

Тема 5

Популяційна генетика

і генетика людини



1. Мутації і мутагенез.
2. Модифікаційна мінливість.
3. Генетика статі.
4. Успадкування груп крові
5. Методи дослідження генетики людини.
6. Генетичні і хромосомні хвороби.

Еволюційний процес (еволюція) – це довготривале пристосування живих організмів до умов навколишнього середовища.

У сучасному еволюційному вченні розрізняють дві складові еволюційного процесу:

макроеволюція – це еволюційні процеси, які протікають на рівнях вище видового.

мікроеволюція – це еволюційні зміни, які відбуваються на видовому рівні.

Зародження теорії

Основоположником еволюційної теорії є англійський науковець Чарльз Дарвін. Основні положення цього вчення він виклав у своїй праці “Походження видів”.



Коріння еволюційних перетворень знаходиться у змінах генетичного матеріалу, а саме у зміні послідовності нуклеотидів ДНК та інших змінах генетичного матеріалу.

- ❑ **Мутації (від лат. mutation – зміна) – це раптові стрибкоподібні зміни генетичного матеріалу, які викликають зміни тих чи інших ознак організму.**

- ❑ **Зміни генотипу, викликані спонтанними та індукованими мутаціями, називають мутаційною мінливістю.**

За ступенем зміни генетичного матеріалу розрізняють два види мутацій:

- **генні** – зачіпають одну або декілька пар нуклеотидів у одному гені;
- **хромосомні (аберації хромосом)** – це зміни у розмірі або будові хромосом;
- **геномні** – це кратні або некрратні зміни кількості хромосом (зміни каріотипу).

Генні мутації

Тип мутації		Приклади
Норма	→	МУТАЦІЙНИЙ
Заміна основ	→	МУТАЦІАНИЙ
Делеція	→	МУТАЦІНИЙ
Вставка	→	МУТАЦІАЙНИЙ

Основні форми хромосомних аберацій і геномних мутацій

Зміни у структурі хромосом (хромосомні аберації)

Делеція – втрата ділянки хромосоми	Мутагенез – Мутгенез
Дуплікація – кратне повторення ділянки хромосоми	Мутагенез – Мутагегегенез
Інверсія – зворотнє розташування ділянки хромосоми	Мутагенез – Муегатнез
Транслокація – обмін між негомологічними ділянками	Мутагенез – Мутація = Мутагеція – Мутанез

Зміни кількості хромосом (геномні мутації)

Центричне злиття	Дві негомологічні хромосоми зливаються в одну
Центричний розділ	Одна хромосома поділяється на дві
Анеуплоїдія	Відсутність хромосоми у хромосомному наборі
Моно(полі)плоїдія	Число наборів хромосом відрізняється від двох

Мутагенез – це процес виникнення мутацій, який відбувається спонтанно (самовільно) або під дією різноманітних факторів, які мають назву мутагенів.

Деякі ділянки ДНК особливо чутливі до зовнішнього впливу. Їх називають “гарячі точки”.

