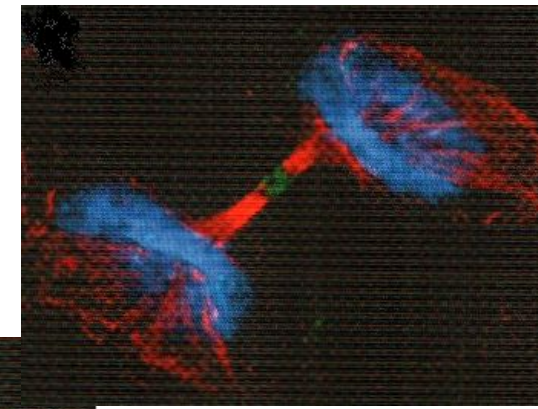
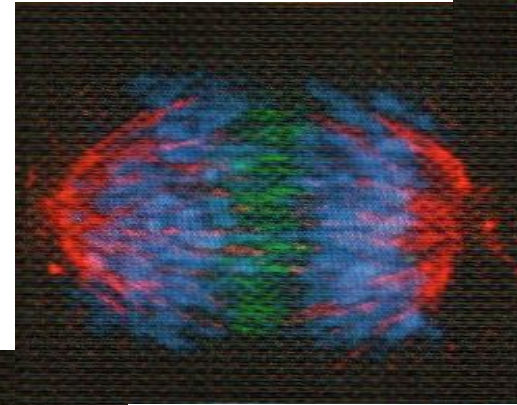
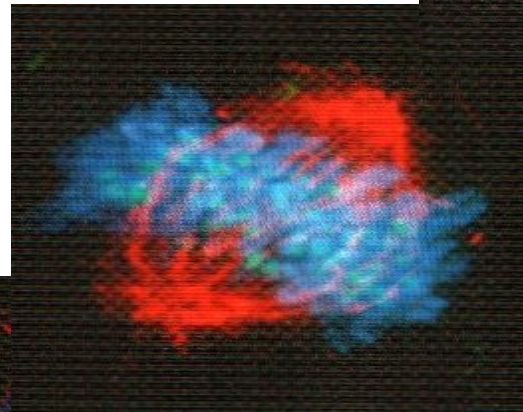
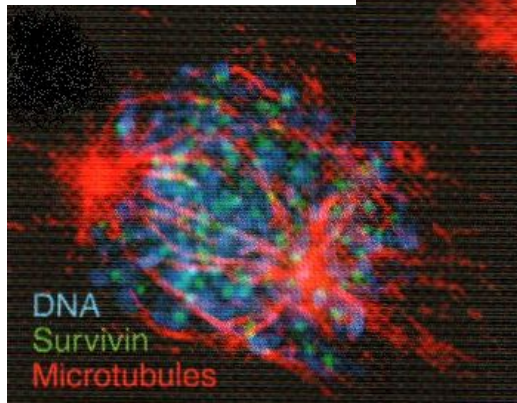


ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ



Кафедра специальной психологии КГПУ
к.м.н., доцент Бардецкая Я.В.

- **Совокупность всех генов, следовательно, и генетических признаков, называют **ГЕНОТИПОМ.****
- **Возможность и форма проявления гена зависят от условий среды. Среда – это условия, окружающие клетку, и присутствие других генов. Гены взаимодействуют друг с другом и, оказавшись в одном генотипе, могут влиять на проявление действия соседних генов.**
- **Совокупность проявившихся признаков организма в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой называют **ФЕНОТИПОМ.****

Признаки:

- **внешние** (цвет кожи, волос, форма уха или носа, окраска цветков);
- **внутренние:**
- **анатомические** (строение тела и взаимное расположение органов),
физиологические (функции организма, отдельных его органов, систем органов),
биохимические (структура белка, активность фермента, концентрация гормонов в крови).
- **Каждый организм имеет свои особенности внешнего вида, внутреннего строения, характера обмена веществ, функционирования органов, т.е. свой фенотип, который сформировался в определенных условиях среды.**
- ***Фенотип формируется под влиянием генотипа и условий внешней среды.***
- ***Генотип отражается в фенотипе, а фенотип наиболее полно проявляется в определенных условиях среды.***

Хромосомы

- Генетическая информация каждого человека сохраняется в 23 парах хромосом, которые отличаются размерами и формой. **Хромосома 1** - самая большая, ее размер более чем в три раза больше, чем размер **22 хромосомы**. Двадцать третья пара хромосом - это две специальные хромосомы, X и Y, которые определяют наш пол.
- Основной составляющей каждой хромосомы является **ДНК**, а **гены** - это основные составляющие хромосомной ДНК.
- Молекула каждой хромосомы очень длинная, поэтому для **компактности она плотно намотанная на специфические белки-гистоны. Это явление называется суперскручивание или суперкомпактизация. Длина ДНК одной хромосомы составляет в среднем 5 см.**
- Для сравнения можно себе представить, что **вся ДНК**, которая содержится **в ядре каждой клетки**, в развернутом виде **должна иметь длину около двух метров.**
- Если вымерять длину всей ДНК организма человека, то, стоит отметить, что если нити ДНК сложить по длине, то этой двойной нитью можно было бы соединить Землю и Солнце около 70 раз.

Генетика пола

- При сравнении хромосомных наборов неполовых клеток женского и мужского организма в одной паре хромосом выявлены различия.
- **Эту пару принято называть половым хромосомам**, а все пары хромосом идентичны у мужской и женской особей - аутосомами. **Половые (X и Y) хромосомы** отличаются не только по морфологии, но и по информации, что содержится в них.
- Сочетание половых хромосом между собой определяет пол организма. Клетки женского организма содержат две X-хромосомы (**XX**). Мужские клетки содержат одну X и одну Y-хромосомы (**XY**).

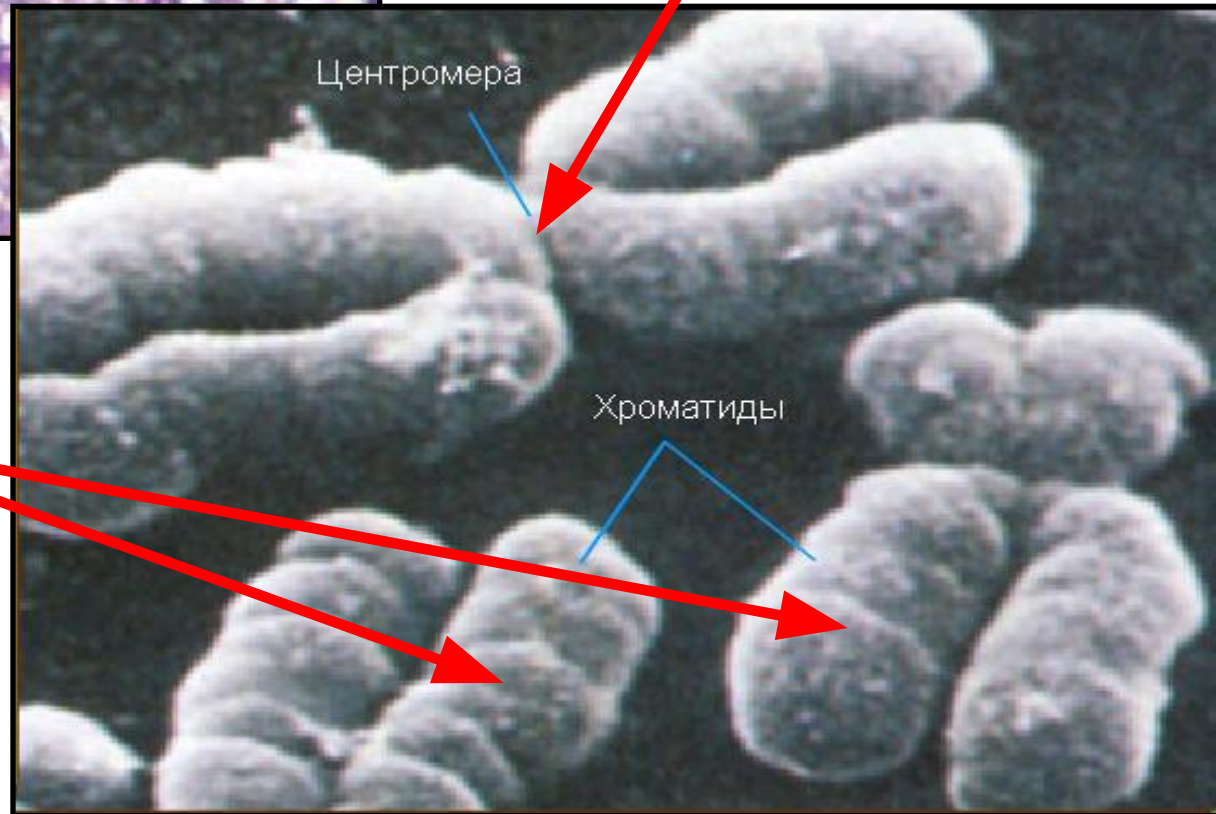
- Гаметой женского организма является яйцеклетка. В процессе овогенеза (**образования яйцеклетки**) яйцеклетка всегда содержит **X-хромосому**.
- Гаметой мужского организма является сперматозоид, который образуется в процессе сперматогенеза и может содержать **X или Y-хромосому**.
- Во время оплодотворения происходит слияние женской яйцеклетки и мужского сперматозоида. Соответственно X-хромосома во время слияния объединяется с другой половой хромосомой от сперматозоида - X или Y.
- **При слиянии гаметы** (яйцеклетка у женщин и сперматозоид у мужчин) **X-хромосомы матери с гаметой с X-хромосомой отца образуется зигота с двумя X-хромосомами (XX), которая дает начало женскому организму.**
- Если же сливается гамета матери с X-хромосомой с гаметой отца с Y-хромосомой, то образуется зигота, которая содержит одну X и одну Y-хромосому (XY) соответственно давая начало мужском организму.

Структура хромосом

- Почти в центре каждой хромосомы содержится ее центромера, небольшой участок, которая делит хромосому на две части, образуя при этом короткое плечо (p) и длинное плечо (q).
- Кроме того, для более детального и точного исследования хромосом используется метод окраски хромосом специальными красителями. Каждая хромосома имеет уникальную четкую полосатую структуру, а каждая полоска имеет номер, который помогает определить конкретную часть хромосомы (локус).
- Метод, при котором положение гена определяется размещением его на конкретной полосе (в районе) хромосомы называется цитогенетическим картированием. Например, ген цепи бета-глобина размещен на хромосоме 11p15.4. Это означает, что данный ген расположен на коротком плече (p) хромосомы 11 и находится на 4 полосе 15 участка этой хромосомы.

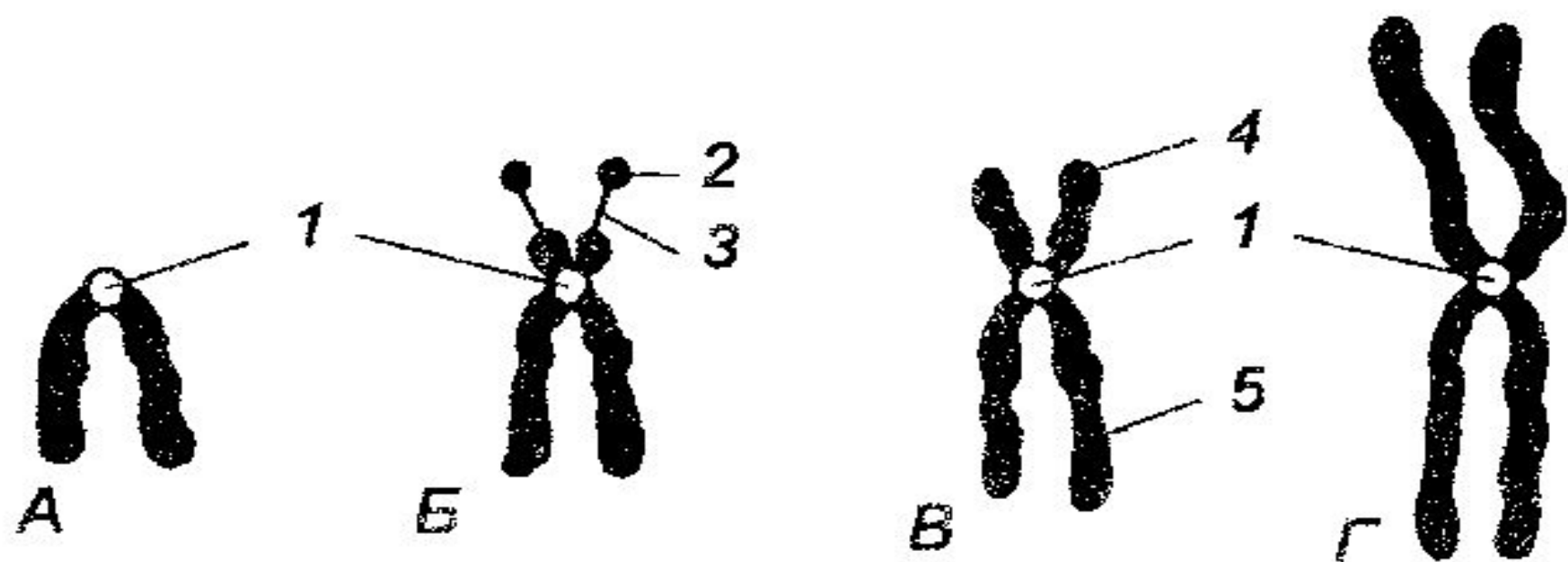


центромера



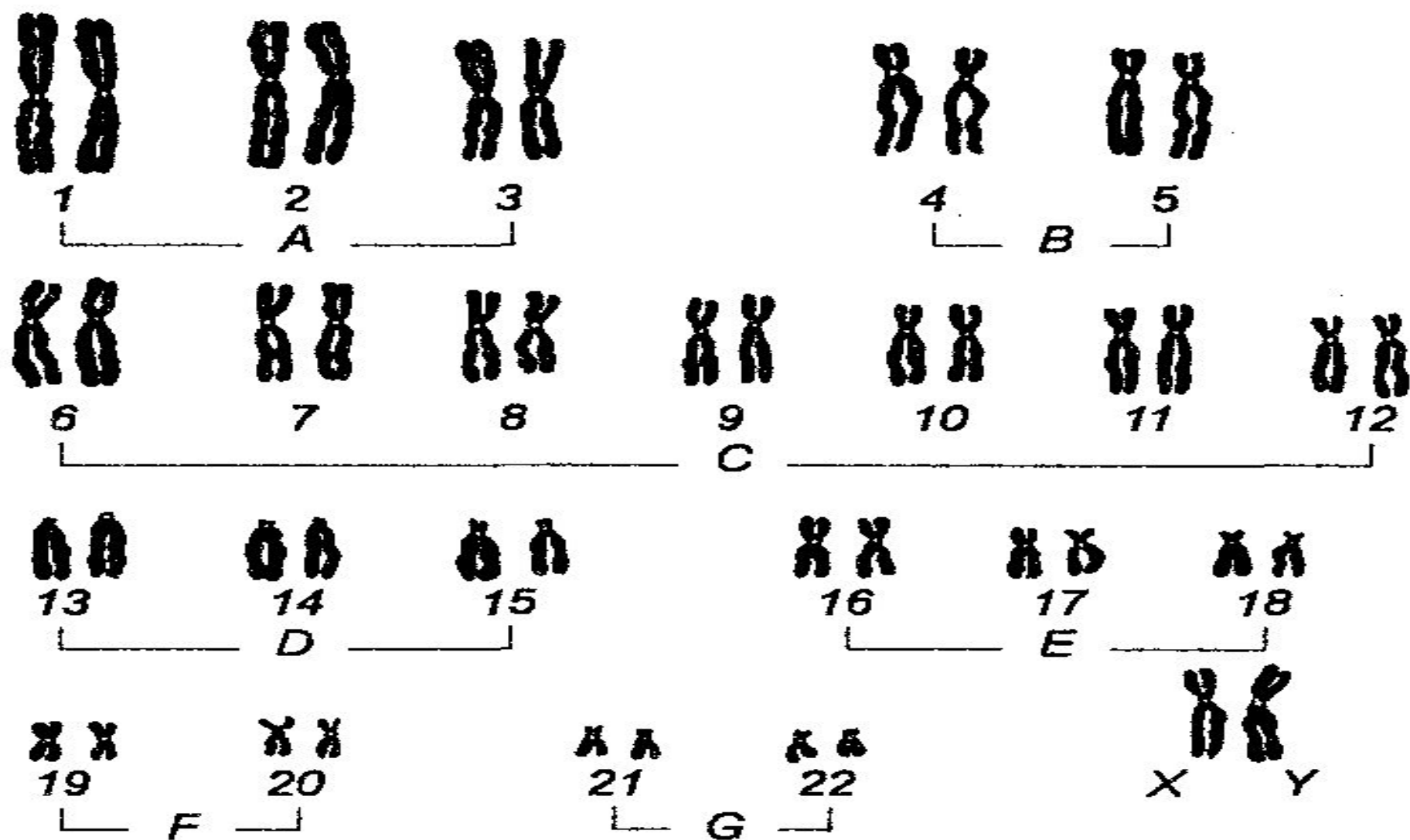
Хроматиды

ХРОМАТИДА (от греч. chroma - цвет, краска + eidos - вид) — часть хромосомы от момента ее удвоения до разделения на две дочерние в анафазе. Хроматиды образуются в результате удвоения хромосом в процессе деления клетки.



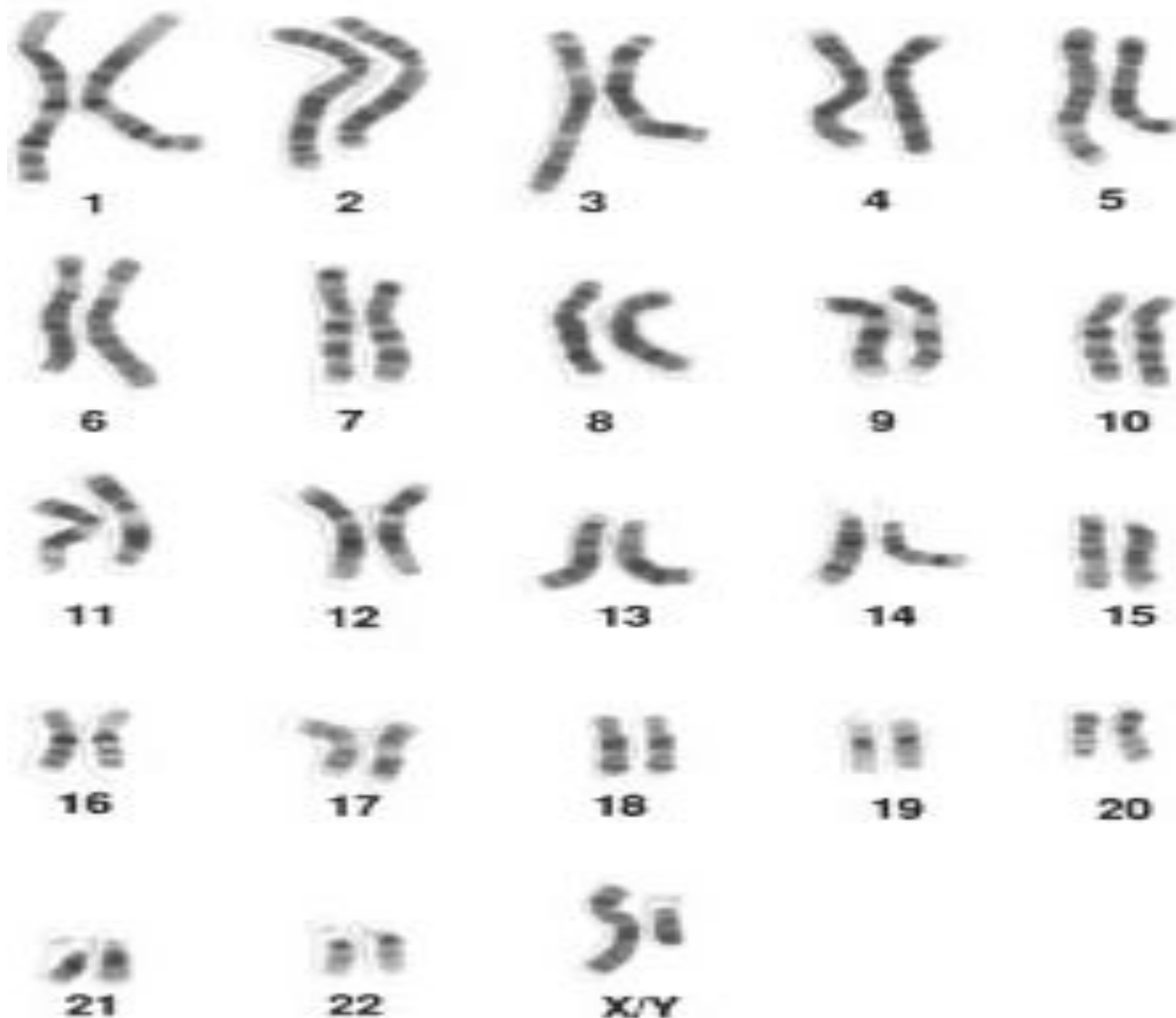
Типы хромосом:

A — телоцентрические (у человека отсутствуют): **1** — центромера; **B** — акроцентрические: **1** — центромера, **2** — спутник, **3** — ножка; **V** — субметацентрические: **1** — центромера, **4** — короткое плечо, **5** — длинное плечо; **Г** — метацентрические: **1** — центромера



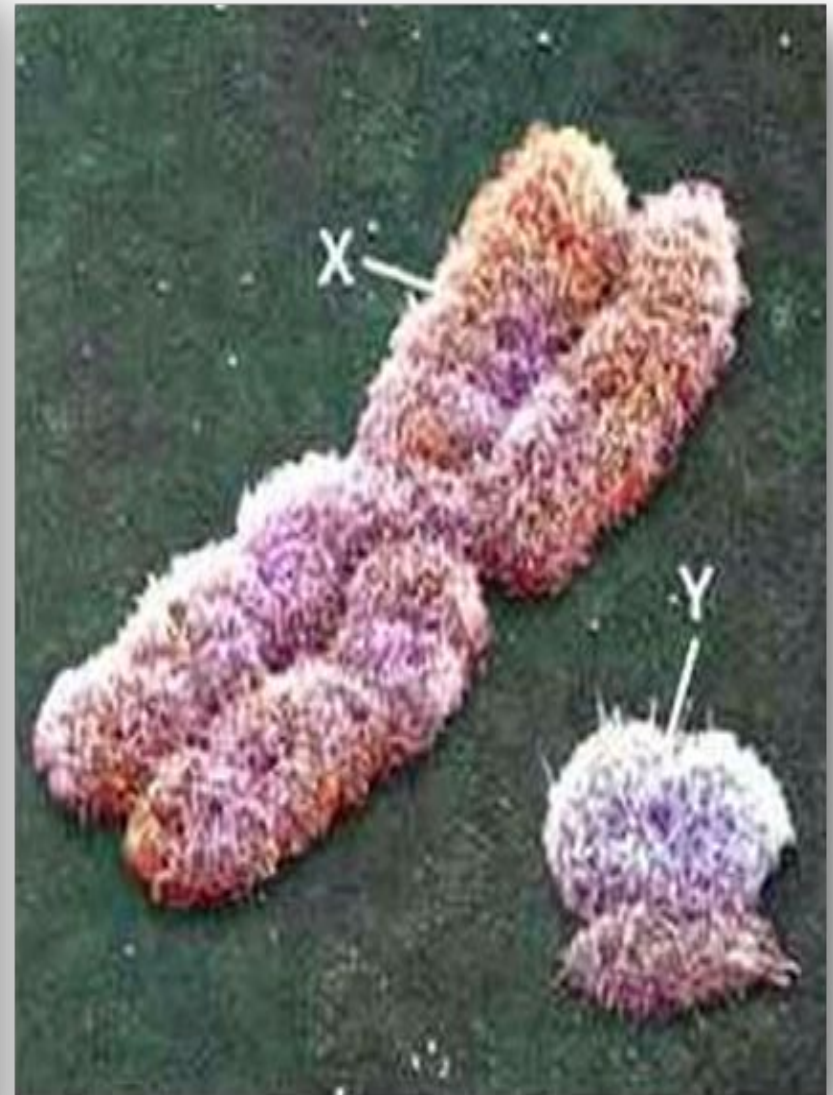
Карิโอтип человека:

Цифры — порядковые номера хромосом, буквы — обозначения групп хромосом



Кариограмма мужчины

Изображение 23 пар человеческих хромосом. Они окрашены и размещены по мере уменьшения размера. Наличие в последней паре Y хромосомы, свидетельствует о том, что этот набор хромосом - мужской.



Хромосомный набор женщины

Половые хромосомы

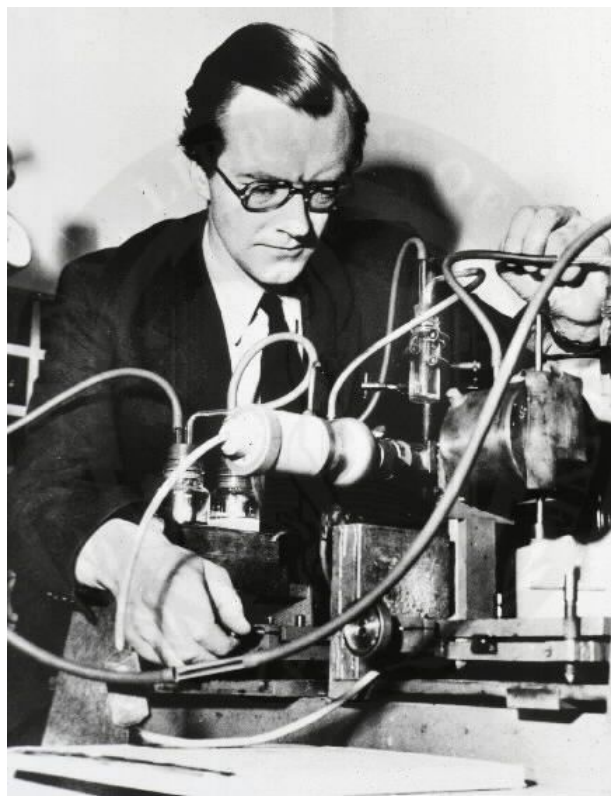
ДНК имеет молекулярное строение, обеспечивающее способность к удвоению и к образованию множества разнообразных форм (1953 г. Джеймс Уотсон, Френсис Крик, Уилкинс Морис).

