

Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение
Московской области
«Московский областной медицинский колледж №1»
Наро-Фоминский филиал

Дисциплина: Генетика человека с основами медицинской генетики

Лекция 2
Цитологические основы наследственности.
Биохимические основы наследственности



Преподаватель: 1
кмн Сизова Валентина Владимировна

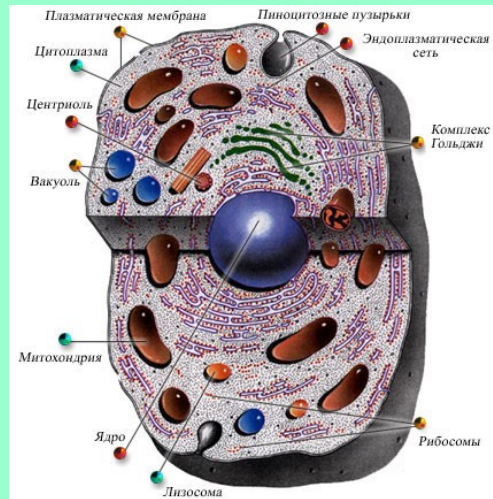
Список литературы:

- Рубан Э.Д. Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник. – Ростов н/Д: Феникс, 2019, с.16-80
- Генетика человека с основами медицинской генетики: учеб. для студ.учреждений сред.проф.учеб.завдений/ В.Н.Горбунова. - М.: Изд.центр "Академия", 2012
стр. 18-60

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

Цитогенетика –
синтетическая наука:

1. цитология;
2. Формальная генетика;
3. биохимия.



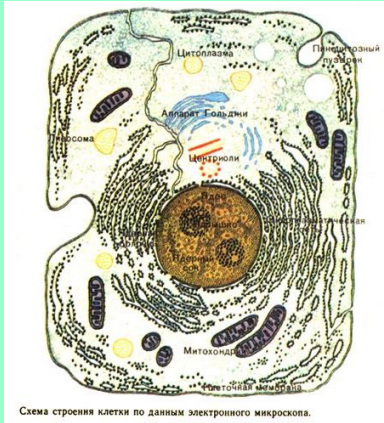
Основные понятия цитологии

- Основная масса животных и растений — это ядерные организмы, эукариотические

В настоящее время клеточная теория гласит:

- клетка является наименьшей единицей живого;
- клетки разных организмов сходны по своему строению;
- размножение клеток происходит путем деления исходной клетки;
- многоклеточные организмы представляют собой сложные ансамбли клеток и их производных, объединенные в целостные интегрированные системы тканей и органов, подчиненные и связанные между собой межклеточными, гуморальными и нервными формами регуляции.

клетка (-и) (*cellula*, -ae) -- элементарная живая система, состоящая из двух основных частей - ядра и цитоплазмы, способная к самостоятельному существованию, самовоспроизведению и развитию; основа строения и жизнедеятельности всех животных и растений



Тремя основными компонентами клетки являются:

- ядро,
- цитоплазма и
- окружающая их клеточная мембрана - плазмолемма.

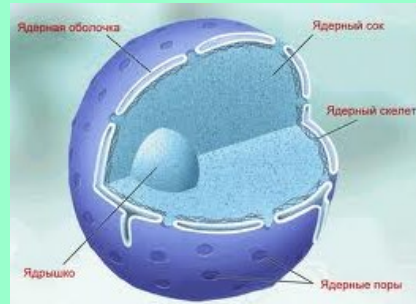
- Перечислить органеллы клетки и их функции



Клеточное ядро

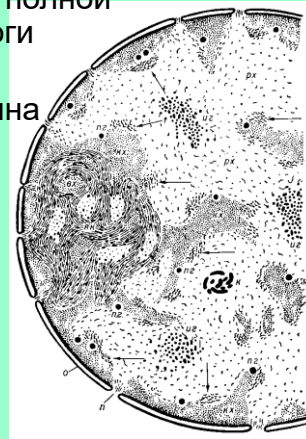
- Ядро (*nucleus*) клетки — система генетической детерминации и регуляции белкового синтеза.
- Ядро обеспечивает две группы общих функций: *одну*, связанную собственно с хранением и передачей генетической информации, *другую* — с ее реализацией, с обеспечением синтеза белка.

Ядра диплоидных клеток содержат 1-7 *ядрышек*, а в среднем — 2. *Функция ядрышка* связана с осуществлением синтеза р-РНК (**рибосомальной РНК**).



основной компонент клеточного ядра – **Хроматин**

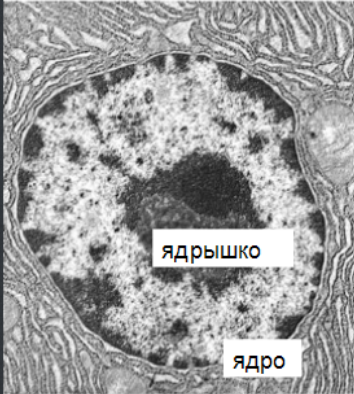
- Хроматин интерфазных ядер - это хромосомы, которые теряют в это время свою компактную форму, разрыхляются, деконденсируются.
- Зоны функциональной активности и полной деконденсации их участков морфологи называют **эухроматином**.
- Участки конденсированного хроматина называют **гетерохроматином**.
- Степень деконденсации хромосомного материала — хроматина в интерфазе может отражать функциональную нагрузку этой структуры. Чем «диффузнее» распределен хроматин в интерфазном ядре (т.е. чем больше эухроматина), тем интенсивнее в нем синтетические процессы.



Хроматин – комплекс ДНК и белков (гистонов и негистонов)

Хроматин

эухроматин гетерохроматин



Эухроматин (слабо конденсированный, активный)

Гетерохроматин
(сильно конденсированный, неактивный)

Факультативный
(содержит гены, не активные в данной клетке в данное время)

Конститутивный (структурный)
(структурный) не содержит генов

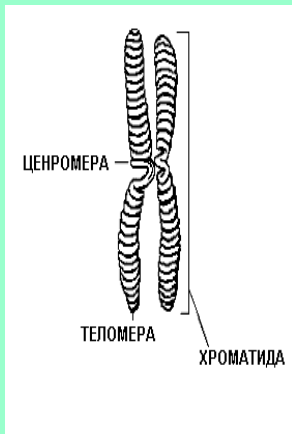
Хромосома –

клеточная органелла, находящаяся в ядре, основными функциями которой являются хранение и передача наследственной информации



Хромосома – постоянный компонент ядра, отличающийся особой структурой, индивидуальностью, функцией и способностью к самовоспроизведению, что обеспечивает их преемственность, а тем самым и передачу наследственной информации от одного поколения растительных и животных организмов к другому.

ХРОМОСОМА ЧЕЛОВЕКА



Структура типичной метафазной хромосомы:

1. состоит из двух **хроматид**
2. они соединены через **центромеру (кинетохор)**, место прикрепления к митотическому веретену,
3. **теломера**, локализованная в конце каждого плеча хромосомы.

