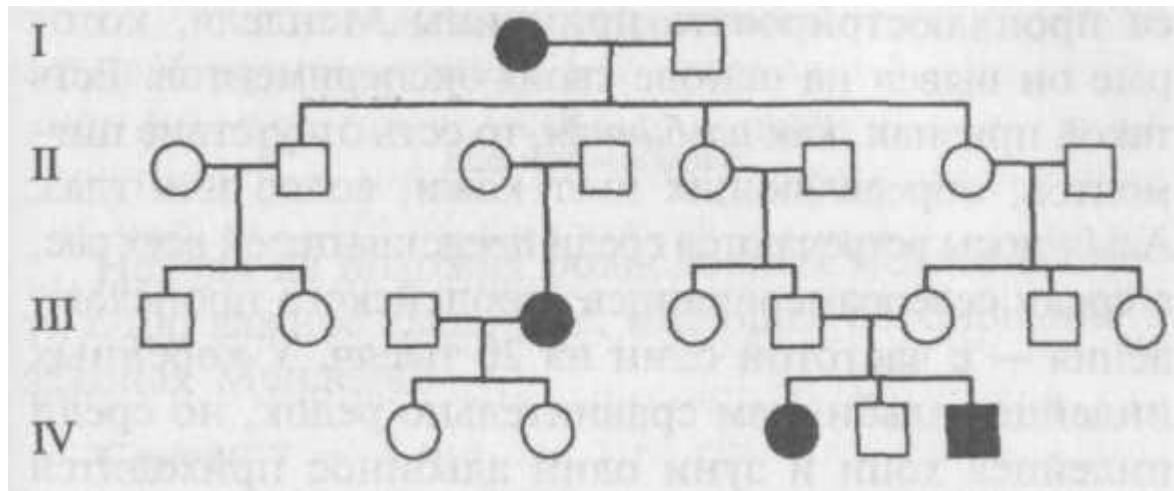
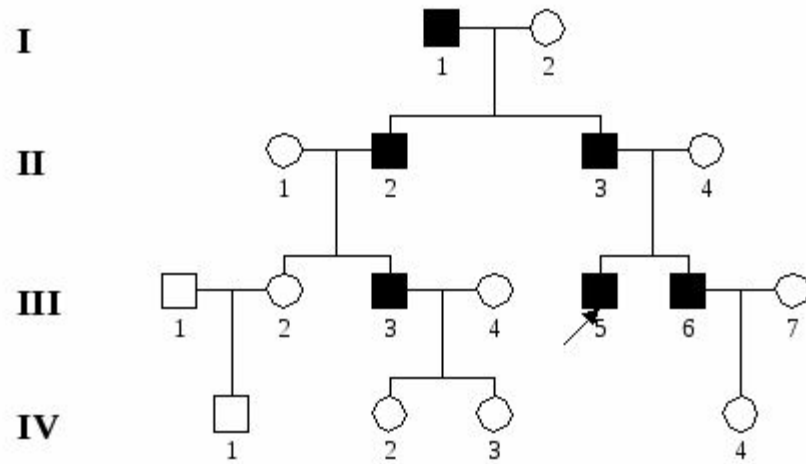
Составление родословных схем

1. Начинается с пробанда.
2. Сибсы (родные) – дети одной родительской пары. Располагаются в порядке рождения слева направо.
3. Члены родословной располагаются строго по поколениям в один ряд.
4. Поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз.
5. Арабскими цифрами нумеруется потомство одного поколения (один ряд) слева направо.

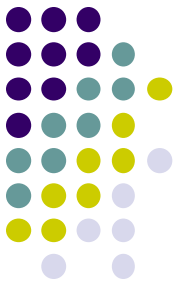
Правила составления родословной



Символы, используемые при составлении родословной



План анализа родословной



1. Наследуется ли заболевание (смотрим по родословной).
2. Доказываем сцепление с полом:
 - 2.1. Голандрическое наследование (у-сцепленное). Заболевание передается от отца к сыну. Болеют только мальчики.
 - 2.2. X-сцепленное:
 - 2.2.1. X-сцепленное доминантное. От больных женщин рождаются больные сыновья и дочери. От больных мужчин только дочери. Наследование в каждом поколении.
 - 2.2.2. X-сцепленное рецессивное. Главным образом болеют мужчины (гемизиготы). Наблюдается проскальзывание поколений. Вероятность заболевания возрастает в близкородственных браках.
3. Аутосомное наследование:
 - 3.1. Аутосомно-доминантное. От больных рождаются больные, а от здоровых – здоровые (со 100% пенетрантностью). Без проскальзывания поколений. С неполной пенетрантностью: наряду с рождением больных от больных встречается рождение больных от здоровых и наоборот.
 - 3.3. Аутосомно-рецессивное. Наследование не в каждом поколении. От здоровых родителей рождаются больные дети.
4. Митохондриальное наследование. Наследуются заболевания обмена веществ через яйцеклетку. От больных женщин рождаются больные сыновья и дочери. Мальчики дальше заболевания не передают.