Джеймс Дьюи Уотсон



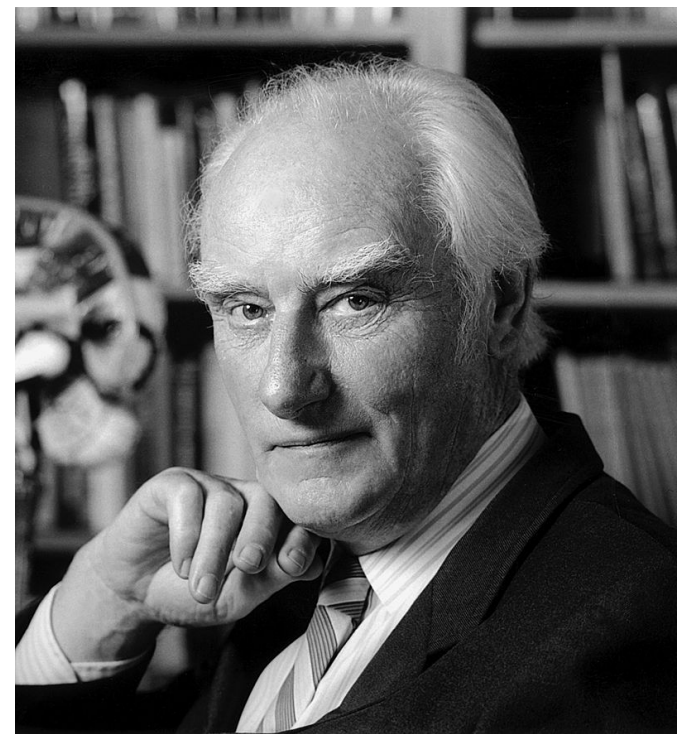
6 апреля 1928 (91 год)

Уилкинс Морис



15 декабря 1916 —
5 октября 2004

Фрэнсис Крик



8 июня 1916 —
28 июля 2004

- Молекула нуклеиновой кислоты имеет форму нити, представляющей собой цепь нуклеотидов (рис. 3.13). Каждый нуклеотид состоит из трех частей: азотистого основания, углеводного компонента и фосфорной кислоты. Отдельные нуклеотиды в нуклеиновых кислотах соединены друг с другом через фосфорную кислоту прочной химической связью. Углеводный компонент в ДНК представлен сахаром - дезоксирибозой.
- Сахарный и фосфорный компоненты у всех нуклеотидов одинаковы, что же касается оснований, то существует четыре типа оснований: *аденин, цитозин, гуанин и тимин.* Для простоты их часто обозначают буквами А, Ц, Г и Т. Молекула ДНК образована двумя нитями, каждая из которых имеет такое строение. Нити соединяются между собой слабыми водородными связями через основания.
- Пары оснований подходят друг к другу, как ключ к замку. При этом аденин всегда стоит в паре с тимином, а гуанин с цитозином (А-Т, Г-Ц, см. рис. 3.14). *Благодаря такому комплементарному строению, двойная нить способна точно воспроизводить себя, образуя идентичные двойные нити.*



Рис. 3.13
Строение цепи нуклеидов ДНК



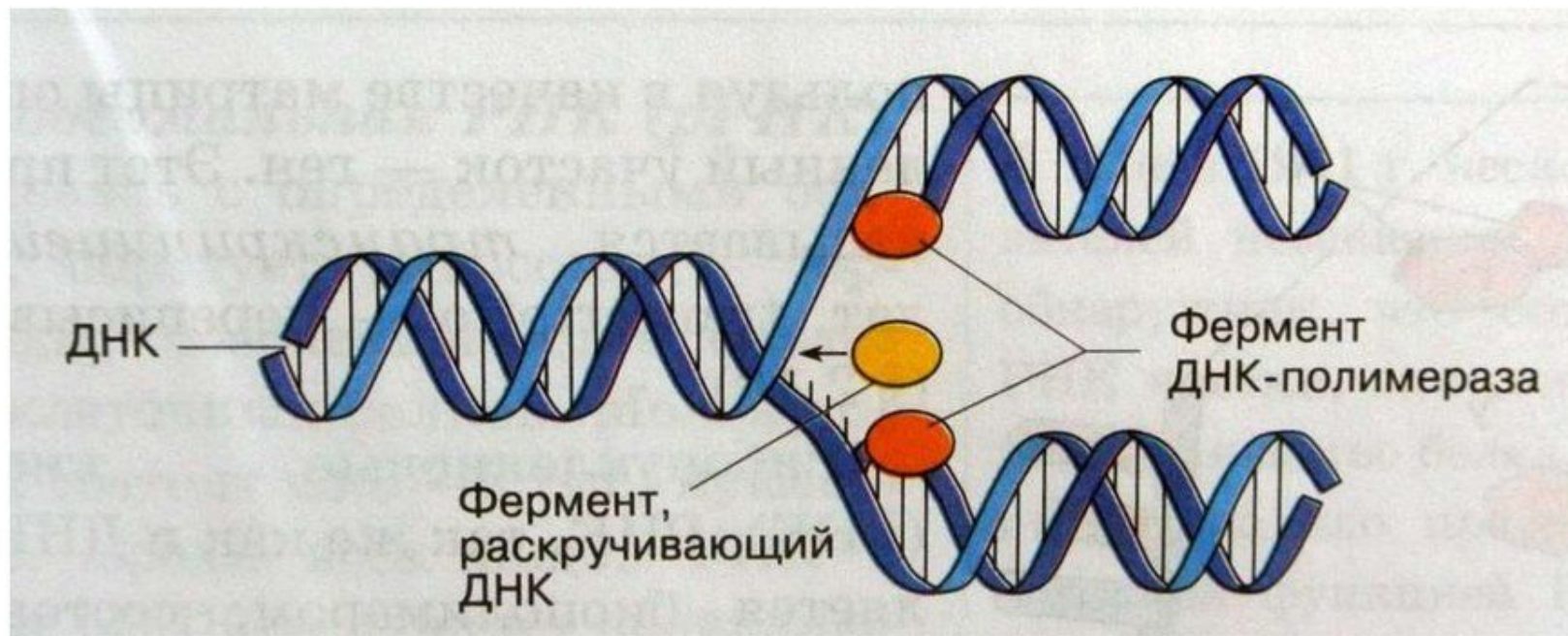
Рис. 3.14
Комплементарное строение ДНК



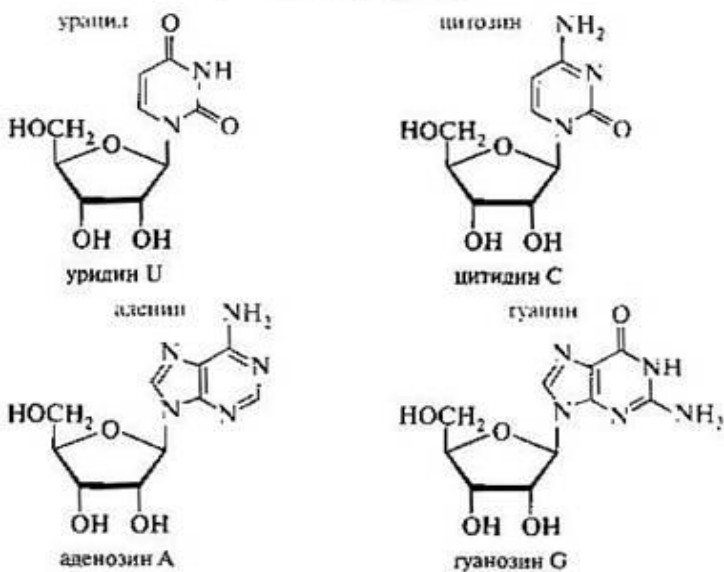
Рис. 3.16
Репликация ДНК по модели Уотсона-Крика

Репликация ДНК

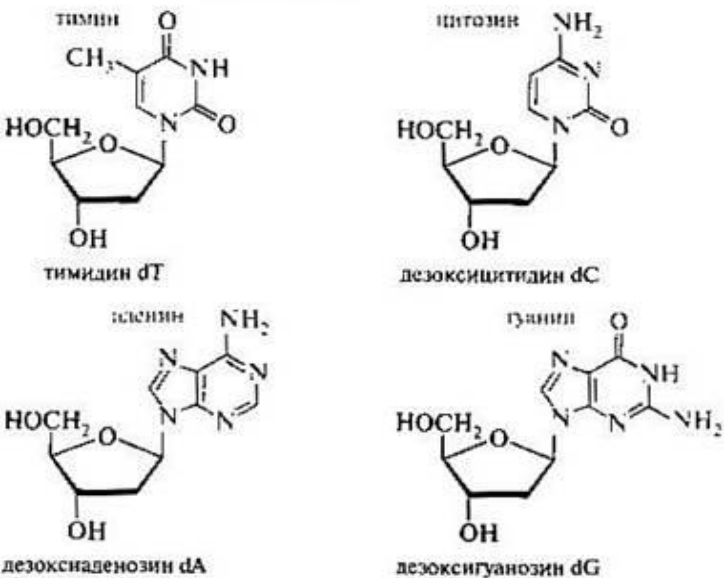
- 1. Специальный фермент (**хеликаза**) раскручивает двойную спираль молекулы ДНК и «разрезает» водородные связи между азотистыми основаниями,
- 2. в результате чего получаются 2 полинуклеотидные цепочки.
- 3. По принципу комплиментарности к каждой из этих цепочек ферментом **полимеразой** достраиваются недостающие нуклеотиды до тех пор, пока не
- 4. образуются две молекулы ДНК. При этом каждая молекула ДНК состоит из одной новой цепочки и одной старой.



Рибонуклеозиды



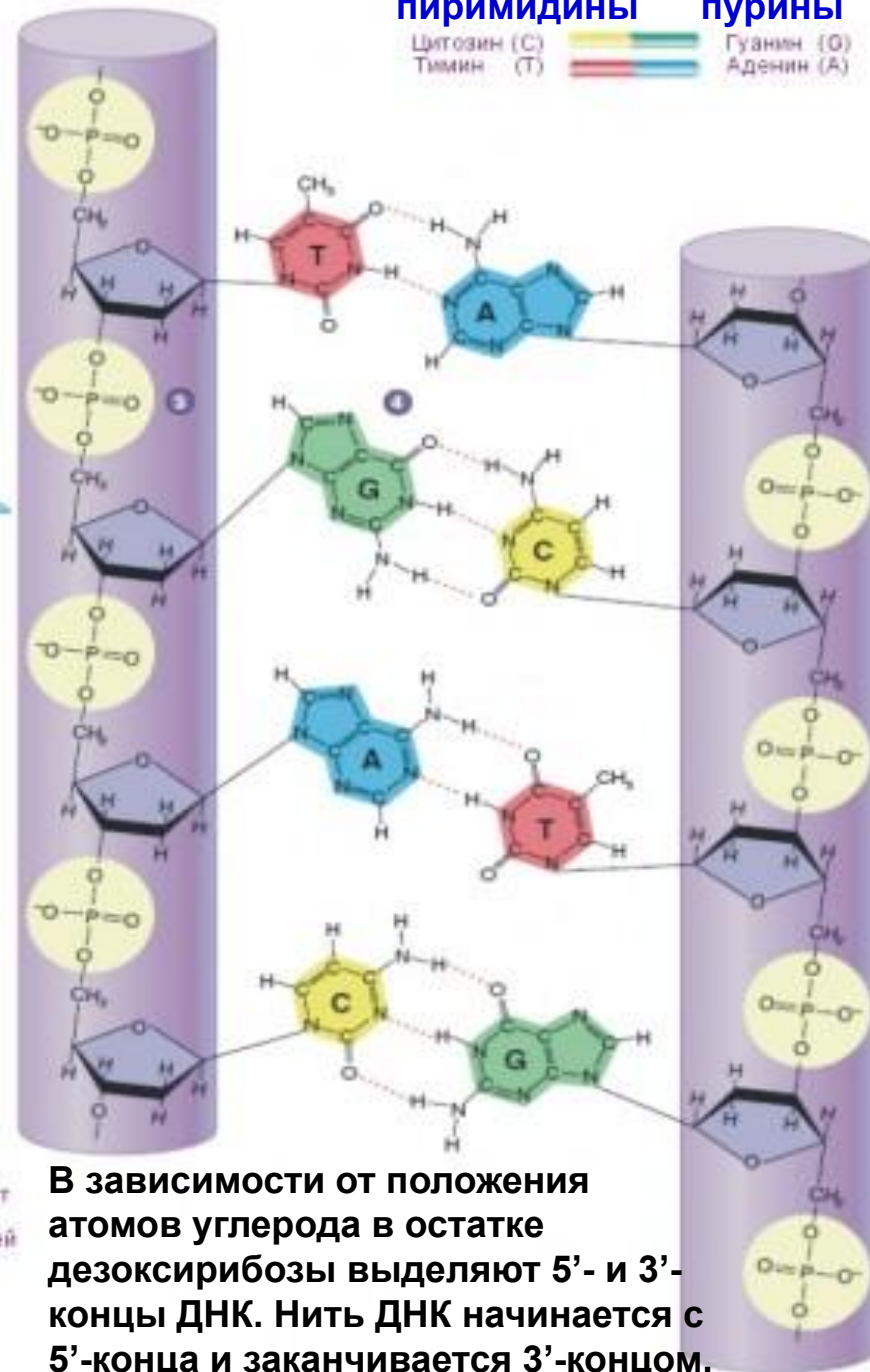
Дезоксирибонуклеозиды



1. Молекула ДНК (DNA) состоит из нуклеотидов, соединенных последовательно в две цепи. Каждая из этих цепей имеет форму спирали. Спирали антипараллельны, то есть направлены в противоположные стороны (красные стрелки).
2. Цепи выпрямлены и увеличены.
3. Между молекулами дезоксирибозы каждой цепи расположены фосфатные группы. Они взаимодействуют с молекулами дезоксирибозы посредством ковалентных связей.
4. Перпендикулярно длинным осям сахарофосфатных остовов каждой спирали расположены основания, пурины и пиримидины. Это цитозин (C), и гуанин (G), тимин (T) и аденин (A). Пурины одной спирали взаимодействуют с пиримидинами противоположной спирали посредством водородных связей (красные точки). Таким образом по последовательности нуклеотидов цепи комплементарны друг другу.

пиримидины пурины

Цитозин (C) Гуанин (G)
Тимин (T) Аденин (A)

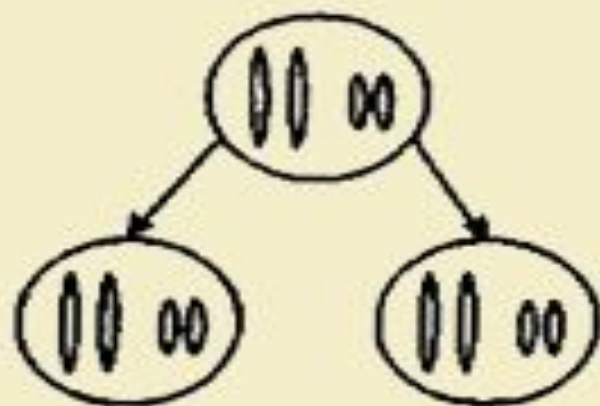


В зависимости от положения атомов углерода в остатке дезоксирибозы выделяют 5'- и 3'-концы ДНК. Нить ДНК начинается с 5'-конца и заканчивается 3'-концом.

Два типа клеточного деления

- **В 1879 г.** были описаны процессы, происходящие в ядре при образовании двух идентичных клеток. Подобные деления клеток происходят во время процессов роста и регенерации тканей.
- **В 1887 г.** было высказано предположение, что в процессе образования гамет осуществляется другой тип клеточного деления.
- **Деление первого типа, характерное для процессов размножения соматических клеток, т.е. клеток тела, было названо МИТОЗОМ, а деление второго типа, приводящее к образованию половых клеток (гамет), получило название мейоза.**
- Процессы, происходящие в клетках во время митоза и мейоза, во многом похожи, но результаты получаются совершенно различными.

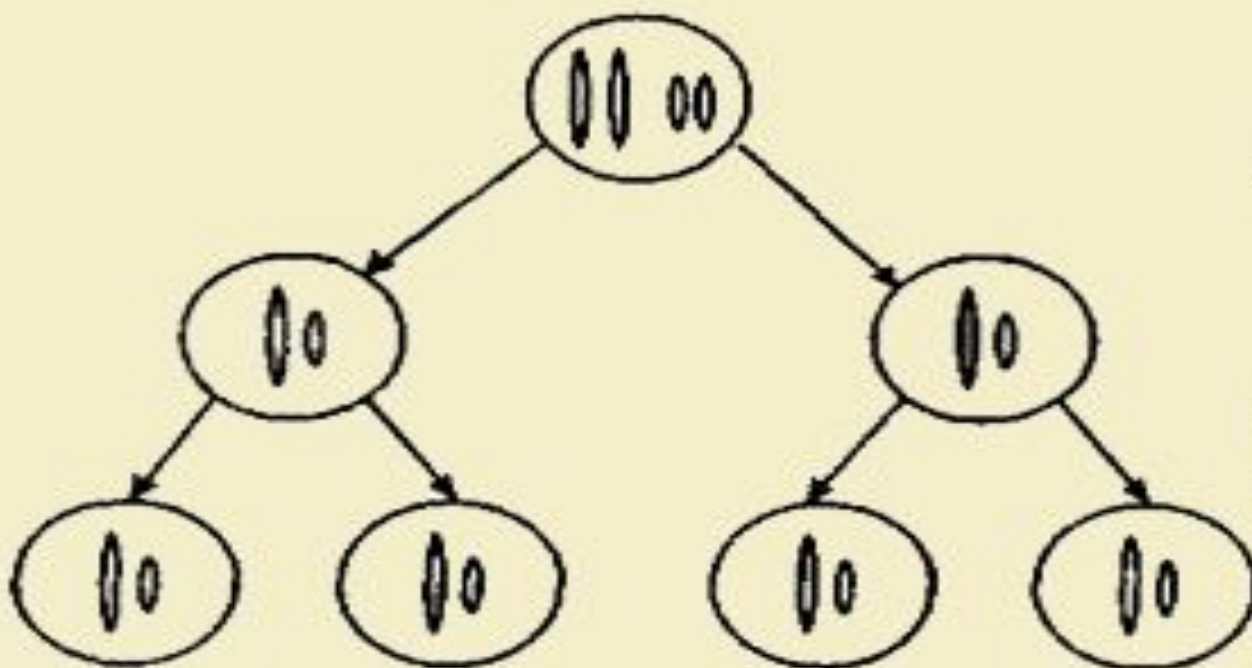
- **Митоз** - это такое деление клеточного ядра, при котором образуются два дочерних ядра с наборами хромосом, идентичными наборам родительской клетки.
- Вместе с делением ядра происходит и деление цитоплазмы на две равные части, и восстановление клеточной мембраны. Митотическое деление приводит к увеличению числа клеток, обеспечивая процессы роста, регенерации и замещения клеток у всех высших животных и растений.
- **Мейоз** - это процесс деления клеточного ядра с образованием четырех дочерних ядер, каждое из которых содержит вдвое меньше хромосом, чем исходное ядро, поэтому его еще называют **редукционным** (от лат. *reductio* - уменьшение).
- При мейозе в родительской клетке сначала происходит однократное удвоение хромосом (как в митозе), но вслед за этим следуют два цикла ядерных (и клеточных) делений - **первое деление мейоза и второе деление мейоза**. Таким образом, **при мейозе ядро делится дважды, а хромосомы удваиваются только один раз**. В результате образуются четыре клетки, в которых число хромосом в два раза меньше, чем в родительской. Мейоз обеспечивает сохранение в ряду поколений постоянного числа хромосом у видов с половым размножением. В связи с тем, что при оплодотворении происходит слияние материнского и отцовского ядер, их хромосомы объединяются.



а. Митоз

Родительская клетка с двумя парами хромосом

Дочерние клетки



б. Мейоз

I деление мейоза (редукционное)

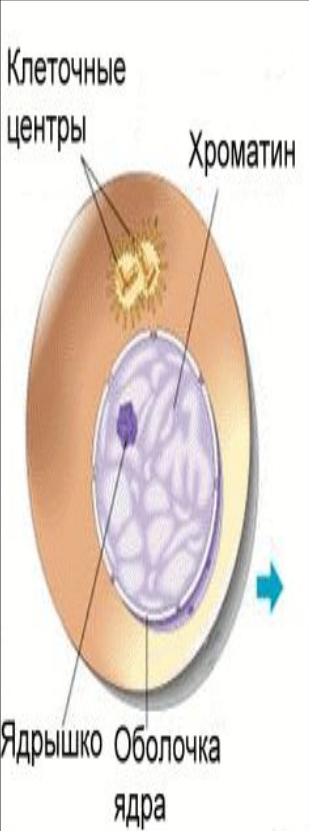
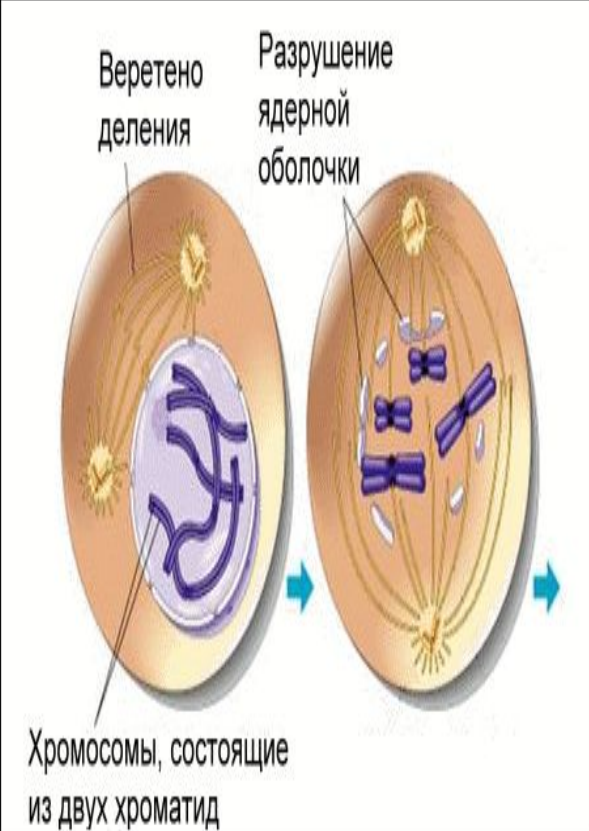
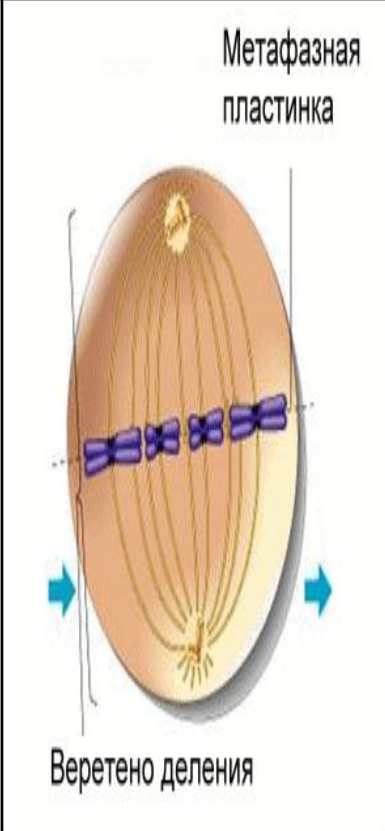
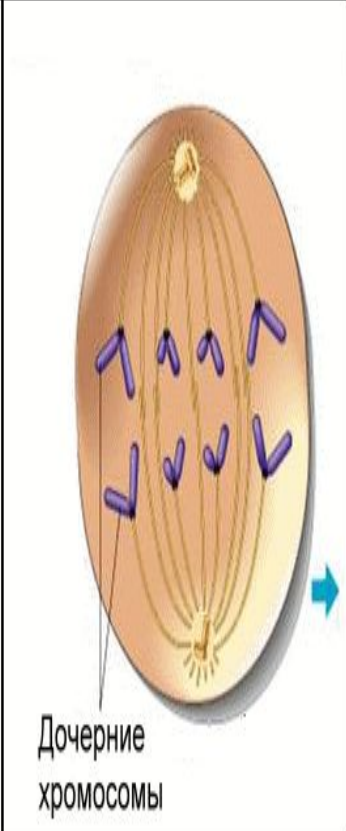
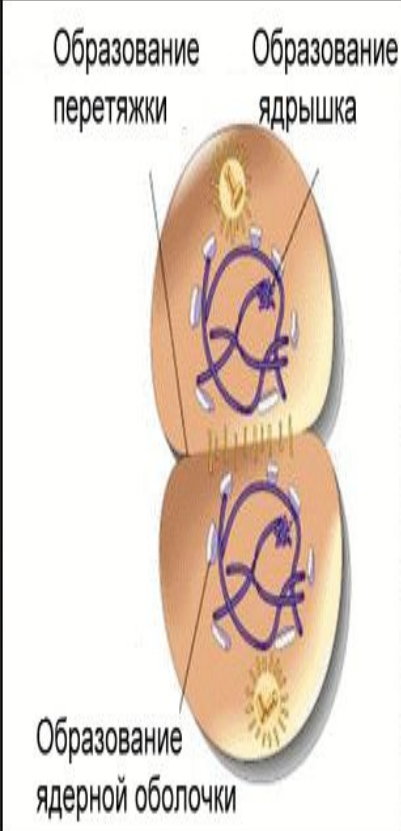
II деление мейоза (идет по типу митоза без редукции числа хромосом)

