



КАФЕДРА БИОЛОГИИ
имени академика Е.Н.Павловского
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

В лекции будут рассмотрены следующие вопросы:

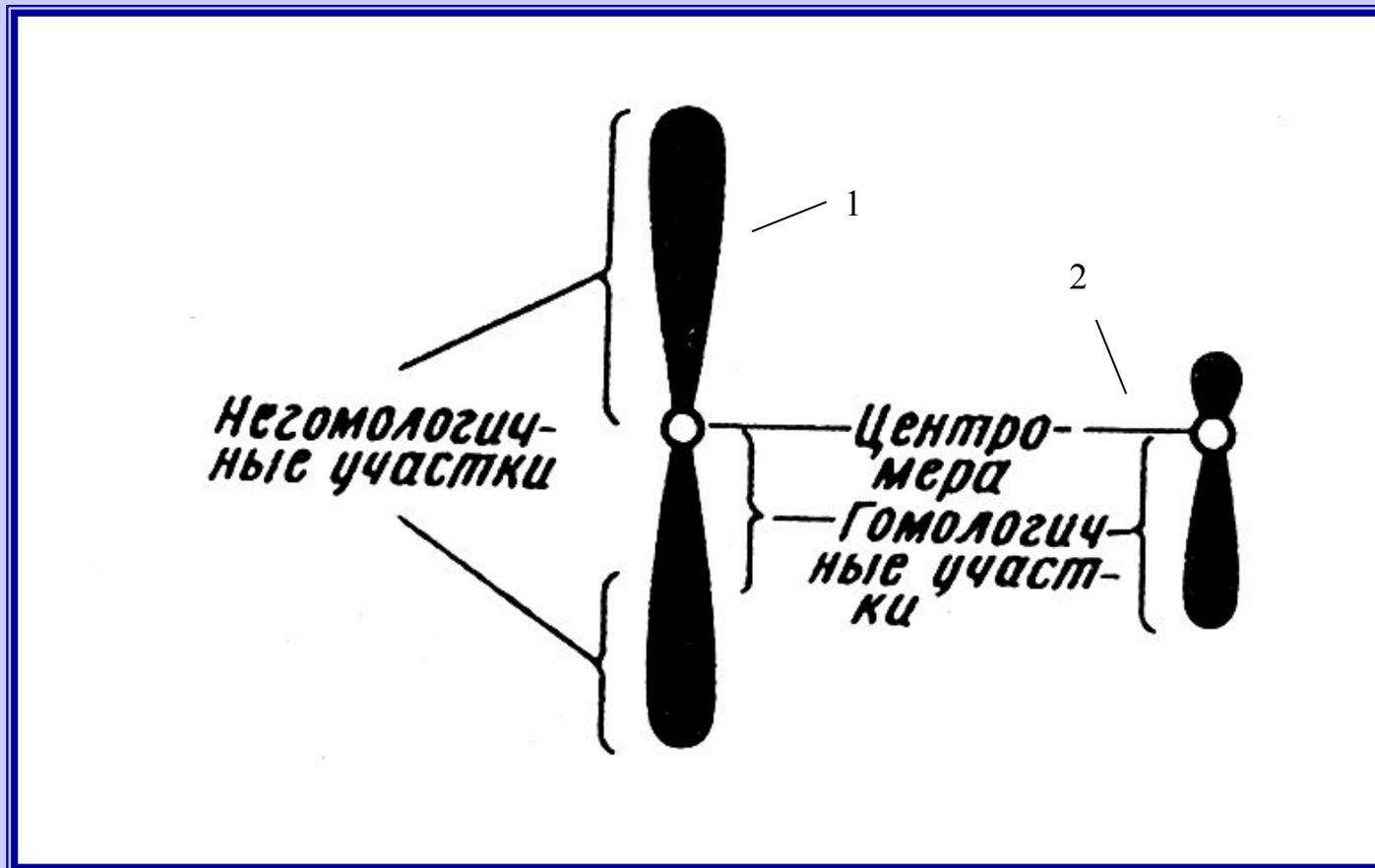
- 1. Человек как объект генетических исследований.**
- 2. Менделирующие признаки у человека и их характеристика.**
- 3. Семейно-генеалогический метод исследования и область его применения.**
- 4. Типы наследования признаков у человека.**

Достоинства человека как объекта для генетических исследований :

- 1. Высокая численность доступных для изучения популяций человека**
- 2. Значительное число и разнообразие известных у человека мутаций и хромосомных аномалий**
- 3. Высокий уровень изученности биохимии и физиологии человека в норме и при различных заболеваниях**

Недостатки человека как объекта для генетических исследований:

- а) невозможность целенаправленного подбора родительских пар и экспериментальных браков;**
- б) низкая плодовитость;**
- в) высокая продолжительность жизни и, как следствие – медленная смена поколений** (продолжительность жизни одного поколения равна 25-30 годам, а минимальный период жизни до наступления половой зрелости составляет 13-15 лет, что позволяет проследить одному исследователю лишь два три поколения);
- г) большое число групп сцеплений- 23 и значительное наследственное разнообразие;**
- д) большая фенотипическая изменчивость людей**



Особенности структуры X – и Y- хромосом.

1-X-хромосома; 2-Y- хромосома

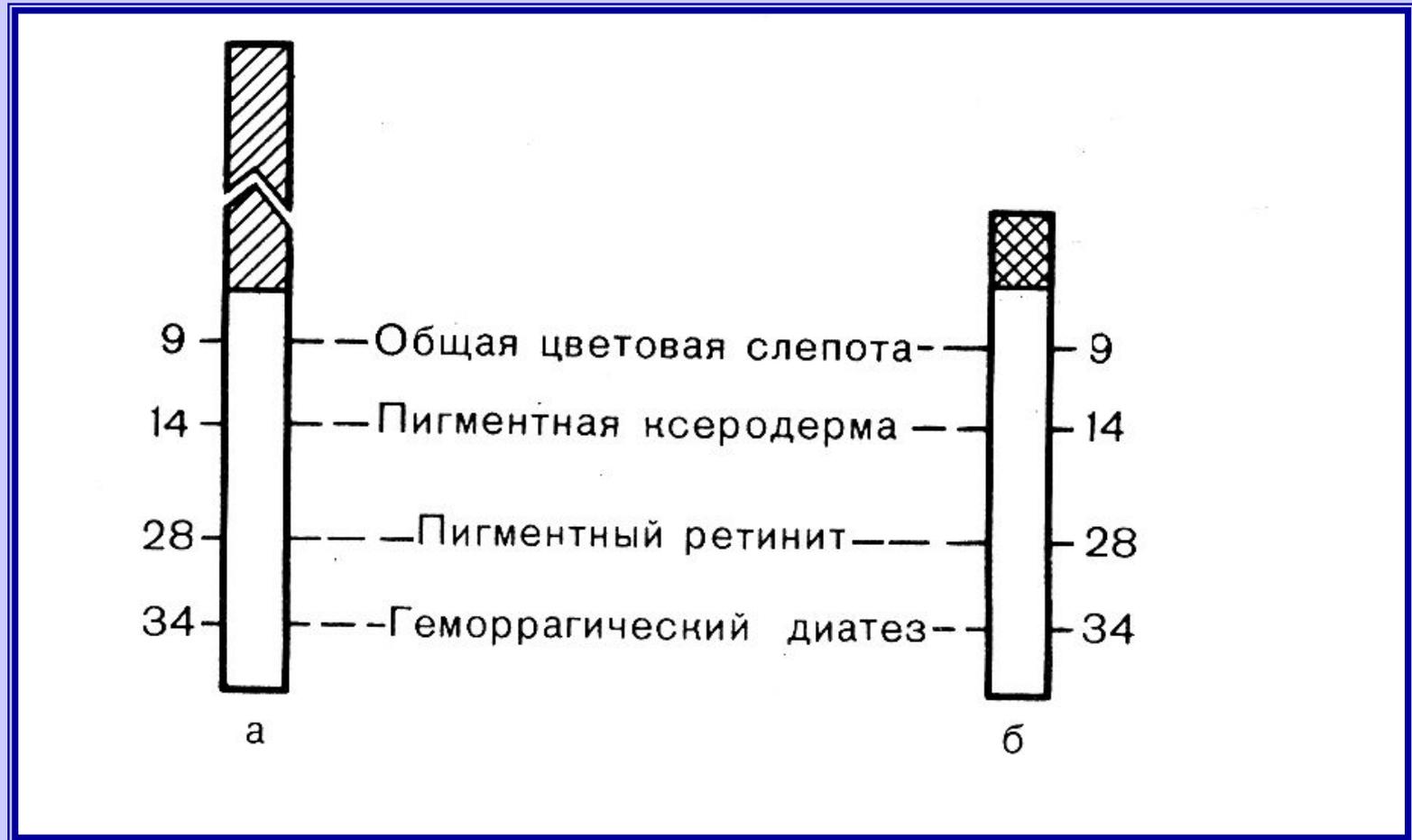


Схема гомологичных и негомологичных локусов половых хромосом человека.

а — X-хромосома: заштрихованы локусы, отсутствующие в хромосоме Y (красно-зеленая слепота, гемофилия, атрофия зрительного нерва); б — Y-хромосома: заштрихованы локусы, отсутствующие в X-хромосоме (перепонки между пальцами, «волосатые уши»). Незаштрихованные участки хромосом соответствуют гомологичным локусам. Цифры указывают расстояние данного локуса от локуса, определяющего пол (в морганидах).

В среднем на каждой хромосоме человека обнаружено по 400 генов (более всего на хромосоме 1 – 2968 генов и менее всего на хромосоме Y -231 ген.

В X –хромосоме человека содержится примерно 5% всей ДНК генома, что соответствует примерно 160 млн пар оснований или 160 Мб и локализуется более 500 генов.

В 1960 г. М Лион выдвинул гипотезу, согласно которой одна из X-хромосом в каждой соматической клетке женщины инактивируется. Этот процесс происходит на ранних стадиях эмбрионального развития.