Анализ близкородственных браков

Мерой родства супругов при близкородственном браке является **коэффициент инбридинга (F)**

$$F = (1/2)^{n-1}$$

n - сумма ступеней передачи по обоим родителям

R_п – риск патологического гена, т.е. рождения больного ребенка. У каждого человека 4 патол. гена

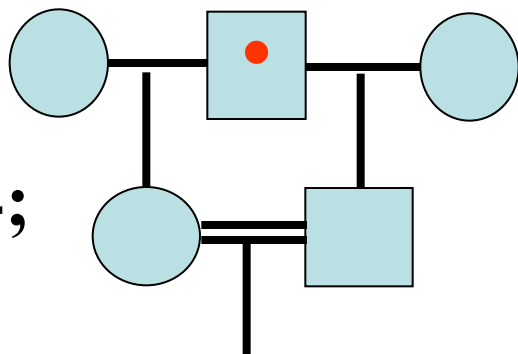
$$R_{п} = 1/2 * 4F = 2F$$

R_л – летальный эквивалент

У каждого человека 3 лет. гена

$$R_{л} = 1/2 * 3F = 3/2F$$

n=4;



?

Общий риск для потомства = R_п + R_л + 5%

3. Близнецовый метод

Позволяет выявить мультифакториальные заболевания т.е. болезни с наследственной предрасположенностью. $H+E=1$

Формула Кольцингера

Близнецовый метод – дает возможность установить роль генотипа и факторов среды в возникновении заболевания

$$H = \frac{C_{\text{МБ}} - C_{\text{ДБ}}}{100 - C_{\text{ДБ}}}$$

H - коэффициент наследственности

C - конкордантность

Если $H \geq 0,7$, то признак наследуется

Если $H \leq 0,3$, то признак зависит от среды

Хромосомные заболевания

Группа наследственных болезней, причиной которых являются **хромосомные и геномные мутации**

В случае **полиплоидии** возникают значительные нарушения развития эмбриона, что обычно сопровождается спонтанным выкидышем на ранних стадиях эмбриогенеза.

Чаще встречаются хромосомные заболевания, связанные с **анеуплоидией**.

Эти мутации связаны с неправильным расхождением гомологичных хромосом во время мейоза.

Хромосомные заболевания

Примеры хромосомных заболеваний, обусловленных нарушением числа аутосом:

Синдром Дауна

Частота 1:650 Ж,М ,Трисомия 21 , 47(+21)

Снижение жизнеспособности



Хромосомные заболевания

Синдром Эдвардса 1:7000 Ж>М 4:1

Трисомия 18 47 (+18) Продолжительность жизни 2-3 месяца

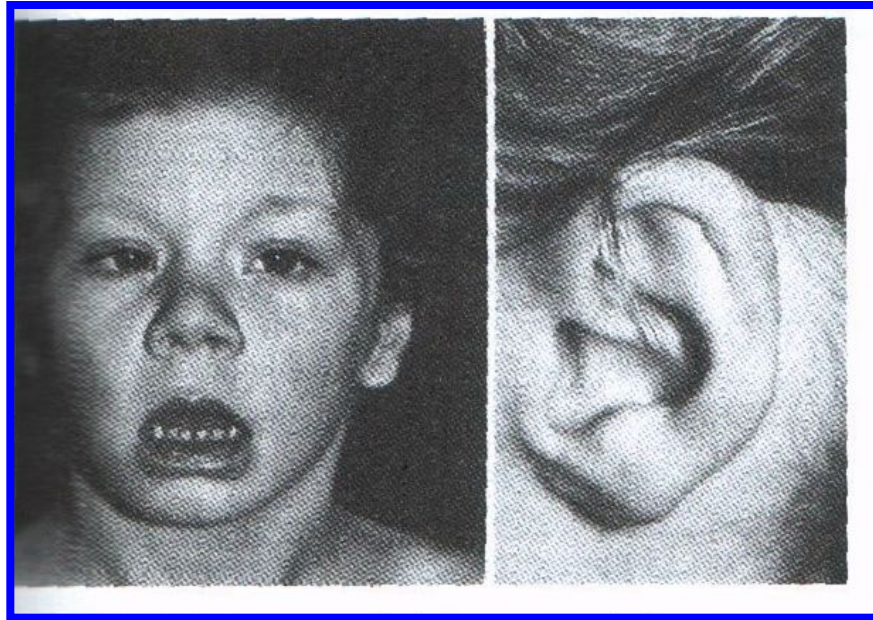
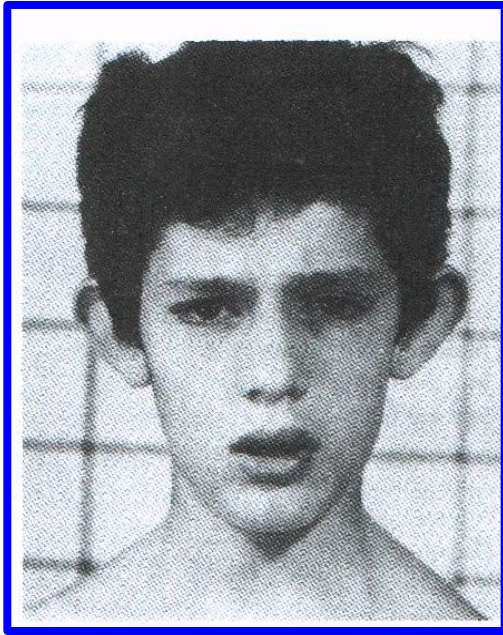
Синдром Патау