Дочерние клетки (гаметы), в которых в два раза меньше хромосом; в гаметах хромосомы непарны

Рис. 3.3

Схема митоза и мейоза

Фазы митоза

Клетка между делениями	Первая стадия деления		Вторая стадия деления	Третья стадия деления	Четвертая стадия деления
<p>Клеточные центры</p> <p>Хроматин</p>  <p>Ядрышко</p> <p>Оболочка ядра</p>	<p>Веретено деления</p> <p>Разрушение ядерной оболочки</p>  <p>Хромосомы, состоящие из двух хроматид</p>		<p>Метафазная пластинка</p>  <p>Веретено деления</p>	 <p>Дочерние хромосомы</p>	<p>Образование перетяжки</p> <p>Образование ядрышка</p>  <p>Образование ядерной оболочки</p>

Интерфаза

Профаза

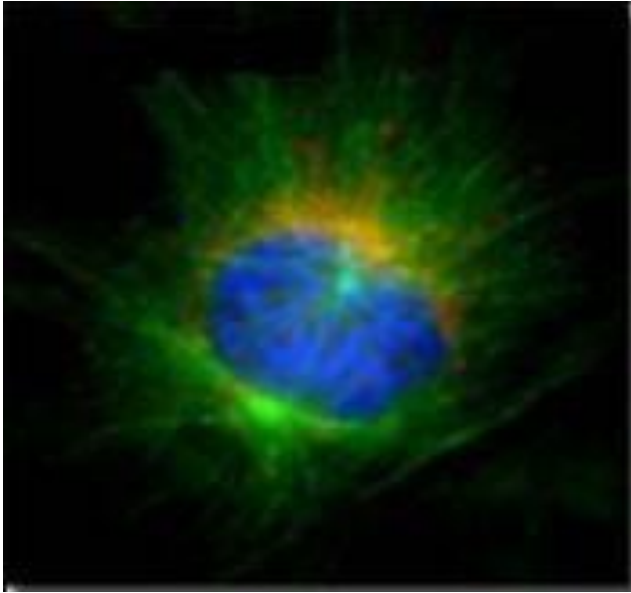
Метафаза

Анафаза

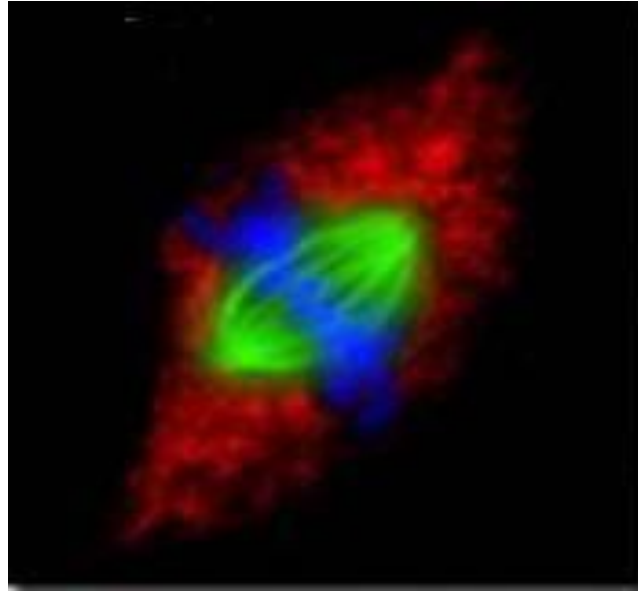
**Телофаза
и**

ЦИТОКИНЕЗ

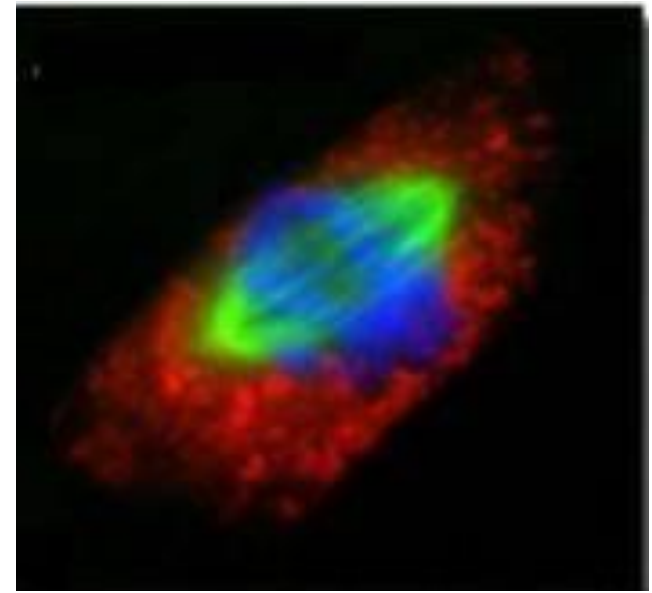
Фазы митоза



Профаза

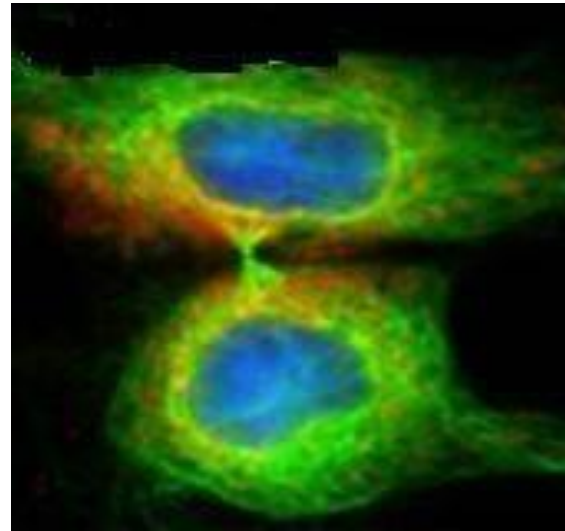
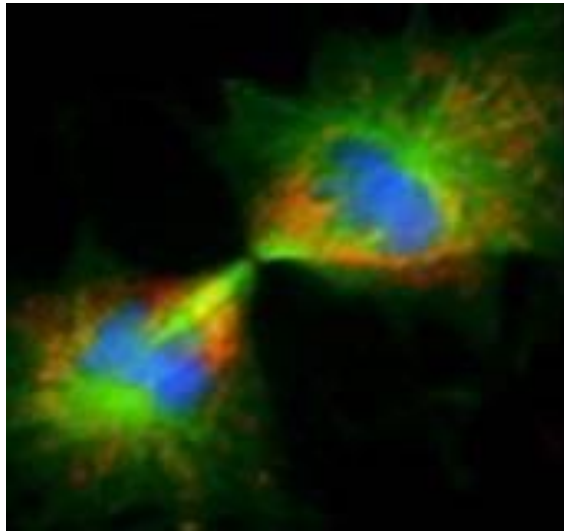


Метафаза



Анафаза

Телофаза
1



Телофаза 2
ЦИТОКИНЕЗ

Первое деление мейоза (редукционное)



- Поздняя
профаза I

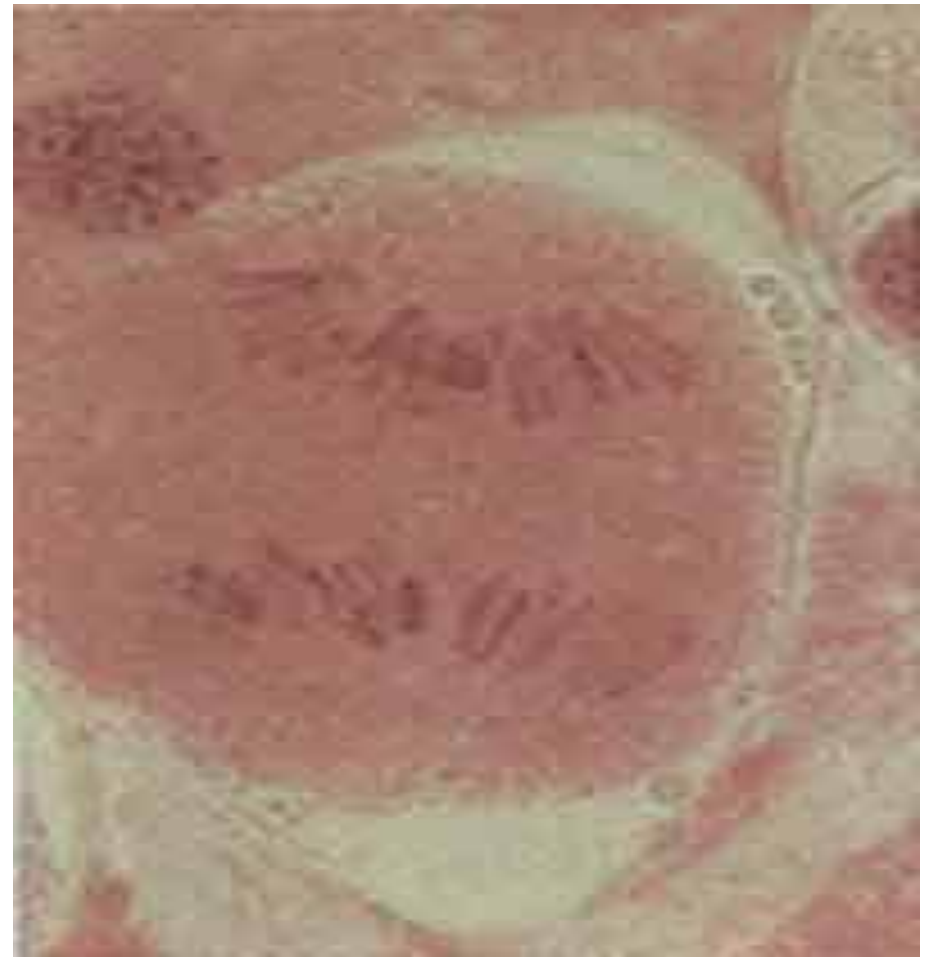


Метафаза I

Первое деление мейоза (редукционное)



Анафаза I

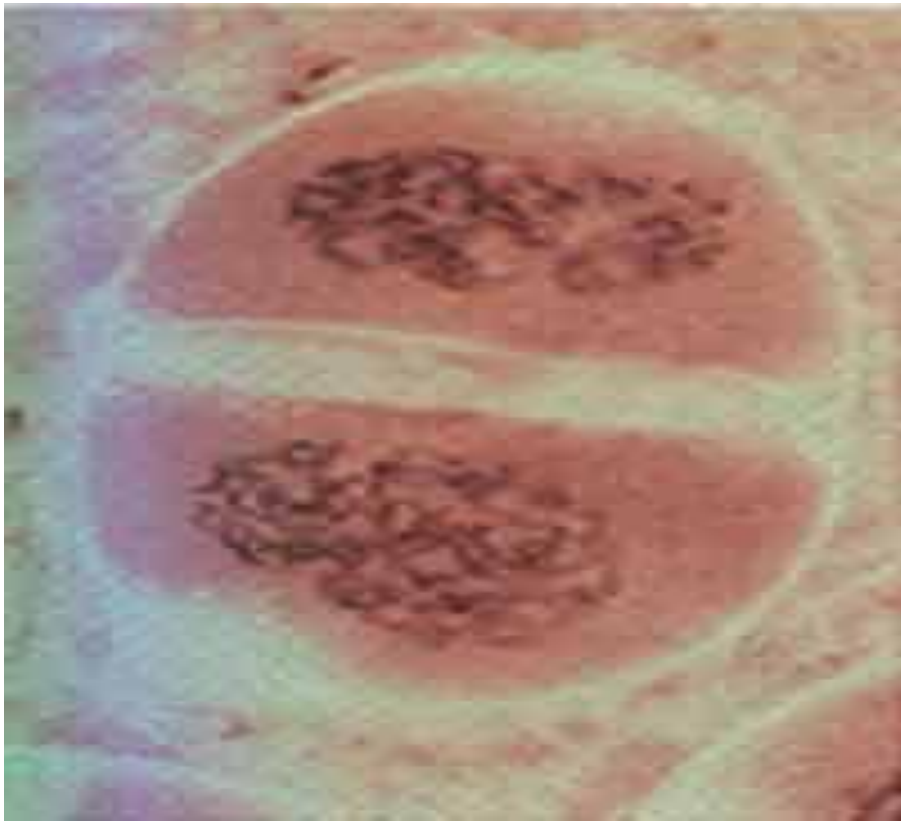


Телофаза I

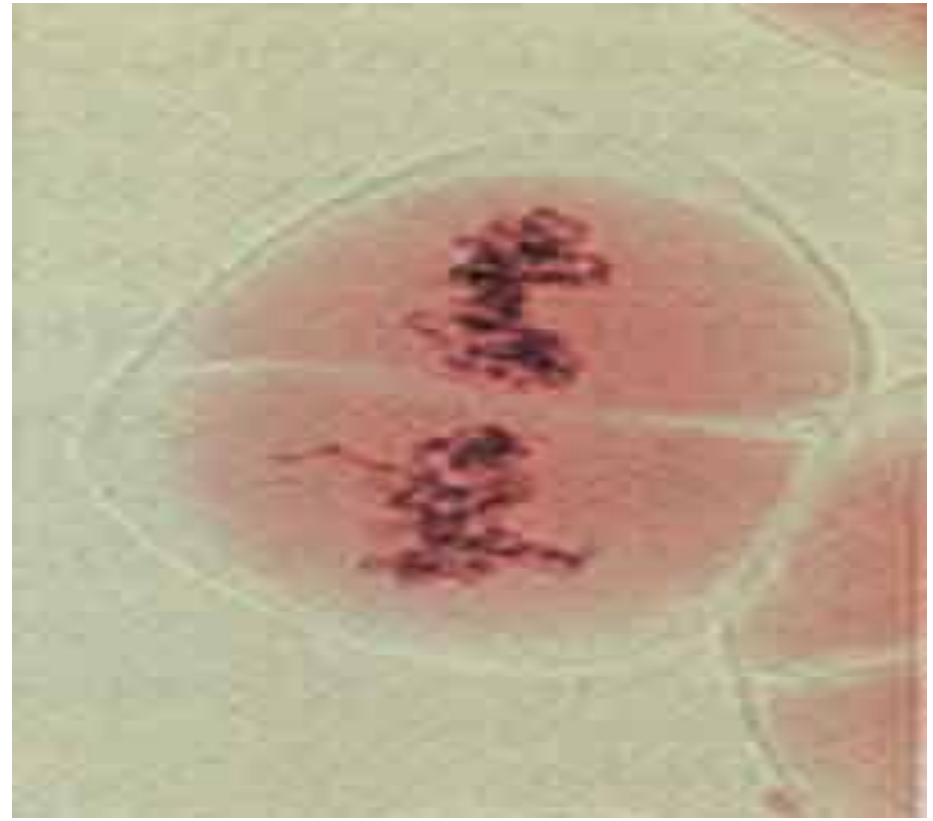
Интеркинез (интерфаза) между I и II делениями мейоза



Второе деление мейоза (эквационное)

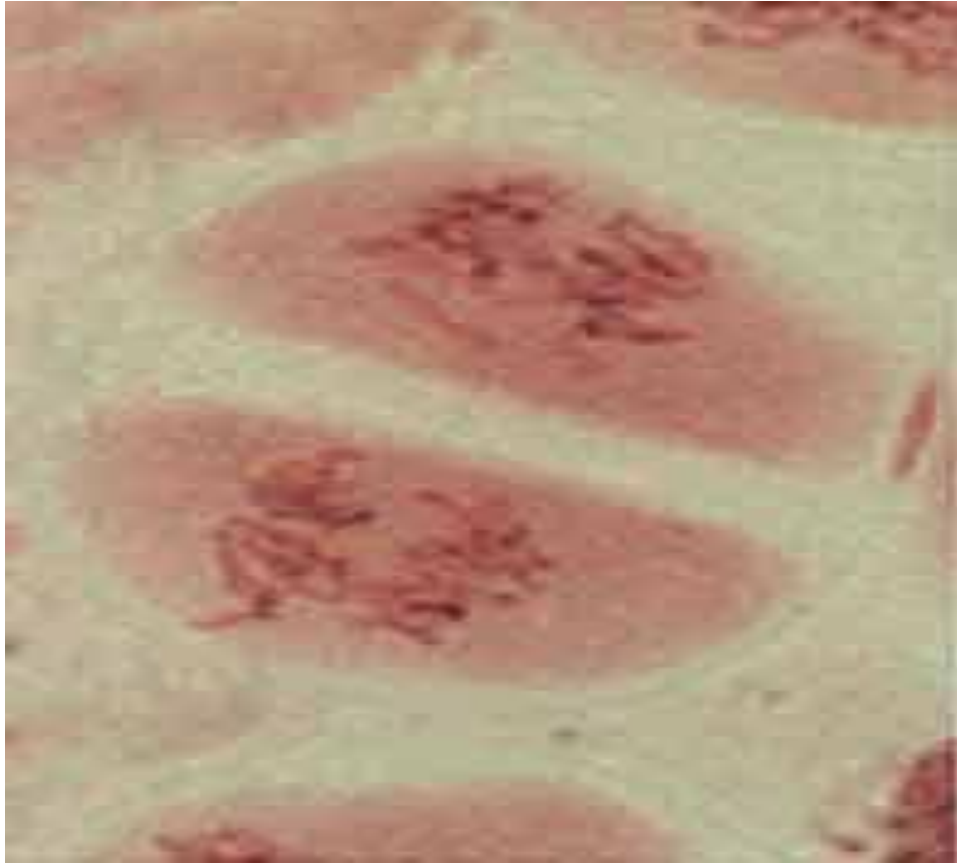


• Профаза II

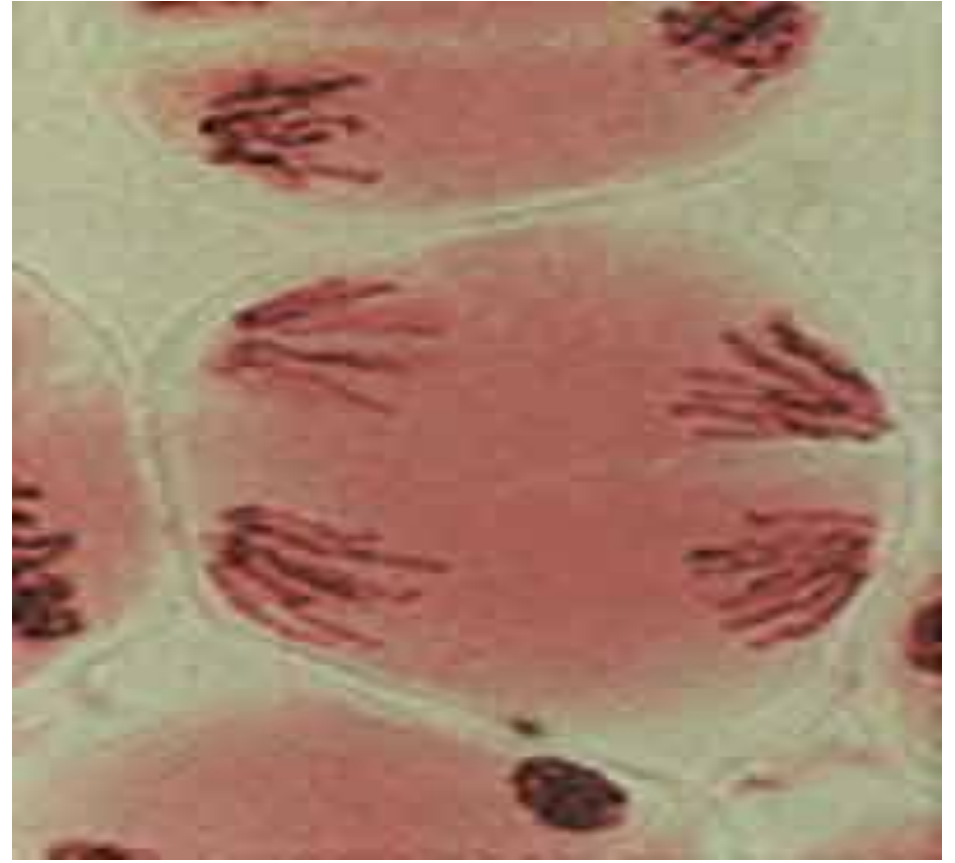


Метафаза II

Второе деление мейоза (эквационное)

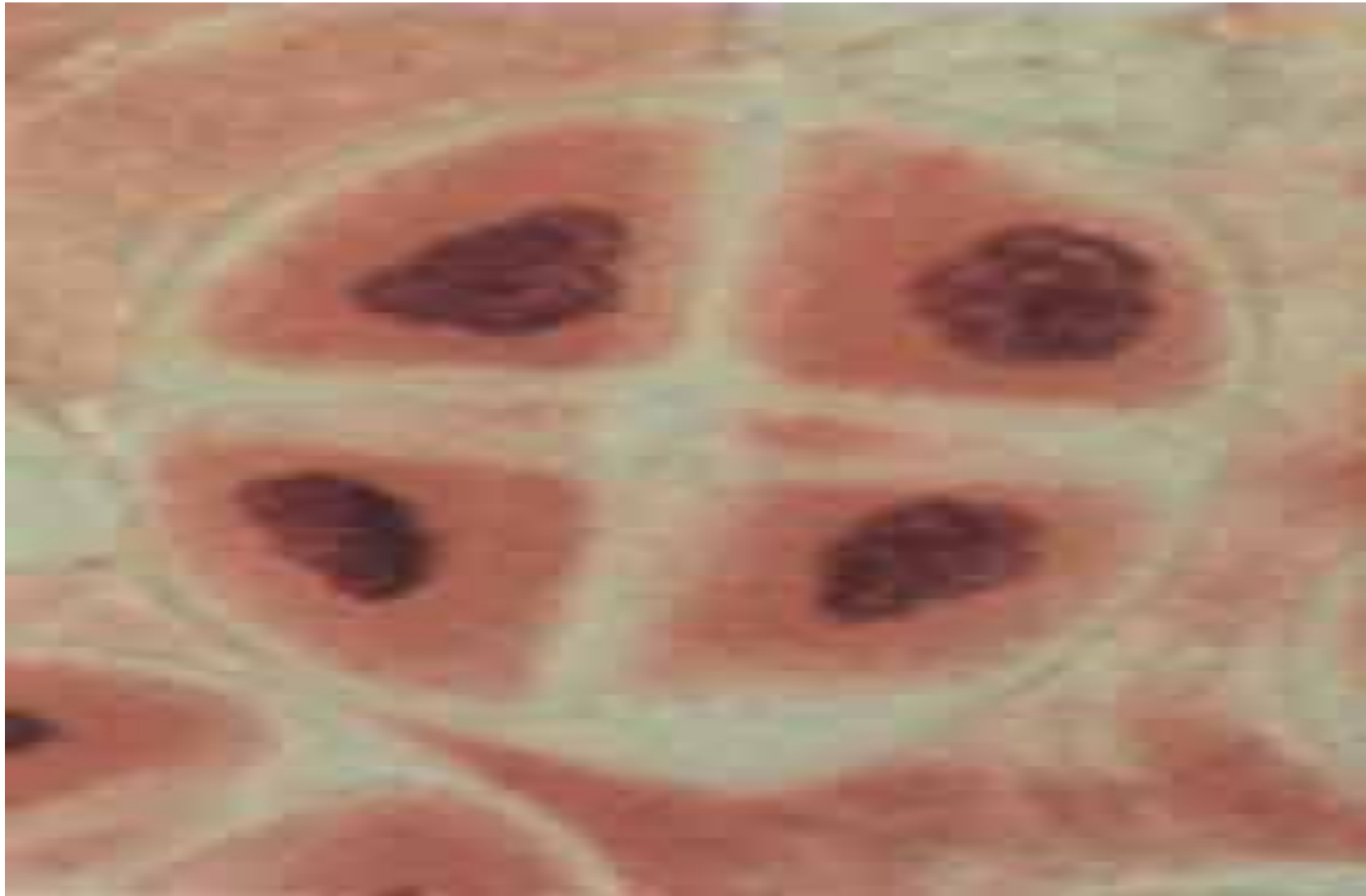


• Анафаза II



Телофаза II

Цитокинез II-го деления мейоза



II деление мейоза – эквационное

Второе деление мейоза начинается сразу после первого и сходно с митозом, однако вступающие в него клетки несут $1n$ набор хромосом



Таким образом, в результате мейоза из одной диплоидной клетки образуются четыре клетки с гаплоидным набором хромосом.

Хромосомная теория наследственности

Основные положения хромосомной теории наследственности

- Хромосомная теория наследственности - это учение о локализации наследственных факторов в хромосомах клеток.
- *Она утверждает, что преемственность в ряду поколений определяется преемственностью хромосом.*
- Первые положения хромосомной теории наследственности были сформулированы Т. Бовери (1902-1907) и У. Сеттоном (1902-1903), а затем детально разработаны в начале XX века школой Т.Г. Моргана.
- Впоследствии эти положения получили подтверждение при изучении генетического механизма определения пола у животных, в основе которого лежит распределение половых хромосом среди потомков.