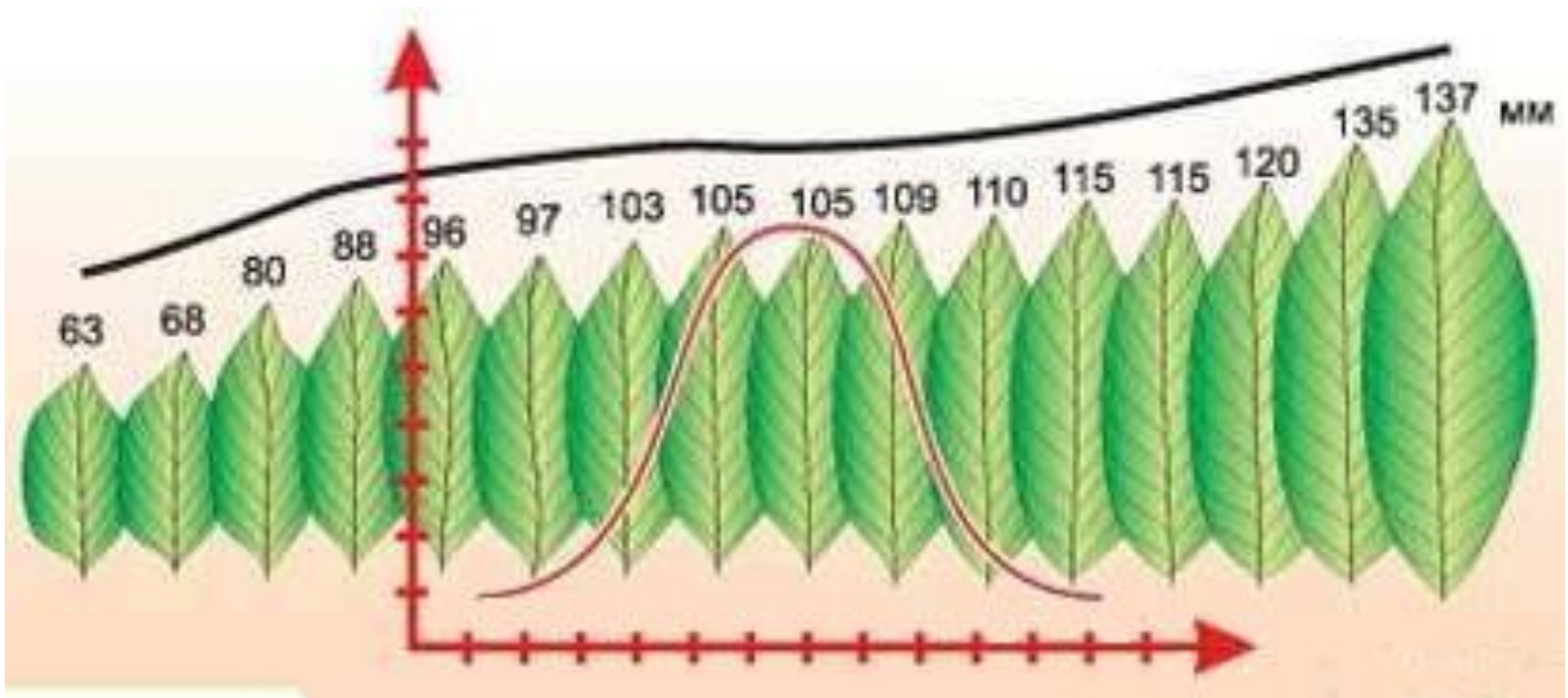
- ❑ У “гарячих точках” частота спонтанних мутацій значно вища, ніж у всієї ДНК та у її інших ділянках.
- ❑ Мутагени – це фактори різної природи, які впливають на геном і зумовлюють мутації, частота яких перевищує рівень спонтанних мутацій.

Зміни генетичного матеріалу в клітинах можуть бути викликані фізичними, хімічними та біологічними факторами різної природи.

- Спонтанний мутагенез – це природне явище, яке відбувається з постійною швидкістю. Причиною природного мутагенезу можуть бути як фактори зовнішнього середовища, так і фізіологічні та біохімічні зміни в організмі. Спонтанні зміни генетичного апарату служать матеріалом для еволюційного процесу.
- Штучний мутагенез викликається різноманітними впливами. Вони можуть бути індуковані цілеспрямованими (експериментальні мутації), або випадковими (забруднення довкілля мутагенами) діями.

Мінливість, яка залежить від умов зовнішнього середовища і не передається у спадок, називають модифікаційною мінливістю.

- Певні межі для модифікаційної мінливості фенотипу, закладені у генотипі, називають нормою реакції.
- Норма реакції, як і інші генетичні закономірності, є статистичним поняттям. Вона підкоряється статистичному закону нормального розподілу, згідно з яким найчастіше зустрічається середнє значення показника.



Успадкування груп крові людини

- ❑ Групи крові – це спадкова ознака, яка супроводжує людину все життя. Вони формуються на ранніх етапах ембріонального розвитку.