Хромосома окрашивается специальными красителями, специфически связывающимися к А-Т (G сегменты) и G-С основаниями (R сегменты), после чего **каждая хромосома дает только для нее характерный рисунок из G и R сегментов.**

ХРОМОСОМЫ ЧЕЛОВЕКА

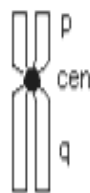
формы хромосом:

- равноплечие, или **метацентрические**,
- неравноплечие, или **субметацентрические**,
- палочковидные, или **ацентрические**, и
- точковые - очень мелкие, форму которых трудно определить.

Метацентрическая



Субметацентрическая



Ацентрическая





Хромосомы человека принято подразделять по их размерам на **7 групп** (A, B, C, D, E, F, G). Если при этом легко отличить крупные (1, 2) хромосомы от мелких (19, 20), метацентрические от акроцентрических (13), то внутри групп трудно различить одну хромосому от другой.

Метафазные хромосомы человека различаются в основном по длине и расположению первичной перетяжки (центромеры). Совокупность хромосом, расположенных попарно в порядке уменьшения размера, называется кариограммой. Изображая кариограмму, половые хромосомы располагают отдельно от остальных хромосом: справа в нижнем ряду.

Денверская классификация хромосом

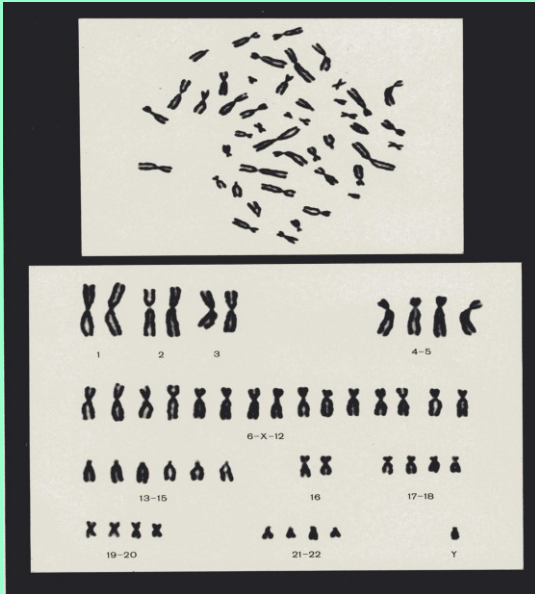
КАРИОТИП – характеристика вида, в которой учтены число, величина и морфологические особенности хромосом

Геном – вся совокупность наследственного материала, заключенного в гаплоидном (одинарном) наборе хромосом клеток данного организма.

Генотип – это генетическая конституция организма, представляющая собой совокупность всех наследственных задатков его клеток, заключенных в хромосомном наборе – **кариотипе**.

Идиограмма (*идио-* + греч. *грамма* запись, изображение; син. кариограмма) — графическое изображение отдельных хромосом со всеми их структурными характеристиками

Нормальный кариотип человека (однородная окраска)

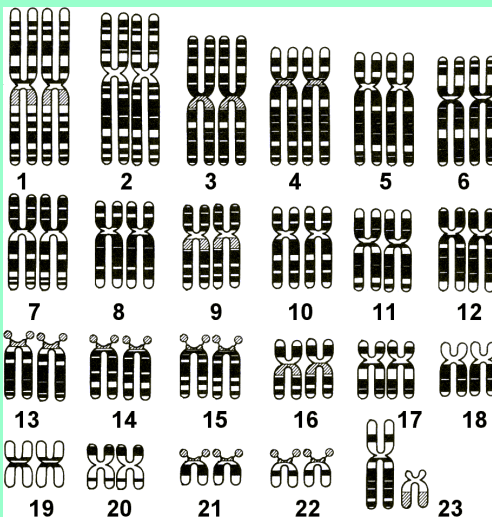


Парижской классификации хромосом

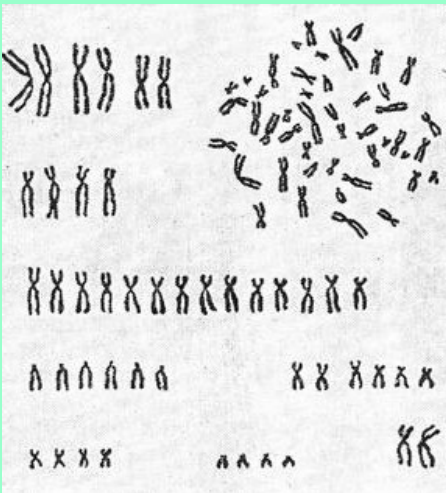
46 хромосом

Хромосомный набор человека состоит из 23 пар хромосом. Кариотип различается у представителей разных полов по одной паре хромосом (гетерохромосомы или половые хромосомы). Различия касаются строения половых хромосом, обозначаемых различными буквами - X и Y (XX или XY)

Организация генетического материала

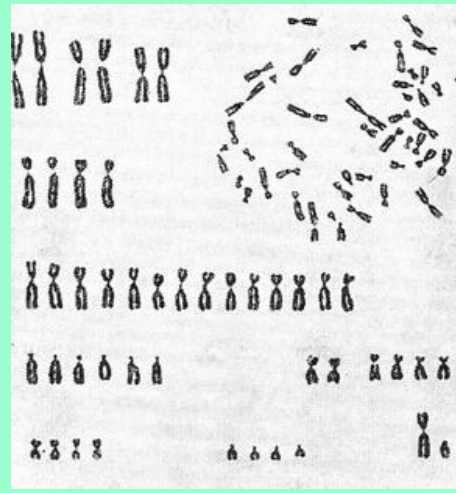


- Хромосомы ядра диплоидной клетки парные. Каждая пара образована хромосомами, имеющими одинаковый размер, форму, положение первичной и вторичной перетяжек. Такие хромосомы называют **гомологичными**.
- У человека 22 пары гомологичных хромосом и 1 пара половых.



Нормальный хромосомный набор женщины (в правом нижнем углу — две X-хромосомы)

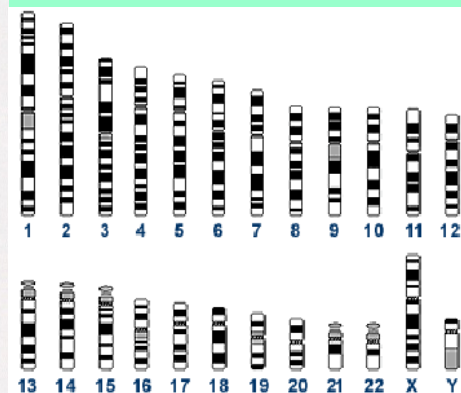
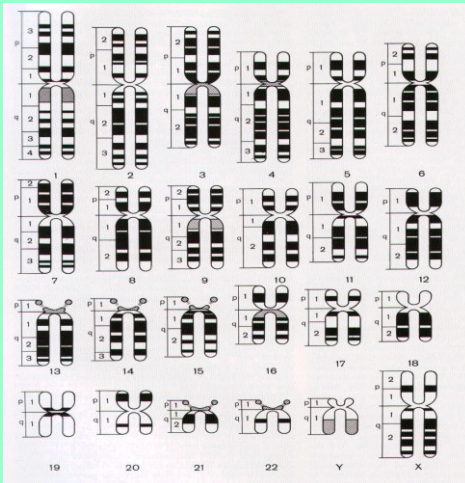
46,XX.



