

Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Кафедра биологии медицинской

Закономерности формирования и наследования признаков

Лекция №4 для специальности
«Лечебное дело»

Агеева Елизавета Сергеевна
доктор медицинских наук,
доцент по кафедре патофизиологии,
Заведующий кафедрой биологии медицинской
Стоматологического факультета

План лекции

- Особенности генетики человека.
- **Законы Менделя.** Наследование групп крови и резус фактора.
- Основные типы взаимодействия аллельных и неаллельных генов. Множественный аллелизм.
- Хромосомная теория наследственности.
Теория Моргана. Сцепленное наследование.
- Генетика пола. Особенности наследования признаков сцепленных с половыми хромосомами.

Особенности генетики человека

- **Генетика** – это наука о наследственности и изменчивости
- Наследственность – способность организма передавать из поколения в поколение генетическую информацию и реализовывать ее в определенных условиях внешней среды
- Изменчивость – фундаментальное свойство живых организмов приобретать новые признаки и свойства в процессе онтогенеза
- Включает 2 раздела:
- **Общая генетика** – материальные основы наследственности. Закономерности наследования, особенности организации
- **Частная генетика** – особенности проявления общих теоретических закономерностей у разных видов организмов
- **Медицинская генетика**

Основные понятия генетики		NB!	
Ген – материальная единица наследственности, представляющая участок молекулы ДНК/РНК, имеет определенную последовательность нуклеотидов и несущая информацию о синтезе определенной белковой молекулы		Кодирует белок (участники транскрипции и трансляции), РНК, регулирует работу других генов (кодирует регуляторные белки, которые в свою очередь активируют или подавляют транскрипцию других генов)	
Доминантный ген – ген, обусловленный синтезом функционально значимого белка и проявляющийся у всех гибридов 1 поколения. (используемые обозначения – А, В, С....)	Рецессивный ген – подавляемый ген (а, b, c ...)	Гомозиготы АА, ВВ, СС аа, bb, cc	Гетерозиготы Аа, Вb, Сс
Генотип – совокупность всех наследственных свойств организма.		Аллельные гены – гены, расположенные в одинаковых локусах гомологичных хромосом и контролирующие развитие какого либо одного признака	

Вильгельм Иогансен, XX век

- Наследственные факторы – **гены** (ввел термин в 1908г)
- Совокупность генов – генотип
- Совокупность признаков – фенотип
- Альтернативные состояния признаков (доминантный и рецессивные) – аллели
- Генотипы – гомозиготные и гетерозиготные, кодоминирование



(1857-1927)

Биолог-генетик, член-корреспондент по разряду биологических наук (ботаника) Отделения физико-математических наук.

Основные понятия генетики

- **Признак** – эффект совокупности аллельных и неаллельных генов
- Совокупность внешних и внутренних свойств организма (признаков), сформировавшихся в онтогенезе и реализующихся при взаимодействии с внешней средой – **фенотип** (проявляется как эффект взаимодействия генов при действии факторов внешней среды)
- **Экспрессивность** – степень выраженности гена
степень фенотипического проявления генов или выраженность действия генов
- **Пенетрантность** частота появления гена среди носителей данного гена – частота проявления гена, представляет собой отношение числа особей, у которых ген фенотипически проявился, к общему числу особей популяции, несущих

Основные понятия генетики

- При описании схемы скрещивания в генетике используются следующие обозначения:

Символ	Значение	Происхождение
P	Родители	От лат. parentes – родитель
♀	Особи женского пола	Зеркало Венеры
♂	Особи мужского пола	Щит и копье Марса
X	Скрещивание	
F	Потомство от скрещивания	От лат. filialis – сыновний
F1 ,F2	первое поколение , второе и т.д.	Future - будущее

Законы Менделя

- XIX век **Грегор Мендель**, в 1965 г. статью «Опыты над растительными гибридами» - основные законы передачи наследственной информации
- Опыты с горохом, установил 2 **закономерности для моногибридного скрещивания**
- **1 * закон** – **единообразие гибридов первого поколения**. При скрещивании гомозиготных особей, отличающихся по паре альтернативных признаков. Все гибриды первого поколения единообразны как по фенотипу (у всех доминантный признак), так и по генотипу (все гетерозиготы).
- **2 * закон** – **расщепления признаков**. При скрещивании двух гетерозиготных особей, анализируемых по одной паре альтернативных признаков, в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении 3 : 1 и по генотипу 1 : 2 : 1.
- * - Обязательным условием является полное доминирование
- **3 закон для дигибридного скрещивания**
- **3 закон** – **и независимого комбинирования (наследования) признаков или независимого комбинирования генов**. При скрещивании особей, отличающихся по 2-м и более парам альтернативных признаков, в потомстве наблюдается независимое наследование и комбинирование

Законы Менделя

- **3 закон** – единообразия гибридов первого поколения.

- **P1** 
- Гаметы A, A a, a
- **F1** Aa, Aa, Aa, Aa

- **2 закон** – расщепления признаков.

- **P2** 
- Гаметы A, a A, a
- **F2** AA, Aa, Aa, aa

- В основе закона расщепления лежит гипотеза чистоты гамет

Законы Менделя

- **3 закон** – независимого комбинирования генов.