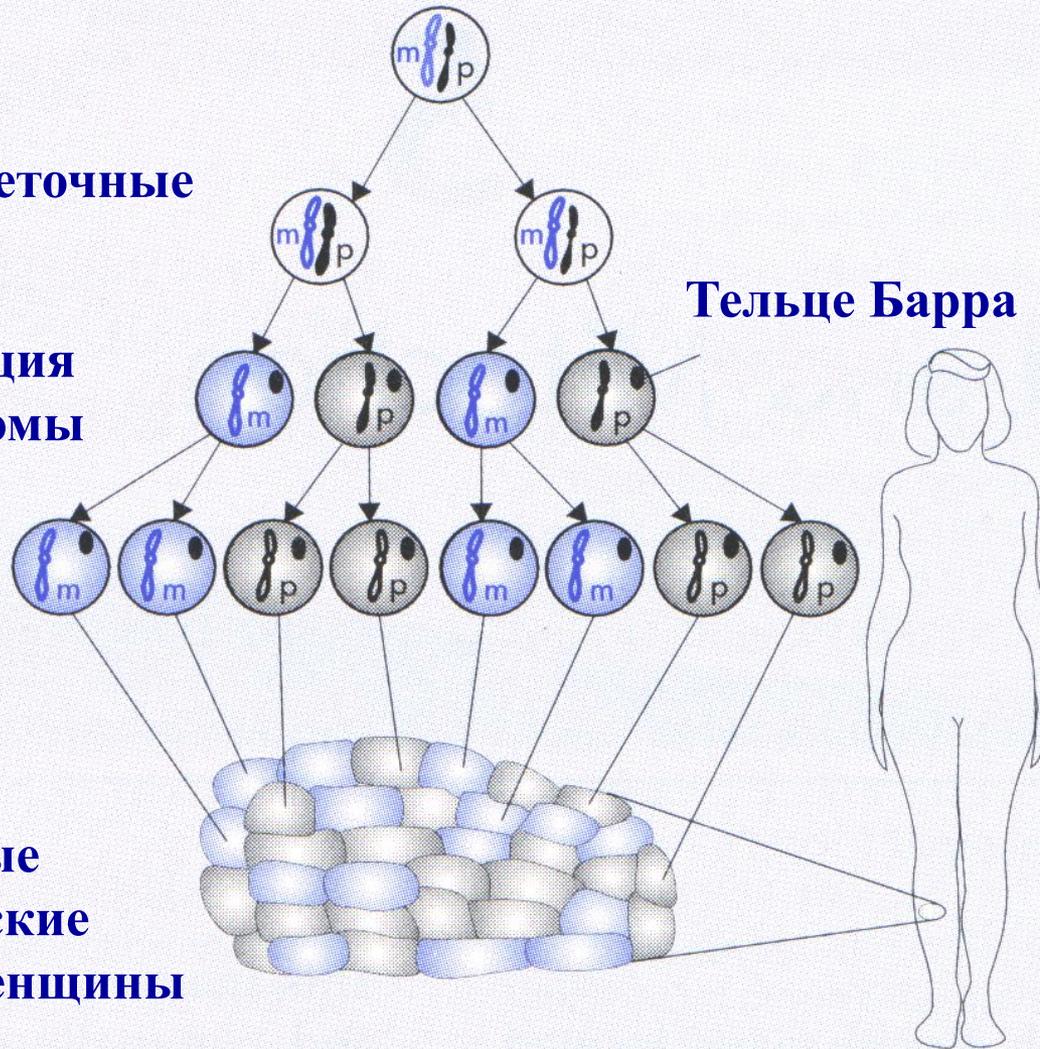
Зигота

**Ранние клеточные
деления**

**Инактивация
X-хромосомы**

Тельце Барра

**Мозаичные
соматические
клетки женщины**



Процесс инактивации X-хромосомы

В связи с особенностями структуры половых хромосом человека все гены в них подразделяются на три группы:

1 группа - гены, сцепленные с полом. В нее входят гены, локализованные в той части X хромосомы, которая не имеет гомологичного участка в Y- хромосоме. Они полностью сцеплены с полом, передаются исключительно через X хромосому. Гены из этого участка, если они контролируют доминантные признаки, одинаково проявляются у обоих полов. Гены же определяющие рецессивные признаки экспрессируются у женщин только в гомозиготном состоянии, у мужчин- в гемизиготном состоянии.

2 группа - гены, сравнительно небольшая группа, расположенных в участке Y- хромосомы, который отсутствует в X хромосоме. Признаки, контролируемые этими генами, передаются от отца к сыну.

3 группа - гены, расположенные в парном сегменте половых хромосом и поэтому являющиеся общими, как для X-, так и для Y- хромосомы. У представителей обоих полов они могут переходить из одной хромосомы в другую в результате кроссинговера.

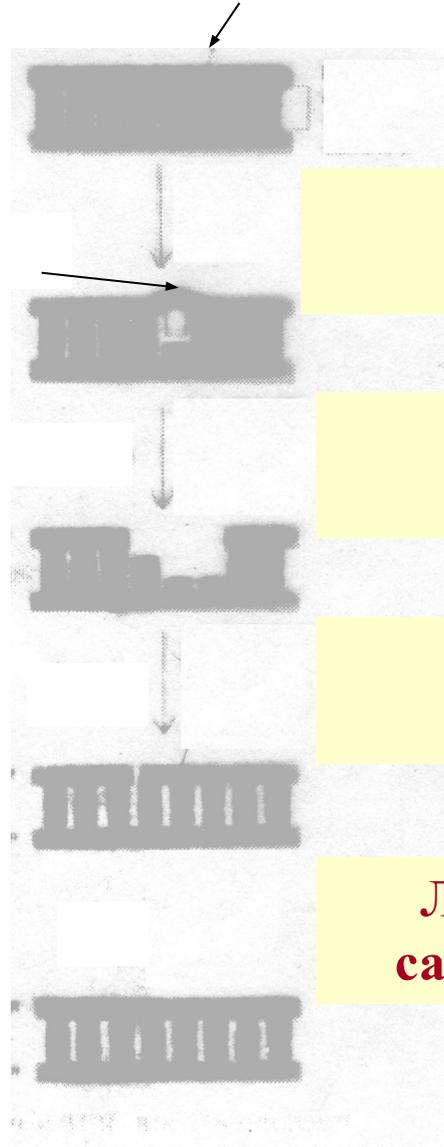
Сахаро-фосфатный остов

Тиминовый димер

Мутация 1

Мутация 2

Мутация 3



Эндонуклеаза разрезает поврежденный участок

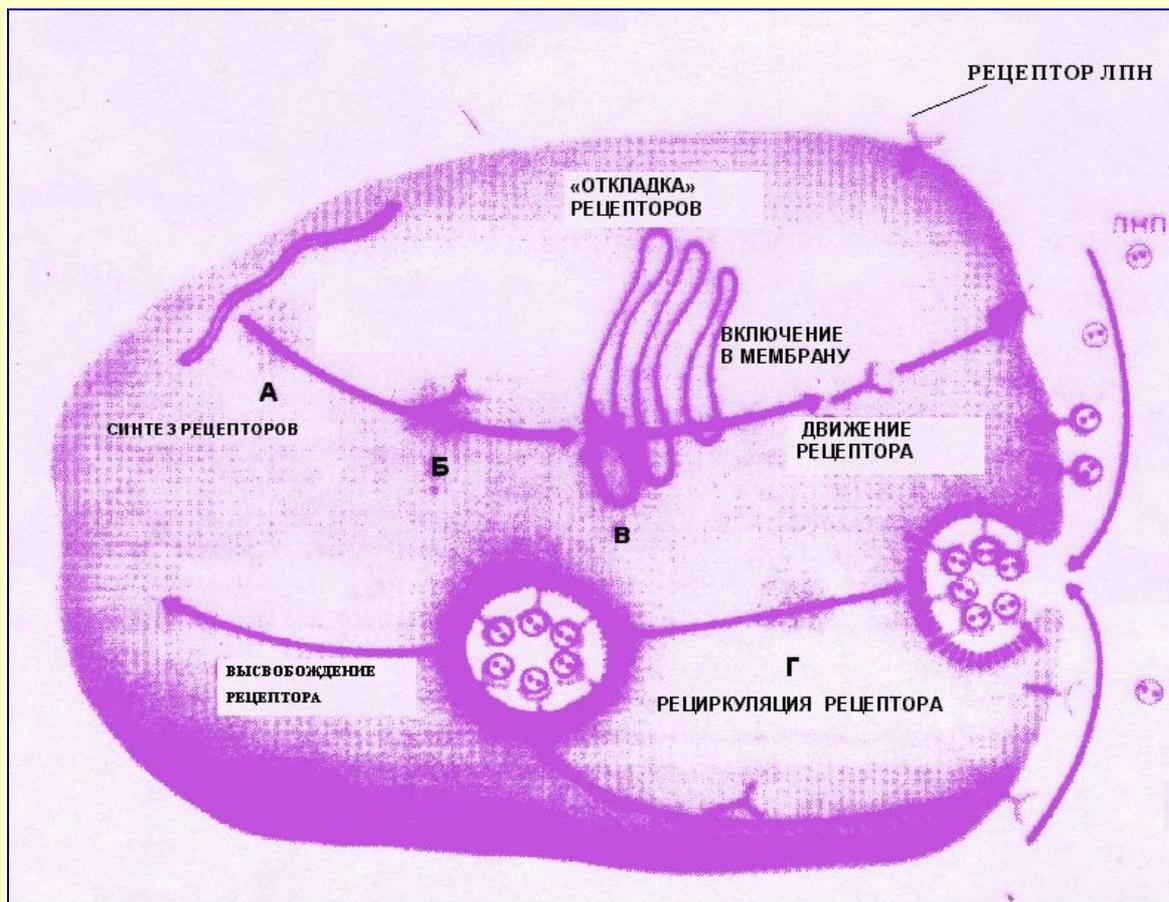
Эксонуклеаза удаляет поврежденный участок

ДНК-полимераза строит новую копию

Лигаза сшивает разрыв сахаро-фосфатного остова

Возможные нарушения репарации ДНК

при пигментной ксеродерме



Мутации , кодирующие рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

А- мутации, нарушающие синтез рецепторов

Б- мутации, нарушающие транспорт рецепторов

В- мутации, вызывающие образование « дефектных рецепторов»

Г- мутации, нарушающие транспорт рецепторов, нагруженных липопротеинами низкой плотности, внутрь клетки-

Семейно-генеалогический метод основан на изучении наследования признака в семьях на протяжении ряда поколений.

Этот метод применим в том случае, когда сведения об анализируемом признаке сохраняются в памяти у членов обследуемых семей или в каких-то документах.