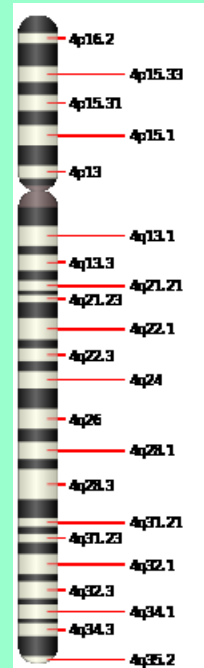
Нормальный хромосомный набор мужчины (в правом нижнем углу — последовательно X- и Y-хромосомы).

46,XY

ИДИОГРАММА КАРИОТИПА ЧЕЛОВЕКА



кариотип



Хромосомный набор — совокупность всех хромосом в клетке.

Различают два основных типа наборов хромосом:

- одиночный, или **гаплоидный** (в половых клетках животных), обозначаемый n ,
- двойной, или **диплоидный** (в соматических клетках, содержащий пары сходных, гомологичных хромосом от матери и отца), обозначаемый $2n$.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

Клеточный цикл – время существования клетки как таковой – от одного деления до другого, и строго определенная последовательность событий, происходящих в это время

В организме взрослого человека ежесекундно образуется несколько миллионов новых клеток ($10^6 - 10^7$)

21

КЛЕТочный ЦИКЛ

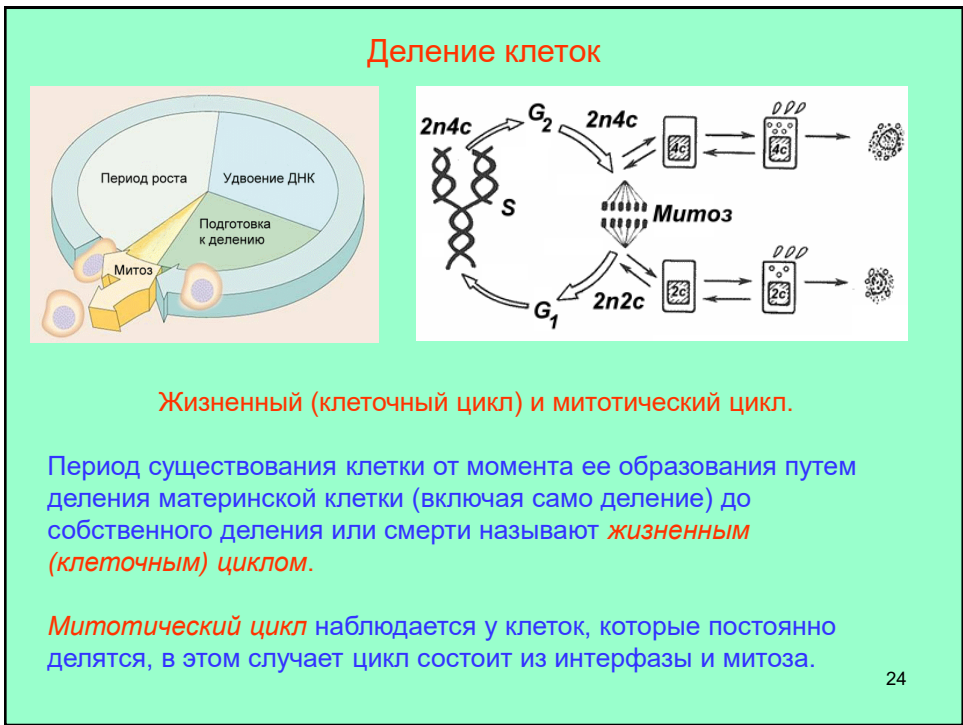
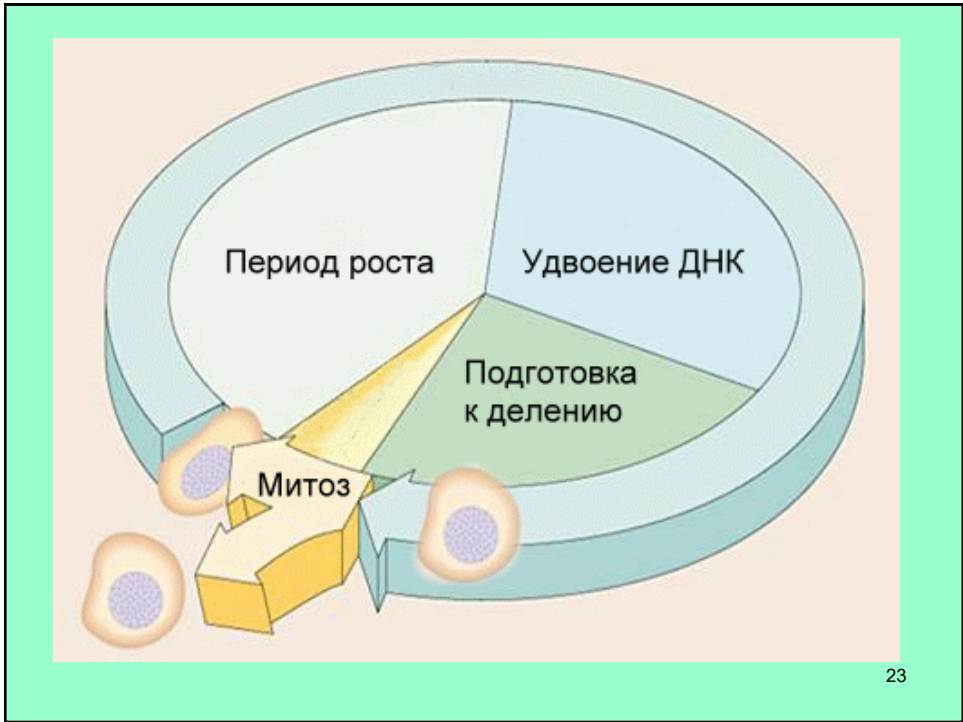


В клетках эукариотов средняя продолжительность
S-фазы – 8 часов
G₂-фазы – 4 часа
M-фазы – около 1 часа
G₁-фазы – варьибельна по длительности