• **P1** ♀ **AABB** x ♂ **aabb**

• Гаметы **AB**, **AB** **ab**, **ab**

• **F1** **AaBb**, **AaBb**, **AaBb**, **AaBb**

• **P2** ♀ **AaBb** x ♂ **AaBb**

• Гаметы **AB**, **Ab**, **aB**, **ab** **AB**, **Ab**, **aB**, **ab**

F2	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

- Расщепление по фенотипу 9:3:3:1 (3+1) n
- Решетка Пеннета

Виды взаимодействия генов

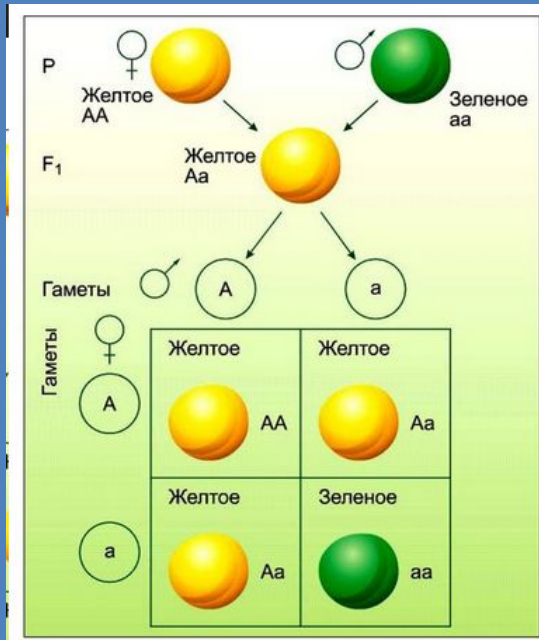
• Аллельные гены -

- **Полное доминирование** – тип взаимодействия аллельных генов, при котором фенотип гетерозигот не отличается от фенотипа гомозигот подавляющего признака
- **Сверхдоминирование** - гетерозиготные особи имеют более выраженное проявление признака по сравнению с гомозиготой (гетерозис)
- **Неполное доминирование** – фенотип гетерозигот отличается от фенотипа гомозиготы по доминантному признаку
- **Кодоминирование** – тип взаимодействия аллельных генов, при котором фенотип содержит признаки обоих доминантных генов
- **Множественный аллелизм** – существование в популяции более двух аллелей одного вида гена
- **Градуальность** – чем больше доминантных аллелей, тем более выражен признак
- **Аллельное исключение** – отсутствие или инактивация одного из пары генов, фенотипическое проявление другого гена
- **Летальность** – аллели при которых происходит гибель на эмбриональной стадии (всегда рецессивны. доминантные образуются в результате мутации – в поколении не передаются)

Взаимодействие аллельных генов

доминирование :

полное



- **Неполное доминирование**
- А - красный цвет цветов (доминантный признак)
- а – белый цвет цветов (рецессивный признак)



Неполное доминирование



Кодоминирование

Розовый цвет тюльпанов представляет собой смесь выражения обоих аллелей (красного и белого), в результате чего образуется промежуточный фенотип (розовый).

Это неполное доминирование. В красно-белом тюльпане оба аллеля полностью выражены. Это свидетельствует о кодоминировании.



Сверх доминирование

Доминантные	Рецессивные
Нормальная пигментация кожи, глаз, волос	Альбинизм
Близорукость	Нормальное зрение
Нормальное зрение	Ночная слепота
Цветовое зрение	Дальтонизм
Катаракта	Отсутствие катаракты
Косоглазие	Отсутствие косоглазия
Толстые губы	Тонкие губы
Полидактилия (добавочные пальцы)	Нормальное число пальцев
Брахидактилия (короткие пальцы)	Нормальная длина пальцев
Веснушки	Отсутствие веснушек
Нормальный слух	Врожденная глухота
Карликовость	Нормальный рост
Нормальное усвоение глюкозы	Сахарный диабет
Нормальная свертываемость крови	Гемофилия
Круглая форма лица (R-)	Квадратная форма лица (rr)
Круглый подбородок (K-)	Квадратный подбородок (kk)
Ямочка на подбородке (A-)	Отсутствие ямочки (aa)
Ямочки на щеках (D-)	Отсутствие ямочек (dd)
Густые брови (B-)	Тонкие брови (bb)
Брови не соединяются (N-)	Брови соединяются (nn)
Длинные ресницы (L-)	Короткие ресницы (ll)
Круглый нос (G-)	Заостренный нос (gg)
Круглые ноздри (Q-)	Узкие ноздри (qq)
Свободная мочка уха (F-)	Сросшаяся мочка уха (ss)

Взаимодействие аллельных ГЕНОВ

- **Множественный аллелизм**
- **Наследование Rh-фактора** – антигена, содержащегося в 74 эритроцитах человека и обезьяны макака-резус.
- Синтез Rh-антигена контролируется геном R, для которого описано более 10 аллельных состояний:
- R¹ , R² , R⁰ , R^Z , r, r¹ , r¹¹, r^Y и др.
- Если в гетерозиготном состоянии имеется один или два доминантных аллеля – антигены в организме человека образуются - **резус-положительным**
- Если генотип человека представлен двумя рецессивными аллелями - антигены не синтезируются – резус-отрицательный.