1:6000Ж:М 1:1 Трисомия 13 47(+13) 95% умирает в первый год



Хромосомные заболевания

Синдром Варкани = Трисомия - 8



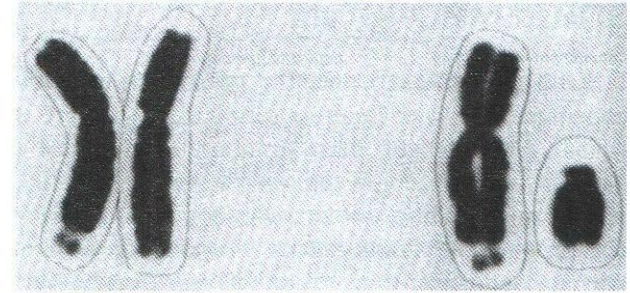
Отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательной системы, мочевой системы и т. д.

47, Ху (+8)

Хромосомные заболевания

Синдром умственной отсталости с **ломкой X** - хромосомой

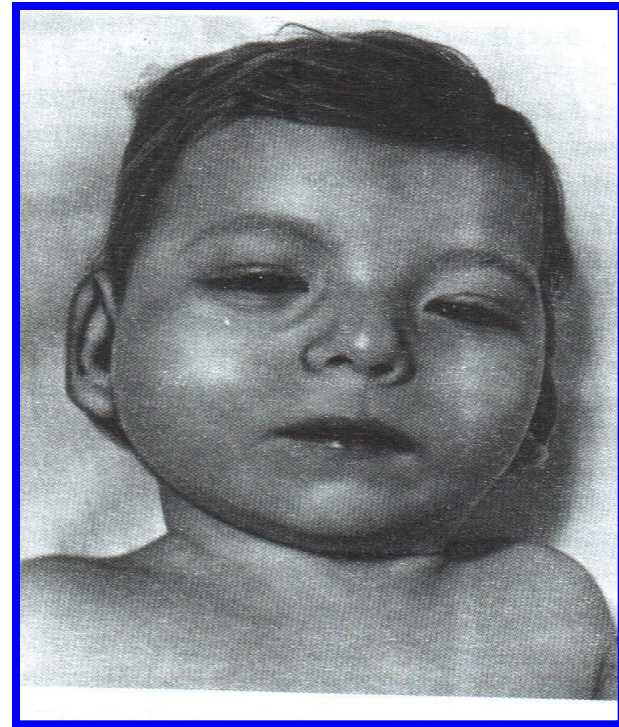
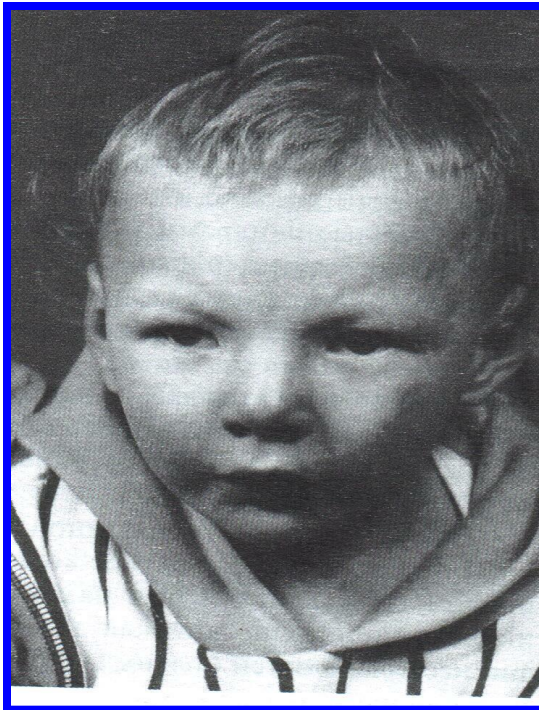
Синдром Мартина-Белла