Семейно-генеалогический метод получил широкое применение в разработке следующих теоретических и прикладных вопросов:

- 1. Установления наследственного характера признака**
- 2. Определения типа наследования**
- 3. Определения пенетрантности**
- 4. Изучения сцепления генов и картирования хромосом.**
- 5. Исследования интенсивности мутационного процесса.**
- 6. Изучения взаимодействия генов.**
- 7. Уточнения генетической природы патологических состояний и составления прогнозов здоровья при медико-генетическом консультировании**

○ Здоровая женщина

□ Здоровый мужчина

● Больная женщина

■ Больной мужчина

○ □ Супружеская пара

○ □ Близкородственный брак

○ □ Ядерная семья (родители и дети);
дети одной супружеской пары (родные
братья и сестры) называются сибством,
а каждый отдельный ребенок – сибсом

■ Пробанд, член родословной, обычно больной,
с которого начинается исследование

□ Умерший член родословной

○ ○ Близнецы

○ Женщина – носитель
X-сцепленного заболевания

● Спонтанный аборт

Условные обозначения при составлении родословных

**Классификация типов наследования признаков
при моногенном наследовании**

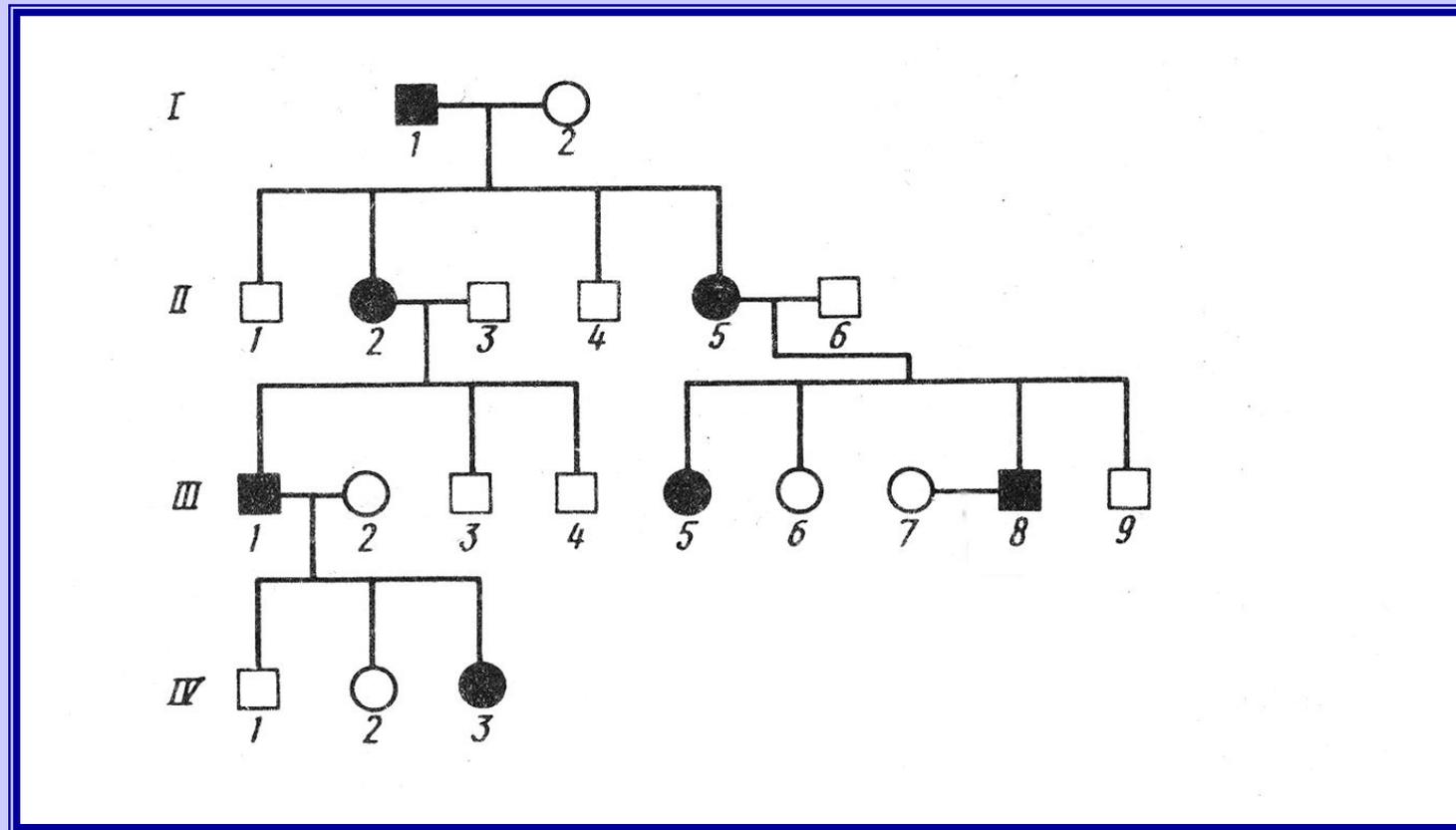


Частота основных типов наследственных болезней новорожденных (на **1000** новорожденных)

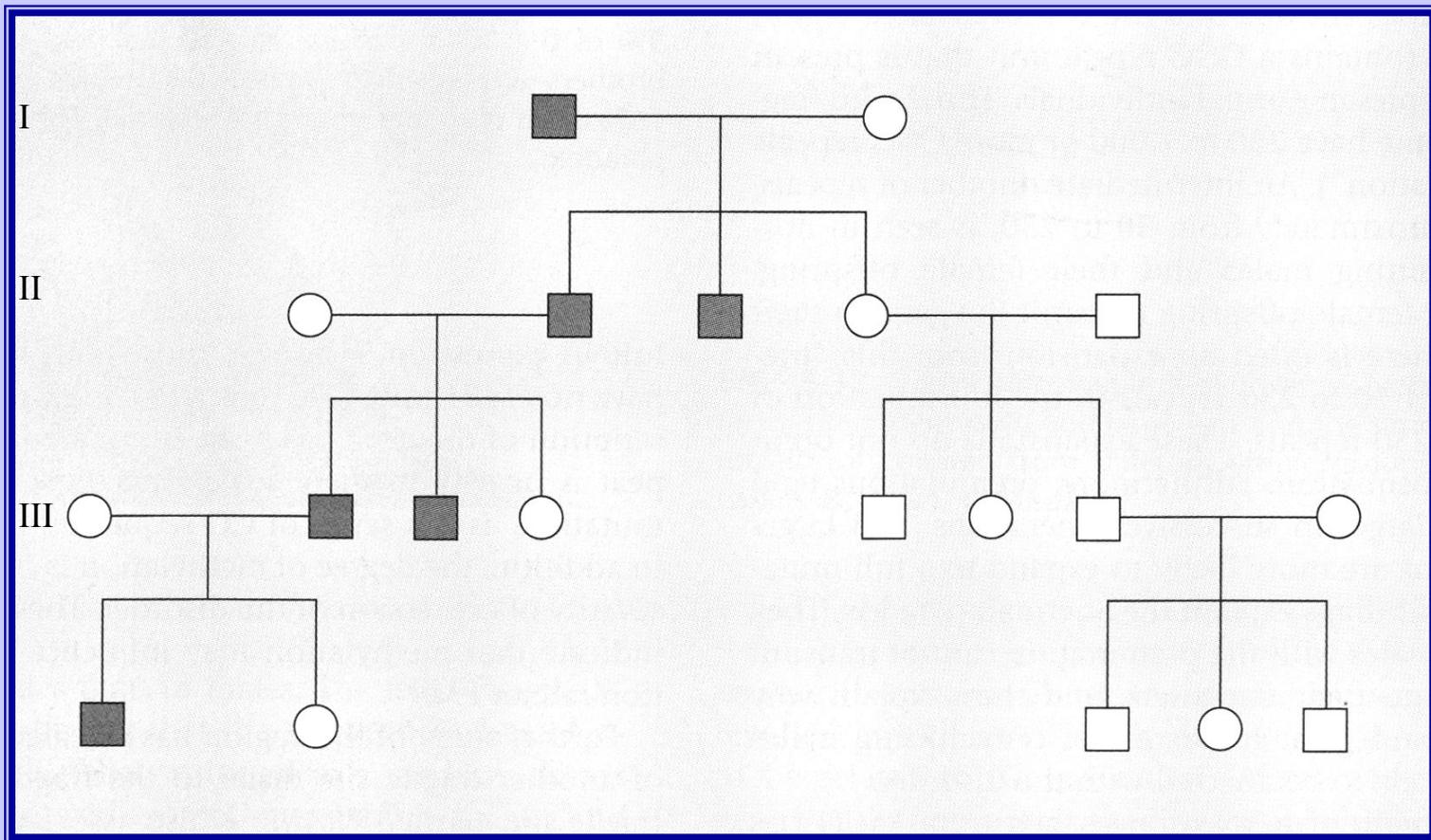
Категория заболевания	Частота болезни
Аутосомно-доминантные	7 - 10
Аутосомно-рецессивные	1-2,5
X- сцепленные	0,4-05

При анализе родословных для аутосомно-доминантного типа наследования характерны следующие особенности:

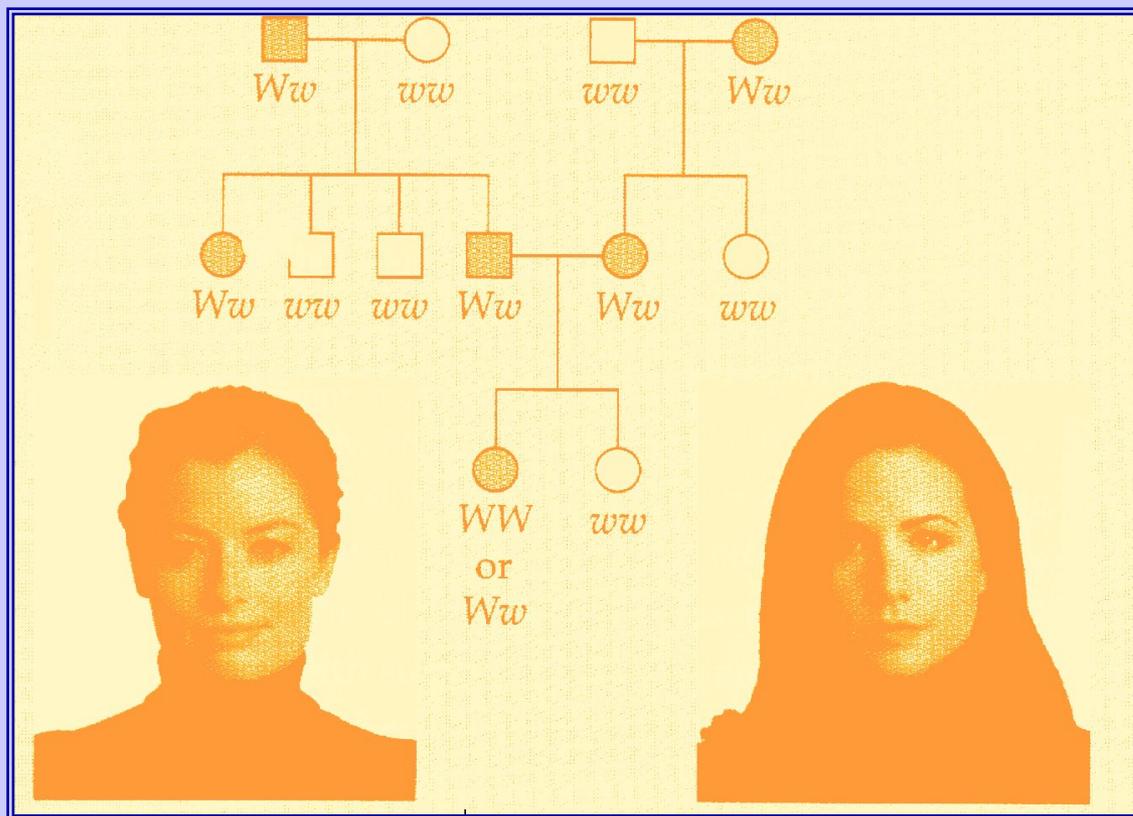
- 1. Признак обнаруживается в каждом поколении;**
- 2. Редкий признак наследуется примерно половиной детей (причина - гетерозиготность);**
- 3. Потомки мужского и женского генотипа наследуют одинаково часто;**
- 4. Оба родителя в равной степени передают признак детям.**