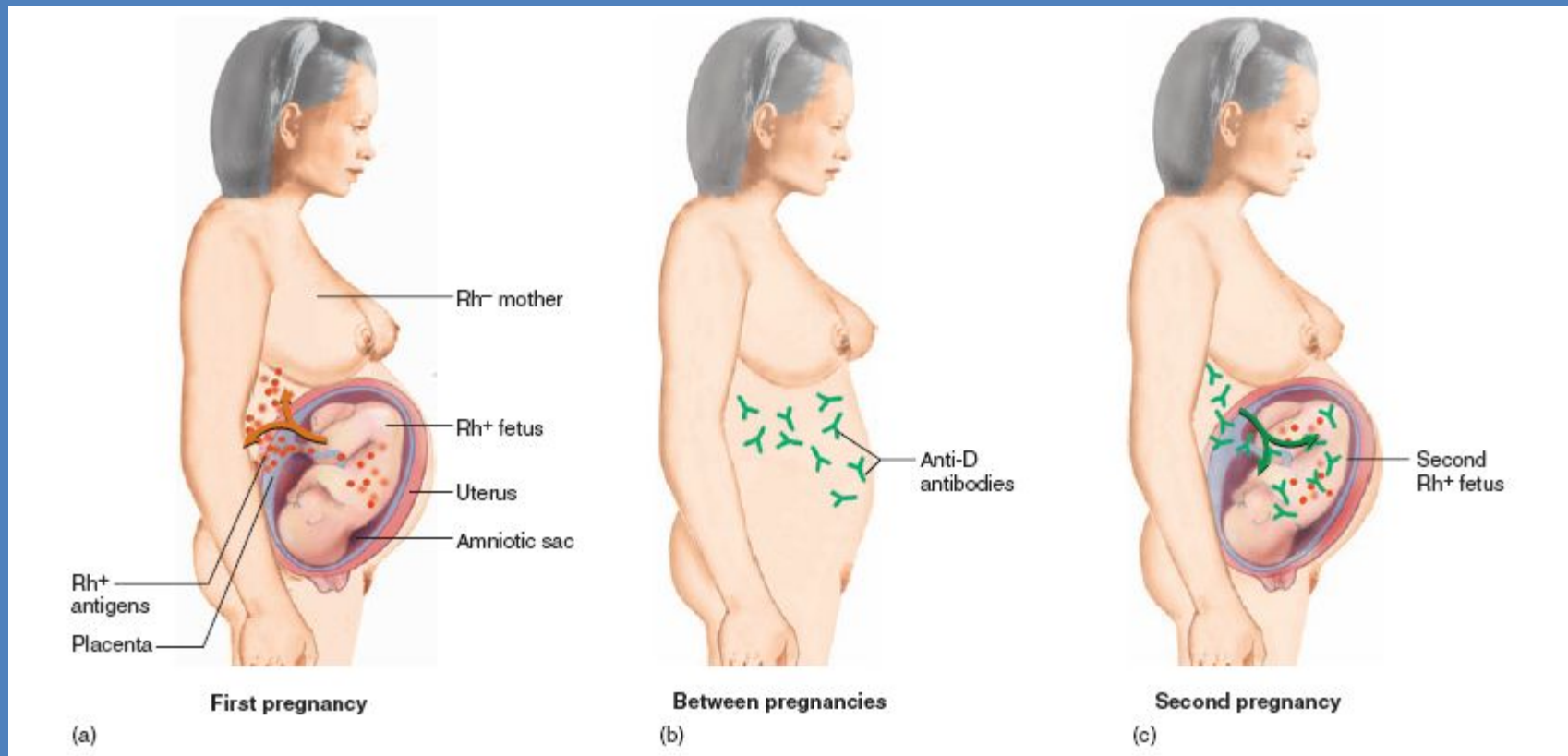
СИСТЕМА Rh

- ВИННЕР (1939 Г.)
- ЕВРОПЕЙЦЫ:
 - Rh+ 84 – 85 %, Rh- - 15 – 16 %
- МОНГОЛОИДЫ:
 - Rh+ 99 – 99,5 %, Rh- - 0,5 %

ГЕНЕТИКА Rh-АНТИГЕНОВ

- АЛЛЕЛЬНЫЕ ГЕНЫ Dd, Cc, Ee
- D – 69-70 %
- E – 30-31 %
- c, d, e – 12-13 %

Резус - конфликт



ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ (ГБН).