Наиболее часто встречающаяся форма умственной отсталости. Популяционная частота 1 : 2000 – 1 : 5000
Больных мальчиков в 2-3 раза больше, чем девочек.
Мальчики болеют тяжелее.

Хромосомные заболевания

Синдром «кошачьего крика»



46, Ху (5p-)

Методы диагностики хромосомных заболеваний

4. Цитогенетический метод

Позволяет проанализировать хромосомный набор человека.

Установить структурные особенности отдельных хромосом.

Выявить нарушения числа и строения хромосом.

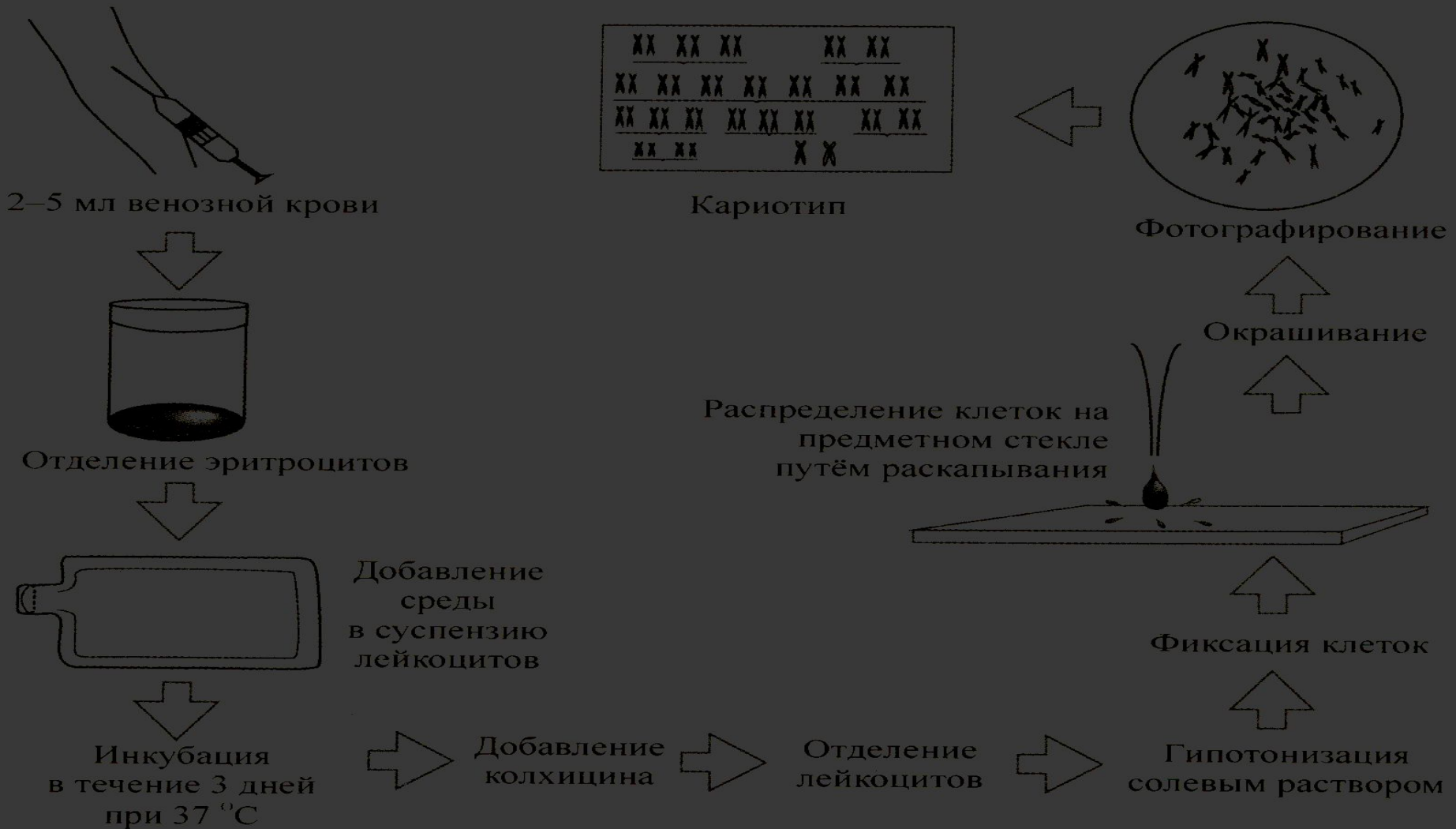
Метод основан на микроскопическом исследовании хромосом с использованием различных способов окрашивания.