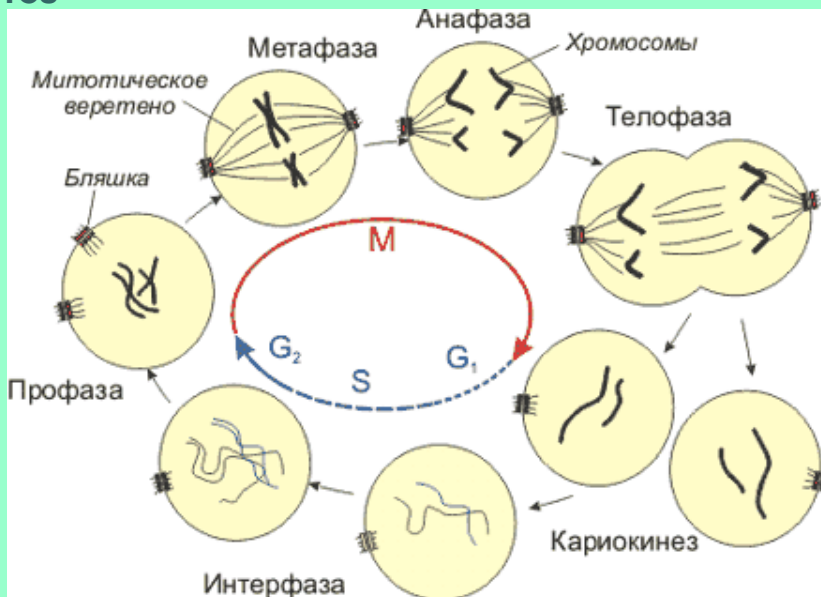
Все фазы клеточного цикла регулируются специфическими белками, кодируемыми генами клеточного цикла (cdc-генами)

Точка рестрикции

22

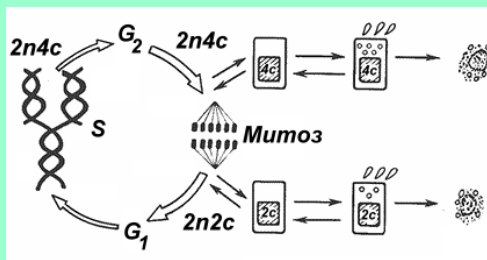
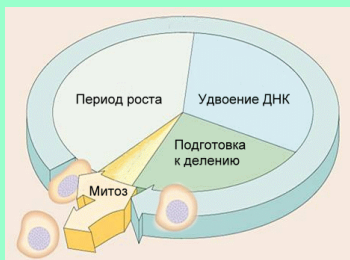


МИТОЗ



25

Митотический цикл

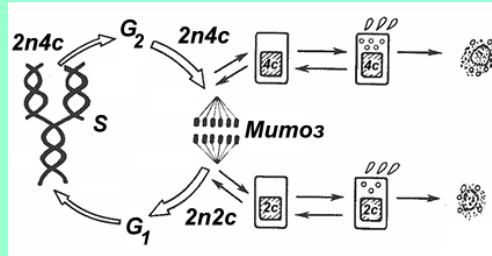
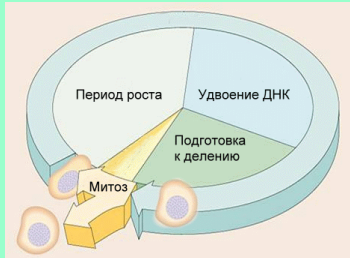


Митотический цикл состоит из **деления – митоза** и **интерфазы – времени до следующего деления**.

Наиболее распространены митотические циклы длительностью 18-20 ч. Встречаются циклы продолжительностью несколько суток.

26

Митотический цикл



Продолжительность интерфазы, как правило, составляет до 90% всего клеточного цикла. Состоит из трех периодов:

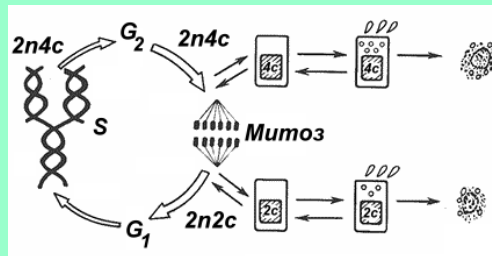
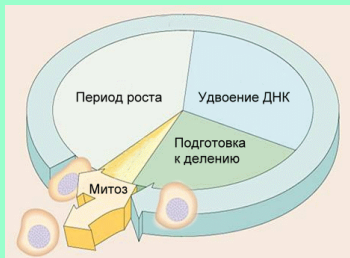
пресинтетического (G_1), синтетического (S), постсинтетического (G_2).

Пресинтетический период. Набор хромосом – $2n$, диплоидный, количество ДНК – $2c$, в каждой хромосоме по одной молекуле ДНК.

Период роста, начинающийся непосредственно после митоза. Самый длинный период интерфазы, продолжительность которого в клетках составляет от 10 часов до нескольких суток.

27

Митотический цикл

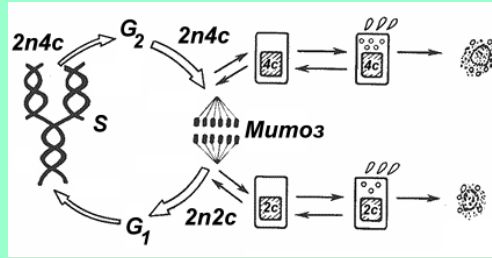
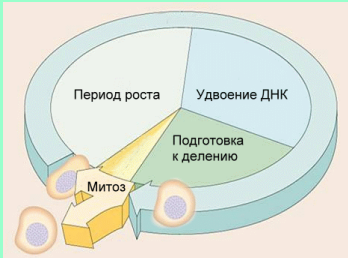


Синтетический период. Продолжительность синтетического периода различна: от нескольких минут у бактерий до 6-12 часов в клетках млекопитающих.

Во время синтетического периода происходит самое главное событие интерфазы — **удвоение молекул ДНК**. Каждая хромосома становится двуххроматидной, а число хромосом не изменяется ($2n4c$).

28

Митотический цикл



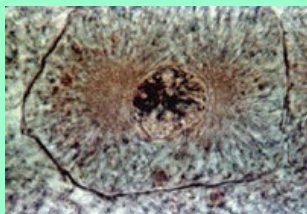
Постсинтетический период (2n4c). Начинается после завершения синтеза (репликации) ДНК.

Если пресинтетический период осуществлял рост и подготовку к синтезу ДНК, то постсинтетический обеспечивает подготовку клетки к делению и также характеризуется интенсивными процессами синтеза и увеличения числа органоидов.