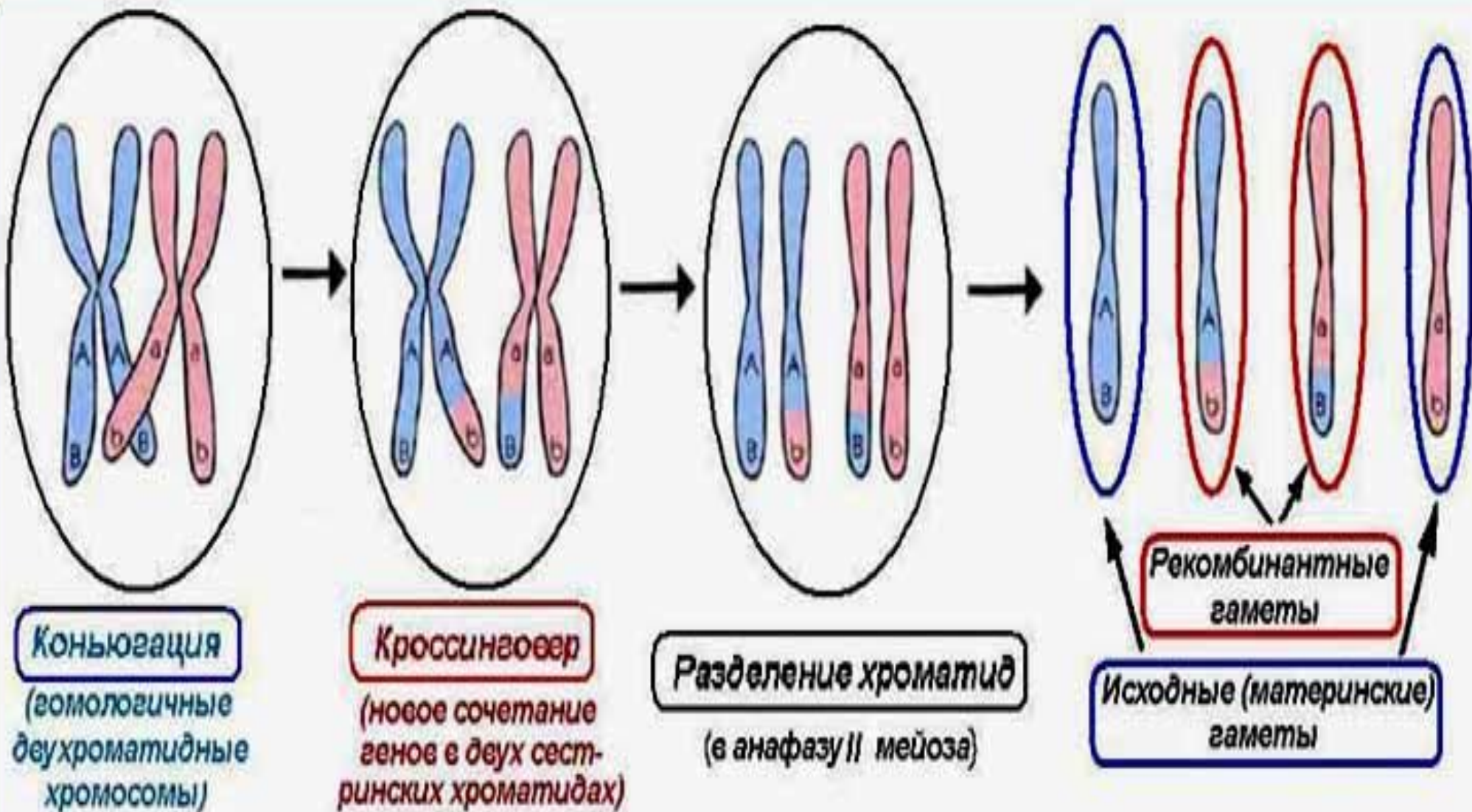
Основные положения хромосомной теории наследственности:

1. Гены располагаются в хромосомах; различные хромосомы содержат неодинаковое число генов, причем набор генов каждой из негомологичных хромосом уникален.
2. Каждый ген имеет определенное место (локус) в хромосоме; в идентичных локусах гомологичных хромосом находятся аллельные гены.
3. Гены расположены в хромосомах в определенной линейной последовательности.
4. Гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя группу сцепления; число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида организмов.
5. Сцепление генов может нарушаться в процессе кроссинговера; это приводит к образованию рекомбинантных хромосом; частота кроссинговера:
6. является функцией расстояния между генами: чем больше расстояние, тем больше величина кроссинговера (прямая зависимость);
7. зависит от силы сцепления между генами: чем сильнее сцеплены гены, тем меньше величина кроссинговера (обратная зависимость);
6. Каждый вид имеет характерный только для него набор хромосом — кариотип.
1. Т. Морган и его коллеги ошибочно считали, что ген является единицей мутации, рекомбинации и функции, т.е. гены мутируют и рекомбинируют как единое целое. В 20-30-х гг. XX века А.С. Серебровским и Н.П. Дубининым на примере генов дрозофилы было показано, что гены имеют сложную природу. Это открытие подтвердилось последующими работами зарубежных учёных.

Сцепление и кроссинговер

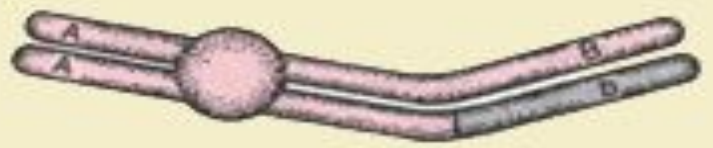
- В том случае, когда гены разных признаков располагаются в одной хромосоме, их называют ***сцепленными***.
- Однако не следует думать, что сцепленные гены навеки связаны друг с другом.
- На самом деле природа предусмотрела механизм, позволяющий этим генам иногда рекомбинировать, правда, если они не слишком близко расположены в хромосоме.
- В процессе мейоза при конъюгации (сближении) гомологичных хромосом создаются условия для возникновения процесса, который носит название ***кроссинговер*** или ***перекрест***.

Образование рекомбинантных гамет в результате кроссинговера в профазу I мейоза



- **Этот механизм позволяет гомологичным хромосомам обмениваться участками.**
- **Пары генов, далеко расположенные друг от друга, должны рекомбинировать с большей вероятностью, чем близко расположенные гены.**

Центромера



А

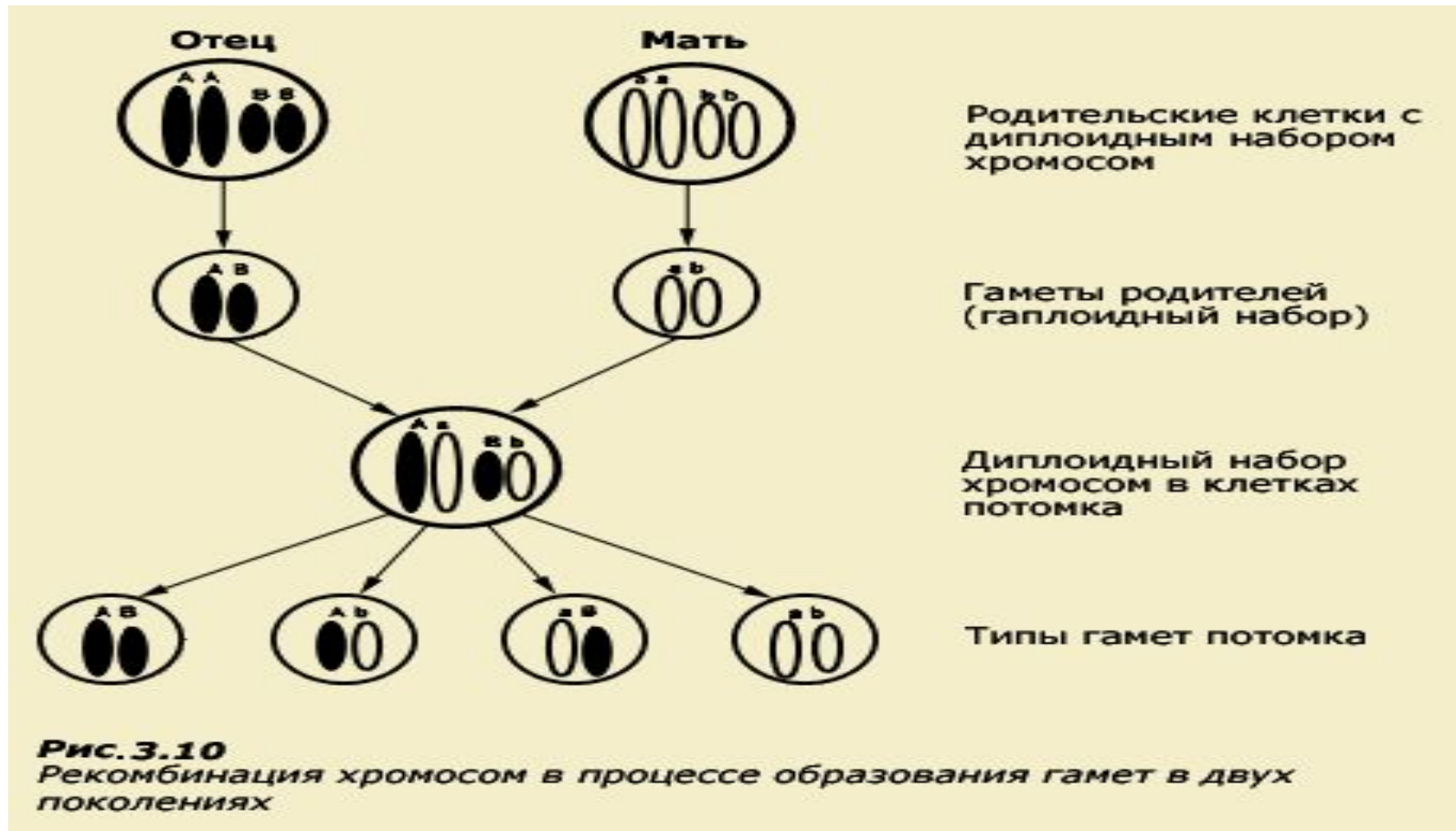
Рис. 3.12

Кроссинговер хромосом, происходящий при мейозе. **А.** Схематическое представление процесса. А и а, В и b пары аллелей. **Б.** Фотография хромосом кобылки (*Chorthippus parallelus*) в диплотенной стадии мейоза (профаза I). Видны гомологичные пары уже дуплицированных хромосом (см. схему). На некоторых парах видно несколько точек перекреста (хиазмы). Отдельные пары уже уплотнились в преддверии метафазы I. (С любезного разрешения В. John.)



Б

Процесс образования гамет в двух поколениях (родители и потомок)



Одна родительская пара имеет потенциальную
возможность произвести
на свет 2^{46} генетически различающихся между собой
детей (генотипов)

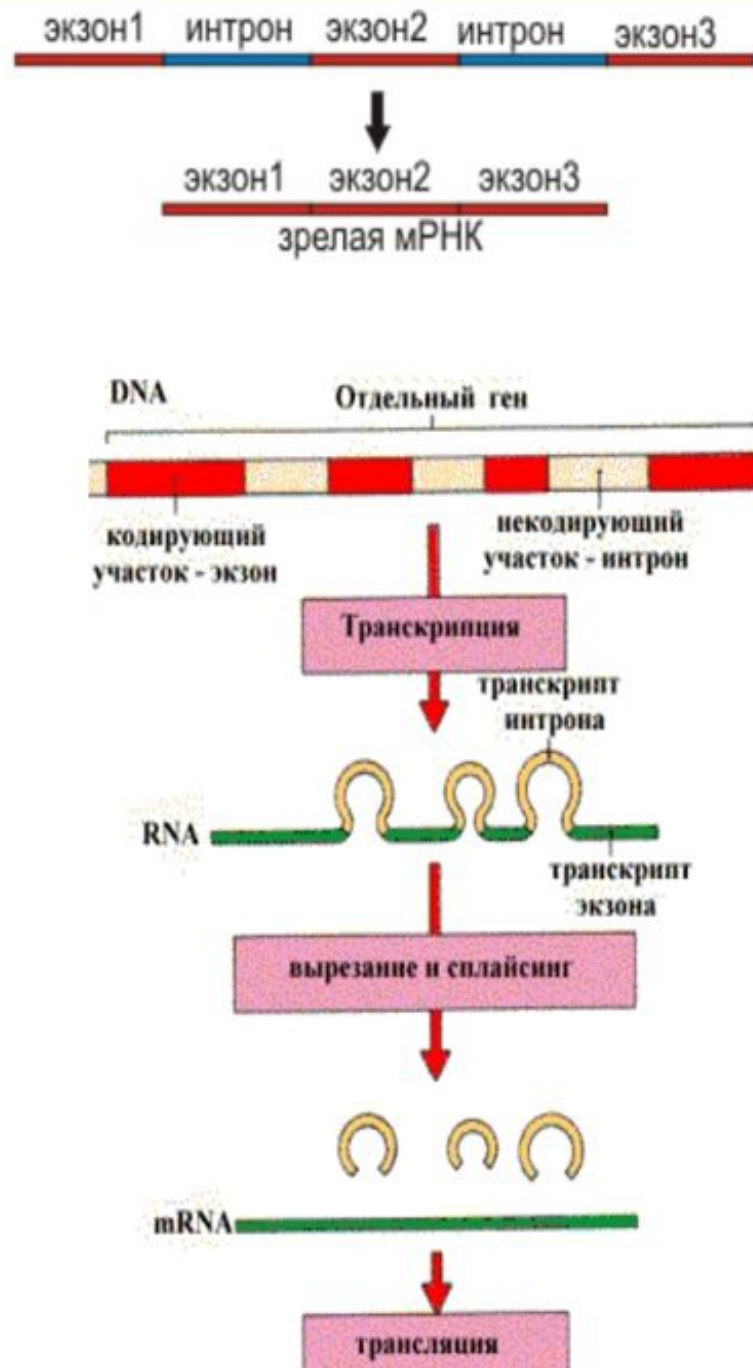
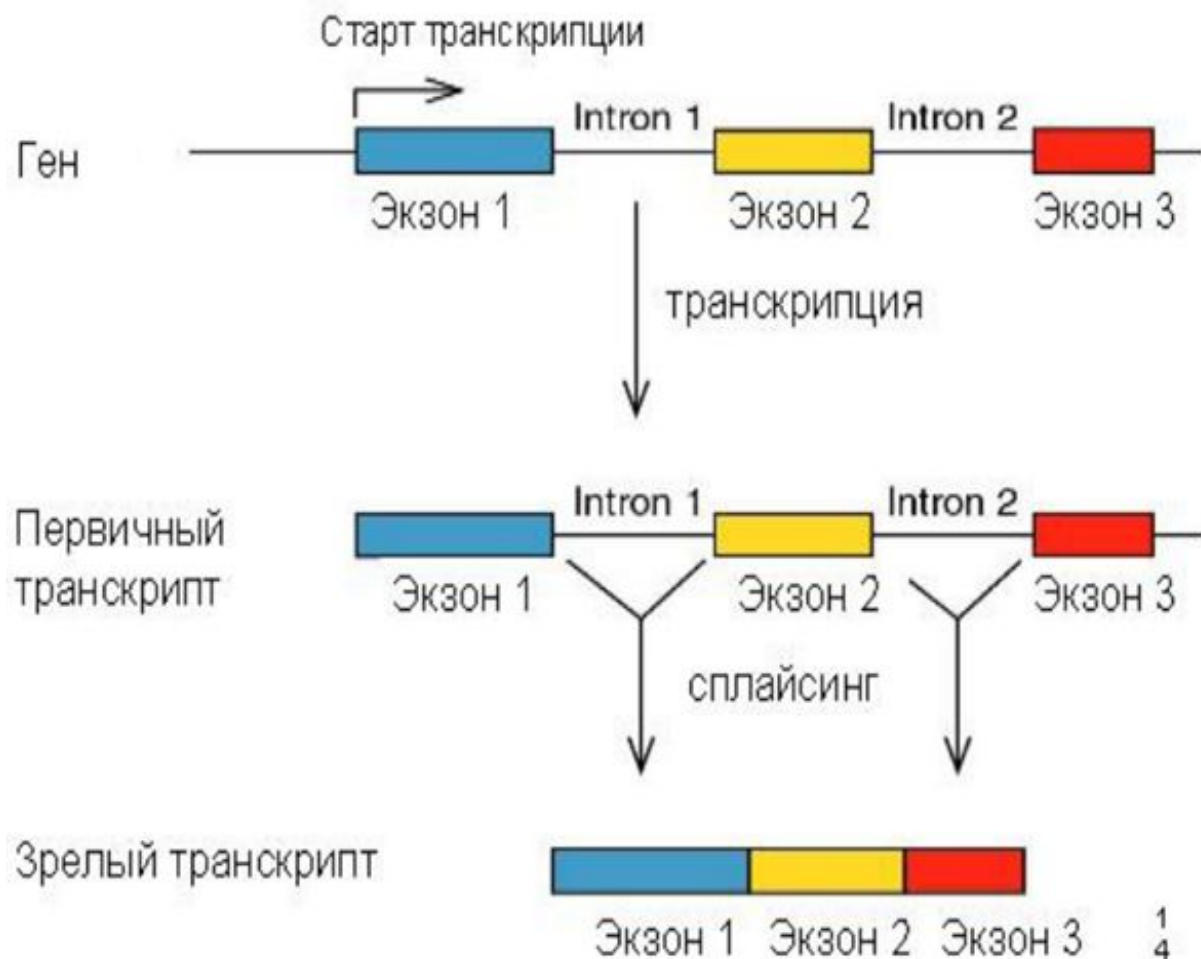
Вероятность идентичности по различным биохимическим признакам двух случайно выбранных европейцев

Признак	Вероятность идентичности
Группы крови	0.00029
Антигены HLA	0,000049
Ферменты	0,000037
Гаптоглобины	0,39
γ-глобулиновая легкая цепь	0,85
β-липопротеины	0,48
Общая вероятность	0,0000000000000008

Гены

- **Ген** — это небольшой участок хромосомы (участок молекулы ДНК), обладающий определенной биохимической функцией и оказывающий специфическое влияние на свойства особи.
- Гены собираются в блоки, а последние — в ДНК-нить (хромонему). ДНК-нить соединяется в хроматиды. Две хроматиды образуют хромосому.
- Гены подразделяются по виду их функции и по активности.
- По виду их функции гены делятся на структурные, операторы и регуляторы.
- **Структурный ген (цистрон)** — это ген, хранящий информацию о структуре белковой молекулы.
- **Ген-оператор** управляет активностью нескольких генов-цистронов и располагается непосредственно возле них. **Комплекс из гена-оператора и группы структурных генов, им управляемых, образует оперон.**
- **Ген-регулятор** регулирует активность оперона с помощью специального вещества, им продуцируемого **репрессора**. Репрессор, воздействуя на ген-оператор, ингибирует его и благодаря этому снижает активность связанных с ним цистронов.

Схема сплайсинга



Генетический код

- Каким же образом информация о последовательности оснований ДНК преобразуется в последовательность аминокислот в белках?
- Есть всего четыре различных основания - **А,Т,Г,Ц**, а в состав белков входят **20 различных аминокислот**.
- Только код, состоящий из трех оснований, мог бы обеспечить включение всех 20 аминокислот в состав белка, поскольку число возможных триплетов здесь $4^3 = 64$. Таким образом, каждой аминокислоте должно соответствовать три последовательных основания ДНК.
- **Эта зависимость между основаниями и аминокислотами известна под названием генетического кода.**
- В 1968 году Ниренберг, Корана и Холли были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Основные особенности генетического кода могут быть сформулированы следующим образом:

1. Аминокислота кодируется **триплетом** оснований в полинуклеотидной цепи ДНК.
2. Код является универсальным. У всех живых организмов одни и те же триплеты кодируют одни и те же **аминокислоты**.
3. Аминокислота может кодироваться более чем одним триплетом (напомним, что число возможных триплетов 64, а число аминокислот 20).
4. Триплеты **УАА, УАГ и УГА** не кодируют аминокислот, а являются стоп-сигналами при считывании (РНК), ДНК: **АТТ, АТЦ, АЦТ**.

Код неперекрывающийся, то есть каждое основание может принадлежать только одному триплету

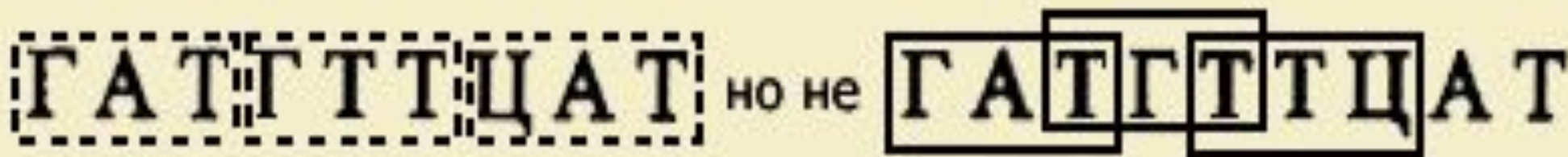


Рис. 3.18

Триплетный неперекрывающийся генетический код

Биосинтез белка



Трансляция – это перевод последовательности нуклеотидов молекулы и-РНК (матричной) в последовательность аминокислот молекулы белка.

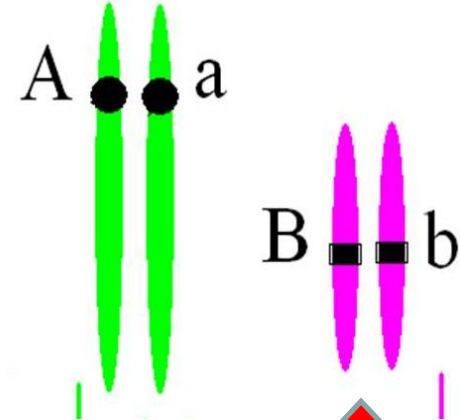
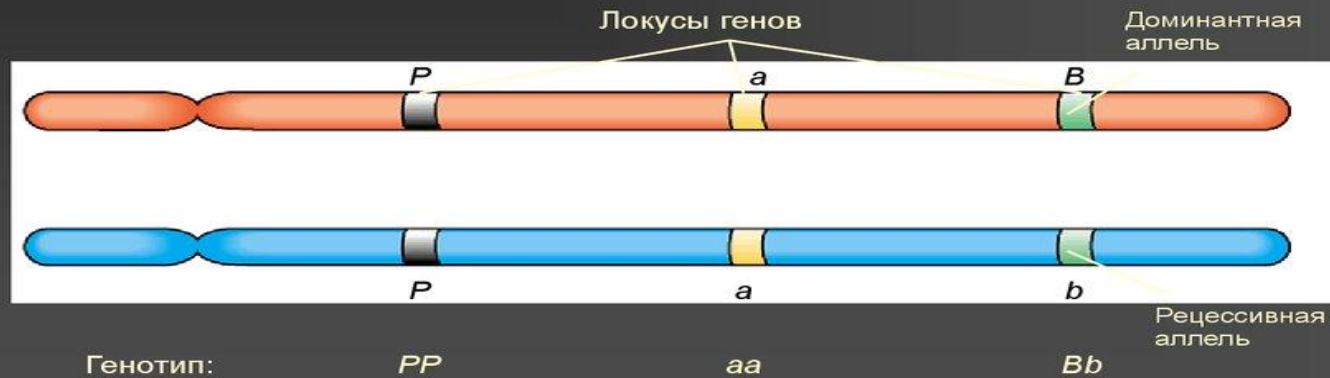
и-РНК взаимодействует с рибосомой, которая начинает двигаться по и-РНК, задерживаясь на каждом ее участке, который включает в себя два кодона (т.е. 6 нуклеотидов). Время задержки составляет всего 0,2 с. За это время молекула т-РНК, антикодон которой комплементарен кодону, находящемуся в рибосоме, успевает распознать его. Та аминокислота, которая была связана с этой т-РНК, отделяется от нее и присоединяется к растущей цепочке белка.

Взаимодействие аллельных генов

- **Аллели** (греч. *allogen* — различные формы) — это альтернативные формы гена, определяющие альтернативные формы одного и того же признака.
- **Гены, которые занимают идентичные (гомологические) локусы в гомологичных хромосомах, называются аллельными. У каждого организма есть по два аллельных гена.**

Аллельные и неаллельные гены

- PP , aa , Vb – аллельные гены
- Pa , PB , Pb – неаллельные гены



Расположение аллельных и неаллельных генов

- 1 – аллельные гены B и b , a и a , P и P расположены в одинаковых участках гомологичных хромосом;
- 2 – неаллельные гены Pa , PB , Pb расположены в разных участках гомологичных хромосом;
- 3 – неаллельные гены A и B , a и b расположены в негомологичных (разных парах) хромосомах.

Формы взаимодействия между аллельными генами: полное доминирование, неполное доминирование, кодоминированием и сверхдоминирование.

- **Основная форма взаимодействия - полное доминирование**, которое впервые описано Г. Менделем. Суть его заключается в том, что в гетерозиготном организме проявление одной из аллелей доминирует над проявлением другой.
- **Неполное доминирование** - форма взаимодействия, при которой у гетерозиготного организма (Aa) доминантный ген (A) не полностью подавляет рецессивный ген (a), вследствие чего проявляется промежуточный между родительскими признак.

- **При кодоминировании** в гетерозиготных организмах каждый из аллельных генов вызывает формирование зависимо от него продукта, то есть оказываются продукты обеих аллелей. Классическим примером такого проявления является система групп крови, в частности система АВО, когда эритроциты человека несут на поверхности антигены, контролируемые обеими аллелями (**IV группа**).
- **Сверхдоминирование** - когда доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляется сильнее, чем в гомозиготном. Так, у дрозофилы при генотипе **AA**-нормальная продолжительность жизни; **Aa** - удлиненная жизнь; **aa** - летальный исход.

Взаимодействие аллельных генов

- Своеобразные внутриаллельные взаимодействия наблюдаются в случаях **множественных аллелей**. Множественными называются аллели, которые представлены в популяции более чем двумя аллельными состояниями. Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса хромосомы. В этих случаях помимо доминантного и рецессивного генов появляются еще и промежуточные аллели, которые по отношению к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному, как доминантные. Например, три гена I^0 , I^A и I^B детерминируют наследование четырех групп крови человека по АВО системе антигенов.