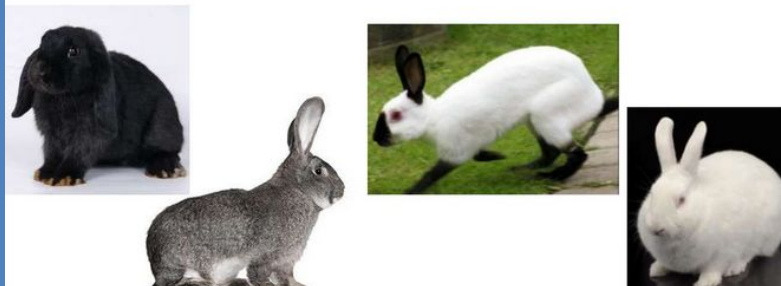
Взаимодействие аллельных генов

- Наследование групп крови – множественный аллелизм, **кодоминирование**

Группа крови	Генотип	Фенотип	Вид взаимодействия генов у гетерозигот
I	i^0i^0	Отсутствие эритроцитарных антигенов А и В (0)	
II	$I^A I^A, I^A i^0$	Наличие эритроцитарных антигенов А (А)	Полное доминирование
III	$I^B I^B, I^B i^0$	Наличие эритроцитарных антигенов В (В)	Полное доминирование
IV	$I^A I^B$	Наличие эритроцитарных антигенов А и В (AB)	Кодоминирование

- Множественный аллелизм**

Фенотип	Генотипы
Черный	AA, Aa^m, Aa^r, Aa
Шиншилловый	$a^m a^m$
Светло-серый	$a^m a^r, a^m a$
Гималайский	$a^r a^r, a^r a$
Белый	aa



В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ИМЕЕТСЯ 15 СИСТЕМ ГРУПП КРОВИ

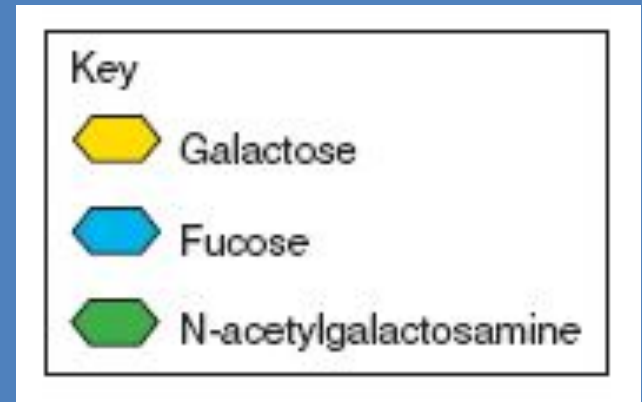
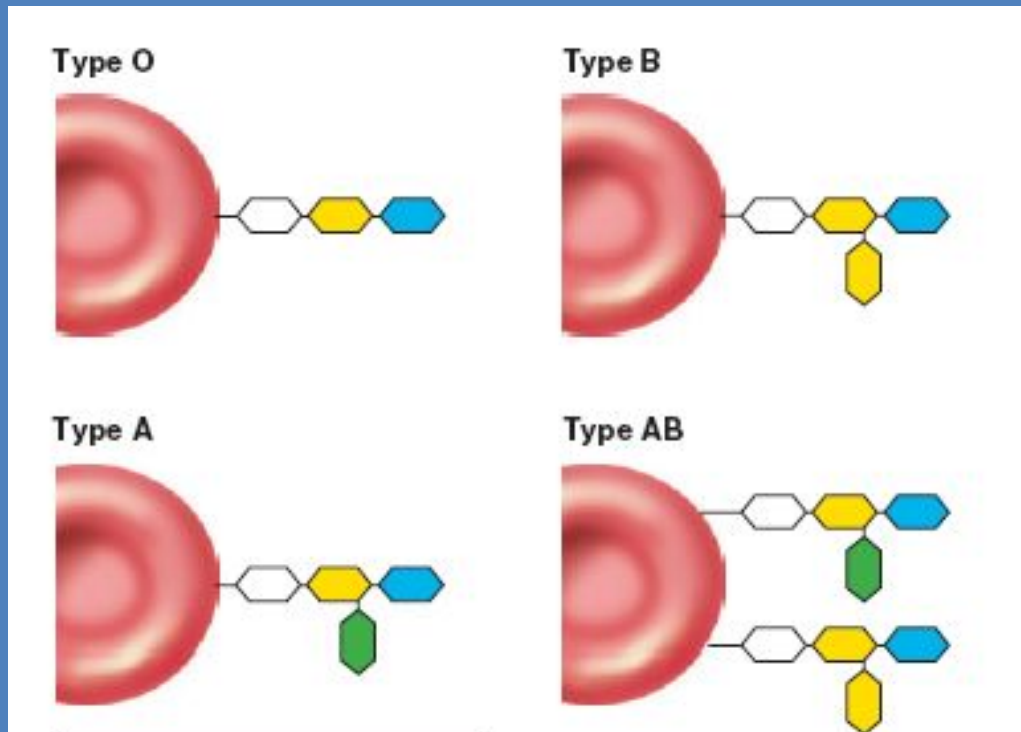
- ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ИЗ НИХ
ЯВЛЯЮТСЯ ТОЛЬКО 9:

- ABO Rh ЛЮИС
- MN КЕЛЛ-ЧЕЛАНО ЛЮТТЕРАН
- Pp ДАФФИ КИДД

ABO - СИСТЕМА

- К. ЛАНШТЕЙНЕР (1901) ОТКРЫЛ АВО
- ЯНСКИЙ (1928) ПРЕДЛОЖИЛ БУКВЕННОЕ ОБОЗНАЧЕНИЕ АВО
- АВО – 100 % РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
- АГГЛЮТИНОГЕН А НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНОРОДНЫМ , ИМЕЕТ ПОДГРУППЫ А1 (88 %) И А2 (12 %)