Груп крові у людини досить багато. Але у практиці переливання крові, при трансплантації органів і тканин, у судовій медицині важливе значення мають два основних види груп крові:

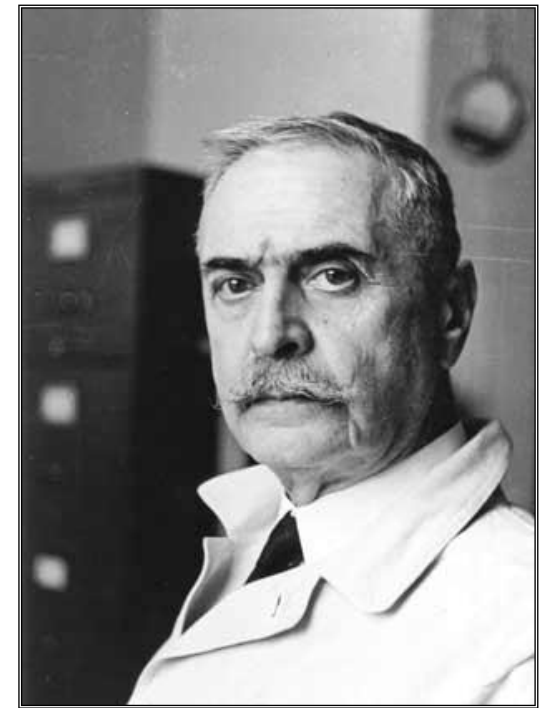
- резус-фактор;
- система OAB.

- ❑ Відкриття груп крові людини:

- 1900 р. К.Ландштейнер і Л.Янський виділили 3 групи крові А,В,0 , через два роки А.Штурлі и А.Декастелло – IV (AB) групу крові.

1927 р. К. Ландштейнер и Ф.Левін відкрили 2 еритроцитарні системи (систему антигенів MNSs и антигенну систему P).

- 1940 р. К.Ландштейнер резус-фактор (Rh)



Карл Ландштáйнер (1888 – 1943) – австрійський лікар, імунолог, хімік, інфекціоніст. першим відкрив існування сумісності різних типів крові за групами, резус-фактор крові. Нобелівська премія в галузі фізіології і медицини 1930 р.

Успадкування резус-фактора – приклад менделівського успадкування, при якому резус-фактор проявляє себе як рецесивна ознака.


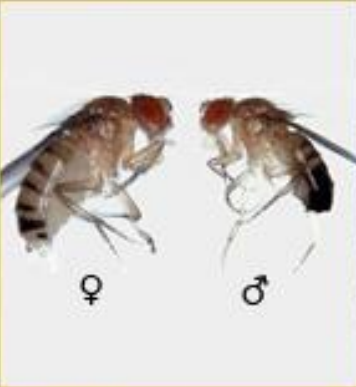





Резус-фактор	Rh⁺	Rh⁻
Генотип	DD, Dd	dd
Фенотип	Є антиген D	антиген d відсутній

Успадкування груп крові системи АВО - приклад роботи поліалельних генів (множинний алелізм)

Група крові	Гени	Генотип	Генетичні маркери	
			антигени	антитіла
I (0)	J^O	$J^O J^O$	-, -	α, β
II (A)	J^A	$J^A J^A, J^A J^O$	A, -	-, β
III (B)	J^B	$J^B J^B, J^B J^O$	-, B	$\alpha, -$
IV (AB)	J^A, J^B	$J^A J^B$	A, B	-, -

Генетика статі

Негомологічну пару хромосом називають **статевими хромосомами**, а пари гомологічних хромосом – **соматичними хромосомами** або **аутосомами**.

	Гетерогаметна стать — чоловіча	Гетерогаметна стать — жіноча
Гетерогаметна стать має особливу хромосому	$\text{♀ XX} - \text{♂ XY}$  	$\text{♀ ZW} - \text{♂ ZZ}$  
Гетерогаметна стать має лише одну статеву хромосому	$\text{♀ XX} - \text{♂ XO}$  	$\text{♀ ZO} - \text{♂ ZZ}$  <p>Робоча особина (безплідна самка)</p>