Взаимодействие неаллельных генов

- Известно много случаев, когда признак или свойства детерминируются двумя или более неаллельными генами, которые взаимодействуют между собой. Хотя взаимодействие условно, потому что взаимодействуют не гены, а контролируемые ими продукты.
- Различают четыре основных типа взаимодействия генов: комплементарность, эпистаз, полимерию и модифицирующее действие (плейотропия).
- **Комплементарность** это такой тип взаимодействия неаллельных генов, когда один ген дополняет действие другого неаллельного гена, и они вместе определяют новое проявление признака. Причем соответственный признак развивается только в присутствии обоих неаллельных генов.
- **Комплементарность бывает доминантной** (когда комплементирующие гены доминантны) **и рецессивной** (когда формирование нового признака связано с взаимодействием рецессивных аллелей). Но во всех случаях, когда гены расположены в разных парах хромосом, в основе расщеплений лежат цифровые законы, установленные Менделем.

- 1. Примером** комплементарного взаимодействия генов у человека может быть синтез защитного белка - интерферона. Его образование в организме связано с комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, расположенных в разных хромосомах.
- 2. Чтобы человек имел нормальный слух,** необходима согласованная деятельность нескольких пар генов, каждый из которых может быть представлен доминантным и рецессивным аллелями. У человека слух нормален, если каждый из них имеет хотя бы по одному доминантному аллелю в диплоидном наборе хромосом. В случае, если хотя бы один из них представлен гомозиготой рецессивной, человек будет глухим.
- Разберем это на простом примере,** предположив, что нормальный слух формирует пара генов, и рассмотрим явление комплементарности.

- **Пример:** в брак вступает пара глухих, у них рождаются дети, которые все слышат. Это может быть только в случае, если один родитель страдает глухотой по гену «в» (AAвв), а другой — по гену «а» (aaВВ).
- **Все дети получают с гаметами Ав и аВ доминантные аллели, их генотипы будут одинаковы — АаВв,** то есть каждая гамета будет иметь доминантный аллель по каждому гену, которые будут взаимодействовать, дополняя друг друга и формировать новый, по отношению к родителям, признак — нормальный слух. Это и есть комплементарное взаимодействие генов.
- Соотношение фенотипических классов при комплементарном взаимодействии может быть разным, в зависимости от вида комплементарности и проявляемости отдельных генов: 9:3:3:1; 9:6:1; 9:7.

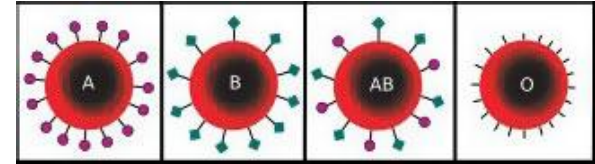
- **Пример:** Допустим, что дети вступят в брак с себе подобными (**AaVv**), и оценим вероятность рождения слышащих и глухих детей в этом случае.
- **Таким образом, мы получили соотношение: 9 слышащих : 7 глухих**

Ж \ М	AB	Av	aV	av
AB	AABB	AABv	AaBB	AaBv
Av	AABv	AAvv	AaBv	Aavv
aV	AaBB	AaBv	aaBB	aaBv
av	AaBv	Aavv	aaBv	aa vv

- **Эпистаз** - это такое взаимодействие неаллельных генов, при котором один ген подавляет действие другого неаллельного гена. Угнетение могут вызывать как доминантные, так и рецессивные гены ($A > B$, $a > B$, $B > A$, $b > A$), и в зависимости от этого различают **эпистаз доминантный и рецессивный**.
- Подавляющий ген получил название ингибитора или супрессора. **Гены-ингибиторы в основном не детерминируют развитие определенного признака, а лишь подавляют действие другого гена.**
- Если ген-супрессор рецессивный, то возникает криптомерия (греч. хриштад - тайный, скрытый).



- Ген А кодирует фермент, который превращает часть антигенов Н в антигены А (агглютиноген А).
- Ген В кодирует фермент, который превращает часть антигенов Н в антигены В (агглютиноген В).
- Ген 0 не кодирует никакого фермента.



- У человека примером эпистаза может быть "Бомбейский феномен"

- Возникает в том случае, если у человека на эритроцитах не образуется «исходного» антигена Н. В таком случае человек не будет иметь ни антигенов А, ни антигенов В даже при наличии необходимых ферментов.
- *H* – ген, кодирующий антиген Н,
- *h* – рецессивный ген, антиген Н не образуется.
- **Пример:** человек с генотипом АА должен иметь 2 группу крови. Но если он будет ААhh, то группа крови фенотипно у него будет первая 0 (I).

- **Полимерия** - взаимодействие неаллельных множественных генов, однонаправленно влияющих на развитие одного и того же признака; *степень проявления признака зависит от количества генов.*
- В этом случае две или более доминантных аллели в равной степени влияют на развитие одного и того же признака. Поэтому полимерные гены принято обозначать одной буквой латинского алфавита с цифровым индексом, например: **A1A1** и **a1a1**.
- **Биологическое значение полимерии** заключается в том, что признаки, кодируемые этими генами, более стабильны, чем те, которые кодируются одним геном.
- **Организм без полимерных генов был бы очень неустойчивым:** любая мутация или рекомбинация приводила бы к резкой изменчивости, а это в большинстве случаев имеет неблагоприятный характер.

Полимерия

Кумулятивная

Степень выраженности фенотипа зависит от числа доминантных аллелей разных генов однозначного действия в генотипе.

Некумулятивная

Для полной выраженности фенотипа достаточно одного доминантного аллеля одного из полимерных генов.

- Пигментация кожи у человека определяется полимерными генами. У коренных жителей Африки (негроидной расы) преобладают доминантные аллели, у представителей европеоидной расы - рецессивные. Поэтому мулаты имеют промежуточную пигментацию, но при браках мулатов у них возможно появление как более, так и менее интенсивно пигментированных детей.

Полимерия

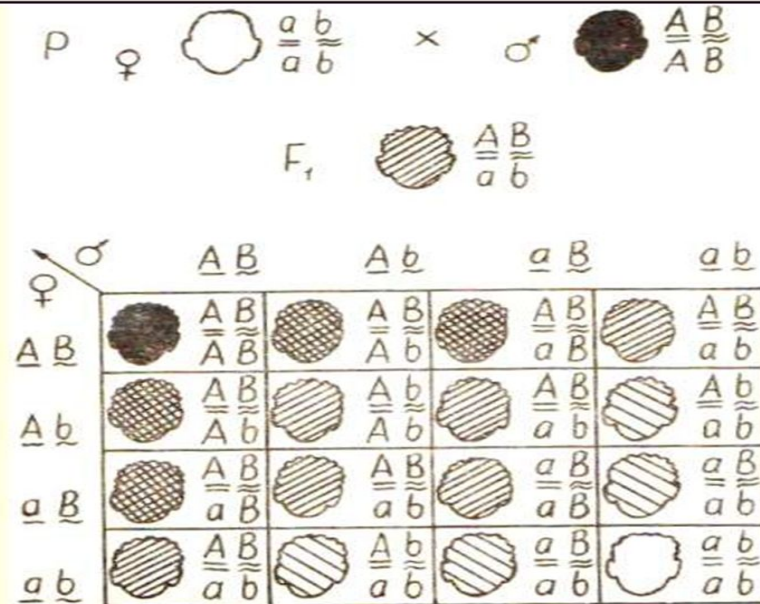
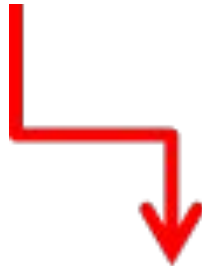


Рис. 10. Полимерия с расщеплением 1:4:6:4:1. Наследование цвета кожи у человека.

- Многие морфологические, физиологические и патологические особенности человека определяются полимерными генами: рост, масса тела, величина артериального давления и др. Развитие таких признаков у человека подчиняется общим законам полигенного наследования и зависит от условий среды.
- В этих случаях наблюдается, например, склонность к гипертонической болезни, ожирению и др. Данные признаки при благоприятных условиях среды могут не проявиться или проявиться незначительно. Эти полигенные признаки отличаются от моногенных.
- Изменяя условия среды можно обеспечить профилактику ряда полигенных заболеваний.

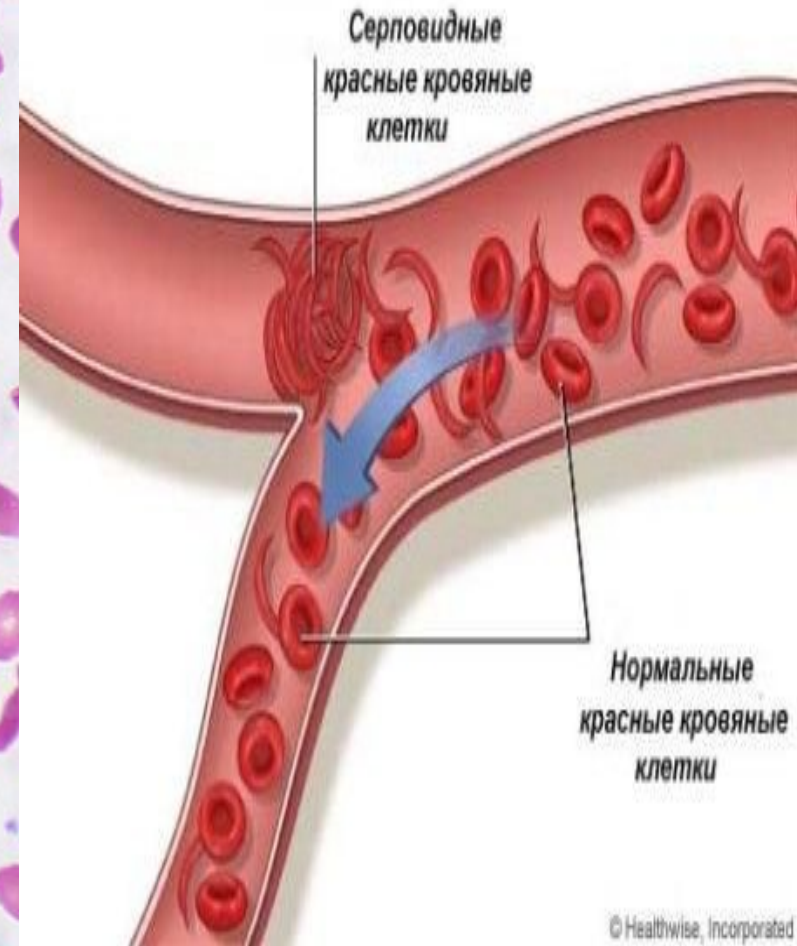
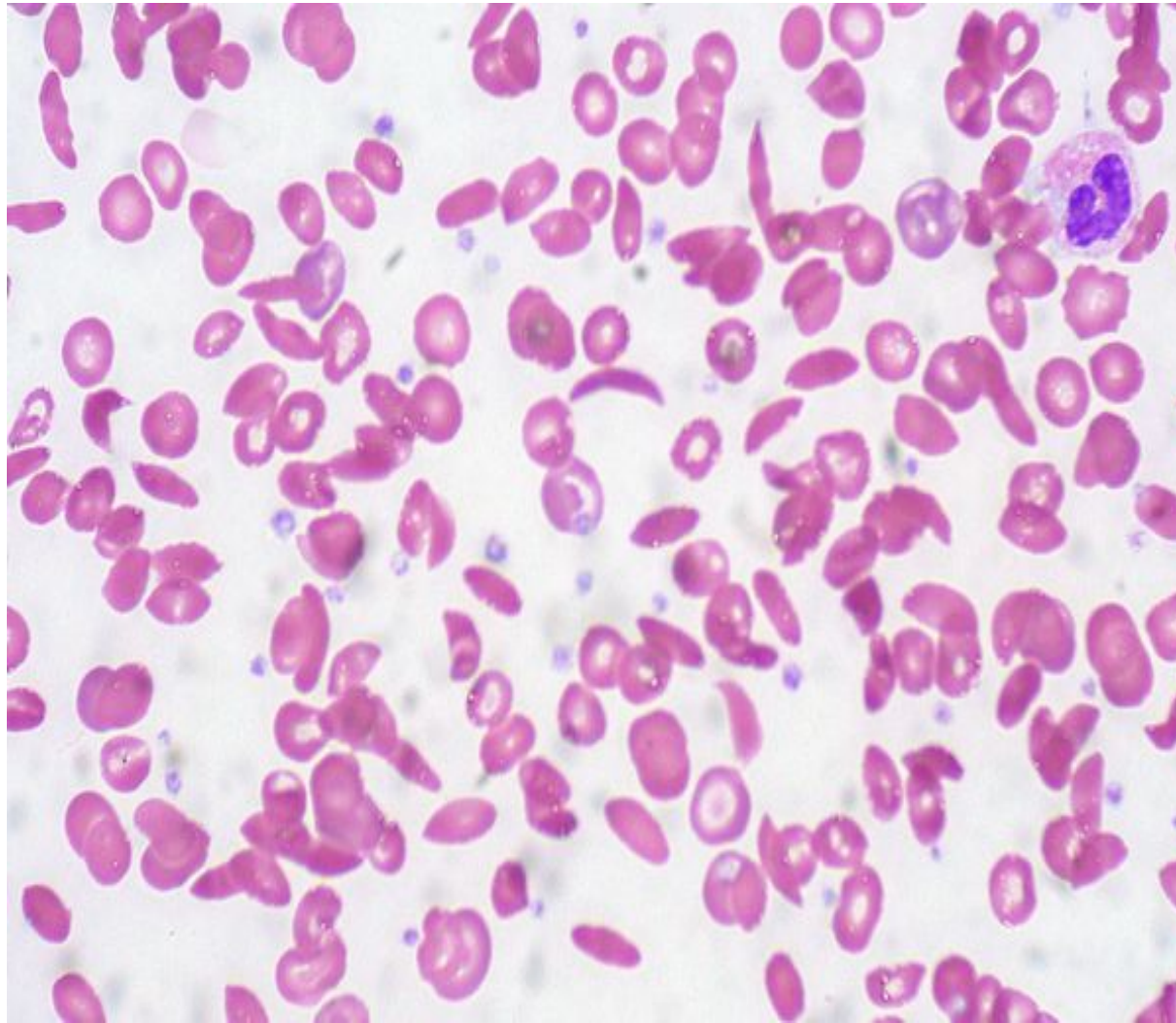
- Плейотропное действие генов - это зависимость нескольких признаков от одного гена, то есть множественное действие одного гена.
- Плейотропное действие гена может быть первичным и вторичным.
- При первичной плейотропии ген проявляет свой множественный эффект. Например, при болезни Хартнупа (по фамилии первого больного — E. Hartnup) мутация гена приводит к нарушению всасывания аминокислоты триптофана в кишечнике и его реабсорбции в почечных канальцах. При этом поражаются одновременно мембраны эпителиальных клеток кишечника и почечных канальцев с расстройствами пищеварительной и выделительной систем.

- При вторичной плейотропии есть одно первичное фенотипное проявление гена, вслед за которым развивается ступенчатый процесс вторичных изменений, приводящих к множественным эффектам



- При серповидно клеточной анемии (структурные нарушения глобина, в каждой бета-цепи в ее 6-ом положении глутаминовая аминокислота (глутамин) замещена на валин) наблюдается несколько патологических признаков: анемия, увеличенная селезенка, поражение кожи, сердца, почек и мозга.
- Все эти фенотипные проявления гена составляют иерархию вторичных проявлений. Первопричиной, непосредственным фенотипным проявлением дефектного гена является аномальный гемоглобин S и эритроциты серповидной формы.
- **Вследствие этого происходят последовательно другие патологические процессы: слипание и разрушение эритроцитов, анемия, дефекты в почках, сердце, мозге - эти патологические признаки вторичны.**

Нормальные и деформированные эритроциты в крови человека



- **При плейотропии, ген, воздействуя на какой то один основной признак, может также менять, модифицировать проявление других генов, в связи с чем введено понятие о генах-модификаторах.**
- **Последние усиливают или ослабляют развитие признаков, кодируемых "основным" геном (олигогеном).**

- Показателями зависимости функционирования наследственных задатков от характеристик генотипа является **пенетрантность и экспрессивность** (генетик Н.В.Тимофеев-Ресовский, 1927 г.).
- **Пенетрантность** (лат. penetrare проникать, достигать; ген) — **частота проявления гена в доминантном или гомозиготно-рецессивном состоянии, выражаемые в процентах (способность гена проявлять себя тем или иным образом фенотипически).**
- **Пенетрантность** измеряется процентом организмов с фенотипным признаком от общего количества обследованных носителей соответствующих аллелей.

- Если ген полностью, независимо от окружающей среды, определяет фенотипное проявление, то он имеет пенетрантность 100 процентов. Однако некоторые доминантные гены проявляются менее регулярно.
- Пенетрантность зависит от генов, от среды, от того и другого.
- Таким образом, это не константное свойство гена, а функция генов в конкретных условиях среды.

- **Экспрессивность** (лат. *expressio* - выражение) - это изменение количественного проявления признака в разных особях-носителях соответствующего аллеля (например, аллели систем группы крови АВ0 у человека имеют практически **постоянную экспрессивность**, а аллели, определяющие окраску глаз у человека - **изменчивую экспрессивность**).
- При доминантных наследственных заболеваниях экспрессивность может колебаться. В одной и той же семье могут проявляться наследственные болезни от легких, едва заметных до тяжелых: различные формы гипертонии, сахарного диабета и т.д.
- Рецессивные наследственные заболевания в пределах семьи проявляются однотипно и имеют незначительные колебания экспрессивности.

Наследственность

Изменчивость

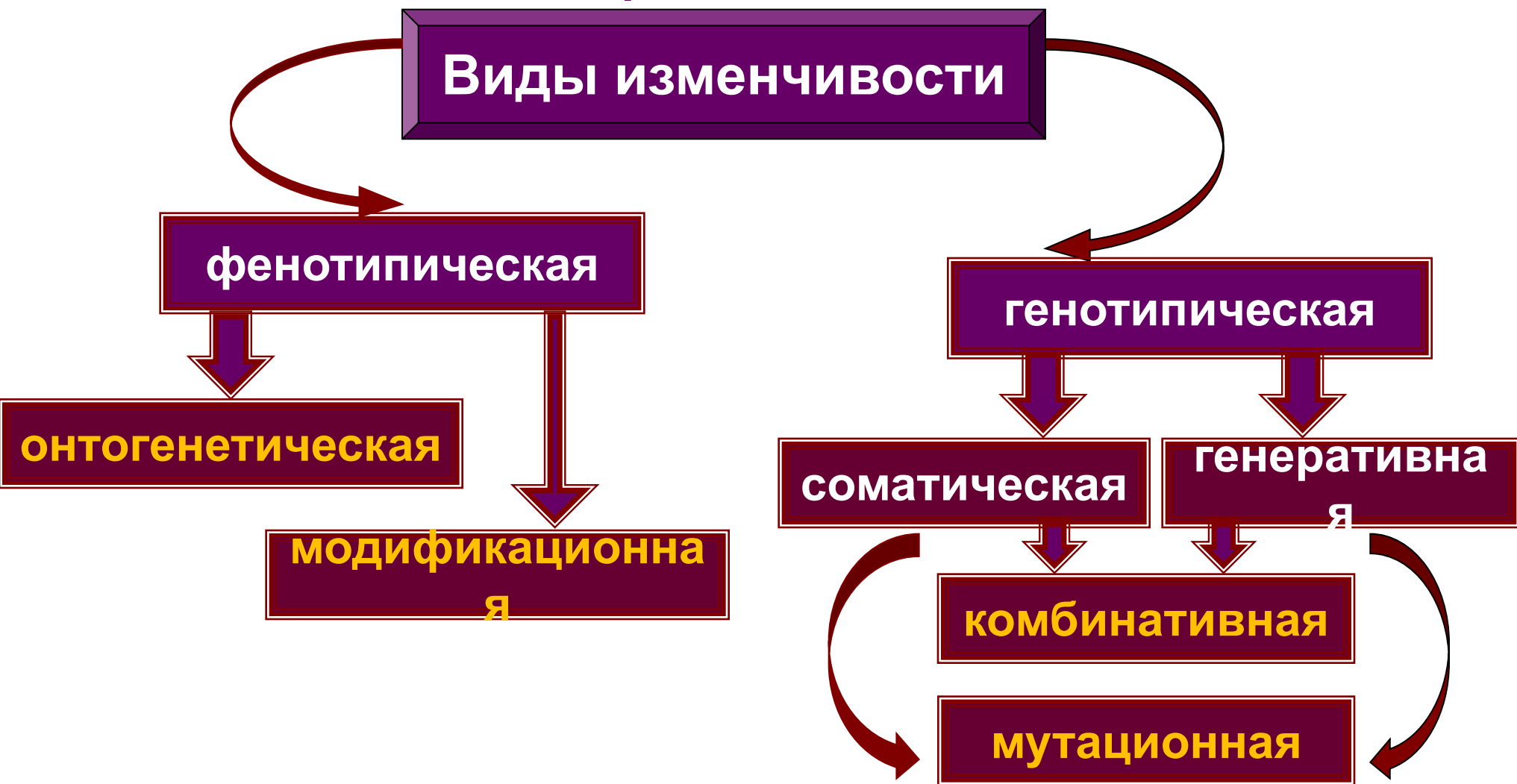
Мутации

Наследственность

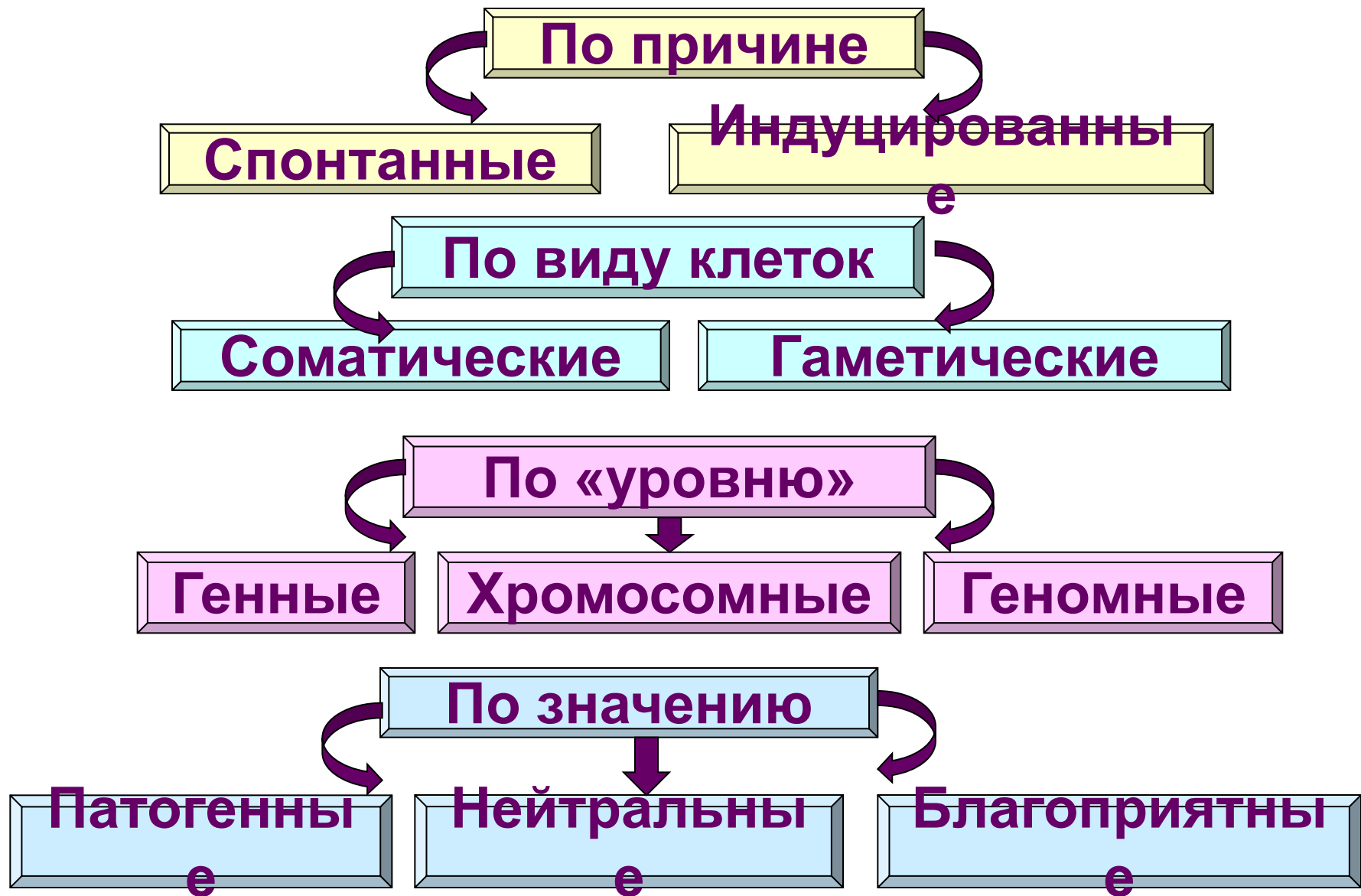
- ❖ **Наследственность** – свойство организмов сохранять и обеспечивать передачу признаков потомкам, а также программировать особенности их индивидуального развития в конкретных условиях среды.
- ❖ **Наследование** – процесс передачи генетической информации о признаках.
- ❖ **Наследуемость** – доля фенотипической изменчивости, обусловленная генотипическими различиями между особями;
- ❖ **показатель наследуемости (h^2)** – доля участия генетических факторов в общей (фенотипической) изменчивости признака.