АГГЛЮТИНОГЕНЫ

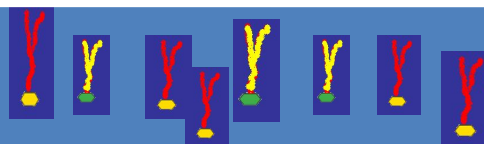
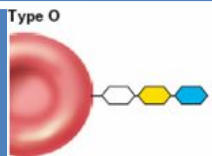


АНТИГЕНЫ РАСПОЛОЖЕНЫ НА КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТОВ
ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ СЛОЖНЫЙ КОМПЛЕКС БЕЛКОВ, ПОЛИСАХАРИДОВ
И ЛИПИДОВ

СИСТЕМА ABO

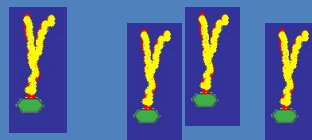
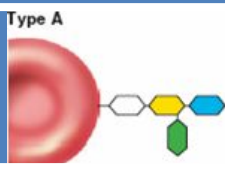
Частота
встречаемости
СРЕДИ
ЕВРОПЕЙЦЕВ

- O (I)



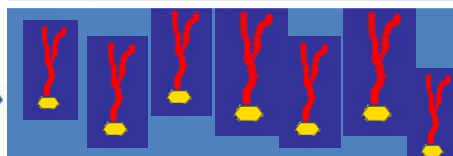
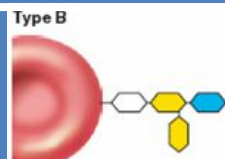
$\alpha\beta$ • 33 – 34 %

- A (II)



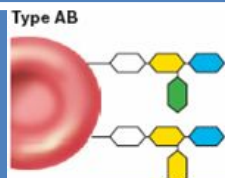
β • 37 – 38 %

- B (III)



α • 20 – 21 %

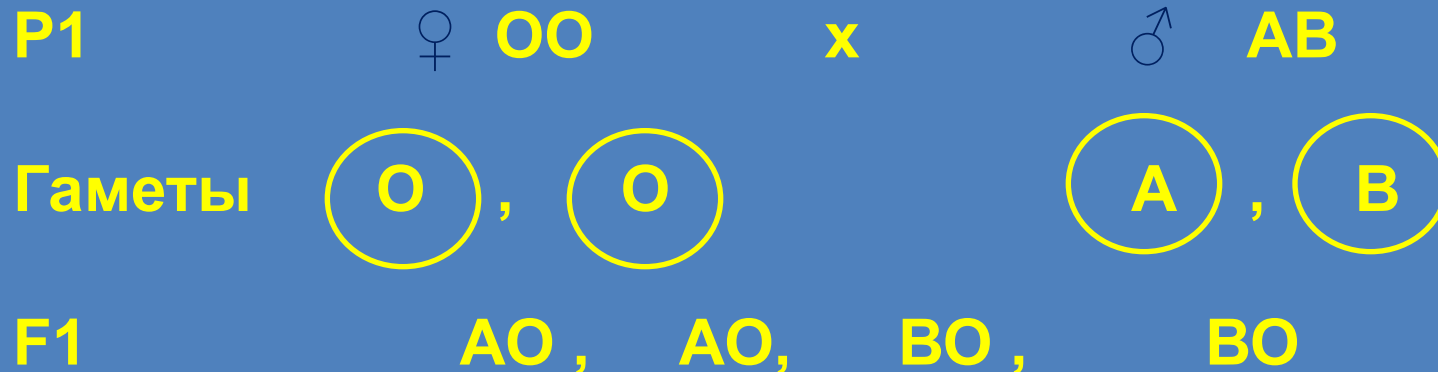
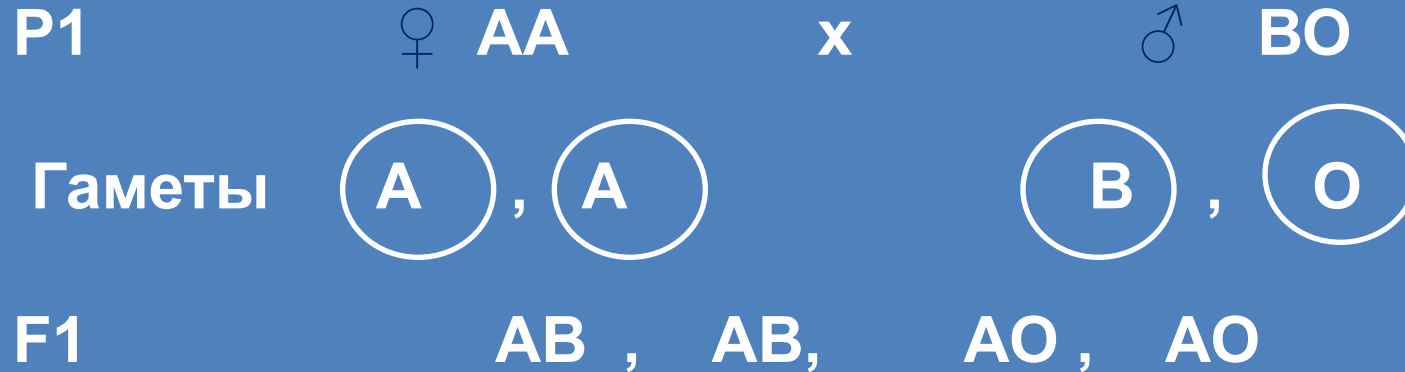
- AB (IV)