4. Цитогенетический метод



Для определения различных геномных и хромосомных нарушений используются различные способы их окраски. Самым простым способом окраски является **рутинная окраска**, которая даёт возможность выявить нарушения числа хромосом.

Цитогенетический метод



Методика приготовления цитогенетических препаратов путём культивирования лейкоцитов

Цитогенетический метод

Экспресс-диагностика определения полового хроматина: X-хроматин и Y-хроматин (звездочка на темном фоне).

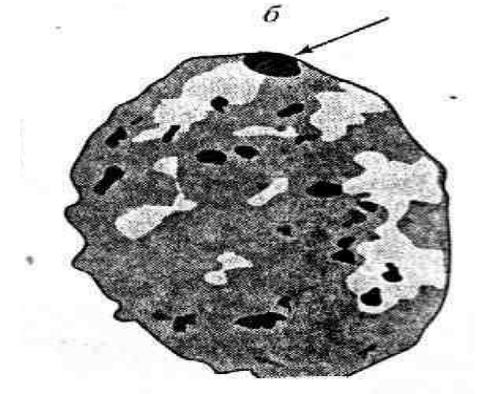
X-хроматин представляет собой инактивированную одну из двух X-хромосом.

В норме у мужчин одна X-хромосома всегда является активной.

У женщин одна из двух X-хромосом находится в неактивном состоянии в виде X-полового хроматина (тельца Барра).

Определить количество X-хромосом можно путём суммирования количества

Тельца Барра + 1.



Хромосомное определение пола

XXY	синдром Клайнфельтера	 стерилен	1/700 мужчин
XO	синдром Тернера	 стерильна	1/2700 женщин
XX	мужчина XX	 стерилен	1/20000 рождений
XU	синдром Морриса	 стерильна	1/100000 рождений
XXX	трисомия X	 фертильна	1/500 женщин

**Основные аномалии детерминации пола у человека,
связанные с половыми хромосомами**

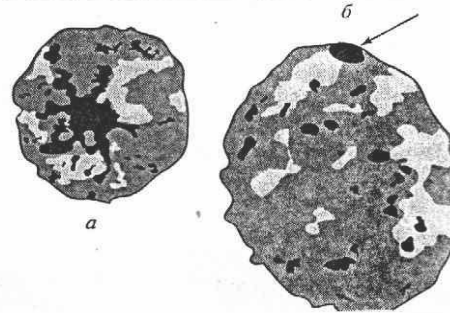
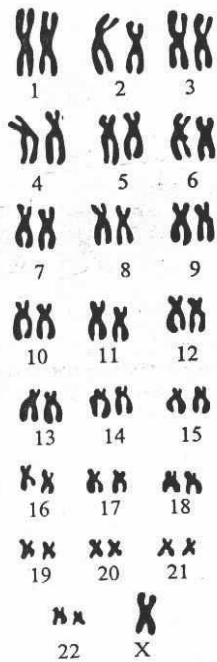
Наследование синдрома Тернера-Шерешевского(ХО)

Больные с синдромом Тернера-Шерешевского получают единственную хромосому либо от отца, либо от матери.

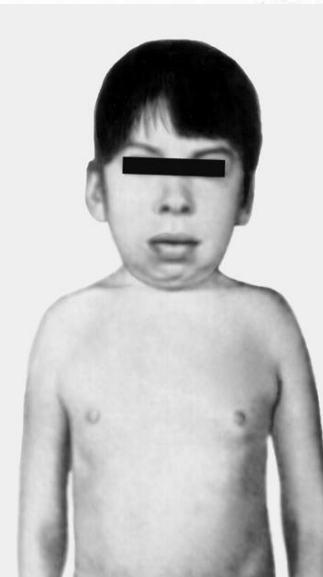
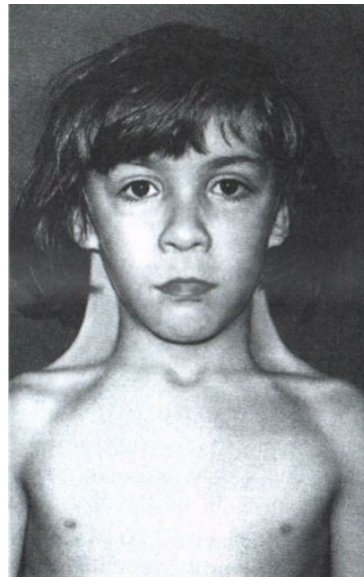
Выяснилось, что в X хромосоме человека расположен ген, подвергающийся родительскому импринтингу (блокировка) и определяющий особенности поведения и уровень интеллекта.