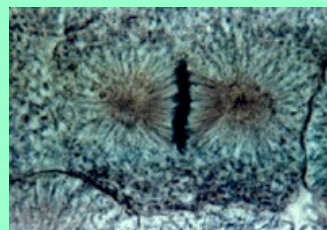
29

В митозе выделяют следующие стадии:

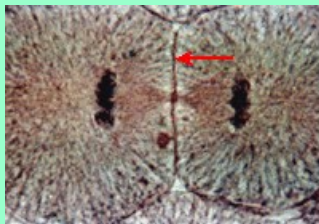
Профаза



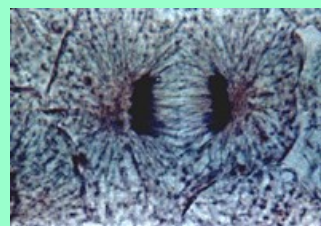
Метафаза



Телофаза



Анафаза



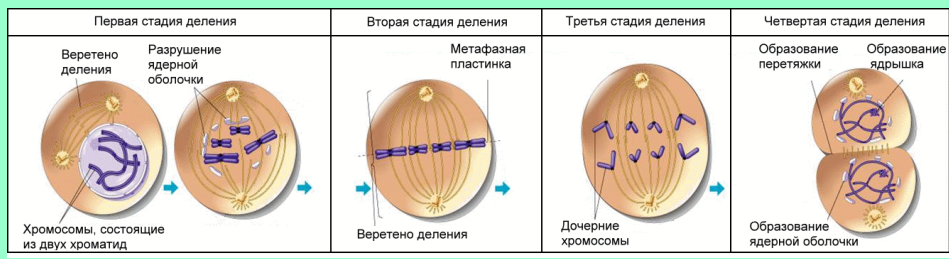
30

Митотический цикл

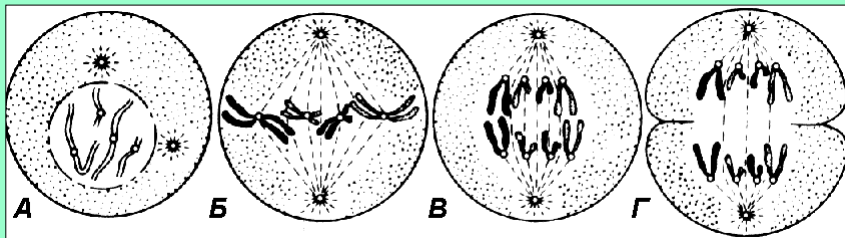


Митоз — не прямое деление клеток, представляющее собой непрерывный процесс, в результате которого происходит равномерное распределение наследственного материала между дочерними клетками.

В результате митоза образуется две клетки, каждая из которых содержит столько же хромосом, сколько их было в материнской. **Дочерние клетки генетически идентичны родительской.**



Митотический цикл



В профазу происходят процессы:

Происходит спирализация хромосом. Формируется веретено деления. Начинает растворяться ядерная оболочка. ($2n4c$)

В метафазу происходят процессы:

Хромосомы выстраиваются в плоскости экватора.

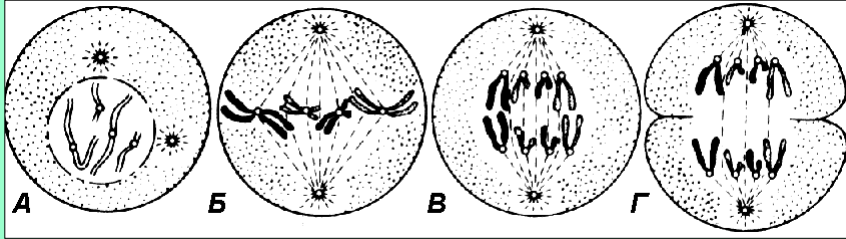
Нити веретена прикрепляются к центромерам хромосом. ($2n4c$)

В анафазу происходят процессы:

Делятся центромеры хромосом.

Нити веретена растаскивают за центромеры дочерние хромосомы к полюсам клетки. ($4n4c$)

Повторение



В телофазу происходят процессы:

Хромосомы деспирализуются;

Образуется ядерная оболочка;

У растений формируется клеточная стенка между дочерними клетками, у животных – перетяжка, которая углубляется и делит материнскую клетку.

33

Мейоз (схема)

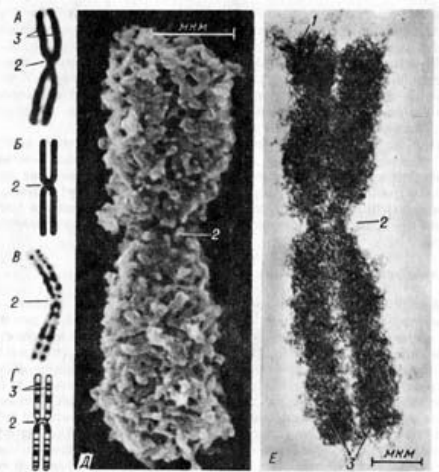


Мейозом называется процесс деления ядер зародышевых клеток при их превращении в гаметы.

Мейоз включает два деления клеток, которые называются соответственно мейоз I и мейоз II. Каждое из этих делений формально состоит из тех же стадий, что и митоз: профазы, метафазы, анафазы и телофазы.

34

Строение хромосомы



- Хромосома в световом микроскопе (А) и ее схематическое изображение (Б);
 - хромосома при дифференциальной окраске (В) и ее схематическое изображение (Г);
 - Д — хромосома в сканирующем электронном микроскопе;
 - Е — хромосома в трансмиссионном мегавольтном электронном микроскопе;
- 1 — теломеры;
2 — центромеры;
3 — плечи хромосомы.
p — малое плечо
q — длинное плечо