Изменчивость

свойство организма приобретать новые признаки и особенности индивидуального развития, отличающиеся от родительских



Виды мутаций



- Термин "**мутация**" ввел Г. де Фриз (мутационная теория 1901-1903 гг.) для характеристики случайных генетических изменений. Различают **спонтанные и индуцированные мутационные процессы.**
- **Индукцированный мутационный процесс** - это возникновение наследственных изменений под влиянием направленного действия факторов внешней и внутренней среды.
- Возникновения мутаций без установленных причин принято называть **спонтанным мутационным процессом.**
- **Мутационная изменчивость** обусловлена как влиянием на организм факторов внешней среды, так и его физиологическим состоянием.

Частота возникновения мутаций зависит от:

- генотипа организма;**
- стадии онтогенеза;**
- стадии гаметогенеза;**
- митотического и мейотического циклов хромосом;**
- химического строения отдельных участков хромосом**

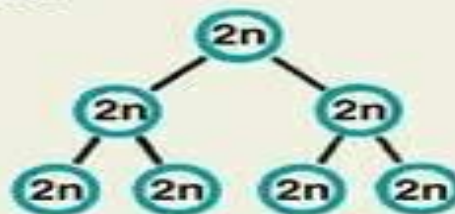
Сперматогенез

Периоды

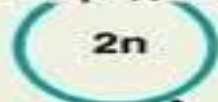
Оогенез

Оогонит

Периоды
размножения



Ооцит I порядка



Период роста

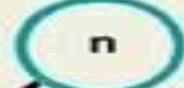
Ооцит II порядка



Период созревания

а) 1-е отделение

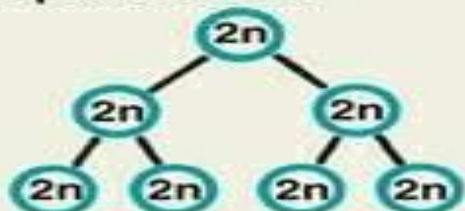
б) 2-е отделение мейоза



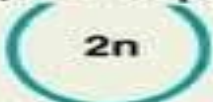
Яйцеклетка

Период
формирования

Сперматогонии



Сперматоцит I порядка



Сперматоциты II порядка



Сперматиды



Сперматозоиды



Зигота образующаяся
после оплодотворения

Свойства мутаций:

- мутации возникают внезапно, скачкообразно;**
- мутации могут наследоваться, т.е. передаваться от поколения к поколению;**
- подвергаться мутациям может любой локус (участок хромосомы), вызывая изменения как незначительных, так и жизненно важных признаков;**
- одни и те же мутации могут возникать повторно;**
- мутации могут быть полезными и вредными, доминантными и рецессивными.**

Мутагены

К экзогенным относятся:

- **Физические мутагены:** ионизирующее излучение (оказывает прямое воздействие на ДНК); ультрафиолетовые лучи; температура (перегревание, необратимая денатурация белков).
- **Химические мутагены:** высокоактивные вещества; свободные радикалы; цитостатики и др.
Все химические мутагены должны легко проникать в клетку и достигать ядра.
- **Биологические факторы.** Обычно это вирусы: а) вирус непосредственно проникает в ДНК; б) в результате жизнедеятельности вирусов образуются продукты распада, которые являются мутагенными.

К эндогенным относятся:

- **Эндогенные химические мутагены** образуются на путях обмена веществ в организме — липидные перекиси, а также свободные кислородные радикалы и т.д.

Классификация мутаций

- Мутации по характеру проявления - бывают **доминантными и рецессивными**. Большинство из них рецессивные и не проявляются в гетерозиготных организмах.
- **Доминантные** мутации проявляются сразу в гомо- и гетерозиготных организмах. Мутации часто снижают жизнестойкость или плодовитость.
- Мутации, которые резко влияют на **жизнеспособность** и частично или полностью останавливают развитие, называются **полуметальными**, а несовместимые с жизнью - **летальными**.

МУТАЦИИ ПО МЕСТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

- Мутации, возникающие в соматических клетках, получили название **соматических мутаций**. Соматические клетки составляют популяцию, образованную при бесполом размножении (делении) клеток.
- **Соматические мутации** обуславливают генотипическое разнообразие тканей, не передаются по наследству и ограниченные тем индивидуумом, в которого они возникли.
- **Соматические мутации** возникают в диплоидных клетках, поэтому проявляются только при доминантных генах или при рецессивных, но в гомозиготном состоянии.
- Чем раньше в эмбриогенезе человека возникла мутация, тем больший участок соматических клеток отклоняется от нормы.
- И наоборот, чем позже в процессе развития организм испытывает мутационное воздействие, тем меньший участок ткани образуется из мутационной клетки.
- Считают, что следствием соматических мутаций является раковое перерождение (неоплазия).

- Мутации, возникающие в гаметам или в клетках, с которых они образуются, получили название **генеративных или терминальных мутаций**.
- Чем раньше в половых клетках возникает мутация, тем больше будет доля половых клеток, которые будут нести новую мутацию. Верхний предел доли клеток, которые будут содержать индуцированную или спонтанную мутацию, составляет 50 %.
- Существует мнение, что наибольшее количество мутаций в половых клетках возникает **в овоцитах**. Поскольку сперматогонии подвергаются постоянному делению, то среди них может происходить отбор против мутаций, обуславливающих вредный эффект, и частота мутаций снижается до периода половой зрелости.
- **Генеративные мутации** при половом размножении передаются следующим поколениям. **Доминантные мутации** появляются уже в первом поколении, а **рецессивные** - только во втором и последующих поколениях, с переходом в гомозиготное состояние.

МУТАЦИИ ПО ХАРАКТЕРУ ИЗМЕНЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА:

- 1. Изменения, обусловленные заменой одного или нескольких нуклеотидов в пределах одного гена, называют *генными или точечными мутациями*. Они обуславливают изменения как в строении белков, так и функциональной активности молекулы.**
- 2. Изменения структуры хромосом называют *хромосомными мутациями или аберрациями*. Такие мутации могут возникнуть в результате потери части хромосомы (*делеция*), удвоение части хромосомы (*дупликации*), отрыва и поворота части хромосомы на 180° (*инверсия*).**
 - Если изменение затрагивает жизненно важные участки гена, то такая мутация приведет к смерти. Так, потеря небольшого участка 21-й хромосомы у человека вызывает тяжелое заболевание крови - *острый лейкоз*.**
 - В отдельных случаях оторванный участок хромосомы может присоединиться к негомологичной хромосоме (*транслокация*), что приведет к новой комбинации генов и изменения их взаимодействия.**

3. Изменения кариотипа, кратные или некратные гаплоидному числу хромосом называют *геномными мутациями*.

- **Вследствие нарушения расхождения пары гомологичных хромосом во время мейоза в одной из образованных гамет содержится на одну хромосому меньше, а в другой на одну хромосому больше, чем при нормальном гаплоидном наборе.**
- ***Слияние такой аномальной гаметы с нормальной гаплоидной гаметой при оплодотворении приводит к образованию зиготы с меньшим или большим количеством хромосом по сравнению с диплоидным набором, характерным для этого вида.***

- **Изменение числа хромосом определяется удвоением или уменьшением всего набора хромосом. Это приводит к полиплоидии или гаплоидии (соответственно).**
- **Наличие лишних хромосом или удаление одной или нескольких хромосом приводит к гетероплоидии или анеуплоидии (соответственно).**
- **При этом нарушается сбалансированность набора генов и нормальное развитие организма. Как следствие хромосомного дисбаланса происходит внутриутробная гибель эмбриона или плода, возникают врожденные пороки развития.**

- **Чем большее количество хромосомного материала подверглось мутационному эффекту, тем раньше заболевания появятся в онтогенезе и тем весомее будут нарушения физического и психического развития особи.**
- **Характерная черта хромосомного дисбаланса - множественность пороков развития различных органов и систем!!!**
- **Хромосомные болезни составляют около **0,5-1%** всех наследственных болезней человека.**

- Генные или точечные мутации у человека вызывают генные болезни.
- Мутации участков, которые транскрибируются (определяют аминокислотную последовательность в молекуле белка), приводят к синтезу аномального продукта и могут привести к уменьшению скорости синтеза белка.
- Фенотипно генные мутации проявляются на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях. Число генных болезней составляет около 3500-4500.
- Большинство генов устойчивы к мутациям, но отдельные гены подвергаются мутациям довольно часто.

Генные мутации

- **Делеции** – утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена.
- **Дупликации** – удвоение или повторное дублирование сегмента ДНК.
- **Инверсии** – поворот на 180° сегмента ДНК.
- **Инсерции** – вставка фрагментов ДНК.
- **Трансверсии** – замена пуринового основания (аденин, гуанин) на пиримидиновое (урацил, цитозин, тимин) или наоборот в одном из кодонов.
- **Транзиции** – замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое.



Проявление генных мутаций

- **Нейтральная мутация** не имеет фенотипического выражения.
- **Миссенс-мутация** (от англ. *mis* - ложный, неправильный + лат. *sensus* - смысл) – замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в полипептиде.
- **Нонсенс-мутация** (от лат. *non* - нет + *sensus* - смысл) – замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к образованию кодона-терминатора и прекращению трансляции.
- **Регуляторная мутация** – мутация в 5' или 3'-нетранслируемых областях гена, нарушающая его экспрессию.
- **Динамическая мутация** – экспансия выше допустимого предела тринуклеотидных повторов.



**Наследственные
и
врожденные формы
патологии**

Наследственные формы патологии

Патогенетическая основа – нарушения генетической программы, которые, как правило, передаются из поколения в поколение
❖ **могут проявиться в любом периоде жизни**



Фенокопии – врождённые формы патологии, копирующие наследственные болезни

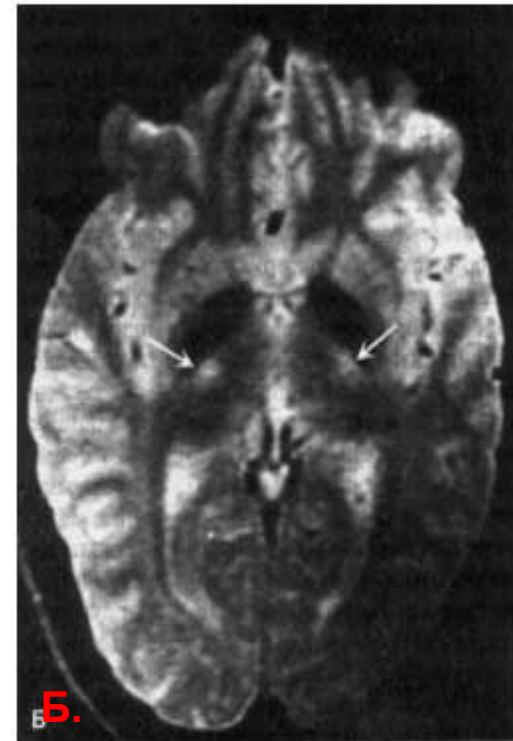
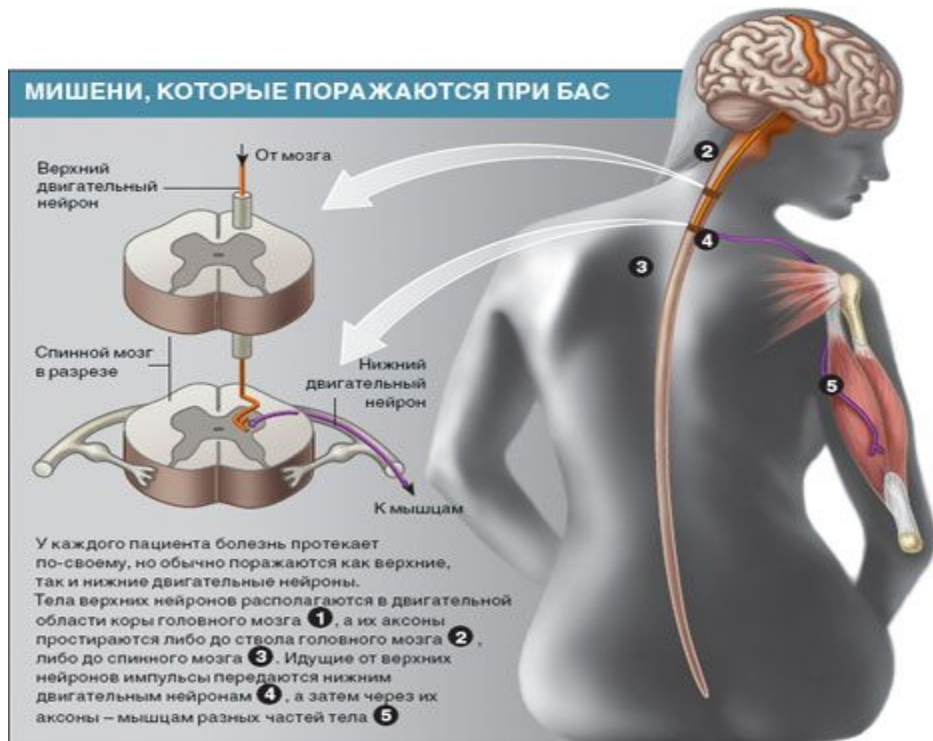
Феномен фенокопирования – сходство конечного действия гена с действием какого-либо тератогенного фактора

Врождённые формы патологии

Патогенетическая основа – нарушения эмбриогенеза генетически нормального организма, вызываемые тератогенными факторами, а также заболевания, передающиеся трансплацентарным путём

Формы патологии (примеры)	Причины развития фенокопии	Тип наследования
Катаракта	Грипп, краснуха, эндокринопатии	Аутосомно-доминантный
Боковой амиотрофический склероз (болезнь Шарко)	Сифилис, полиомиелит, авитаминозы В ₁ , Е	Аутосомно-доминантный
Гаргоилизм (хондроостеодистрофия) Мукополисахаридозы	Алкоголизм	Рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой

Боковой амиотрофический склероз



MPT, T2-взвешенное изображение в горизонтальной плоскости.

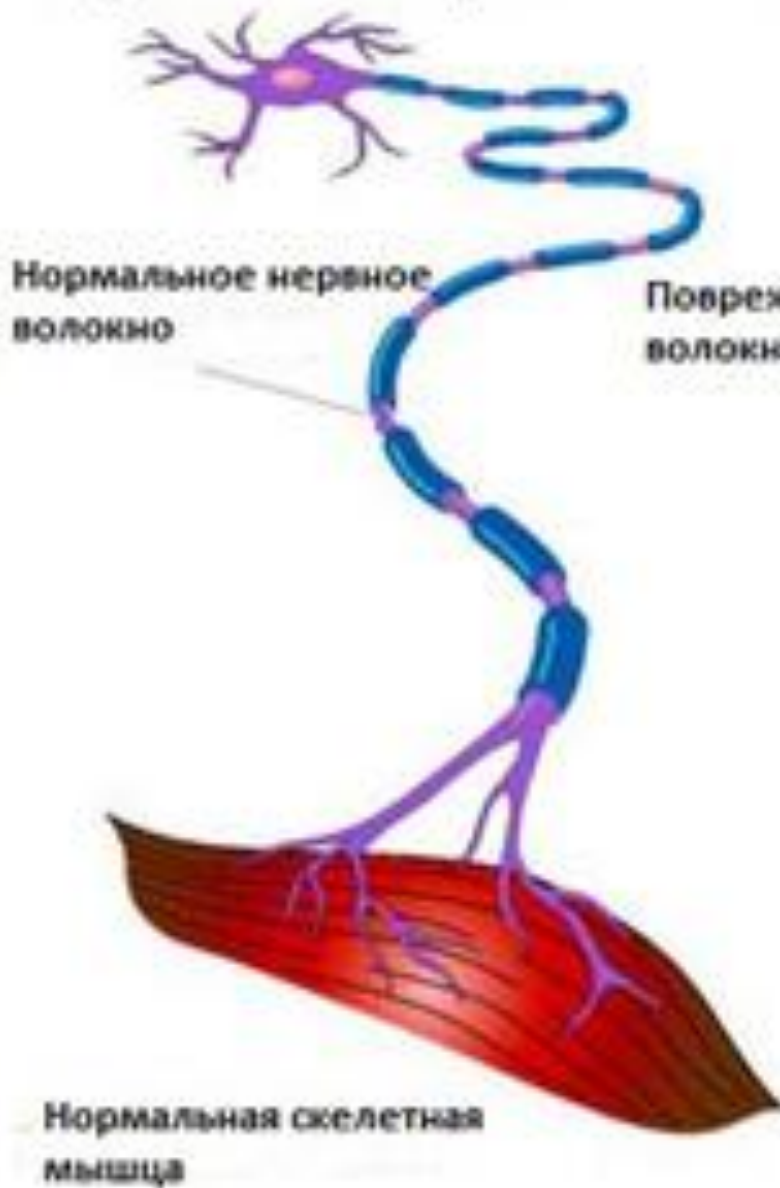
А. Срез на уровне боковых желудочков мозга. Повышенная интенсивность сигнала от кортикоспинальных путей (отмечено стрелками).

Б. Срез на уровне внутренних капсул. Очаги повышенной интенсивности сигнала в задних ножках внутренних капсул (отмечены стрелками).

Эти особенности при БАС обусловлены набуханием миелиновых волокон, подвергшихся валлеровскому перерождению в результате гибели нейронов коры. Такая картина характерна для бокового амиотрофического склероза, но встречается также при ВИЧ-энцефалопатии, ишемическом инсульте и других болезнях, вызывающих симметричную утрату нейронов.

Боковой амиотрофический склероз

Нормальный нейрон



Поврежденный нейрон



Типы наследования

◆ Аутосомно-доминантный тип наследования

Особенности наследования:

- один из родителей пациента, как правило, болен;
- выраженность и количество проявлений зависят от действия факторов среды;
- частота патологии у лиц мужского и женского пола одинакова;
- в каждом поколении имеются больные (*вертикальный* характер наследования);
- вероятность рождения больного ребёнка **50%** вне зависимости от пола и количества родов;
- непоражённые члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков.

Типы наследования

◆ Аутосомно-доминантный тип наследования

Примеры:

Родословная семьи с синдактилией

□ синдактилия;



□ полидактилия;



□ гемоглобиноз М;

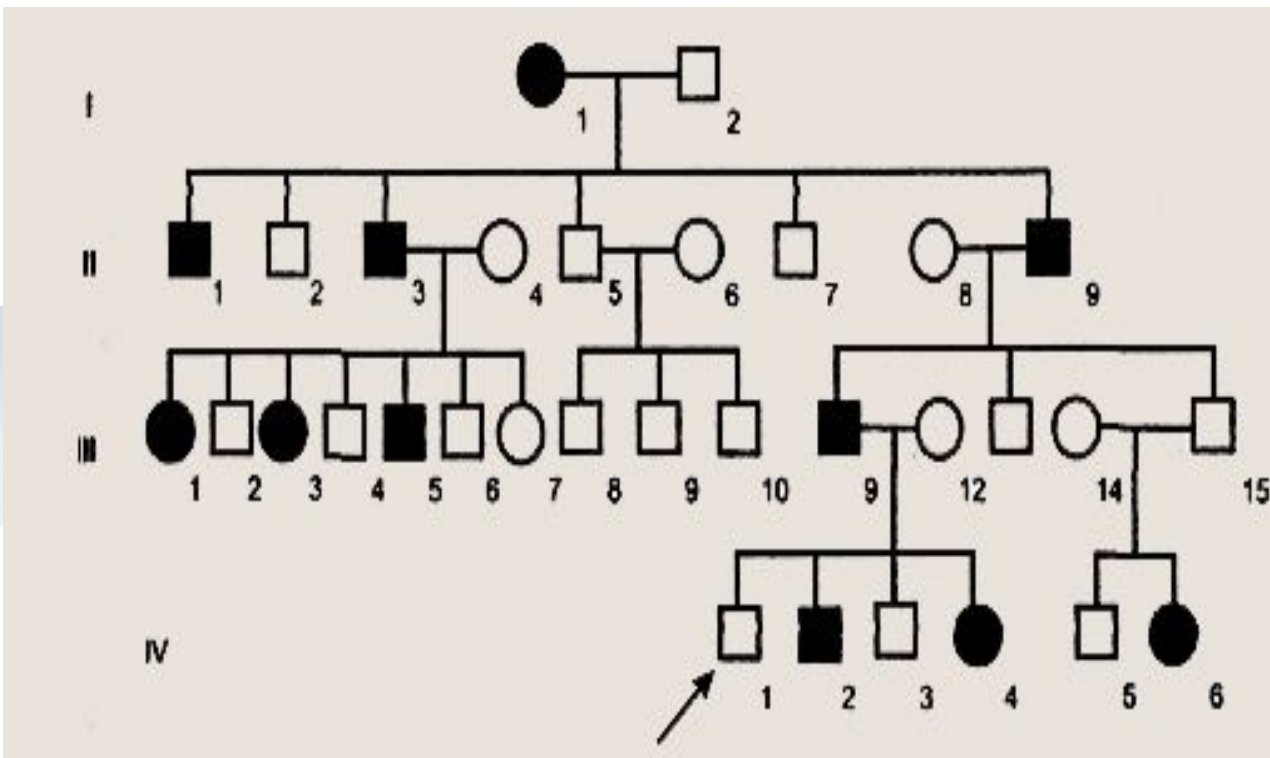
□ хорея Гентингтона;

□ полипоз толстой кишки;

□ семейная гиперхолестеринемия;

□ нейрофиброматоз;

□ синдром Марфана (Marfan-syndrom)

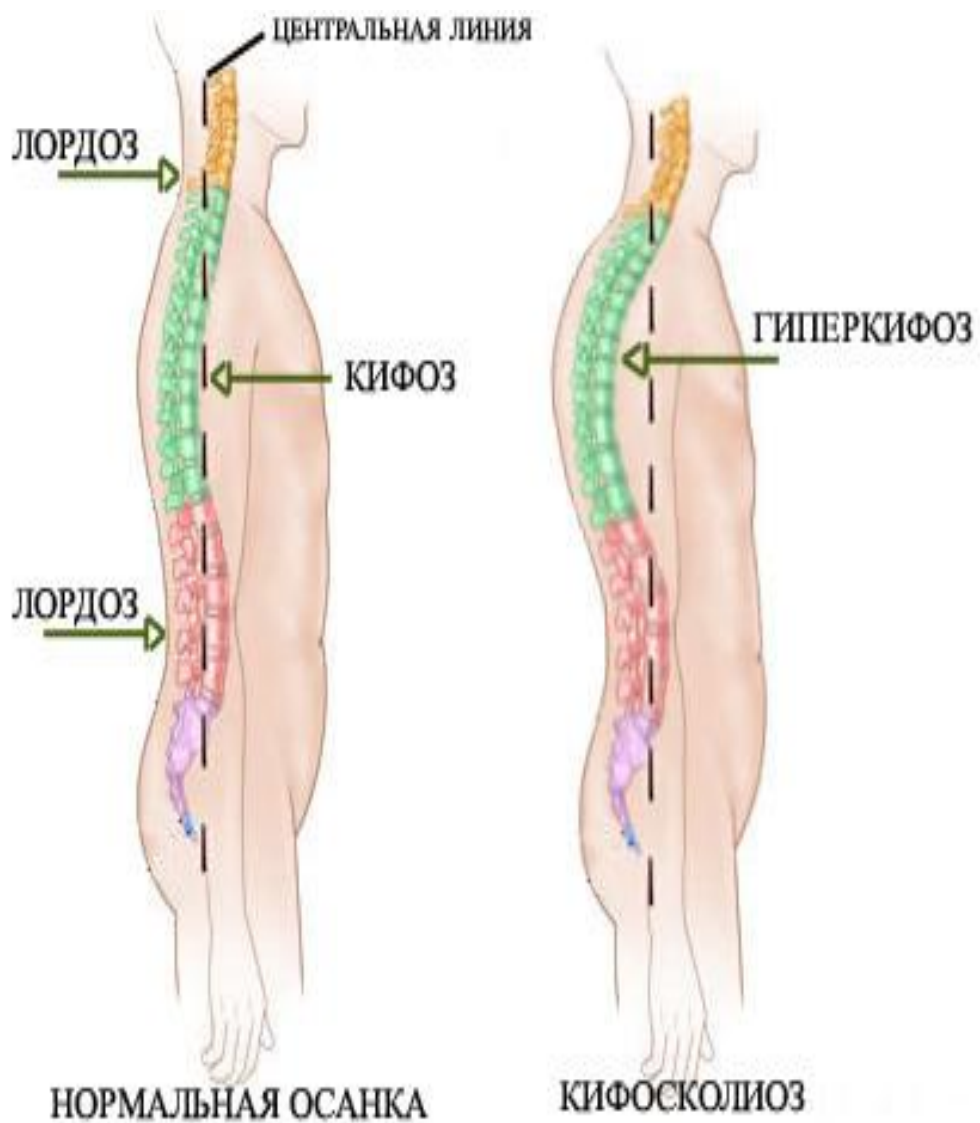


Типы наследования

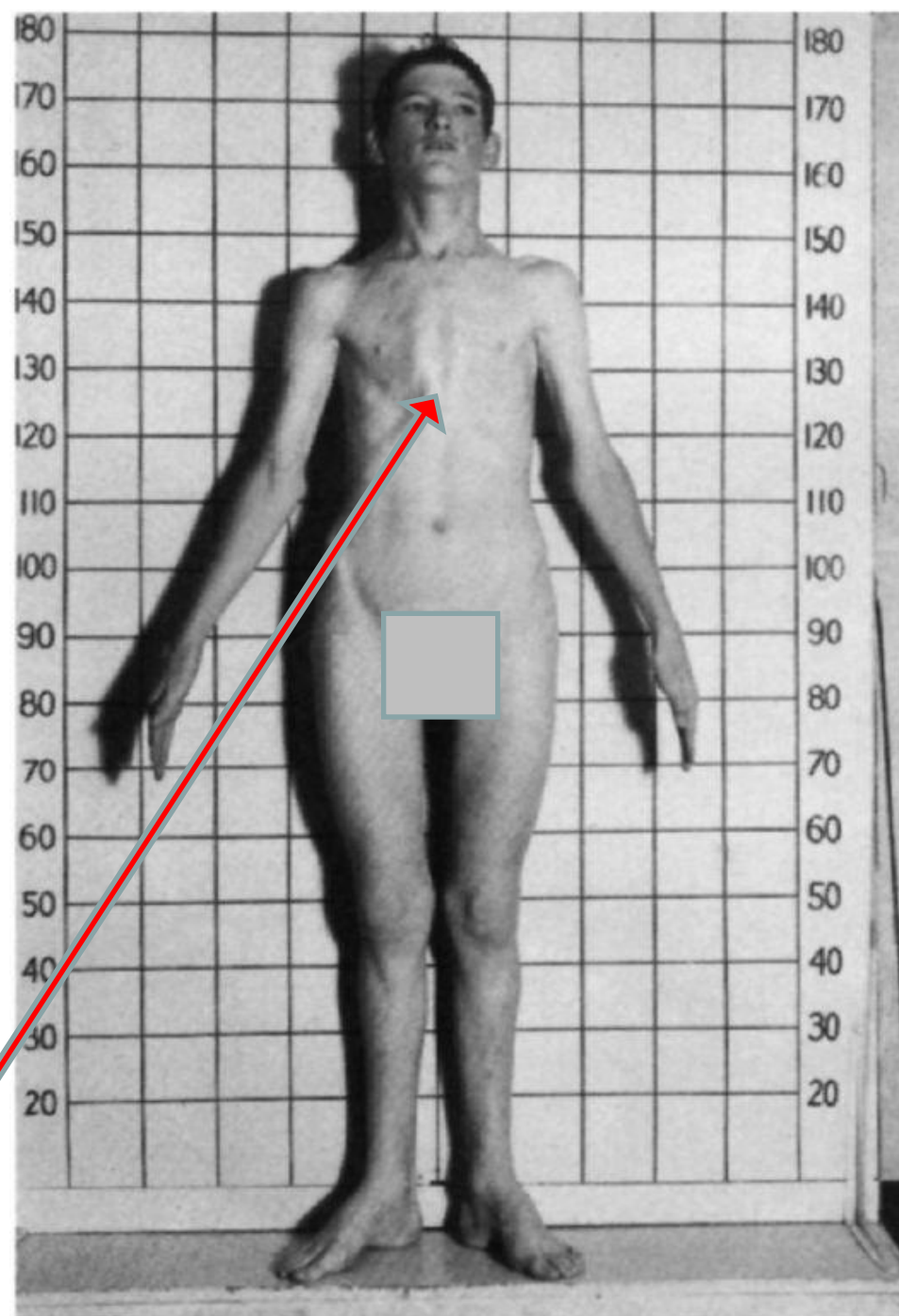
❖ Аутосомно-доминантный тип наследования

- **Синдром Марфана** – один из наиболее частых (1:25000) синдромов дизгистогенеза соединительной ткани, обусловленный мутацией гена фибриллина (один из важнейших структурных протеинов внеклеточного матрикса) в локусе 15q21.3, что приводит к замене в белке фибриллина пролина на аргинин.
- **Результат** – повышение синтеза коллагена 3 типа и уменьшение содержания коллагена 1 типа.
- **Клиника:** высокий рост, астеническое телосложение, арахнодактилия, кифосколиоз, дилатация корня аорты, расслаивающаяся аневризма аорты, иридоденез (дрожание хрусталика вследствие слабости цинновой связки), подвывих хрусталика, отслойка сетчатки.