Если импринтированная хромосома получена от отца, то заболевание протекает в легкой форме, а если от матери - в тяжелой

Наследование синдрома



ГО
Ядра буккального
эпителия человека



Кариограмма больного
с синдромом Тернера
Шерешевского

Импринтинг (Г.Кроуз, 1960) - инактивация

Феномен импринтинга

Суть: аллели, унаследованные от отца и матери, экспрессируются по-разному.

Наследование болезни при отсутствии родительского импринтинга

	Гаметы (мать)	
	A	a
Гаметы (отец)	Потомство	
	A	AA aA
	a	aA aa

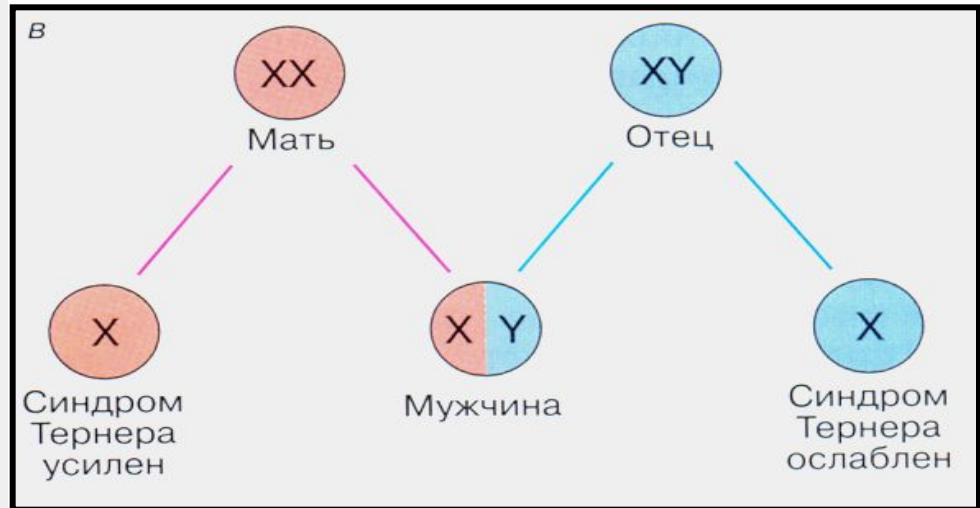
Проявление болезни

Случай отцовского импринтинга (инактивация гена)

	Гаметы (мать)	
	A	a
Гаметы (отец)	Потомство	
	A*	A*A aA*
	a	Aa aa

Проявление болезни

Инактивация одной из X-хромосом у женщин.



Клинико-генетические характеристики болезней геномного импринтинга



Синдром Прадера-Вилли – при наличии однородительской дисомии хромосомы **15** материнского происхождения (копия).

Кариотип **46** хромосом.