Медична генетика та медико-генетичне консультування

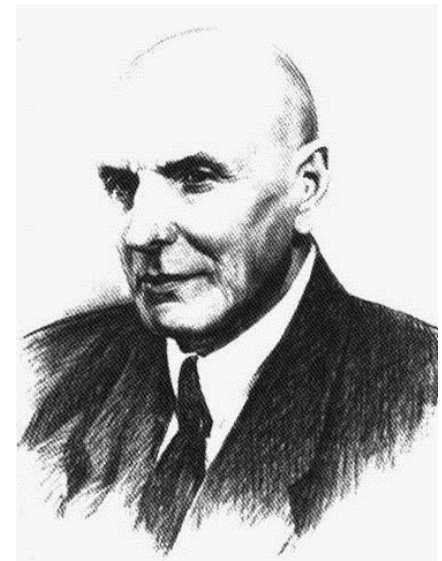
- ❑ **Медико-генетичне консультування** – один з видів спеціалізованої медичної допомоги населенню, направлений на виявлення і діагностику спадкових захворювань та запобігання народження у сім'ї дітей з такою патологією.

Лікар-генетик використовує різноманітні методи медичної генетики для проведення генетичного аналізу і визначення генетичного ризику при прогнозі потомства.

- ❑ **Генетичний ризик** – це визначення ймовірності прояву того чи іншого спадкового фактору на основі теоретичних розрахунків, які базуються на генетичних закономірностях, або на основі результатів аналізу спадкового матеріалу.

Особливості генетики людини:

- Складний кареотип – багато хромосом і груп зчеплення;
- Неможливо експериментально отримати потомство;
- Пізно настає статева зрілість і нечаста зміна поколінь;
- Мала кількість потомків в кожній сім'ї;
- Неможливість створення однакових умов життя.



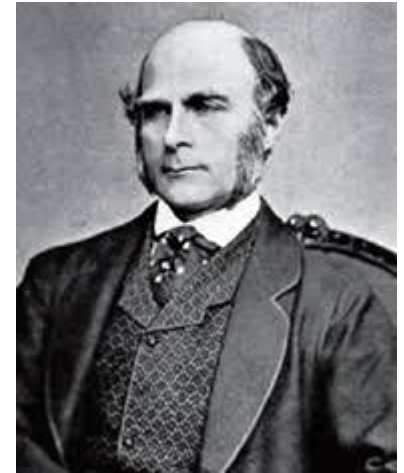
У 1929 р. Радянський генетик, невропатолог С.М.Давиденко організував першу в світі медико-генетичну консультацію. Він вперше поставив питання про необхідність складання каталогу генів людини, сформулював поняття про генетичну гетерогенність спадкових хвороб людини.

Методи генетики людини

Медична генетика, крім загальногенетичних, використовує специфічні методи або специфічні модифікації відомих методів, які дозволяють виявляти особливості успадкування ознак у людини.

До найпоширеніших методів медичної генетики відносять:

- клініко-генеалогічний метод (метод родоводів або генеалогічне дерево) (Ф. Гальтон, 1875р.);
- метод близнюків (Ф. Гальтон, 1875 р.);
- цитогенетичний метод (спостереження за мітотичними хромосомами) (Д. Тийо і А. Левін, 1956 р.);
- популяційно-статистичний метод (Г. Харді і В. Вайберг, 1908р.);
- біохімічний метод;
- методи генетики соматичних клітин;
- метод картування хромосом людини.



Френсіс Гальтон (1822 - 1911) - англійський дослідник, географ, антрополог, психолог і статистик. Двоюрідний братом Чарльза Дарвіна.