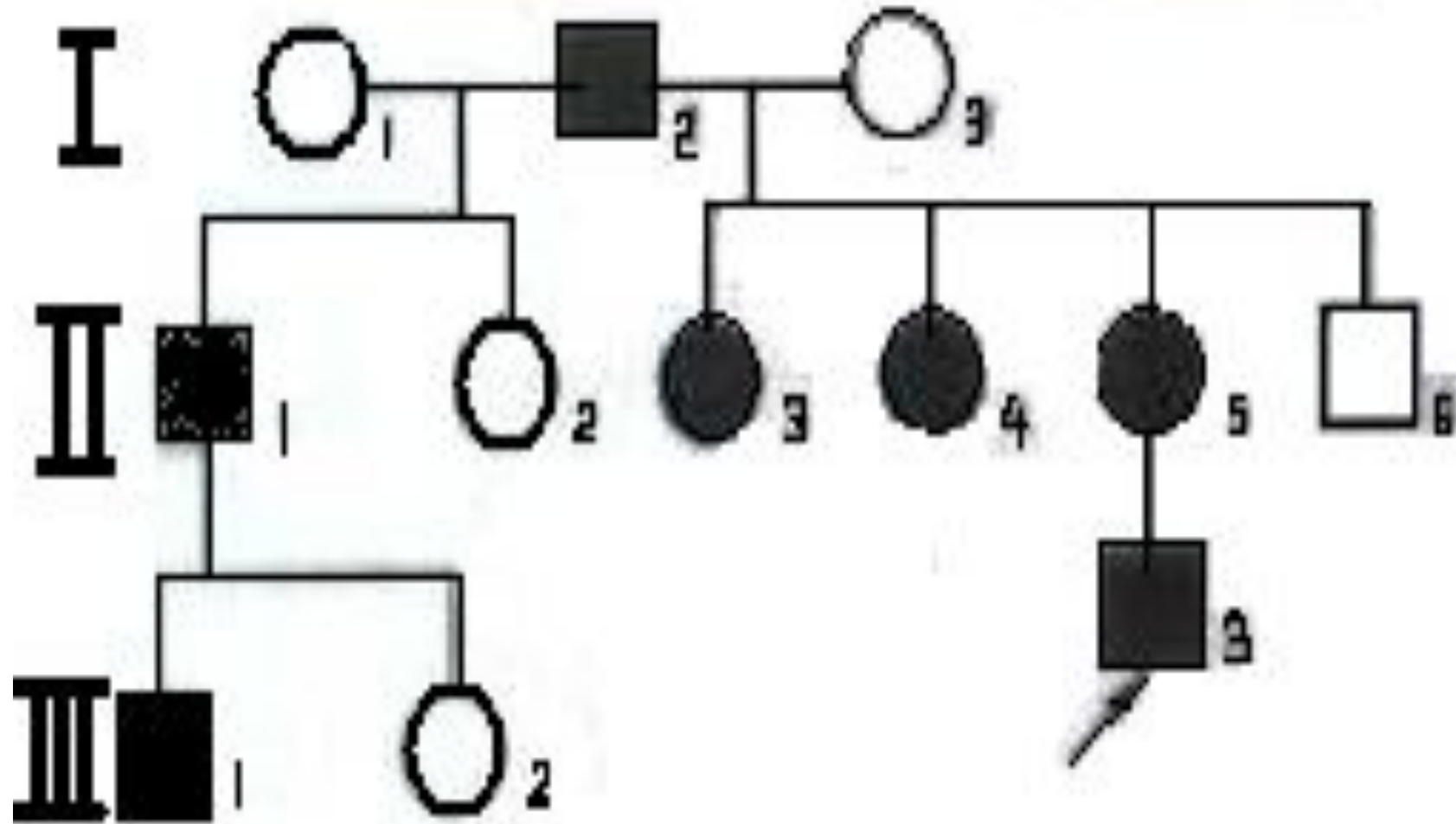




Деформированная грудная клетка (килевидная или «куриная» грудь) при синдроме Марфана



Родословная семьи с синдромом Марфана



❖ Аутосомно-доминантный тип наследования

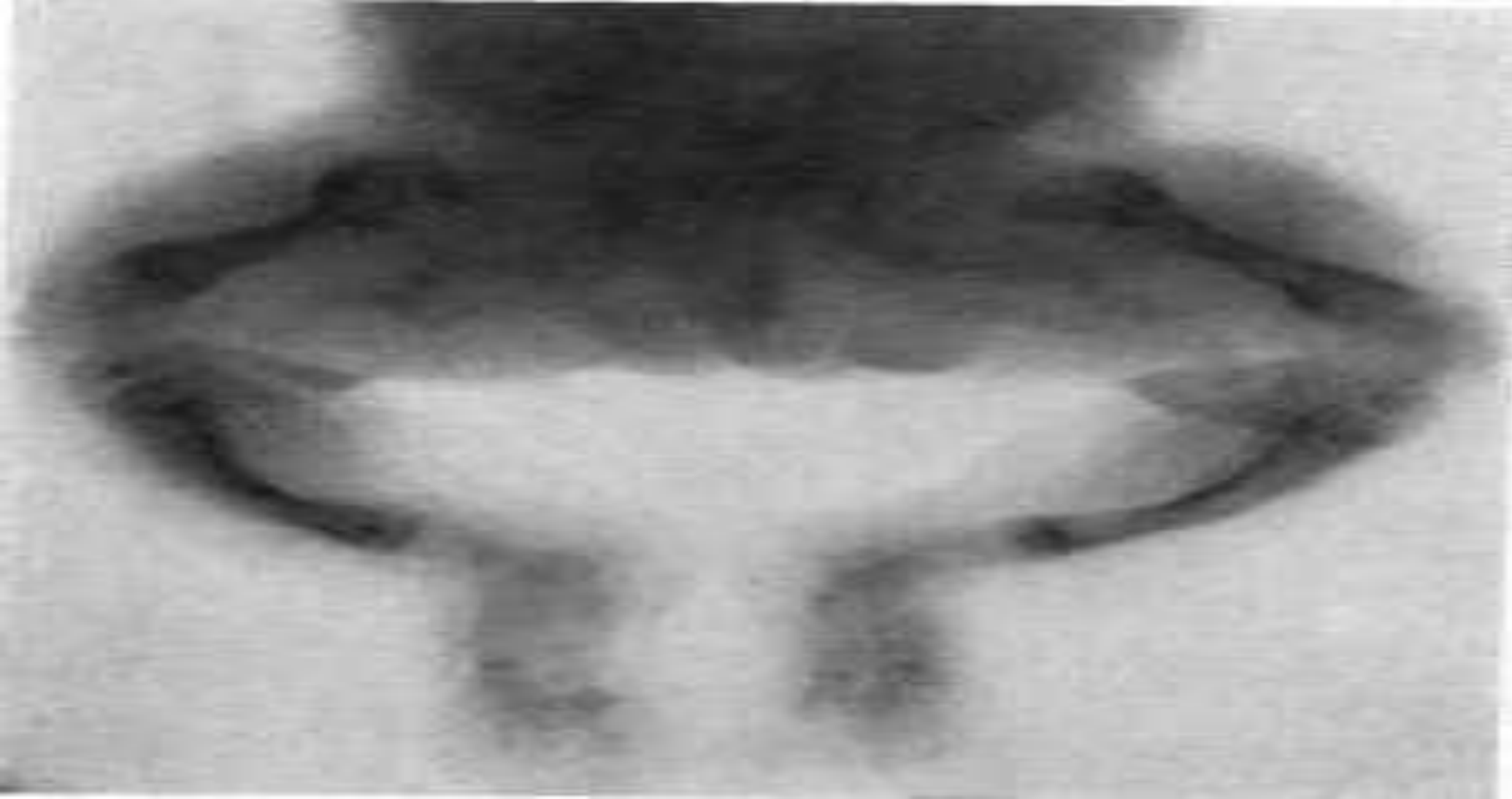
- Синдром Элерса-Данлоса – гетерогенная группа наследственных коллагенопатий (1:5000) с гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью кожи, хрупкостью тканей



❖ Аутосомно-доминантный тип наследования

- **Остеопсатироз (несовершенный остеогенез)** - наследственное системное заболевание скелета, обусловленное нарушенным образованием коллагена 1-го типа; характеризуется патологической ломкостью костей.
- Сопровождается искривлением конечностей и позвоночника вследствие множественных переломов костей; часто – голубой окраской склер, аномалиями развития зубов ("янтарные" крошащиеся зубы), тугоухостью вследствие отосклероза.





Девочка в возрасте 22 дней. Внутриутробное врожденное несовершенное костеобразование. Типичная рентгенологическая картина нижних конечностей при множественных переломах.

Несовершенный остеогенез V типа у взрослого (Синдром Бролика)

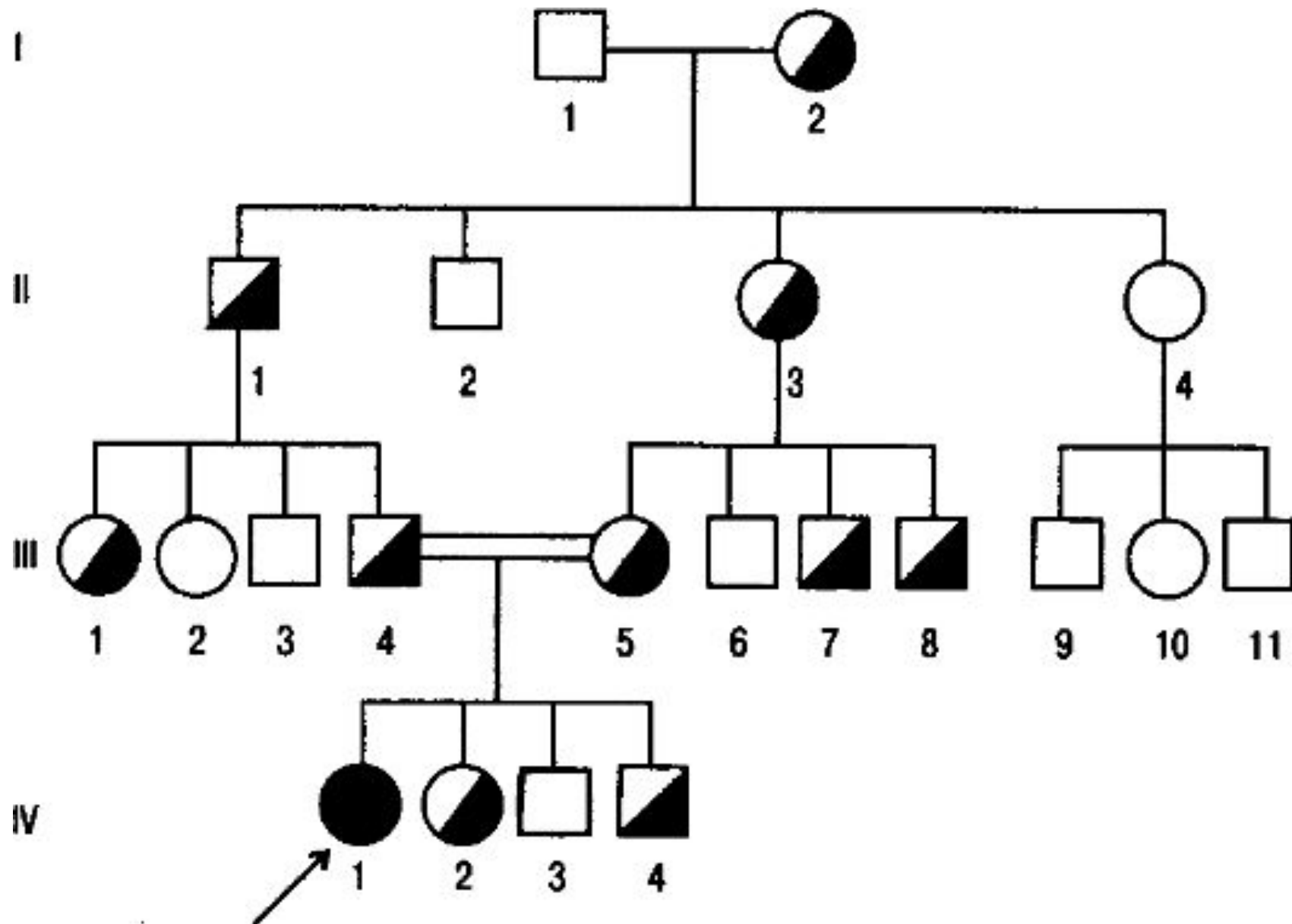


Типы наследования

❖ Аутосомно-рецессивный тип наследования

Особенности наследования:

- родители больного, как правило, здоровы;
- заболевание может обнаруживаться у других родственников (у двоюродных или троюродных братьев/сестёр);
- однообразные проявления болезни в связи с высокой пенетрантностью;
- симптомы болезни обычно выявляются уже в детском возрасте;
- частота патологии у лиц мужского и женского пола равная;
- в родословной патология выявляется **по горизонтали**, часто у сибсов;
 - появление патологии более вероятно при близкородственных браках



Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (синдром Тея-Сакса - GM2-ганглиозидоз)

Типы наследования

◆ Аутосомно-рецессивный тип наследования

Примеры:

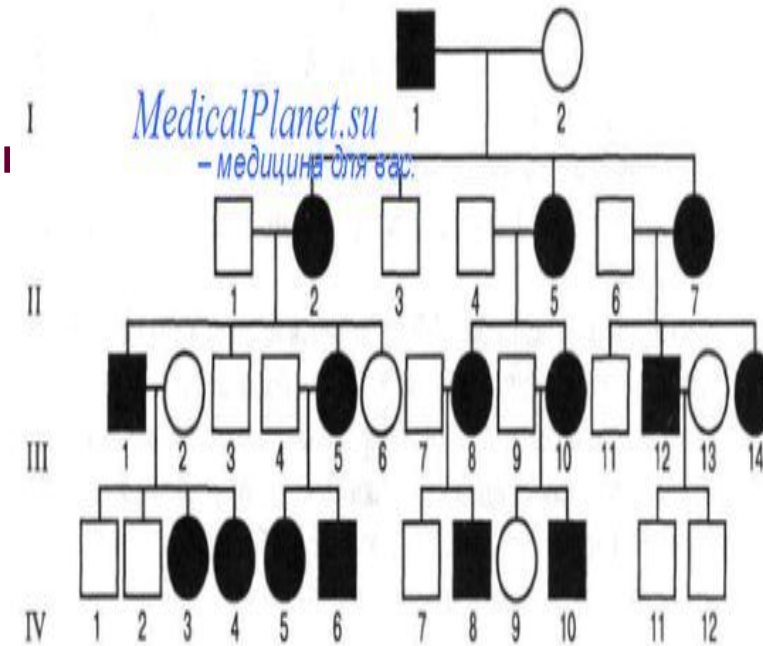
- фенилкетонурия;
- галактоземия;
- муковисцидоз;
- кожно-глазной альбинизм;
- адреногенитальный синдром;
- гликогенозы;
- гиперлипопротеинемии.

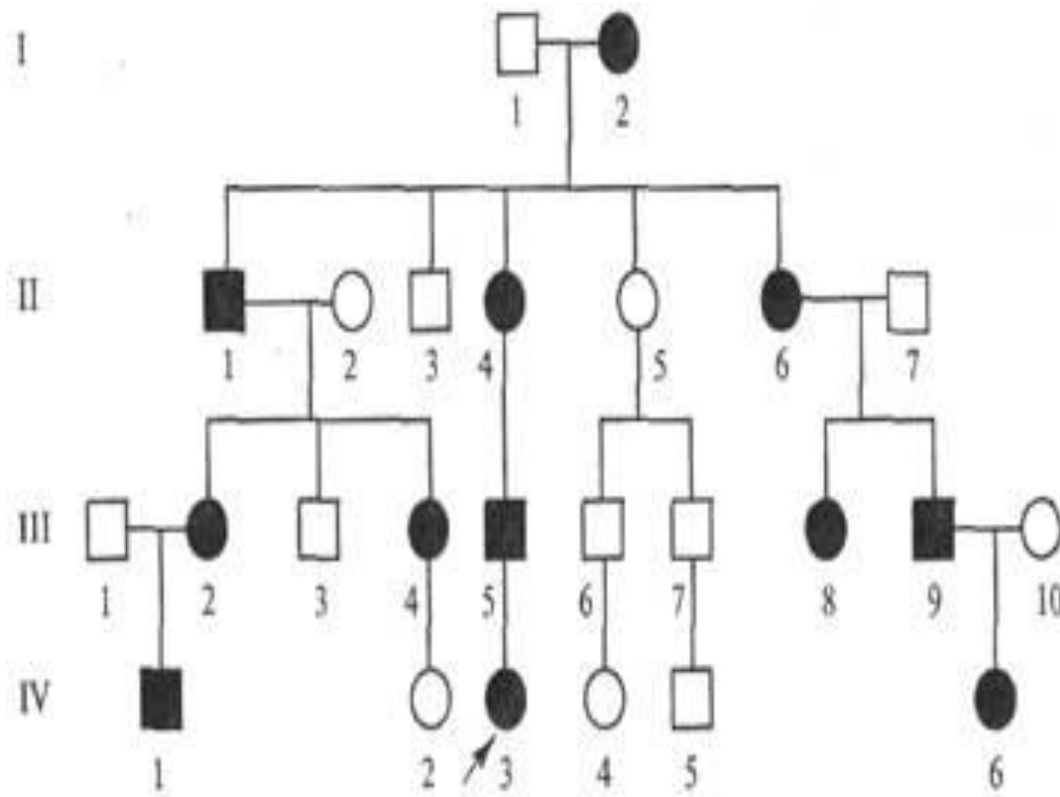
Типы наследования

❖ Сцепленное с хромосомой X доминантное наследование

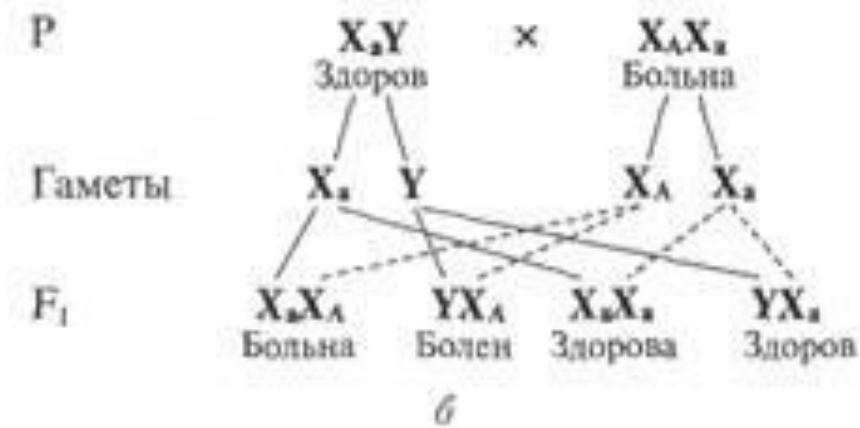
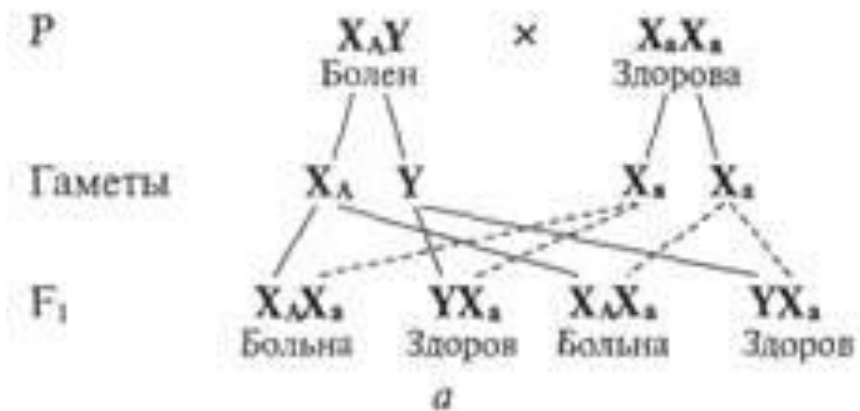
Особенности наследования:

- поражение лиц мужского и женского пола, но у женщин в два раза чаще;
- у мужчин (гемизиготные) более тяжелое течение заболевания, женщины в случае болезни страдают менее тяжело (гетерозиготные);
- передача больным мужчиной патологического аллеля только дочерям, но не сыновьям;
- симптомы болезни обычно выявляются уже в детском возрасте;
- больные женщины передают мутантный аллели половине своих детей независимо от пола.
- **Примеры:**
- витамин D-резистентный рахит;
- болезнь Шарко-Мари-Тута (сенсомоторные невропатии типов I и II. Заболевание характеризующаяся слабостью и атрофией дистальной группы мышц нижних конечностей; часто сочетается с другими нейродегенеративными заболеваниями)





Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования заболевания (витамин-Д-резистентный рахит)



Возможные генотипы и фенотипы потомков при X-сцепленном доминантном типе наследования заболевания:
a - болен отец;
б — больна мать

Типы наследования

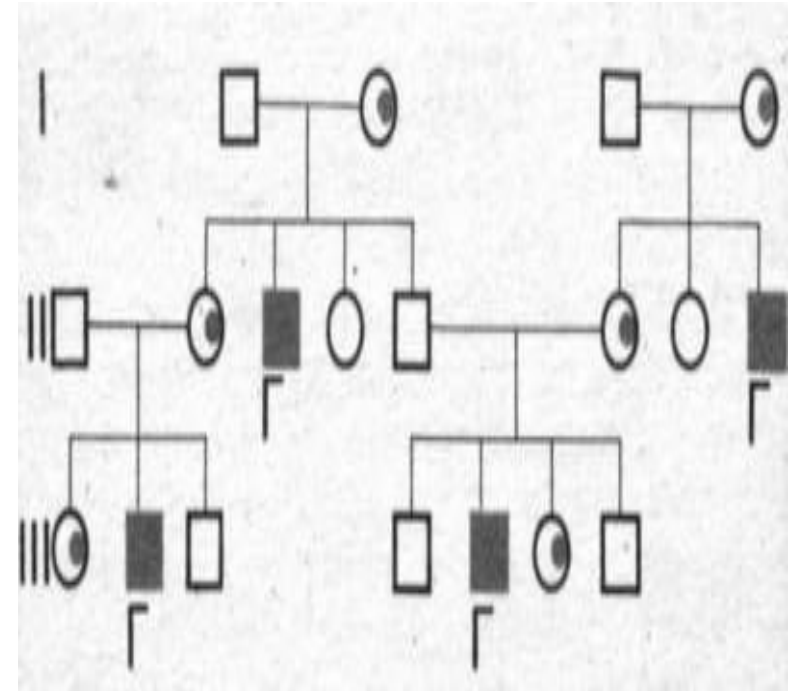
❖ Сцепленное с хромосомой X рецессивное наследование