• 8 – 9 %

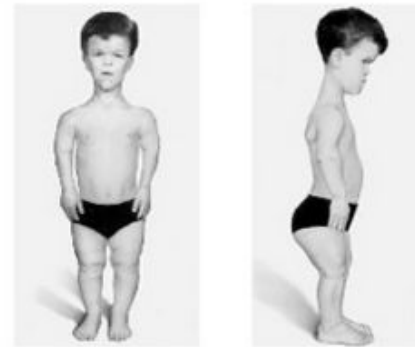
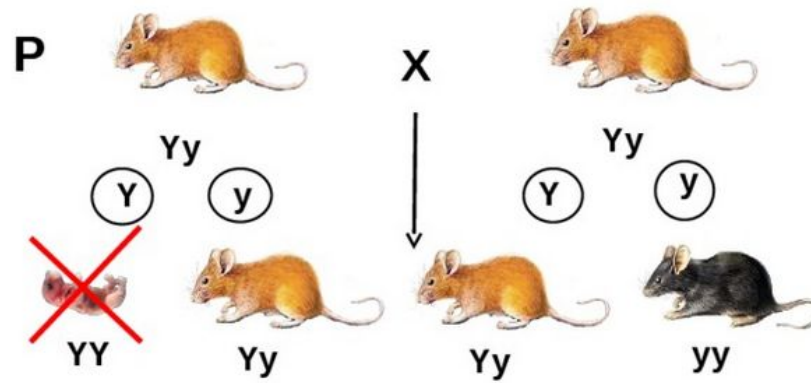
ГЕНЕТИКА АНТИГЕНОВ АВО

примеры наследования групп крови



Взаимодействие аллельных генов

Доминантная мутация желтой окраски у мышей с рецессивным летальным эффектом



Ахондроплазия — доминантная мутация с рецессивным летальным эффектом у человека. Вызвана недоразвитием хрящевой и костной тканей.

Взаимодействие генов

- **Неаллельные –**
- **Комплементарность** – вид взаимодействия неаллельных генов . При котором признак формируется в результате суммарного сочетания продуктов их доминантных аллелей
- **Эпистаз** - одна пара генов подавляет проявление признака другой пары генов
- **Полимерия** - взаимодействие двух и более пар неаллельных генов, доминантные аллели которых влияют на развитие одного и того же признака (может носить кумулятивный – накопительный эффект)
- **Плейотропность** – зависимость разных признаков от эффекта одного гена

Взаимодействие неаллельных генов

плейотропность



• Ген **W** (*White*) кошек – белый цвет, голубые глаза, глухота.
• Блокирует миграцию стволовых клеток меланоцитов к коже
• В норме слуховые рецепторы возникают из тех же стволовых клеток, что и меланоциты → их отсутствие влечет глухоту.

Синдром Марфана

- крайне высокий рост
 - «паучьи пальцы»
 - дефект развития всей соединительной ткани
- ↓
- вывих хрусталика
 - врожденный порок сердца
 - проблемы с дыхательной системой



• пенетрантность неполная (есть здоровые носители гена)
• Ген кодирует фибриллин – белок, соединительной ткани

комплементарность

Комплементарность

расщепление гибридов F2 по фенотипу может происходить
в соотношениях
9:6:1, 9:3:4, 9:7, иногда 9:3:3:1



Листовидный
(простой)

aabb



Розовидный

A_bb



Ореховидный

A_B_



Гороховидный

aaB_

Аллели

- Нормальные аллели – аллели дикого типа
- Аллели частоты которых в популяции превышают определенный уровень (например 5%) – полиморфные аллели (полиморфизмы)
- Аллели приводящие к патологическому развитию признаков – мутантные аллели (мутации)
- Сочетание нормальных и мутантных аллелей – определяет индивидуальную наследственную конституцию

Хромосома

- Диплоидный набор хромосом (каждой хромосомы 2 – от мамы и папы)
- Гены , расположенные в одинаковых участках гомологичных хромосом - аллельные гены (аллели)
- Гетерозигота – организм, имеющий аллельные гены одной молекулярной формы
- Гетерозиготы – организм, имеющий аллельные гены разной молекулярной формы – доминантный и рецессивный
- Доминантный ген – аллель, определяющий развитие признака (как в гомозиготном , так и гетерозиготном состоянии)
- Рецессивный - аллель, определяющий развитие признака только в гомозиготном состоянии
-