Клініко-генеалогічний метод

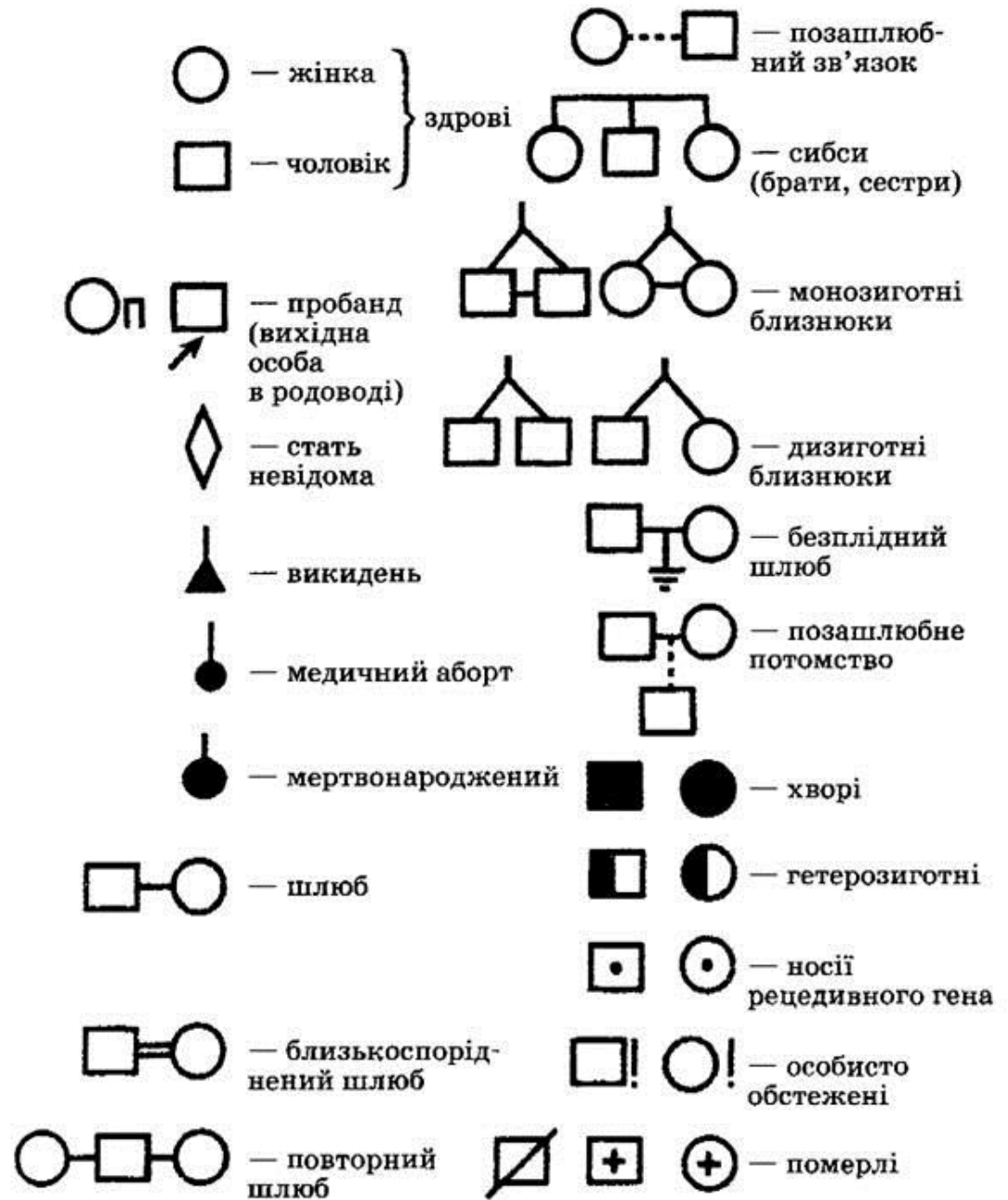
Метод полягає у складанні родоводів з метою виявлення характеру успадкування ознаки.

Складається з трьох етапів:

1. Збирання інформації про сім'ю у максимальній кількості поколінь.
2. Складання генеалогічного дерева.
3. Генеалогічний і генетичний аналіз.

Пробанд – людина, родовід якої потрібно дослідити.

Для складання родоводів застосовують умовні позначення і роблять графічні зображення.



Близнюковий метод

Метод використовується для оцінки ступеню впливу на спадковість умов навколишнього середовища. Оскільки у монозиготних близнюків генотип однаковий, то відмінності полягають у впливу умов життя.

Цей метод дозволив виявити роль спадковості у схильності до різних хвороб (туберкульоз, шизофренія, розумова відсталість, цукровий діабет тощо).



- ❑ Монозиготні близнюки народжуються при заплідненні однієї яйцеклітини через поділ ембріону на ранніх етапах. Вони завжди однієї статі і надзвичайно схожі.
- ❑ Дизиготні близнюки розвиваються при заплідненні декількох яйцеклітин одночасно. Вони можуть бути різної статі, схожі як звичайні сибси.
- ❑ Двійні зустрічаються у $1/84$ новонароджених, з них $1/3$ – монозиготні.