Аутосомно-доминантный тип наследования: I - IV-число поколений



Аутосомно-доминантный тип наследования: I - III-число поколений



Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования признака (угловой рост волос на лбу)

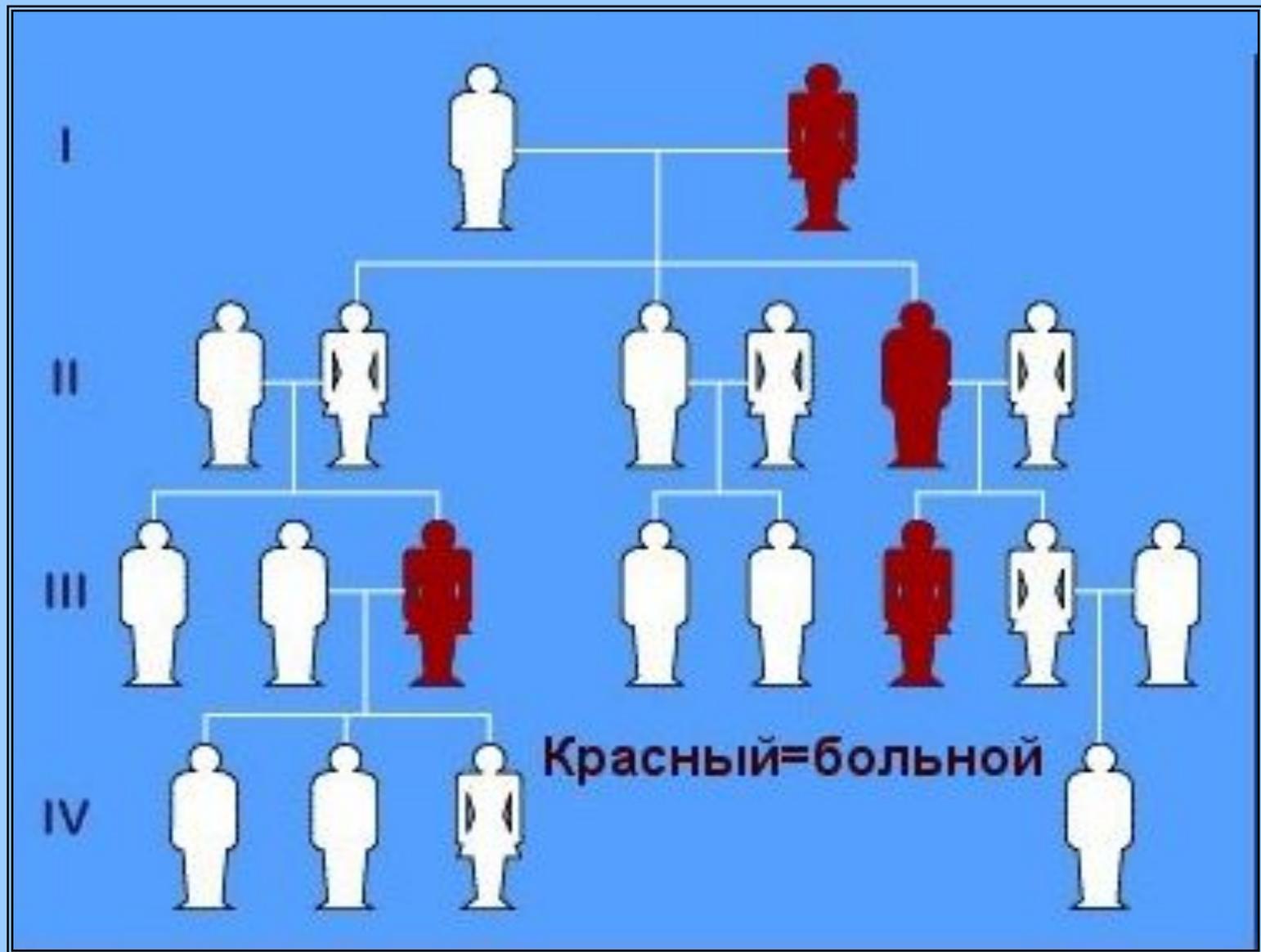
Пенетрантность -способность гена обеспечивать развитие признака до такой степени, когда его удастся обнаружить с помощью имеющихся методов исследования.

Иными словами пенетрантность это статистическое понятие, которое определяется как доля индивидуумов с конкретным генотипом, у которых проявляется фенотип, соответствующий данному генотипу.

Пенетрантность - вероятность появления определенного фенотипа при данном генотипе. Если пенетрантность меньше 100%, говорят о неполной пенетрантности.

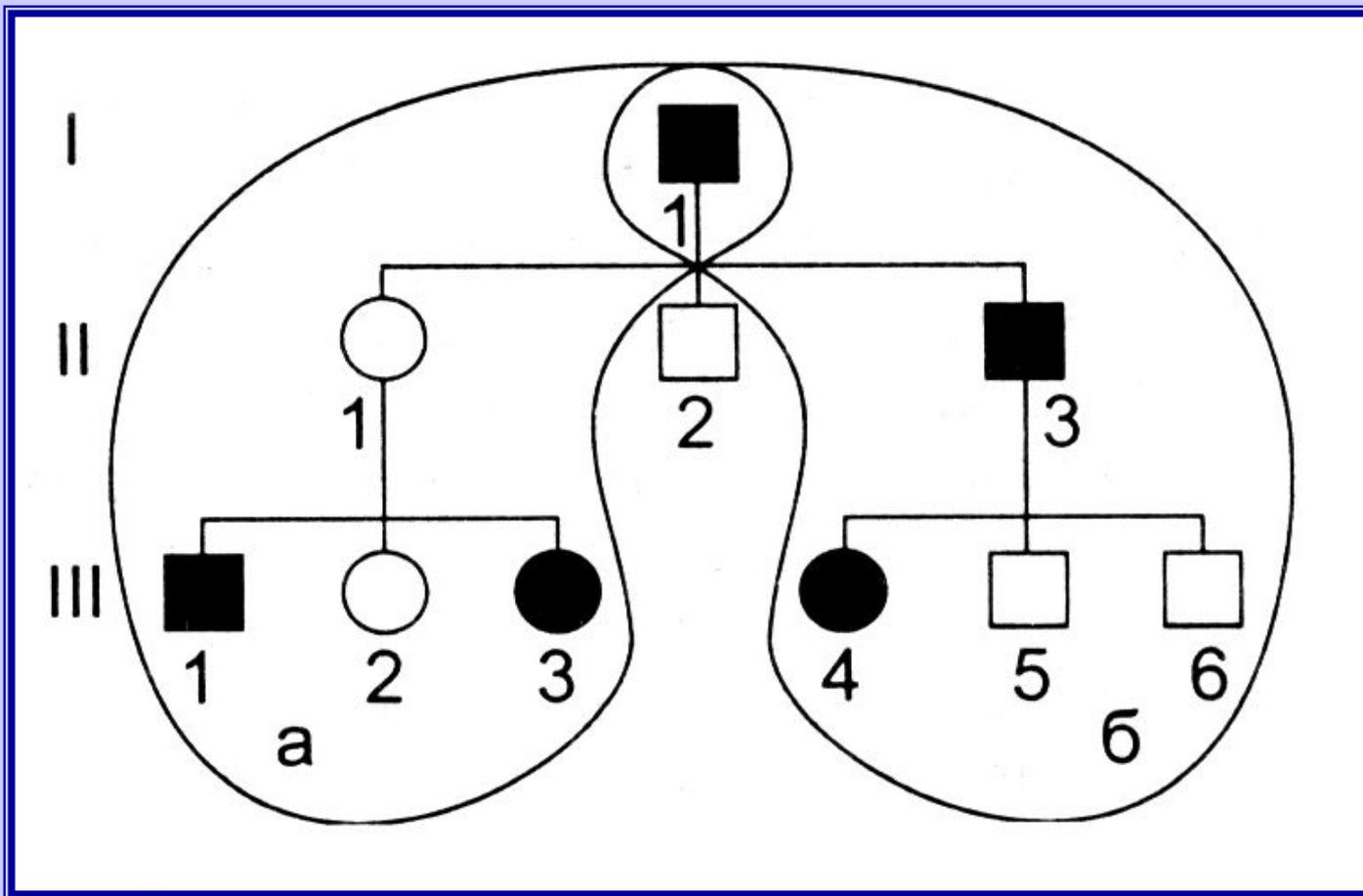
Неполная пенетрантность может быть результатом межгенных взаимодействий или воздействия факторов окружающей среды.

В родословных, в которых прослеживается наследование аутосомно-доминантного заболевания, неполная пенетрантность гена, вызывающего это заболевание, будет проявляться так называемым пропуском поколения



**Наследование аутосомно- доминантного признака
с неполной пенетрантностью**

Для оценки пенетрантности гена используют метод трехпоколенных цепей. Для этого учитывают все трехпоколенные семьи, происходящие от больных и имеющие больных в 3-м поколении так, чтобы в них не было общих промежуточных предков. Доля промежуточных предков, у которых проявилось заболевание, от общего числа промежуточных предков дает оценку пенетрантности гена.



Оценка пенетрантности аутосомно-доминантного гена с помощью метода трехпоколенных цепей