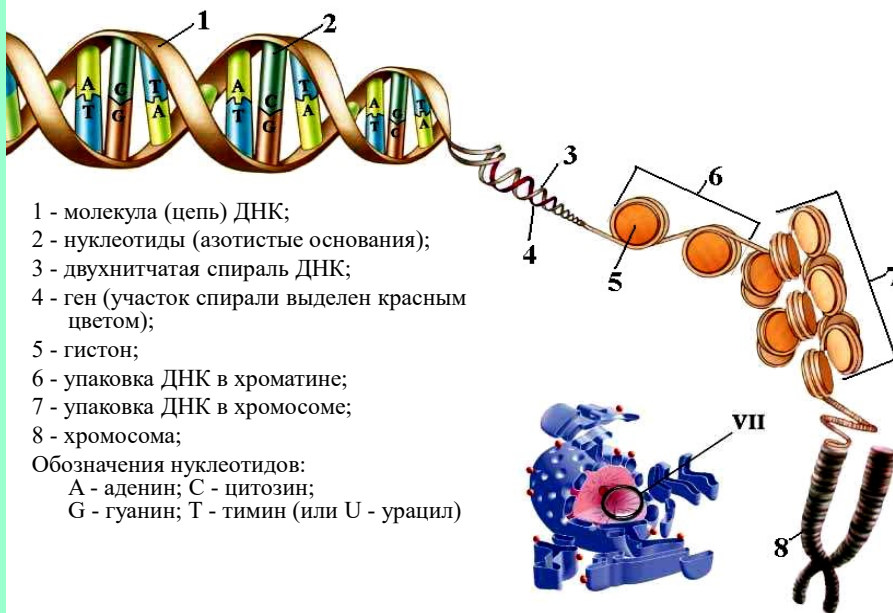
35

Молекулярная структура хромосом

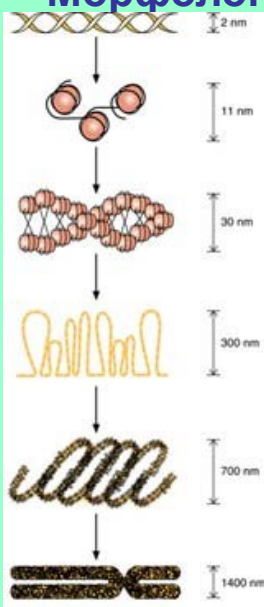
- Функция этой структуры заключается в такой упаковке ДНК, чтобы она поместилась в хромосоме. Если бы геномная ДНК была представлена в виде обычной двунитевой спирали, то она протянулась бы на **2 метра**. При упаковке ДНК используется все тот же принцип спирали, но он представлен несколькими уровнями. Сначала ДНК обвивается вокруг гистонового стержня, образуя **нуклеосомы**. Каждая нуклеосома включает 140 – 150 нуклеотидов, обвитых вокруг гистонового стержня.
- Затем следует «голая» ДНК из 20 – 60 нуклеотидов, которая разделяет соседние **нуклеосомы**. Нуклеосомы формируют спирально закрученный **соленоид**. Каждый виток соленоида включает **6 нуклеосом**. В свою очередь, соленоиды организованы в хроматиновые петли, которые прикрепляются к белковому каркасу. Из хроматиновых петель, каждая из которых содержит примерно 100 т.п.н., образуется собственно хроматин хромосом. В результате такой сложной упаковки исходная длина молекулы ДНК уменьшается **в 10000 раз**.

36

Уровни упаковки ДНК. Генетический код



Морфология митотических хромосом



**И
н
т
е
р
ф
а
з
а**

**п
р
о
ф
а
з
а**

**м
е
т
а
ф
а
з
а
и
а
н
а
ф
а
з
а**

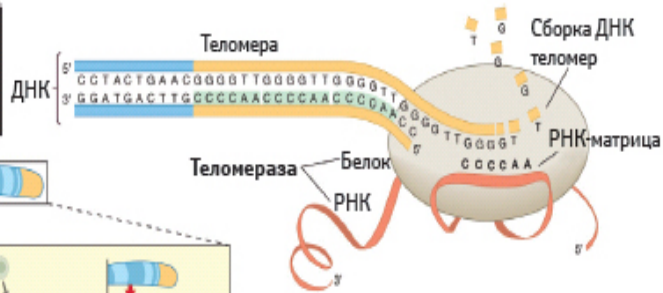
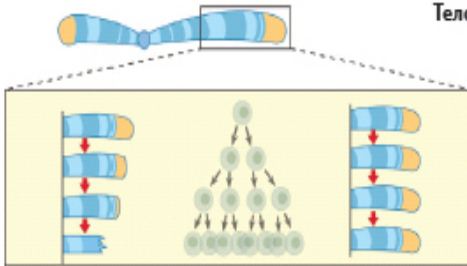
Морфологию митотических хромосом лучше всего изучать в момент их наибольшей конденсации, в метафазе и в начале анафазы.

Хромосомы в этом состоянии представляют собой палочковидные структуры разной длины с довольно постоянной толщиной

метафаза и анафаза

Теломера

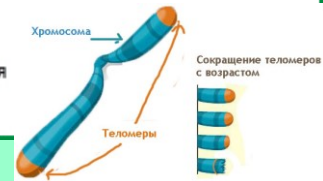
Б. Синтез теломер
ДНК теломер создается посредством фермента теломеразы



Теломераза состоит из белка и РНК, где последняя выполняет роль матрицы для синтеза ДНК теломер

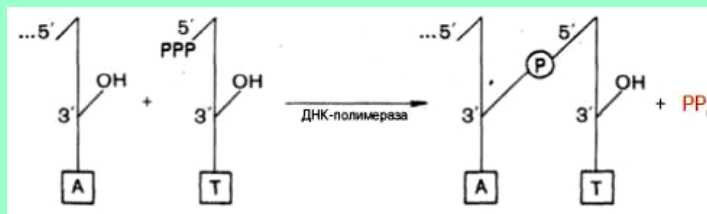
Если теломераза не достраивает теломер, хромосома укорачивается при каждом делении, пока теломера не разрушится и хромосома начинает деградировать

Теломераза поддерживает постоянную длину теломер. Поэтому хромосома копируется целиком, не укорачиваясь



Молекулярная генетика

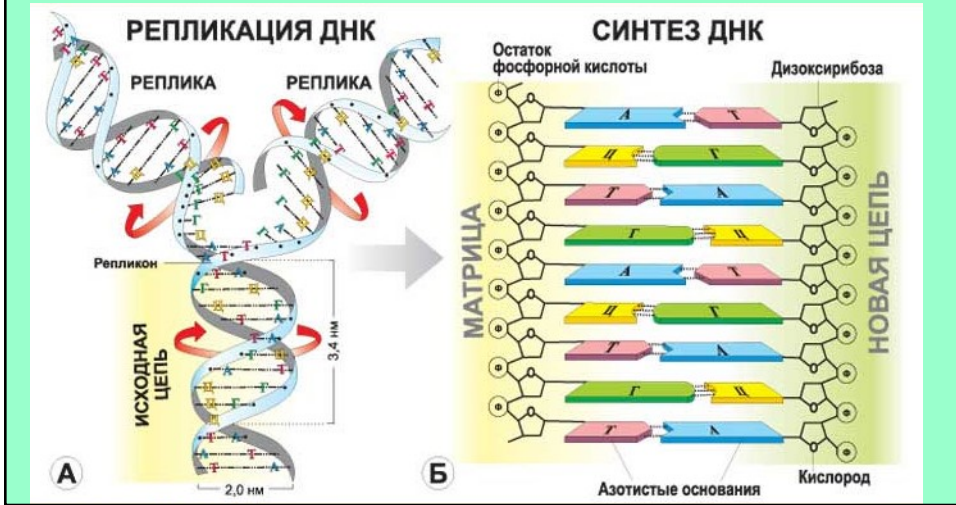
- Материальным субстратом наследственности и изменчивости являются **нуклеиновые кислоты**.