Особенности наследования:

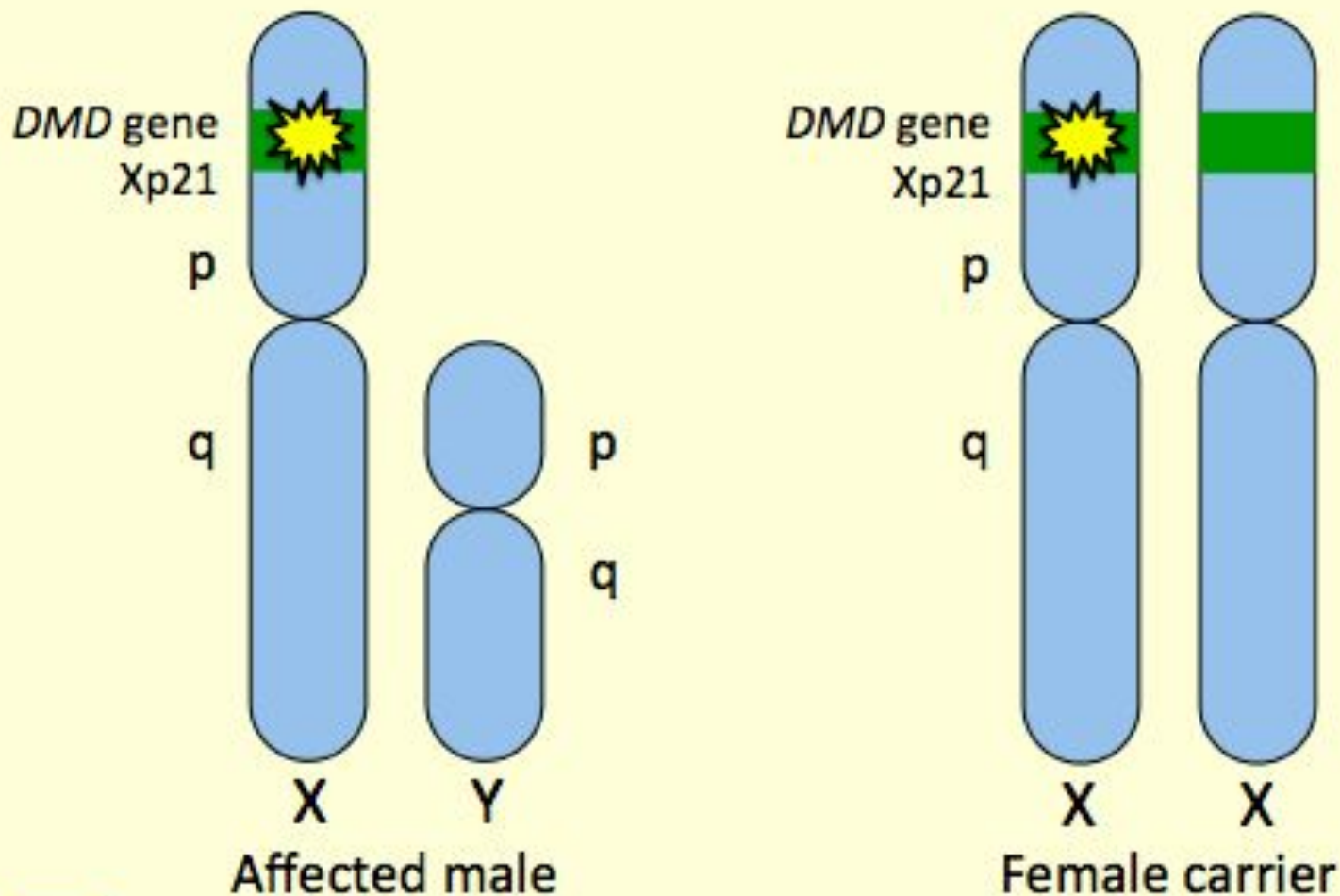
- больные рождаются в браке фенотипически здоровых родителей;
- заболевание наблюдается у лиц мужского пола;
- матери больных – облигатные носительницы патологического гена;
- сын никогда не наследует заболевание от отца;
- у носительницы мутантного гена вероятность рождения больного мальчика 50%.

Примеры:

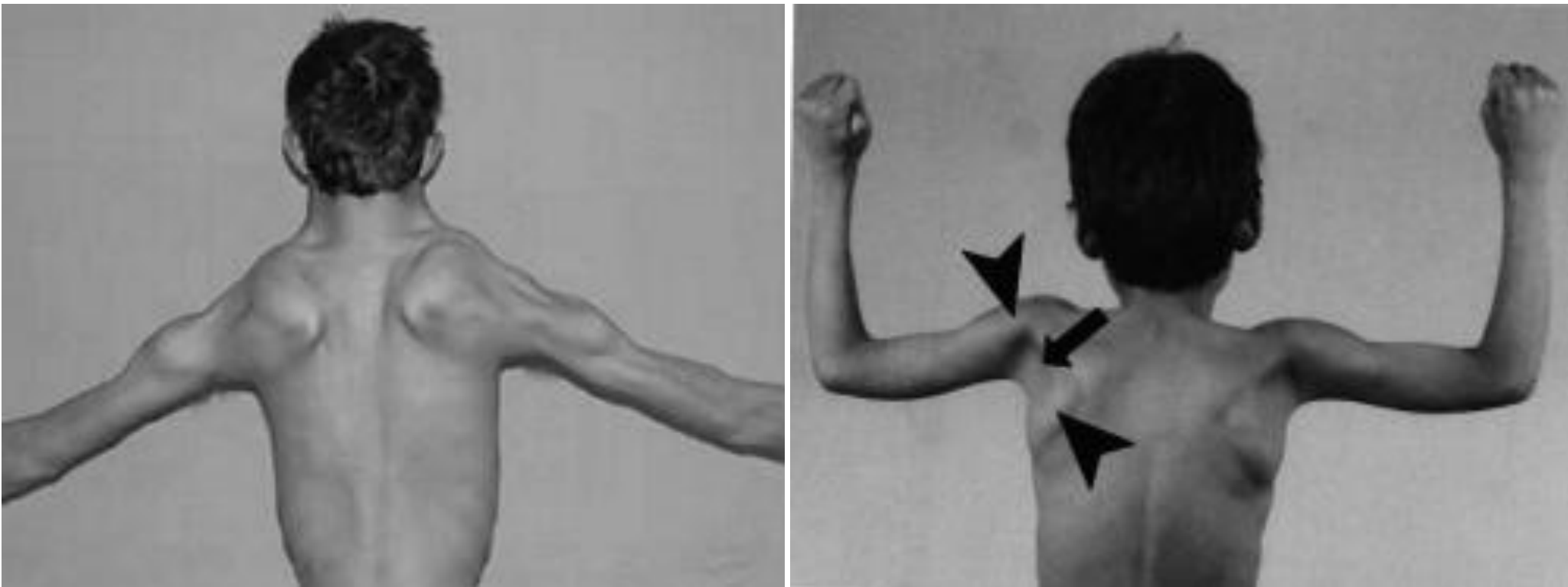
- гемофилия А;
- дальтонизм;
- мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера.



Duchenne & Becker muscular dystrophy



Мышечная дистрофия Дюшена



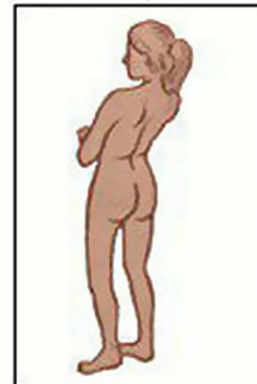
**При поднятии рук вверх лопатки «отходят»
от туловища («крыловидные лопатки»)**

Источник: <http://vlanamed.com/myshechnaya-distrofiya/> Энциклопедия Заболеваний ©

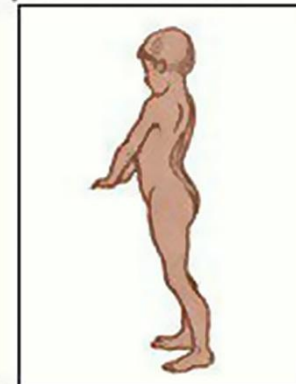


Рисунок 5.
Ребенок Г., 15 лет.
Д-з: ПМД,
форма Эрба — Рота

Форма Эрба-Рота



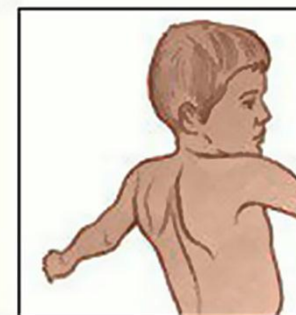
Утиная походка



Гиперлордоз

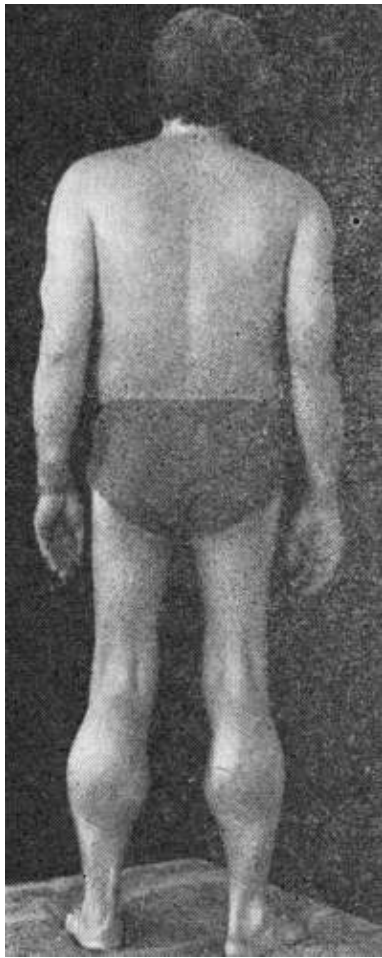


Лицо "миопата"

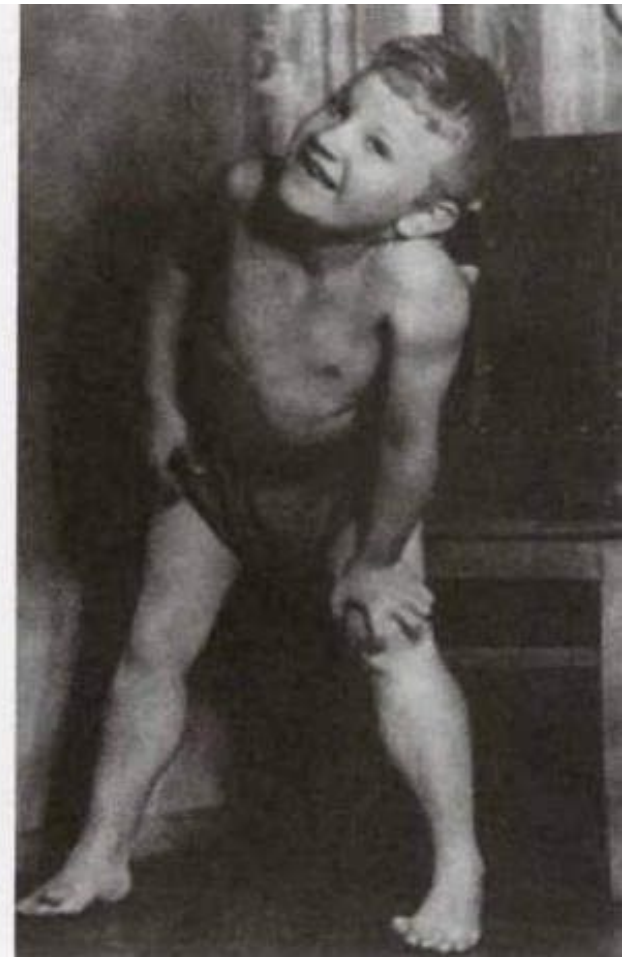


Симптом "крыловидные лопатки"

Лицо миопата («лицо сфинкса»)
Атрофия и парез мышц лица при миопатии обуславливают своеобразное выражение лица: оно маскообразное, малоподвижное, мимика вялая, отсутствуют складки на лбу — «полированный лоб» и т.д.



**Псевдогипертрофия
икроножных мышц**



**Применение пациентом компенсаторных
миопатических приемов при вставании — симптом
Говерса (больной «взбирается по себе»)**

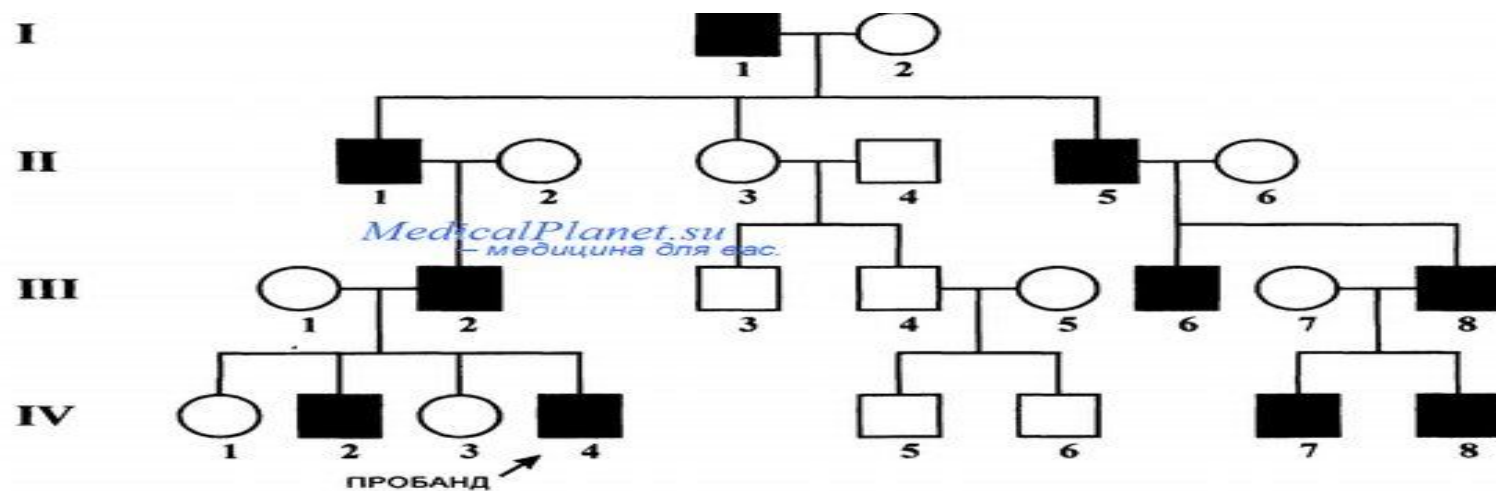
Источник: <https://online-diagnos.ru/illness/d/progressiruuschaya-mish-echnaya-distrofiya-bekkera>

Типы наследования

◆ Голандрический, или сцепленный с хромосомой Y, тип наследования

Особенности наследования:

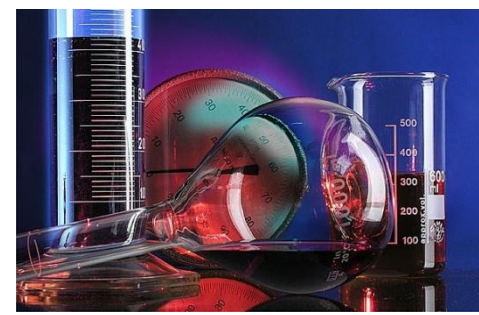
- передача признака от отца всем сыновьям;
- **вертикальный** характер наследования признака;
- вероятность наследования для лиц мужского пола 100%.



Примеры:

- гипертрихоз ушных раковин;
- избыточный рост волос на средних фалангах пальцев кистей.

Методы диагностики и анализа наследственных форм патологии



- Клинико-синдромологический метод позволяет выявлять морфологические, биохимические и функциональные признаки наследственных форм патологии.
- Клинико-генеалогический метод выявляет патологические признаки и прослеживает особенности их передачи в поколениях при составлении родословной. Составление родословной включает сбор сведений о семье консультирующегося или пробанда. Близнецовый метод базируется на сравнительном анализе частоты определённого признака в разных группах близнецов.
- Цитогенетическая диагностика основана на микроскопическом изучении хромосом с целью выявления структурных нарушений в хромосомном наборе (кариотипирование).

Принципы лечения

- **1. Симптоматические:** лекарственные, хирургическое удаление пораженных органов, коррекция пороков сердца и др., с помощью физических методов.
- **2. Патогенетические** — коррекция обмена (назначение диеты; возмещение недостающего продукта; освобождение от продуктов обмена, являющихся субстратами патологической реакции).
- **3. Этиологические** — это как перспектива при реализации достижений генной инженерии.

Молекулярная диагностика

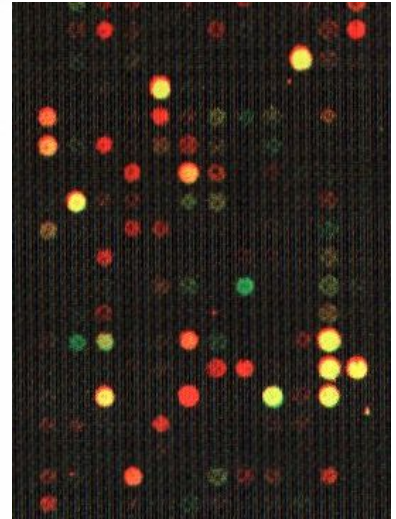
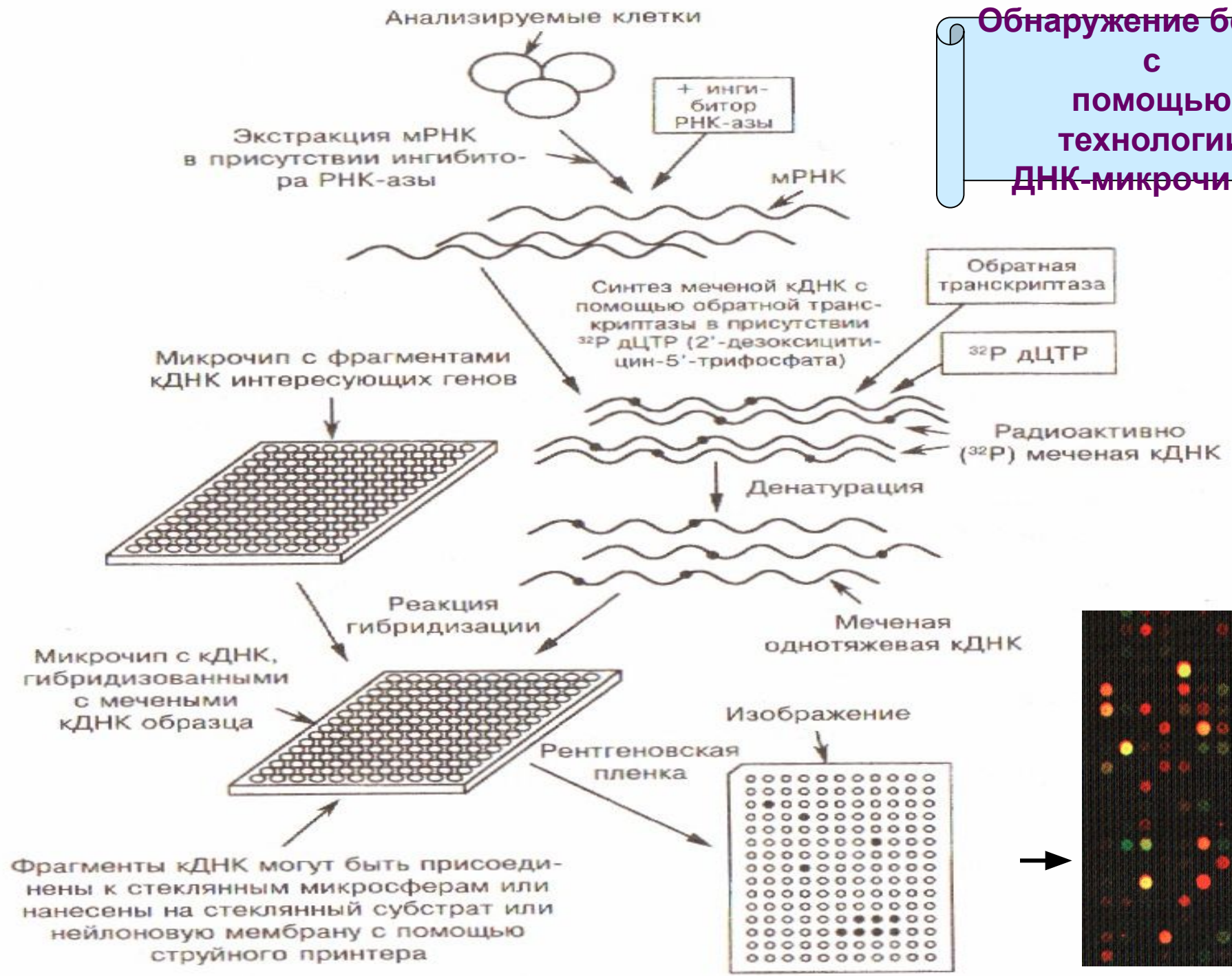
- **Гибридизация ДНК:** для определения порядка расположения нуклеотидов в исследуемом генетическом материале изучаемую ДНК инкубируют с ДНК-зондом – меченной радиоактивным изотопом однонитевой ДНК с известной последовательностью нуклеотидов. В случае комплементарности происходит сшивка.
- **Блот-гибридизация:** для определения положения аномального фрагмента ДНК исследуемую ДНК после рестрикции разделяют по молекулярной массе, денатурируют, фиксируют на мембране и гибридизируют с меченым радиоактивным изотопом ДНК- или РНК-зондом.
- **Клонирование ДНК:** с помощью рестриктаз нить выделяют отдельные группы генов или единичные гены, затем создают необходимое количество копий данного гена.

Технология ДНК-микрочипов



- Выявляются различия в населённости мРНК, определяемых как кДНК (комплементарная ДНК).
- Чипы с кДНК на стеклянных или нейлоновых субстратах изготавливаются с помощью высокоскоростных роботов или струйных принтеров.
- Каждое пятно содержит иммобилизованные зонды – фрагменты кДНК различной длины, комплементарные кДНК-мишеням.
- Радиоактивно меченные кДНК-мишени синтезируются с помощью обратной транскриптазы на основе мРНК из анализируемых клеток.
- Однонитевые кДНК-мишени гибридизируются с комплементарными кДНК на матрице, не связавшиеся вымываются буфером.
- Анализ радиоактивных пятен на фотоплёнке демонстрирует наличие мРНК в анализируемых клетках, что свидетельствует об экспрессии соответствующего белка.

**Обнаружение белков
с
помощью
технологии
ДНК-микрочипов**



FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)



Полимеразная цепная реакция

ПЦР - это метод, который позволяет проверить генетический материал, экстрагированный из исследуемого клинического образца, на наличие в его составе участка чужеродной или измененной генетической информации.

ПЦР используется

- **для получения копий** непротяженных участков ДНК, специфичных для каждого конкретного наследственного или инфекционного заболевания, а также исследуемого генетически обусловленного признака;
- **для визуализации** (в случае присутствия) таких специфических участков, что и является целью генодиагностики.

Полимеразная цепная реакц

Принципы метода были впервые предложены профессором Корана в 1971 году.

В основе метода ПЦР лежит способность ДНК-полимераз осуществлять направленный синтез комплементарной цепи ДНК по имеющейся матрице одноцепочечной ДНК, наращивая небольшую олигонуклеотидную затравку (**праймер**), комплементарную участку этой матрицы, до размеров в несколько тысяч или даже десятков тысяч звеньев. Повышая температуру, можно добиться остановки реакции и последующей денатурации полученной ДНК, т.е. разделения цепей полученной в ходе реакции двухцепочечной ДНК.

Полимеразная цепная реакция

Каждый цикл ПЦР состоит из трех этапов:

- 1. Денатурация ДНК.** Реакционную смесь нагревают до 92-95°C, в результате чего двухцепочечные молекулы ДНК расплетаются с образованием двух одноцепочечных молекул.
- 2. Отжиг** (присоединение праймеров к ДНК-мишени с образованием коротких двухцепочечных участков ДНК, необходимых для инициации синтеза ДНК). С образовавшимися комплексами праймер-матрица связывается ДНК-полимераза.
- 3. Одновременное копирование ДНК** с двух праймеров, комплементарных участкам ДНК на противоположных цепях и расположенных таким образом, что полимеризация ДНК с одного праймера приводит к синтезу цепи ДНК, в которой на определенном удалении содержался участок ДНК, комплементарный другому праймеру.

Двухцепочечная ДНК

Фрагмент, выбранный для амплификации



Нагрев для разделения цепей (для простоты приведена только одна цепь)



Праймирование



Копирование



Нагрев для разделения цепей (для простоты приведена только одна цепь)



Праймирование



Копирование



Нагрев для разделения цепей (для простоты приведена только одна цепь)



**Схема
ОСНОВНЫХ
этапов
ПЦР**

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**