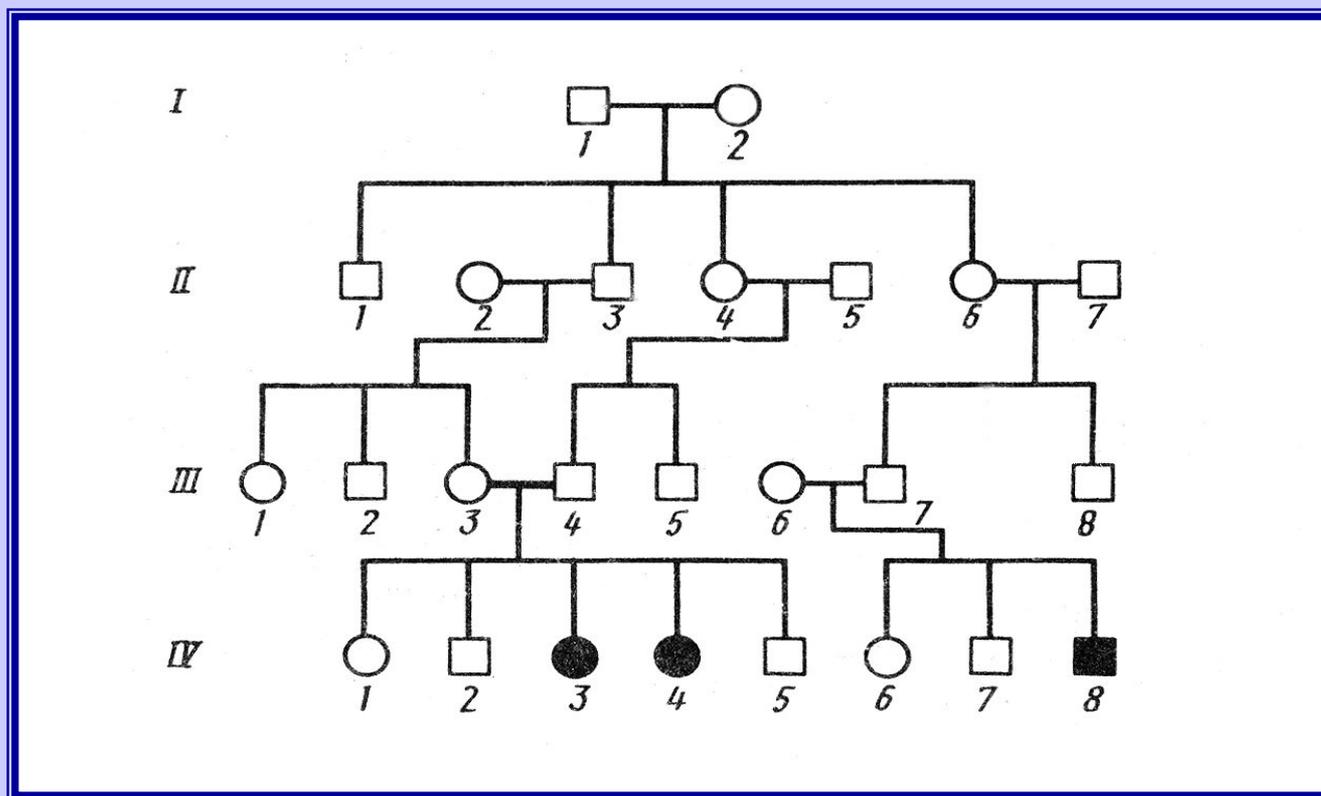
**Варьирующая экспрессивность - понятие,
определяющее изменчивость количественного выражения
признака у разных индивидуумов-носителей
соответствующего аллеля**

По аутосомно –доминанантному типу наследуются :

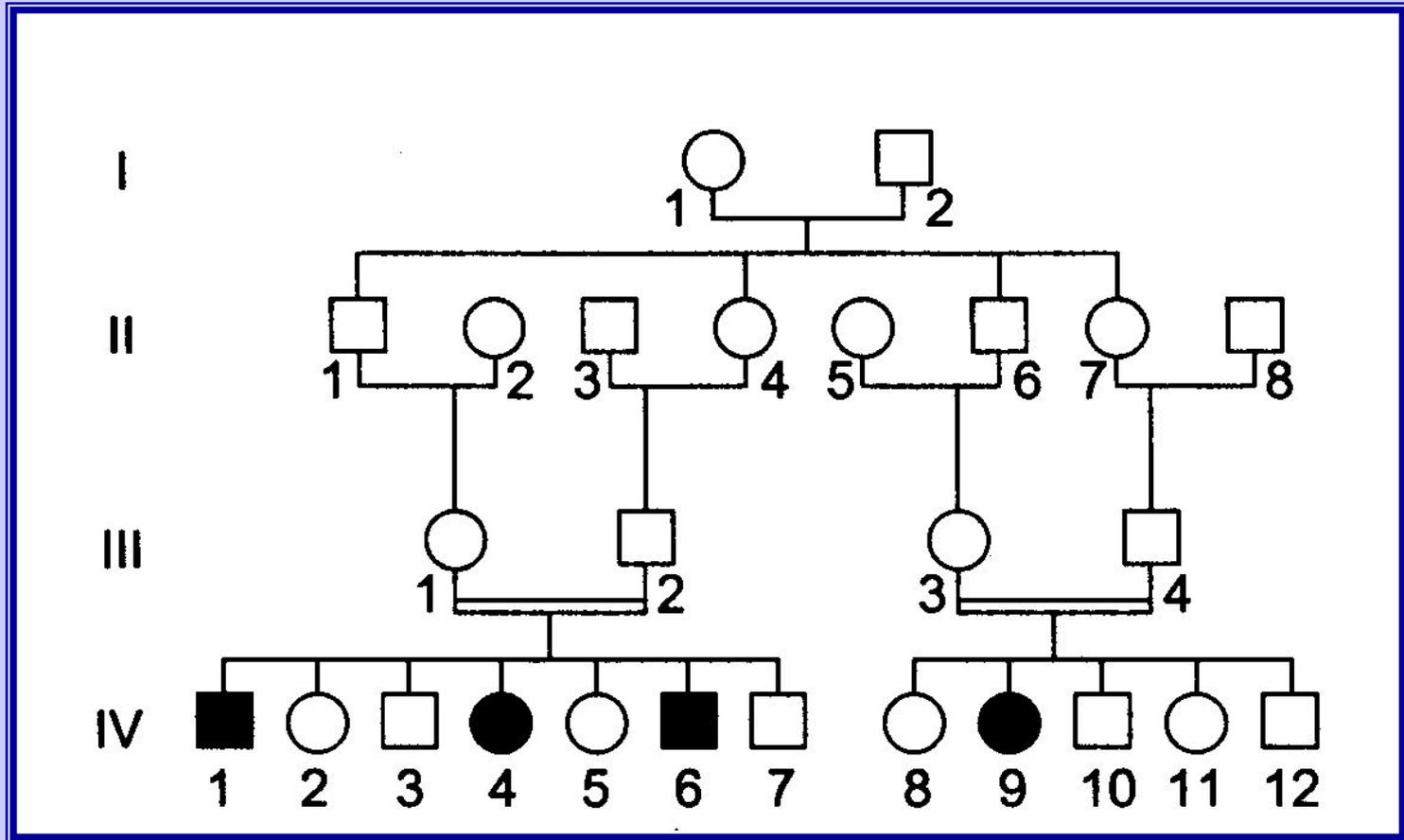
- нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)**
- брахидактилия**
- хорея Гентингтона**
- болезнь Марфана**
- семейная гиперхолестеринемия**

При анализе родословных для аутосомно-рецессивного типа наследования характерны следующие особенности:

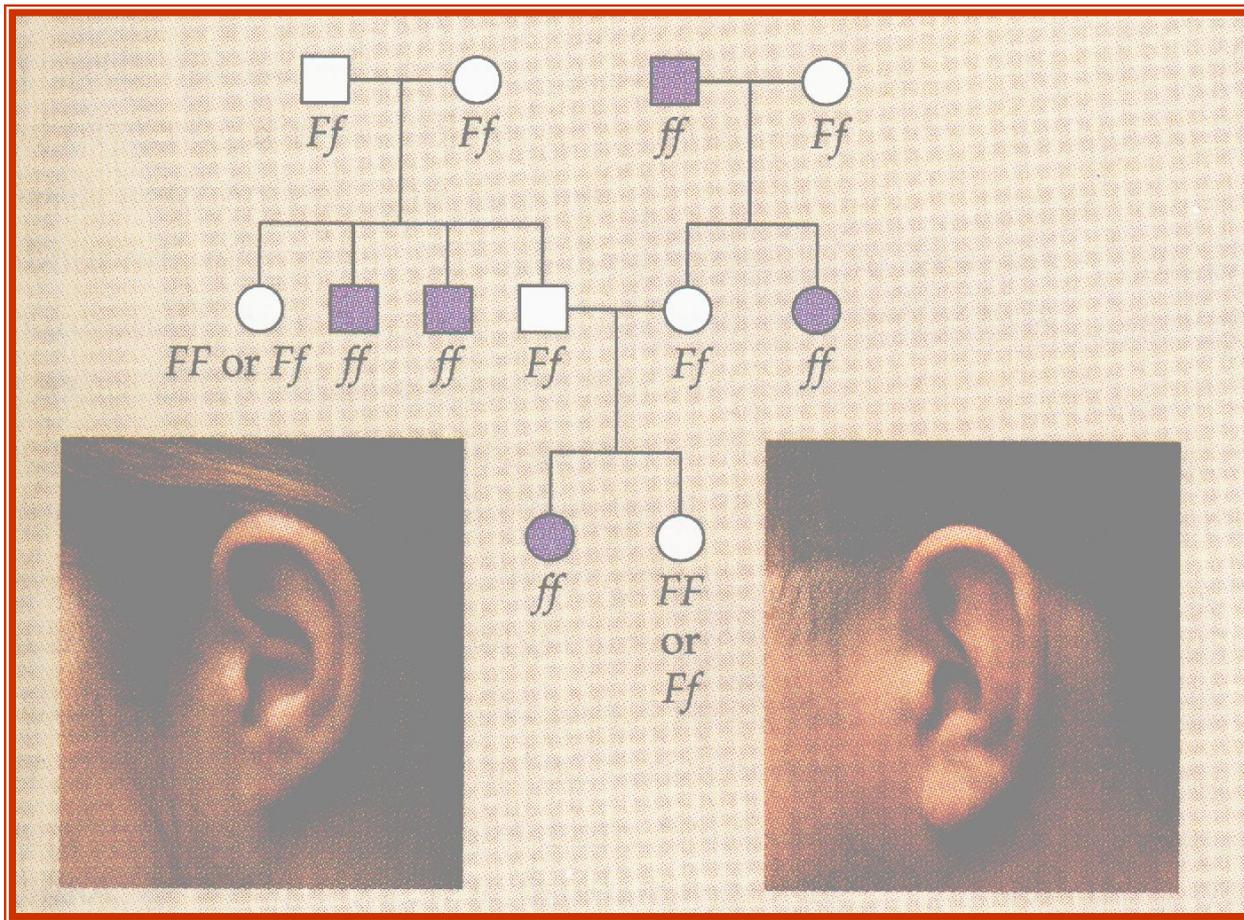
- 1. При достаточном числе потомков признак может отсутствовать в поколении детей, но появляется в поколениях внуков.**
- 2. Признак может развиться при его отсутствии у родителей. Вероятность его появления составляет 25%.**
- 3. Признак наследуется всеми детьми, если оба родителя его имеют.**
- 4. Признак наследуется потомками мужского и женского пола одинаково часто.**



**Аутосомно-рецессивный тип наследования: I - IV-
число поколений**



**Аутосомно-рецессивный тип наследования: I - IV-
число поколений**



Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования признака (прилегающая мочка уха)

По аутосомно – рецессивному типу наследуются :

- муковисцидоз (**1 : 1800**)
- фенилкетонурия (**1 : 10000**)
- галактоземия (**1:20000**)
- синдром Тея - Сакса
- серповидно клеточная анемия (**1 :10000**)

Порфирия, аутосомно-рецессивное наследуемое заболевание, проявляющееся спорадическими периодами безумия, поразила британскую королевскую семью. Король Георг III (1760 -1820) страдал порфирией и его психическое состояние было столь нестабильно, что вместо него в качестве регента правил его сын - Георг IV.