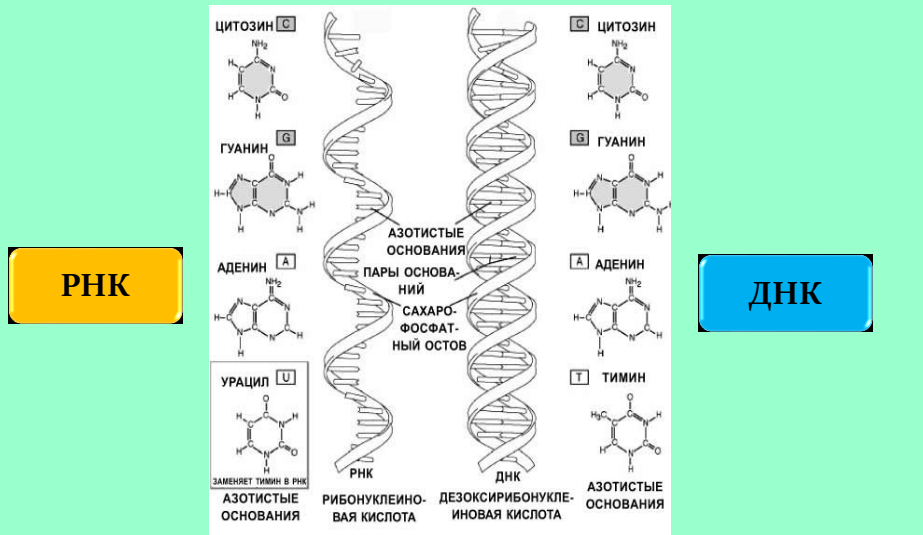
- Это полимеры, состоящие из мономеров-нуклеотидов, включающих три компонента: сахар (пентозу), фосфат и азотистое основание

Репликация - способность ДНК к самокопированию, основное свойство материала наследственности

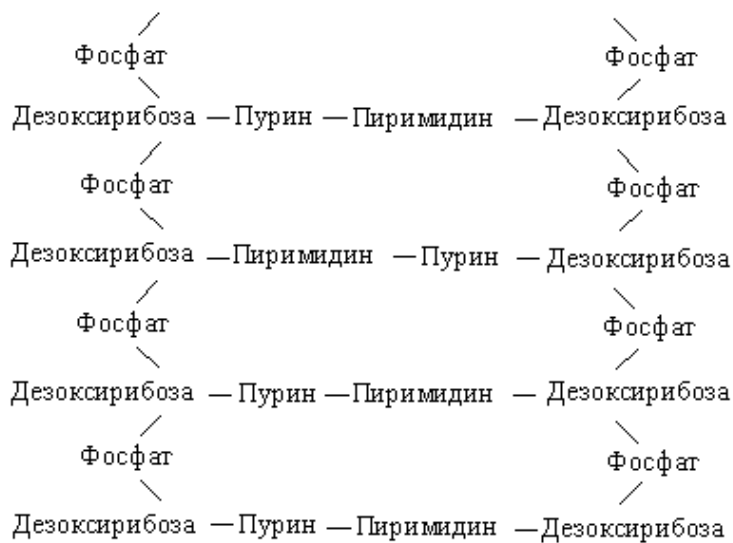
Любая дочерняя молекула ДНК состоит из одной старой и одной новой полинуклеотидной цепи



Сравнение ДНК и РНК



<http://nauka.relis.ru/08/0402/ma2.jpg>



ОБОБЩЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ ДНК

45

РНК

иРНК (мРНК)

РНК, отвечающая за перенос информации о первичной структуре белков от ДНК к местам синтеза белков

Составляет 3-5% всей РНК в клетке.

тРНК

РНК, функцией которой является транспортировка аминокислот к месту синтеза белка и участие в наращивании полипептидной цепи

Составляет примерно 15% всей клеточной РНК.

рРНК

Основная функция - осуществление процесса трансляции - считывания информации с мРНК аминокислотами.

Составляет 80% всей РНК клетки

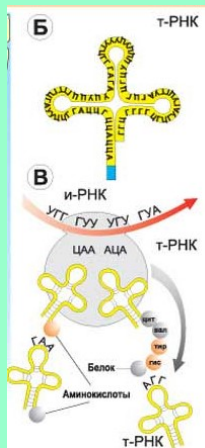
Хранение информации

- Генетическая информация закодирована в последовательности нуклеотидов ДНК, организованных в функциональные участки, называемые **генами**.

A-T-T-G-G-A-A-A-Ц-Ц-Г-T-Ц-A-T

- Участки ДНК кодируют белки, т. е. они содержат информацию об аминокислотной последовательности белков.
- Каждый аминокислотный остаток представлен в ДНК своим кодовым словом (**кодоном**), состоящим из **трех** следующих друг за другом **азотистых оснований**.

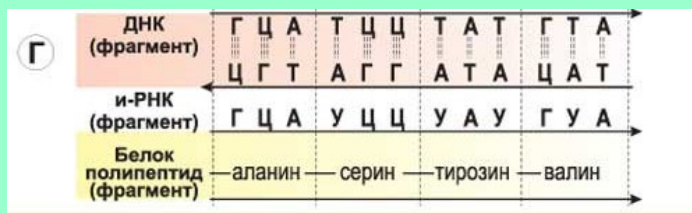
47



КОДОН – участок из трех нуклеотидов (триплет) в молекуле иРНК

АНТИКОДОН- (греч. *anti* – «против») участок молекулы тРНК, состоящий из трех нуклеотидов и узнающий соответствующий ему кодон.

АКЦЕПТОР (АКЦЕПТОРНАЯ НИТЬ) – конец нити тРНК, присоединяющий к себе аминокислоту.



48

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД – система записи генетической информации в молекуле нуклеиновой кислоты о строении молекулы полипептида, количестве, последовательности расположения и типах аминокислот.

**Генетическая информация записана только в одной (кодогенной, информативной или значащей) цепи ДНК, вторая цепь не несет генетической информации.*

49

Вспомним !

СВОЙСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

Триплетность

Однозначность

Выврожденность
(избыточность)

Неперекрываемость

Непрерывность

Универсальность

50

Георгий Антонович Гамов

(физик-теоретик)

В 1954 году опубликовал статью, где первым поднял вопрос генетического кода, доказывая, что "при сочетании 4 нуклеотидов тройками получаются 64 различные комбинации, чего вполне достаточно для "записи наследственной информации"



www.intuit.ru

Интернет-университет информационных технологий

<http://www.intuit.ru/department/history/ithistory/10/10-12.jpg>

51

Аминокислота	Кодирующие триплеты – кодоны					
Аланин	ГЦУ	ГЦЦ	ГЦА	ГЦГ		
Аргинин	ЦГУ	ЦГЦ	ЦГА	ЦГГ	АГА	АГГ
Аспарагин	ААУ	ААЦ				
Аспарагиновая кислота	ГАУ	ГАЦ				
Валин	ГУУ	ГУЦ	ГУА	ГУГ		
Гистидин	ЦАУ	ЦАЦ				
Глицин	ГГУ	ГГЦ	ГГА	ГГГ		
Глутамин			ЦАА	ЦАГ		
Глутаминовая кислота			ГАА	ГАГ		
Изолейцин	АУУ	АУЦ	АУА			
Лейцин	ЦУУ	ЦУЦ	ЦУА	ЦУГ	УУА	УУГ
Лизин			ААА	ААГ		
Метонин				АУГ		
Пролин	ЦЦУ	ЦЦЦ	ЦЦА	ЦЦГ		
Серин	УЦУ	УЦЦ	УЦА	УЦГ	АГУ	АГЦ
Тирозин	УАУ	УАЦ				
Треонин	АЦУ	АЦЦ	АЦА	АЦГ		
Триптофан				УГГ		
Фенилаланин	УУУ	УУЦ				
Цистеин	УГУ	УГЦ				
Знаки препинания			УГА	УАГ	УАА	