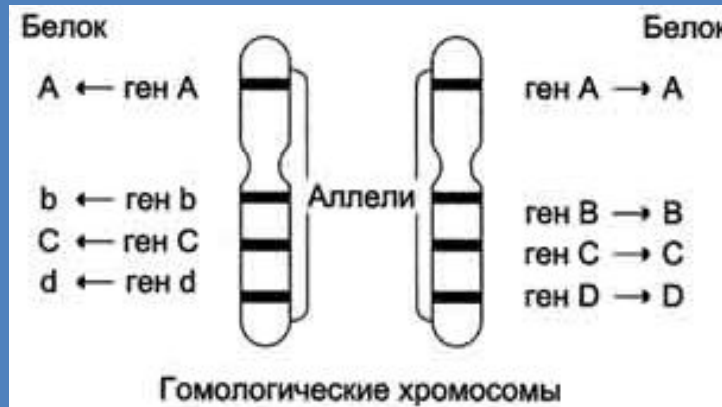
Хромосомная теория наследственности

- Первые обширные исследования, касающиеся структуры и морфологии хромосом, в нашей стране были проведены на растительных объектах в 20-е годы XX века выдающимся цитологом и эмбриологом С. Г. Навашиным и его учениками – М. С. Навашиным, Г. А. Левитским, Л. Н. Делоне.
- В 1924 году Г. А. Левитский опубликовал первое в мире руководство по цитогенетике: «**Материальные основы наследственности**», в котором он ввел понятие кариотипа

Хромосомная теория наследственности

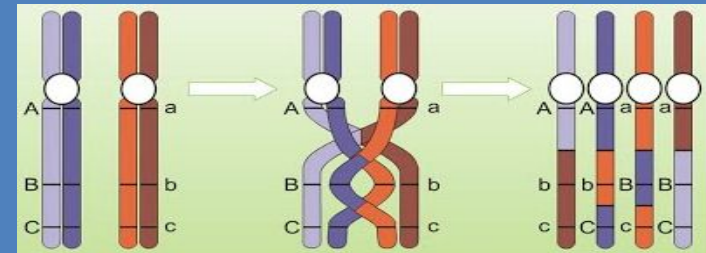
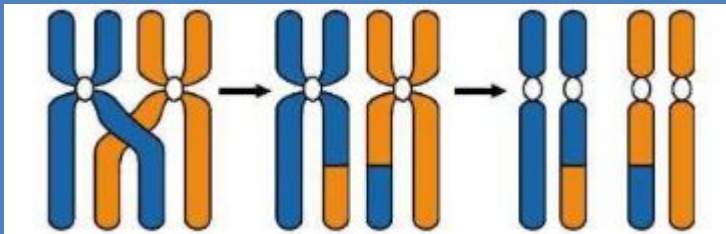
Основоположник теории - *Томас Морган* (1866—1945).

- Гены располагаются в хромосомах;
- Различные хромосомы содержат неодинаковое число генов, причем набор генов каждой из негомологичных хромосом уникален;
- Каждый ген имеет определенное место (локус) в хромосоме; в идентичных локусах гомологичных хромосом находятся аллельные гены;
- Гены расположены в хромосомах в определенной линейной последовательности;
- Гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя группу сцепления; число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида организмов



Сцепление генов

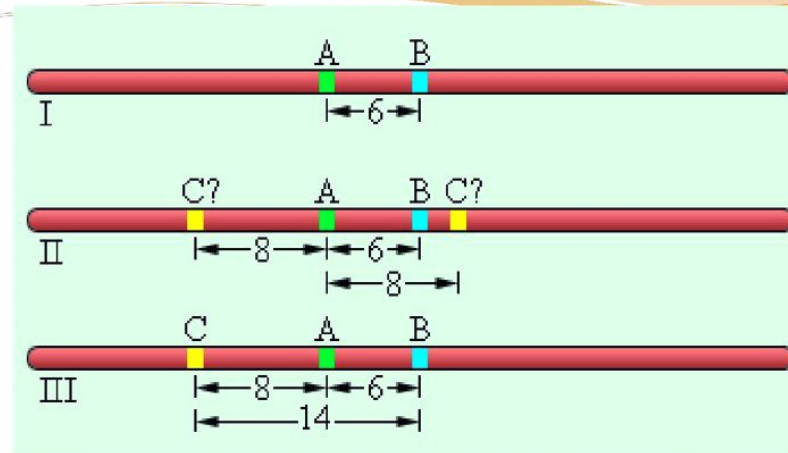
- Сцепление генов может нарушаться в процессе кроссинговера; это приводит к образованию рекомбинантных хромосом;
- Частота кроссинговера является функцией расстояния между генами: чем больше расстояние, тем больше величина кроссинговера (прямая зависимость);
- Явление кроссинговера помогло ученым установить расположение каждого гена в хромосоме, создать *генетические карты* хромосом. Чем дальше друг от друга расположены на хромосоме два гена, тем чаще они будут расходиться в разные хромосомы в процессе кроссинговера.



Кроссинговер

- Сцепление нарушает кроссинговер
- Кроссинговер – обмен между гомологичными участками несестринских хроматид
- Чем дальше гены расположены друг от друга в хромосоме, тем больше вероятность кроссинговера
- Образуются рекомбинантные (кроссинговерные) гены
- $N = \frac{B + C}{P} \times 100 \%$
- N – расстояние между генами
- B – количество особей в одной кроссоверной группе
- C – количество особей во второй кроссоверной группе
- P – общее количество особей
- 1% кроссинговера - это расстояние в 1 Морганиду – единица рекомбинации

Были введены единицы измерения генетического расстояния – **сантиморганы** или **морганиды**, названные так в честь основоположника хромосомной теории наследственности – Томаса Моргана.



Чем дальше друг от друга находятся гены, тем выше частота рекомбинации.