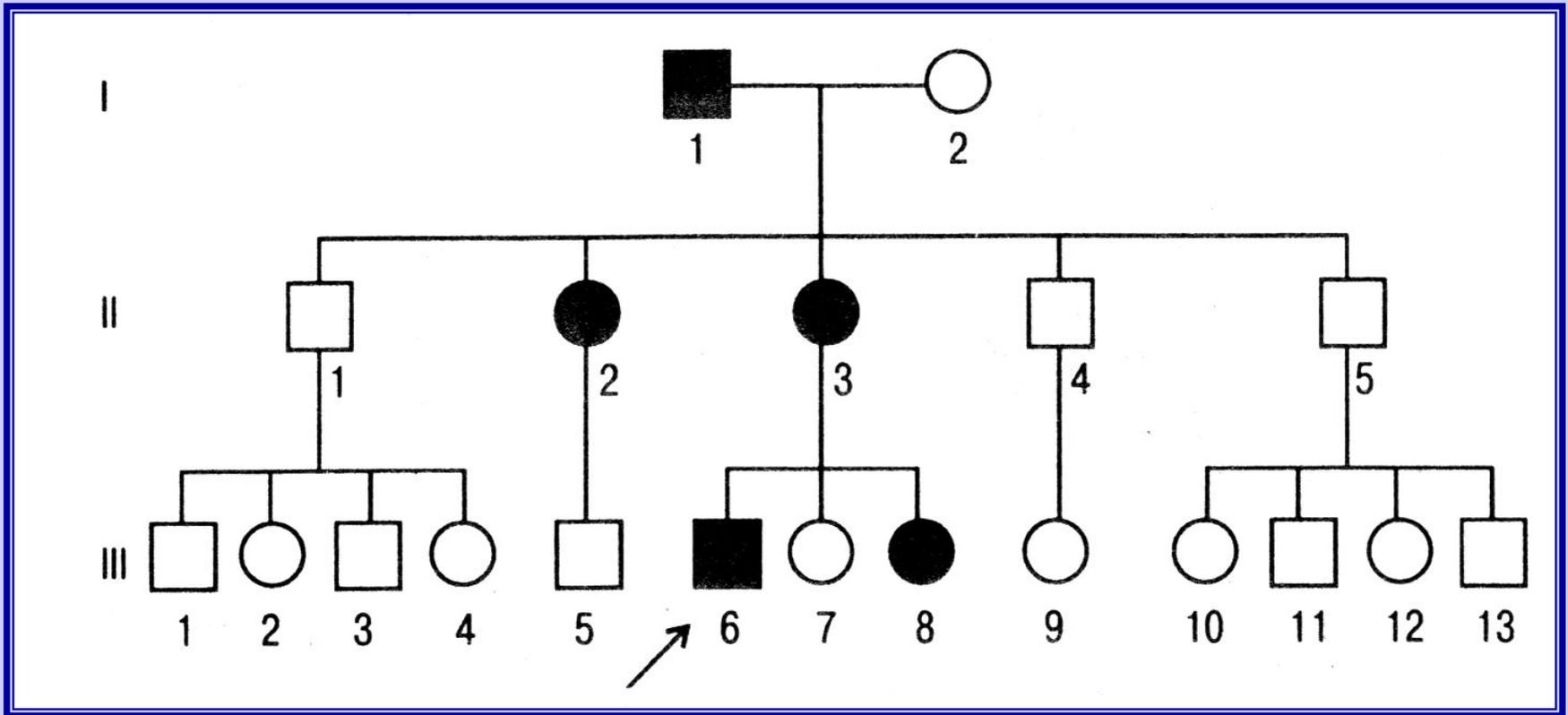
При анализе родословных для X-сцепленного доминантного типа наследования характерны следующие особенности:

1. Женщины наследуют признак чаще, чем мужчины.

2. Если признак присутствует лишь у матери, он наследуется либо всеми детьми (мать гомозиготна) либо половиной детей безотносительно к полу (мать гетерозиготна)

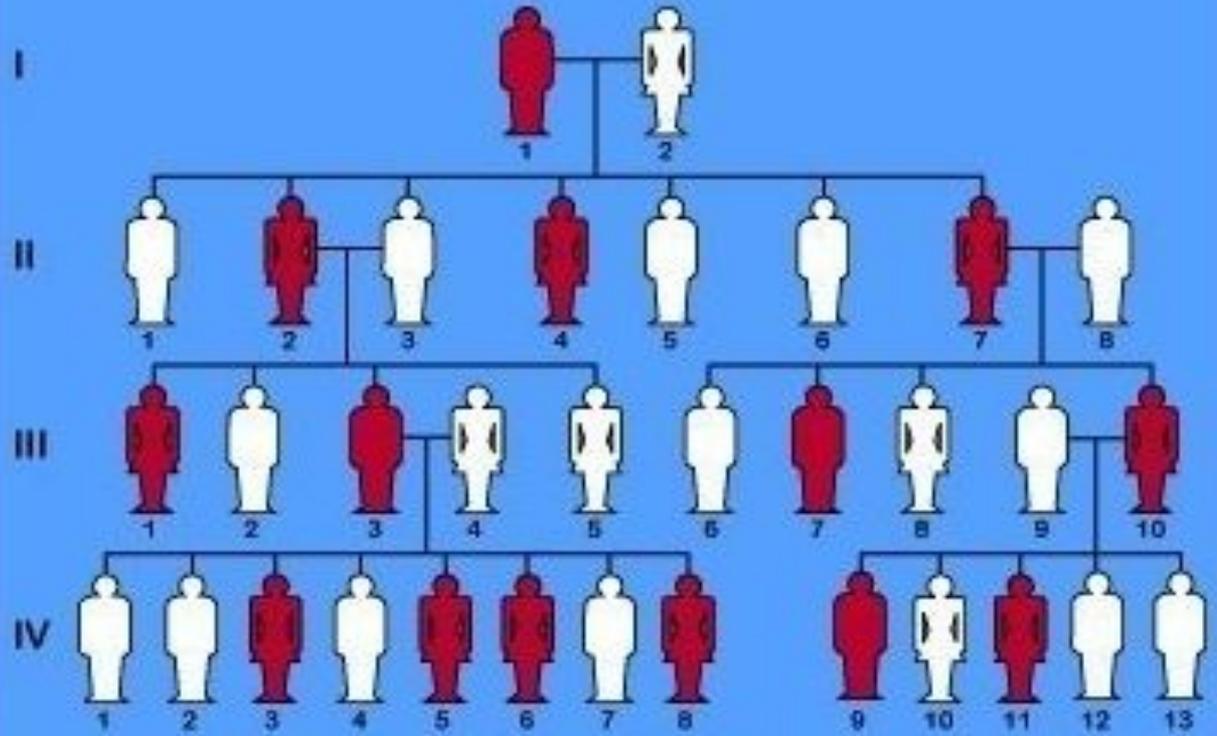
3. Если признак есть только у отца, он наследуется всеми детьми женского пола.

Общим для всех аномалий с X - сцепленным доминантным наследованием служит то, что мужчины с такой патологией в среднем поражены тяжелее, чем женщины.