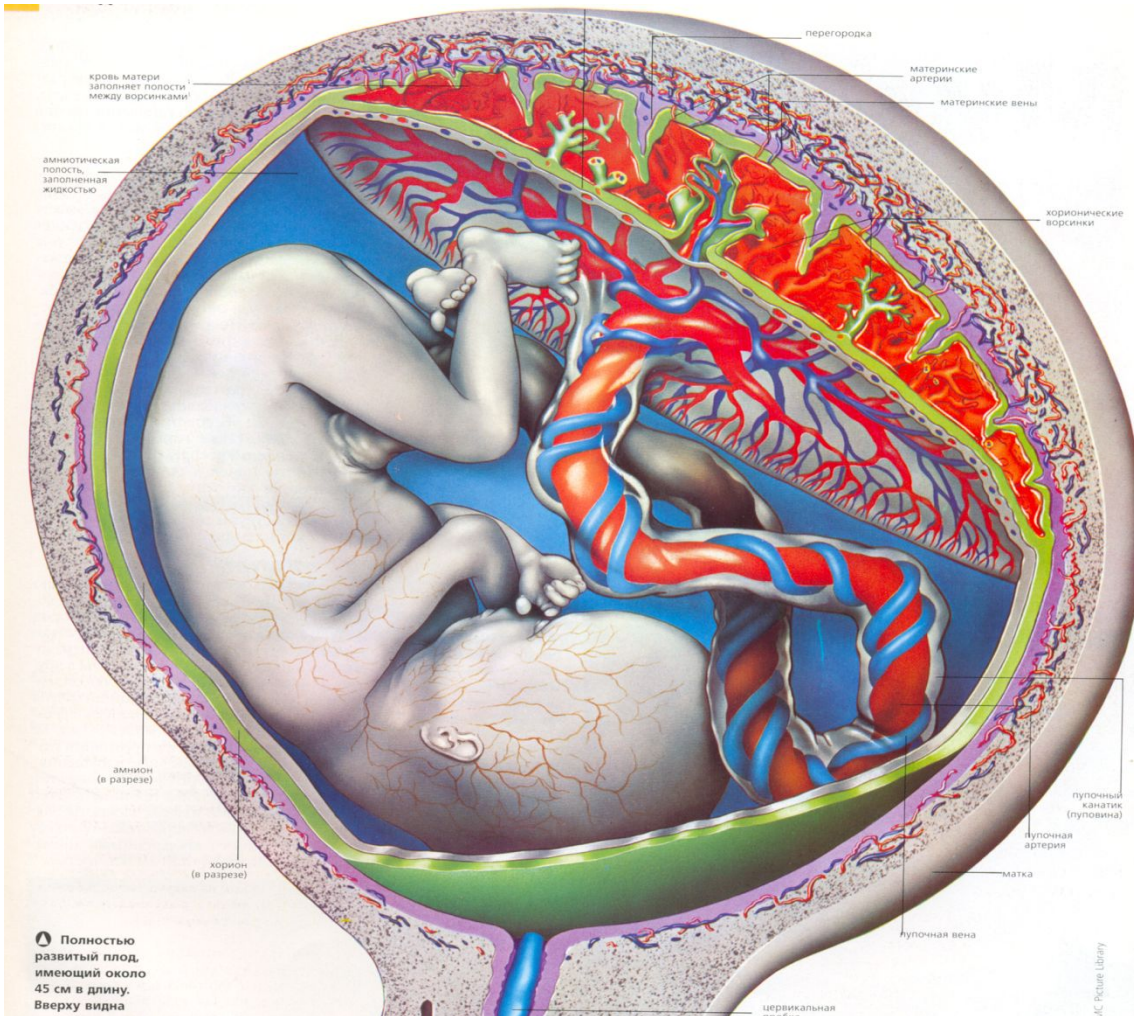
Признаки: до 3-х лет - мышечная гипотония, приступы летаргии, трудности вскармливания, избыточный вес, низкий рост, олигофрения.

Клинико-генетические характеристики болезней геномного импринтинга



Синдром Энгельмана –
однородительская
дисомия хромосомы 15
имеет **отцовское**
происхождение (копия).
Кариотип **46** хромосом
Признаки: **«Синдром лица**
счастливой куклы», грубая
задержка психомоторного
развития, судороги, нарушение
координации движений,
косоглазие.

Пренатальная диагностика прямые методы



1. Биопсия плаценты, хориона.
2. Амниоцентез – анализ кариотипа плода и биохимический анализ амниотической жидкости (α -фетопротеин).
3. Кордоцентез – кровь из пуповины.

Пренатальная диагностика непрямые методы

Исследование маркерных
эмбриональных белков в
сыворотке **крови матери:**

- альфа-фетопротеин
- хориальный гонадотропин
- свободный эстрадиол

5. Популяционно-статистический метод

Для изучения популяций используется популяционно – статистический метод, в основе которого лежит закон Харди-Вайнберга

Суть закона:

«При определенных условиях сумма частот аллелей в популяциях остается неизменной и равна 1

$$p + q = 1, \quad (p + q)^2 = 1$$

$$p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1$$

p – частота доминантных аллелей A

q - частота рецессивных аллелей a

Закон Харди - Вайнберга

Условия действия закона:

- ◆ Неограниченно большая популяция.
- ◆ Свободное скрещивание (панмиксия).
- ◆ Отсутствие мутаций и других факторов динамики (изоляция, дрейф генов, популяционные волны).