Сцепление может быть полным (рекомбинация невозможна) и неполным (рекомбинация возможна)

*В честь Т.Моргана единица расстояния между генами названа **морганидой**.*

Кластеры генов

- Это группы различных генов, отвечающие за общие функции и расположенные в определенных участках хромосом
- Отражают важнейшие эволюционные пути организмов

Генетика пола

- Мужской пол **гетерогаметный** - XY.
- Нормальный кариотип (46, XY)
- У женщин половые хромосомы представлены двумя гомологичными по форме и рисунку окрашивания X хромосомами. Нормальный кариотип **гомогаметный** - (46, XX)
- **Обеспечение соотношения полов 1:1 при оплодотворении**
- **Характерно для человека, млекопитающих животных, рыб, насекомых, некоторых растений**

Генетика пола

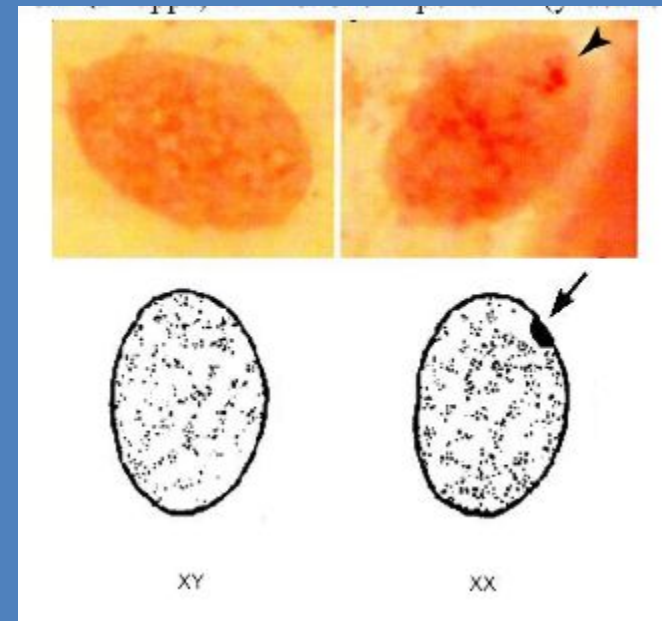
- Женский пол **гетерогаметный** - XY
- Мужской пол **гомогаметный** - XX
- Сперматозоиды имеют только X хромосому, пол зависит от того какая яйцеклетка будет оплодотворена
- Характерно для **птиц, моллюсков**

Генетика пола

- Женский пол **гомогаметный** - XX
- Мужской пол **гемигаметный** - XO
- Пол зависит от количества X-хромосом
- Характерно для **червей, пауков**

Генетика пола

- В 1961 году М. Лайон выдвинул гипотезу об инактивации одной из X-хромосом у особей женского пола. В разных клетках инактивируются X-хромосомы как отцовского, так и материнского происхождения.
- Инактивированная X-хромосома в виде компактной хорошо окрашенной структуры хроматина округлой формы, расположенной рядом с ядерной мембраной - **тельце Барра** или половой гетерохроматин.
- Идентификация т.Б. - способ цитогенетической диагностики пола.
- Инактивация X-хромосомы – доза генов половых хромосом у мужчин и женщин одинаковы
- Процесс инактивации X-хромосомы называется **лайонизацией**.
- !!! Женщины, гетерозиготные по мутации в гене, локализованном в X-хромосоме, имеют мозаичный фенотип – одна часть клеток содержит нормальный аллель, а другая – мутантный, так как процесс инактивации носит случайный характер.



Типы наследования признаков

- **Аутосомные (гены аутосом) –**
- **Доминантное** – проявляется только один родительский признак. Встречается одинаково и мужчин и женщин, проявляется по вертикале в каждом поколении
- **Рецессивное** – признак может отсутствовать у родителей, но встречаться у сибсов (братьев) – горизонтальный характер
- Промежуточное
- **Сцепленное с полом (гены в X или Y хромосоме)-**
- **X-сцепленное доминантное** (проявляется у независимо то пола, передача признака на происходит от отца сыновьям
- **X-сцепленное рецессивное** – передача происходит от матери детям (у нее признак может отсутствовать), проявляется у сыновей по горизонтали и вертикали
- **Y-сцепленное** – от отца сыну
- **Частично сцепленное**
- **Независимое**
- **Полное сцепленное**

Сцепленные с полом

- Признаки наследуемые через половые X и Y хромосомы
- Сцепленные с Y хромосомой могут встречаться только у мужчин
- Сцепленные с X-хромосомой – как у мужчин, так и у женщин в том случае если признак доминантный и только у мужчин, если признак рецессивный
- Пример: гемофилия (h), дальтонизм (d) – заболевания, связанные с X-хромосомой (X^h , X^d – рецессивные гены)
- Ген раннего облысения – признак сцепленный с Y-хромосомой

Уровень организма

- **Экспрессивность** – степень выраженности признака при реализации генотипа в различных условиях среды
- **Норма реакции** – пределы изменения фенотипа при конкретном генотипе в зависимости от условий среды

Значение генетики для медицины

- Диагностика и лечение заболеваний
- Определение риска развития заболеваний с наследственной предрасположенностью