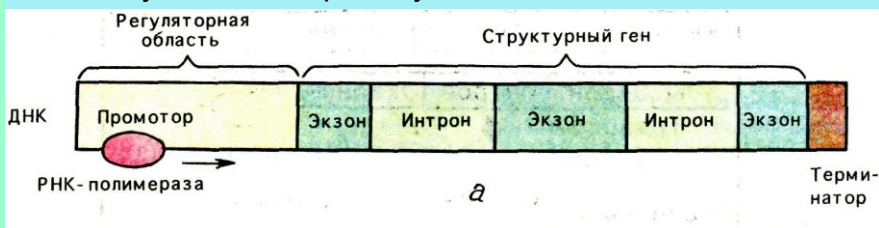
Таблица.
Генетический код

52

Нуклеотид					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } <i>стоп-кодона</i> УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } <i>стоп-кодон</i> УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } ЦУЦ } Лейцин ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глютамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } ЦГА } ЦГГ } Аргинин	У Ц А Г
А	АУУ } АУЦ } Изолейцин АУА } АУГ } Метионин <i>старт-кодон</i>	АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ }	ААУ } ААЦ } Аспарагин ААА } ААГ } Лизин	АГУ } АГЦ } Серин АГА } АГГ } Аргинин	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } Валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } Аспарагиновая кислота ГАЦ } ГАА } Глутаминовая кислота ГАГ }	ГГУ } ГГЦ } ГГА } ГГГ } Глицин	У Ц А Г

Структура гена

ген (-ы) (греч. *genos* род, рождение, происхождение) -- структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая образование какого-либо признака, представляющая собой отрезок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты



у эукариот кодирующие участки гена — **ЭКЗОНЫ** — чередуются с некодирующими вставками — **ИНTRОНАМИ**

ПРОМОТОР — последовательность ДНК длиной до 80-100 пар нуклеотидов, которую узнает молекула фермента РНК-полимеразы и соединяется с ней, чтобы начать транскрипцию данного гена.

Синтез белка – это сложный многоступенчатый процесс образования белковой молекулы (полимера) из аминокислот (мономеров), который подразделяется на несколько этапов.

ЭТАПЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

ТРАНСКРИПЦИЯ

ТРАНСЛЯЦИЯ

ПОСТРАНСЛЯЦИОННАЯ
МОДИФИКАЦИЯ



Транскрипция

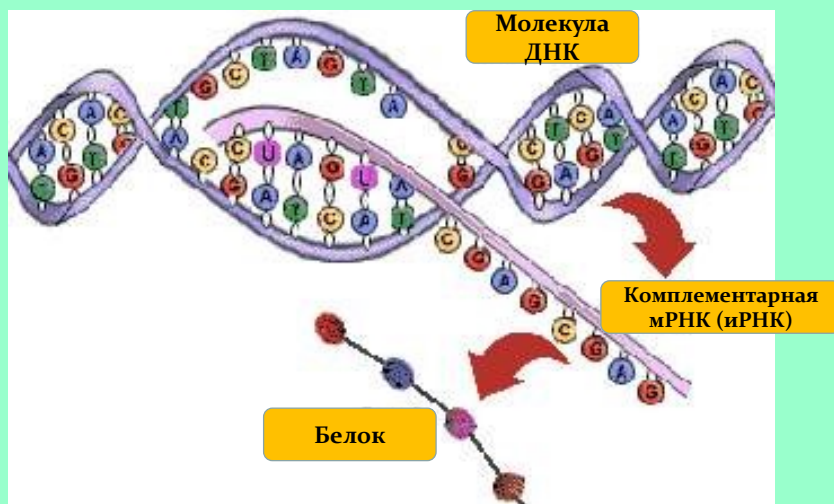
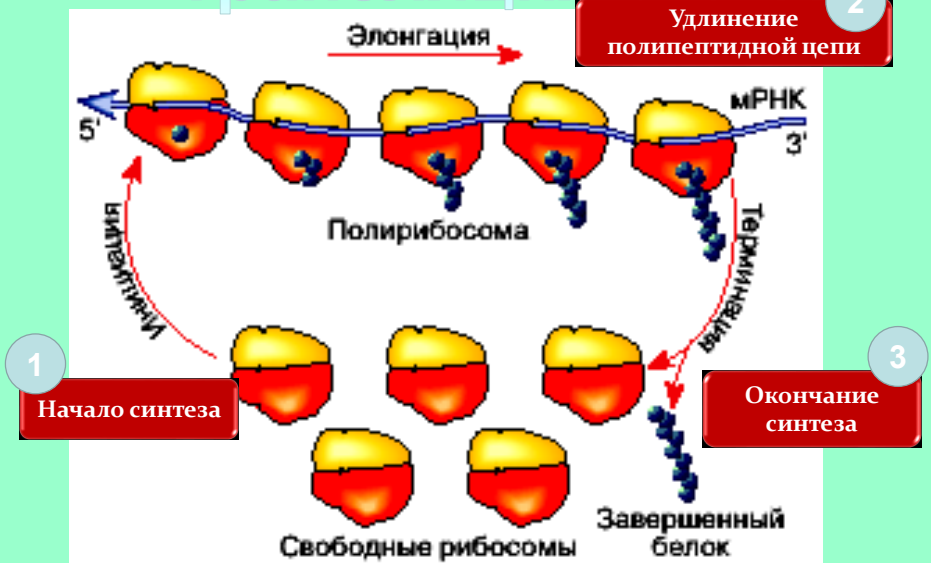


рисунок с сайта vohuman.org <http://img.lenta.ru/news/2005/10/20/dna/picture.jpg>

56

Трансляция



<http://images.nature.web.ru/nature/2000/12/13/000157658/1.gif>

57

Самостоятельная работа:

- Выполнение индивидуального задания на решение задач
- Подготовка к контрольному тестированию

Тема следующей лекции 3:

«Наследование признаков при моногибридном, дигибридном и полигибридном скрещивании. Взаимодействие между генами. Пенетрантность и экспрессивность генов.»

Спасибо за внимание

58