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

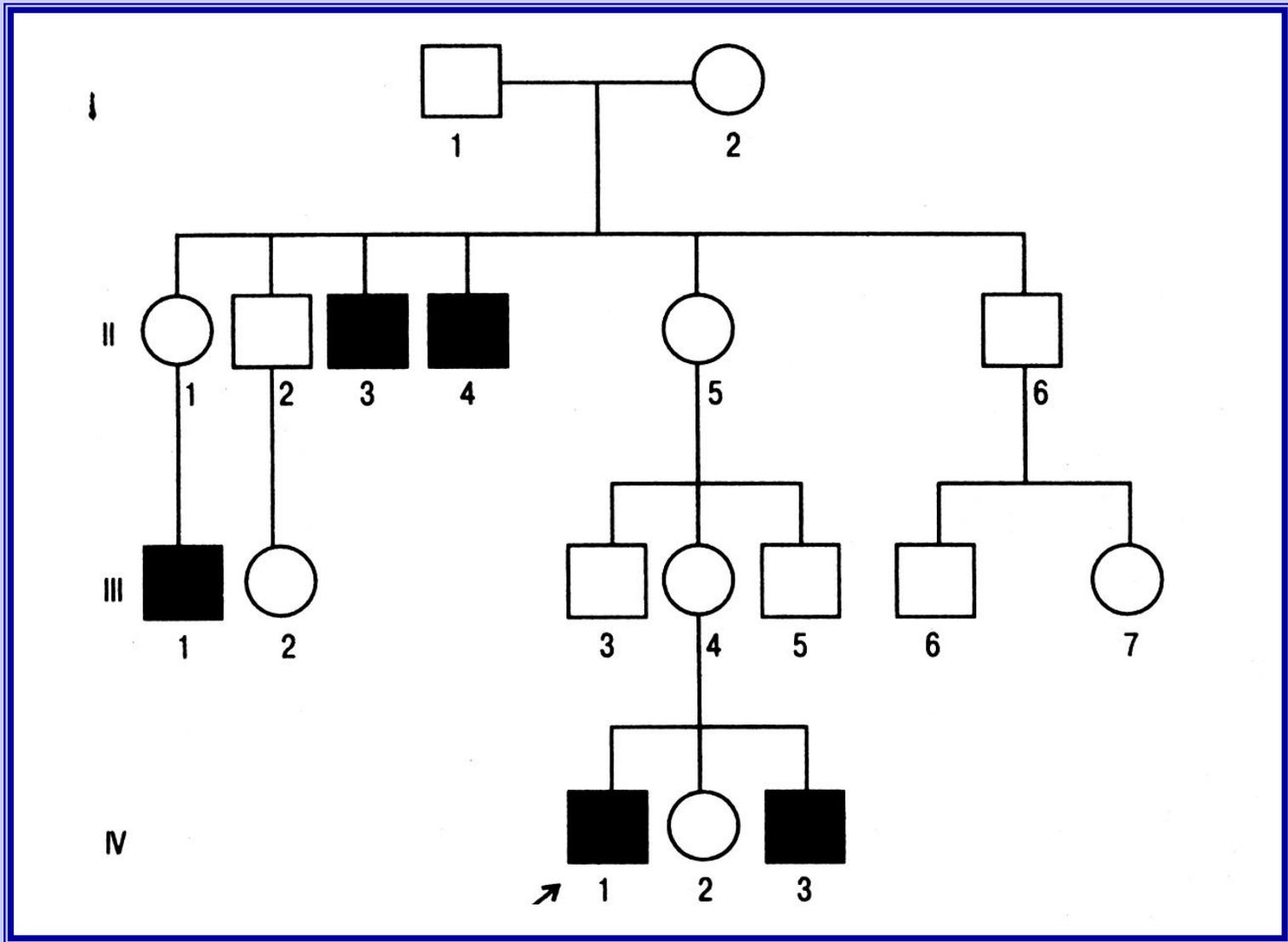
X-сцепленный доминантный



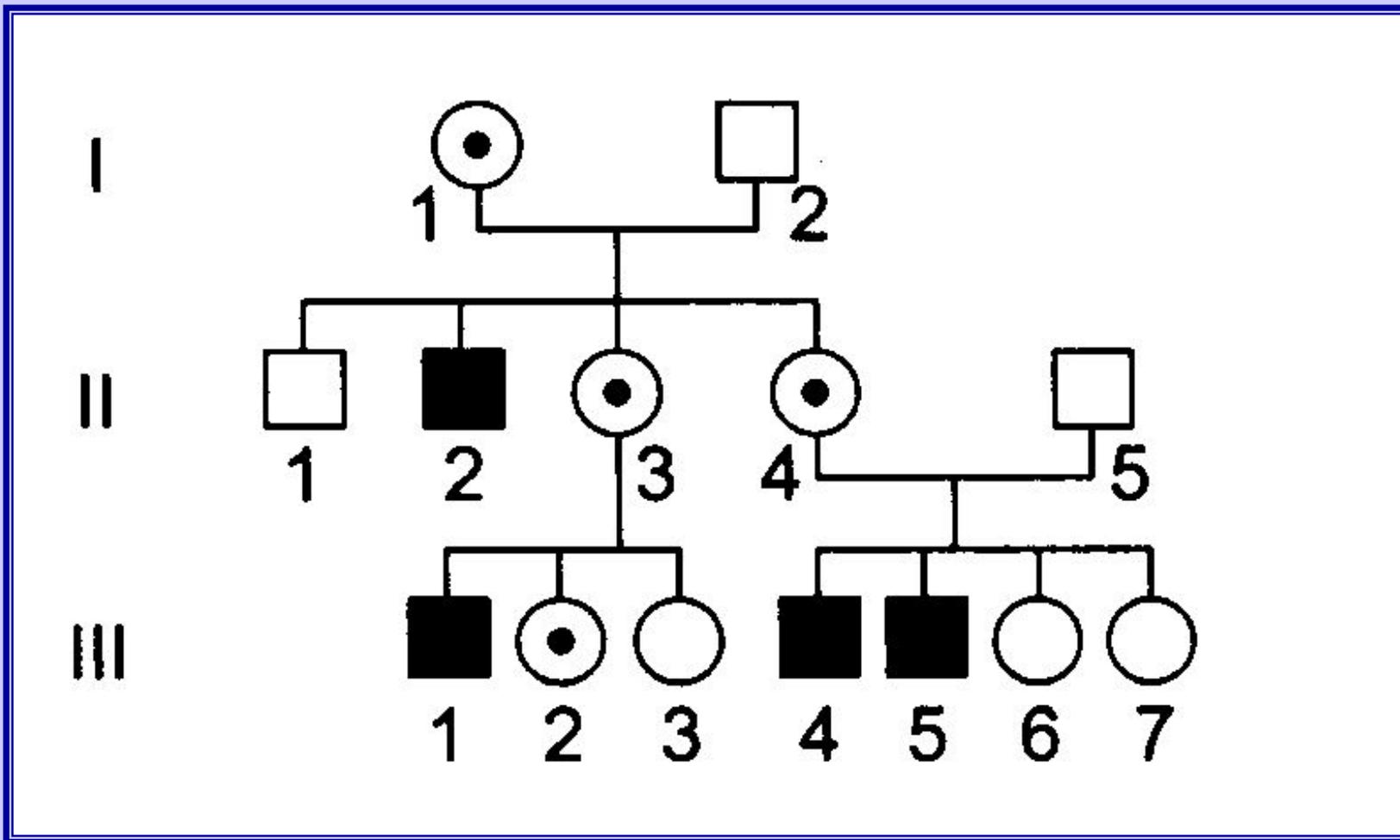
Красный=пораженный

При анализе родословных для X-сцепленного рецессивного типа наследования характерны следующие особенности:

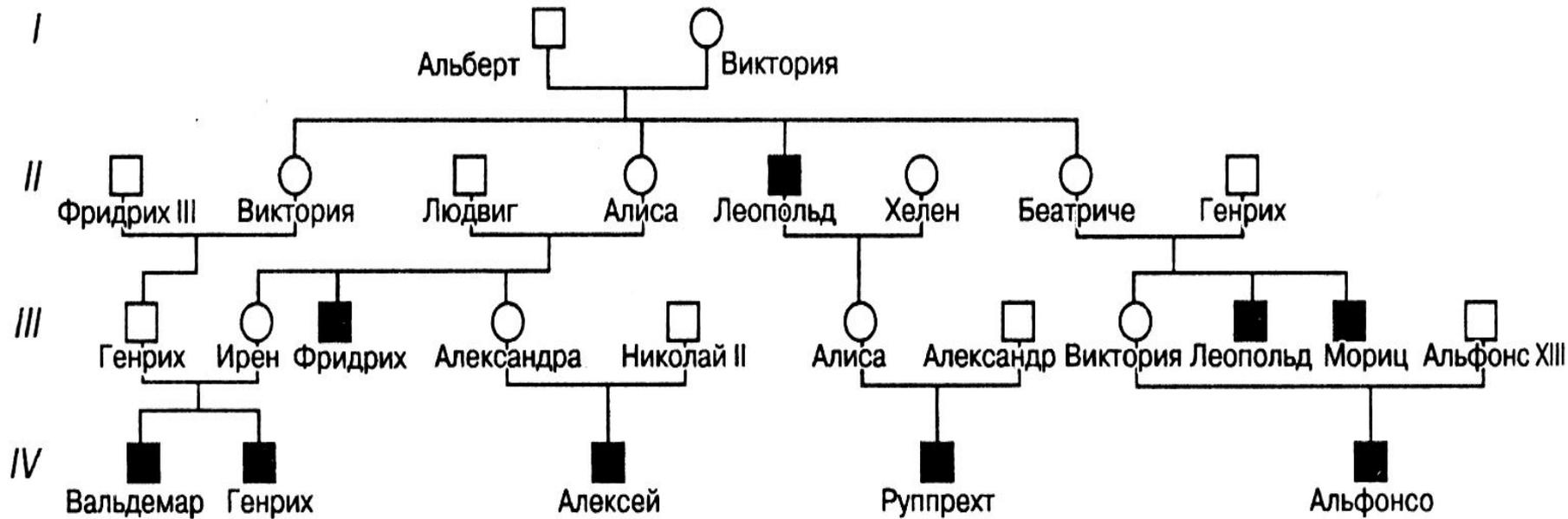
- 1. Мужчины наследуют признак чаще, чем женщины.**
- 2. Девочки наследуют такой признак только от отца**
- 3. В браках , где родители лишены этого признака его могут наследовать 50 % сыновей.**
- 4. Прослеживается чередование поколений с большим или меньшим числом мужчин, имеющих этот признак**



Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования (миодистрофия Дюшенна)