6. Метод дерматоглифики

Изучение папиллярных линий и кожных узоров на пальцах (дактилоскопия), ладонях (пальмоскопия) и стопах ног (плантоскопия)

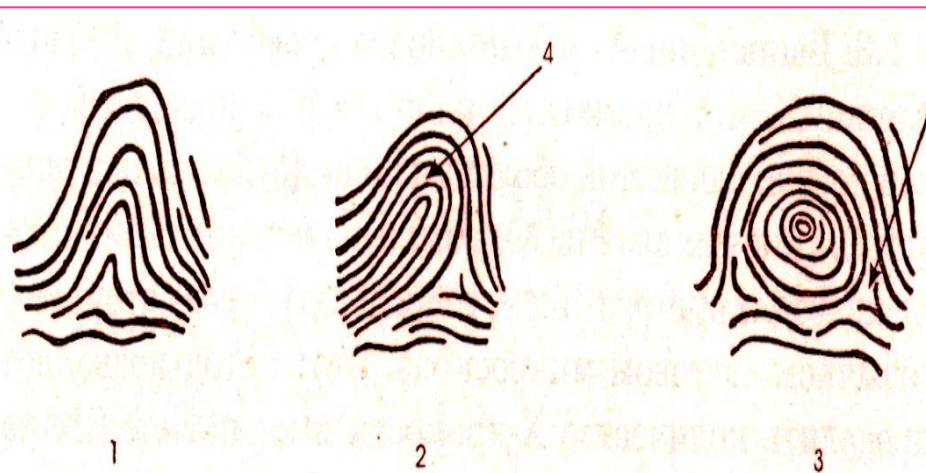


Рис. 59. Основные типы папиллярных узоров подушечек пальцев рук: 1 — дуга, 2 — петля, 3 — завиток; 4 — центр узора, 5 — дельта

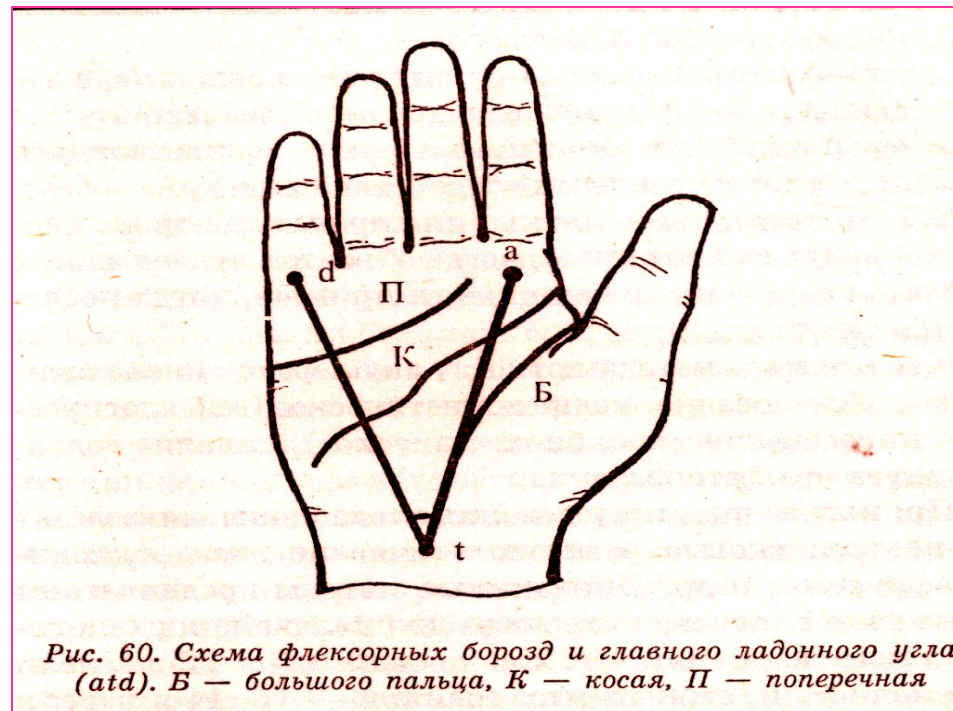


Рис. 60. Схема флексорных борозд и главного ладонного угла (atd). Б — большого пальца, К — косая, П — поперечная

Гипотеза о трёхаллельном определении типа узора на пальцах (Гусева И.С.)

НАСЛЕДУЕМОСТЬ

- Петлевых узоров -95,2%
- Завитковых – 84,1%
- Дуг – 38,9%

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГЕНОВ

- Завиток – в группе хромосом D
- Дуга – E
- Петля - G

Дерматоглифические отпечатки



**Перечислите
методы
медицинской
генетики**

Спасибо за внимание!

Рекомендованная литература

- **- Обязательная**
- 1. Биология: учебник: в 2 кн/ ред. В.Н. Ярыгина.- М.: Высш.шк., 2007
- **- Дополнительная**
- 1. Клиническая генетика: учебник /Бочков Н.П.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004
- 2. Общая и молекулярная генетика: учебное пособие. Жимулев И.Ф.- Новосибирск: Сибуниверизд., 2007
- **-Электронные ресурсы**
- ИБС КрасГМУ
- БД MedArt
- БД Ebsco