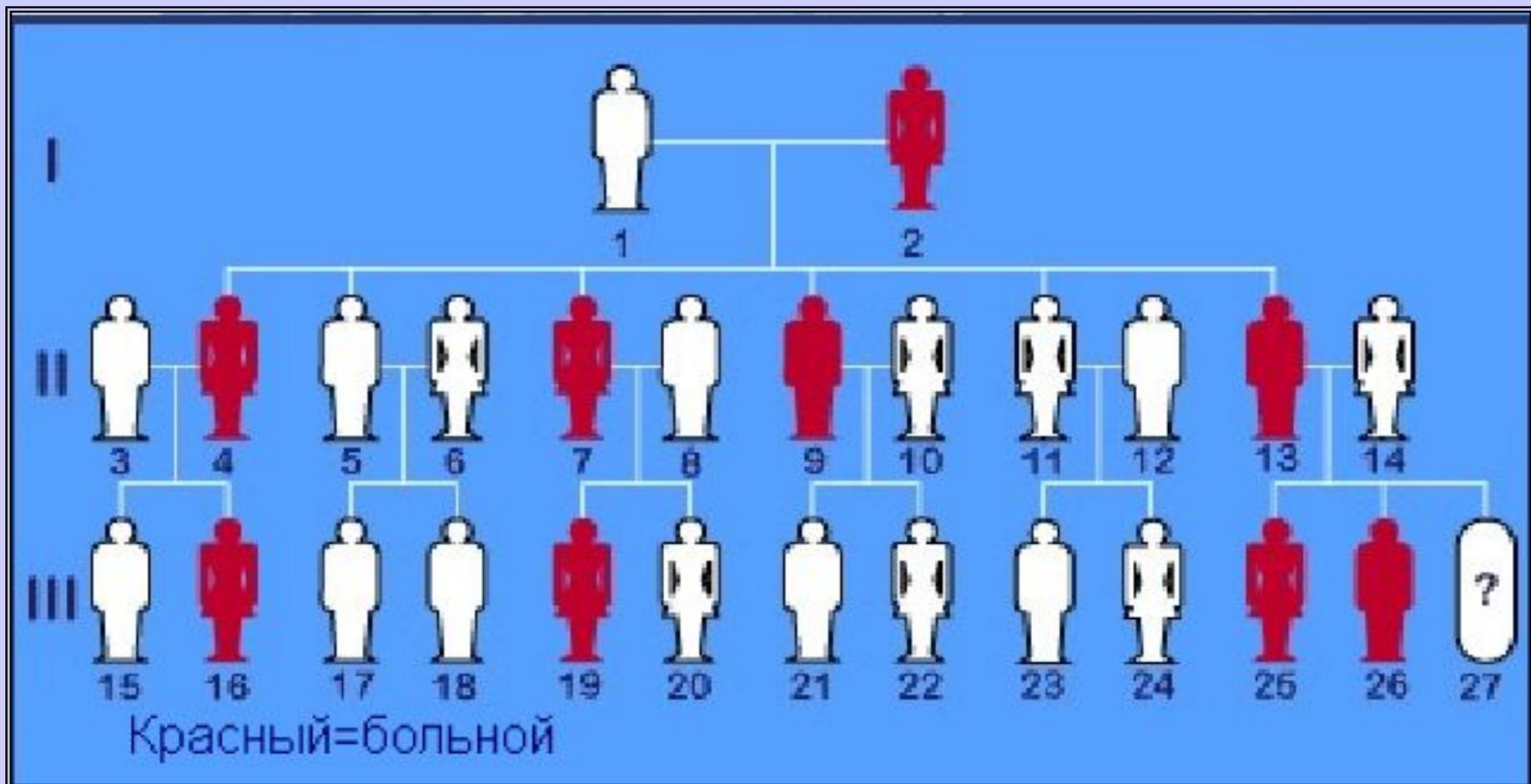


Аутосомно-рецессивный тип наследования: I - III -
число поколений



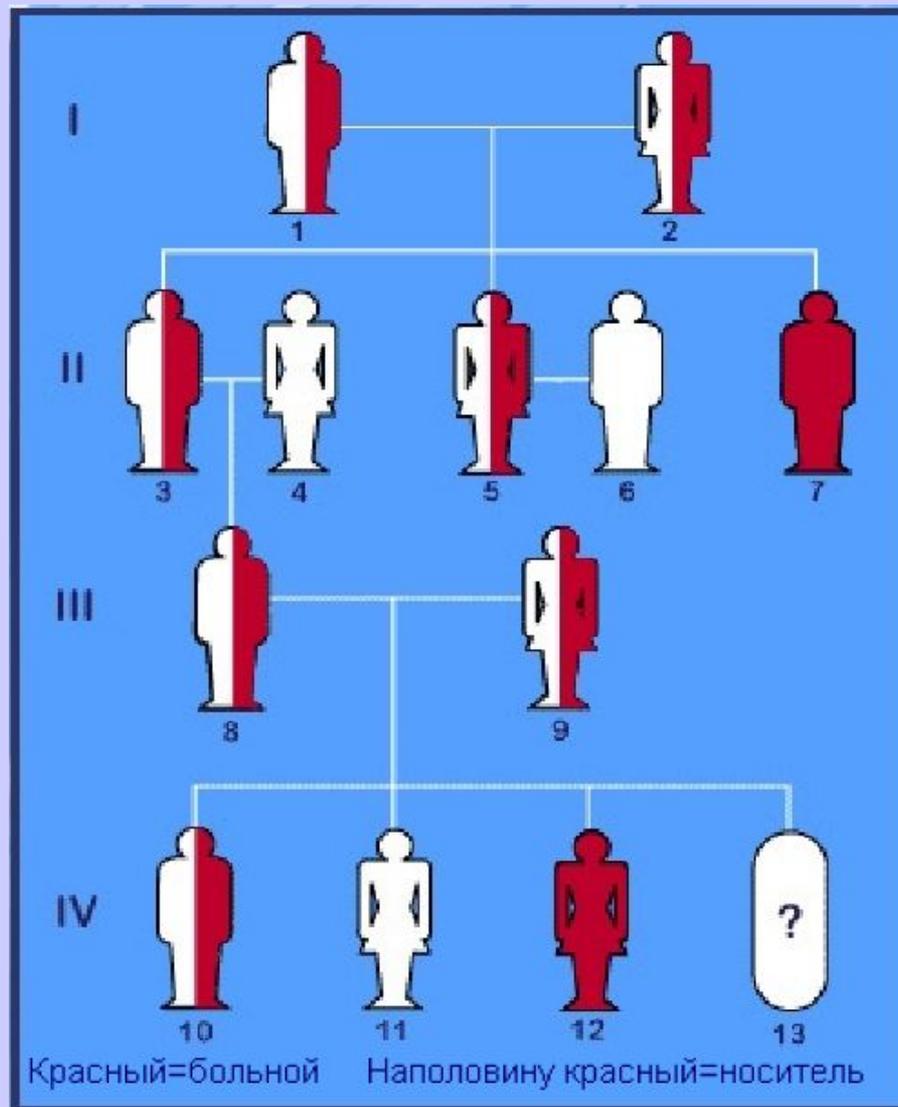
Родословная с X- сцепленной рецессивной гемофилией в европейских королевских домах

Нормальная инактивация хромосомы X обычно препятствует клиническому проявлению большинства генов наследственных заболеваний, локализованных в хромосоме X. Из этого следует, что фенотипическая коррекция наследственных заболеваний возможна в случаях, когда лишь часть клеток пораженной ткани имеет нормальный генотип и фенотип.



По какому типу передается данное заболевание?

Какова вероятность того, что индивид 27 окажется больным ?

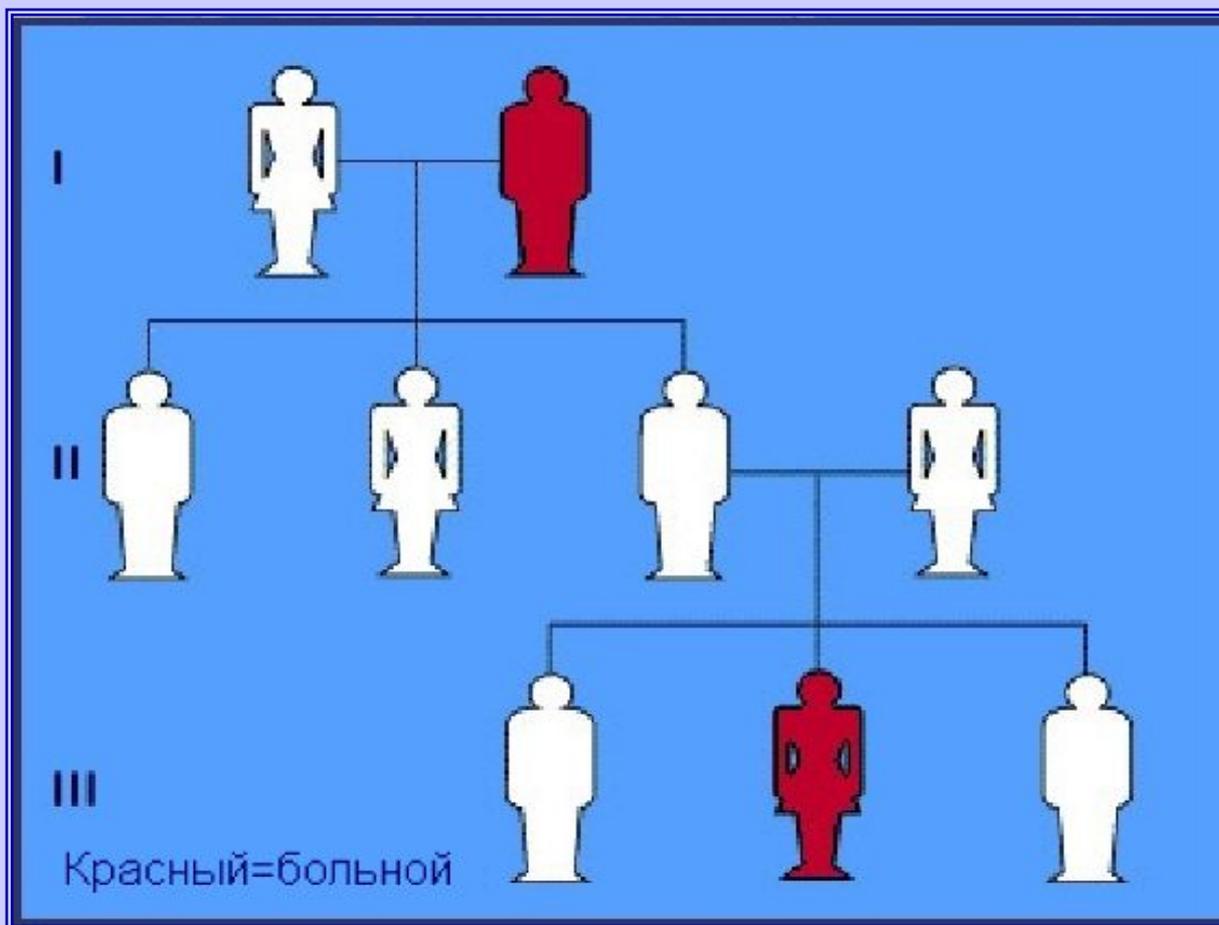


По какому типу передается данное заболевание?

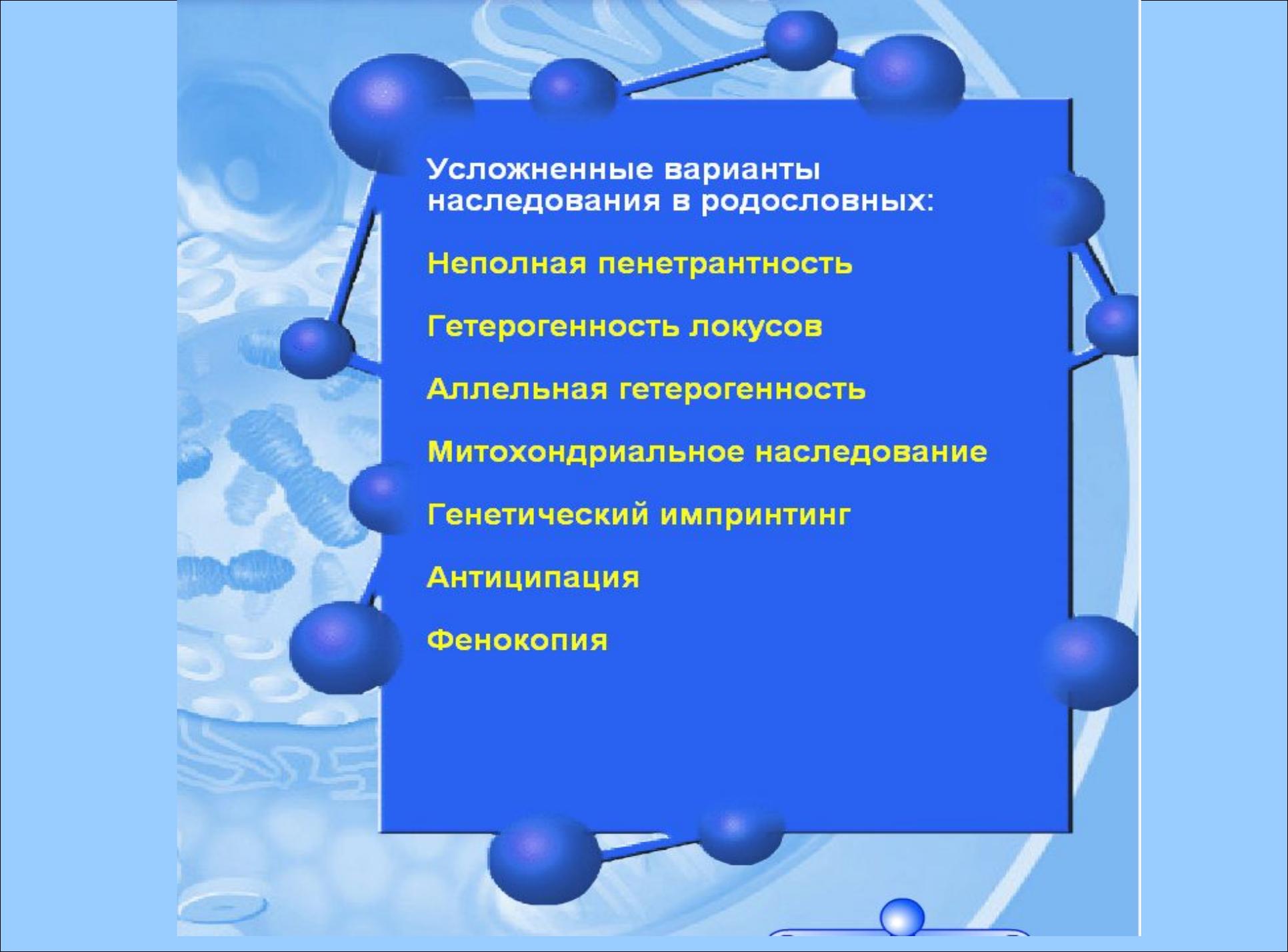
Какова вероятность того, что индивид 13 окажется больным ?



По какому типу передается данное заболевание?



По какому типу передается данное заболевание?



**Усложненные варианты
наследования в родословных:**

Неполная пенетрантность

Гетерогенность локусов

Аллельная гетерогенность

Митохондриальное наследование

Генетический импринтинг

Антиципация

Фенокопия