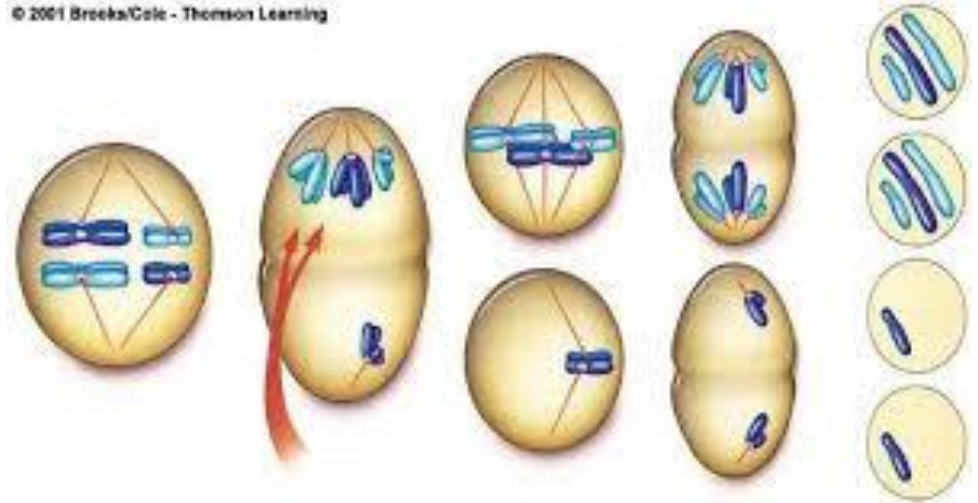
Класифікація спадкових хвороб

Генні хвороби – це мутації в генах.

У випадку однієї мутації вони успадковуються за законами Менделя (моногенні або менделюючі), проявляються порушеннями конкретних метаболічних та фізіологічних процесів. У випадку декількох мутацій закономірності складніші, а прояви комплексні (синдроми).

Розрізняють:

- зчеплені зі статтю;
- аутосомно-домінантні;
- аутосомно-рецесивні.



Хромосомні хвороби – це порушення кількості хромосом, спричинені утворенням аномальних гамет при мейозі.

Проявляються у вигляді синдромів – комплексу порушень розвитку і функцій організму.

Розрізняють:

- моносомія;
- трисомія.

Мітохондріальні хвороби – це генні хвороби, які виникають через мутації в геномі мітохондрій.

Успадковуються лише по материнській лінії. Ступінь прояву дуже варіює через велику кількість мітохондрій.

Вроджені патології людини

(кількість випадків на 1 млн. новонароджених / частота зустрічання)

- Х-зчеплені рецесивні – 532,4/0,05%;
- Х-зчеплені хромосомні – 1845,4/0,18% ;
- Аутомно-домінантні – 1395,4/0,14%;
- Аутомно-рецесивні – 1655,3/0,17%;
- Частково спадково зумовлені пороки розвитку – 26584,2/2,66%.

□ В 1986 році було відомо 2 тисячі спадкових хвороб, а у 1992 – п'ять тисяч. Зростання зумовлене, головним чином, покращенням діагностики.

Медико-генетичне консультування необхідне у випадку:

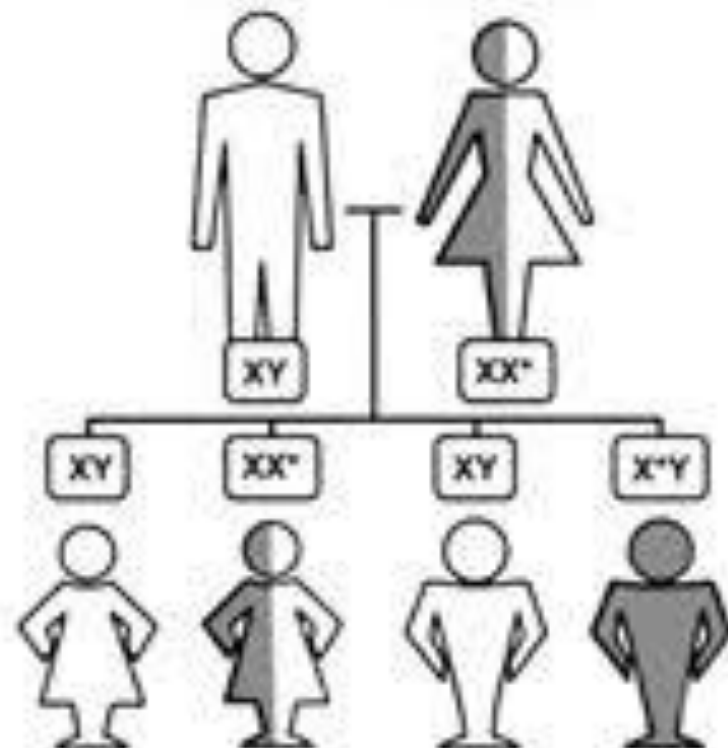
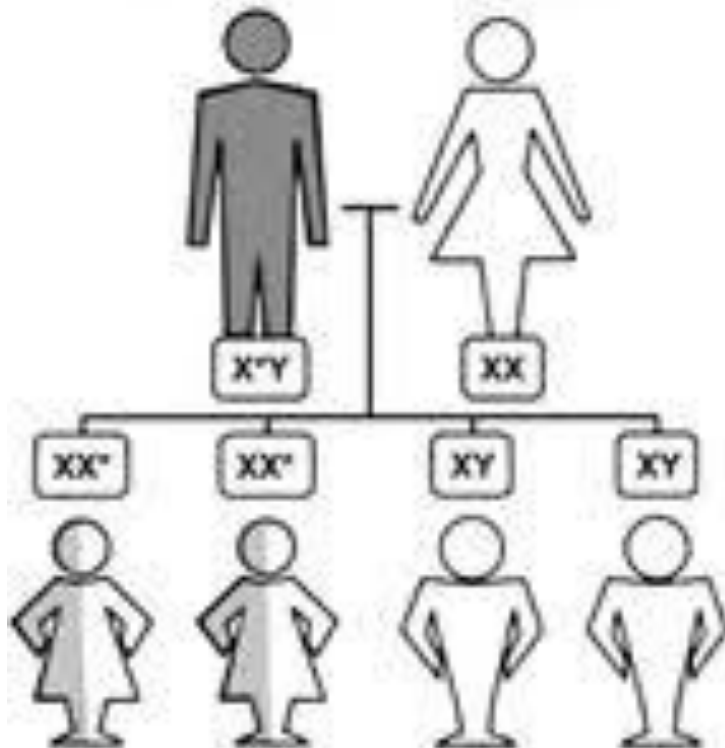
- наявності спадкових захворювань у родині;
- спонтанних переривань вагітності;
- пізніх вагітностей;
- можливих впливів шкідливих факторів на одного з батьків ;
- безпліддя.



- ❑ У випадку, коли ген знаходиться на статевій хромосомі, ознака, яку він визначає, буде проявлятися лише у особин однієї статі. Це явище називають успадкуванням, зчепленим зі статтю.

Хвороби, зчеплені з X-хромосомою

У випадку розташування ознаки на Y хромосомі носіями будуть всі особини чоловічої статі. У випадку розташування ознаки на X хромосомі всі чоловіки будуть мати ознаку, а жінки виступають її носіями і передають її своїм дітям чоловічої статі.



Класичним прикладом є успадкування нащадками англійської королеви Вікторії (1819–1901) такої важкої хвороби, як **гемофілія**. Серед предків цієї королеви гемофілія невідома, тому вважають, що дефектний алель виник у одного з батьків королеви Вікторії. У королеви Вікторії було багато дітей. Один з її синів та дві дочки розповсюдили цю хворобу серед багатьох знатних родин Європи. Цариця Олександра, дружина останнього російського царя Миколи II, була внучкою королеви Вікторії. Вона передала ген гемофілії своєму синові – царевичу Олексію.



Портрет королеви Вікторії Художник Кадді Сінгертальтер, 1855.



Муж королеви Вікторії принц Альберт



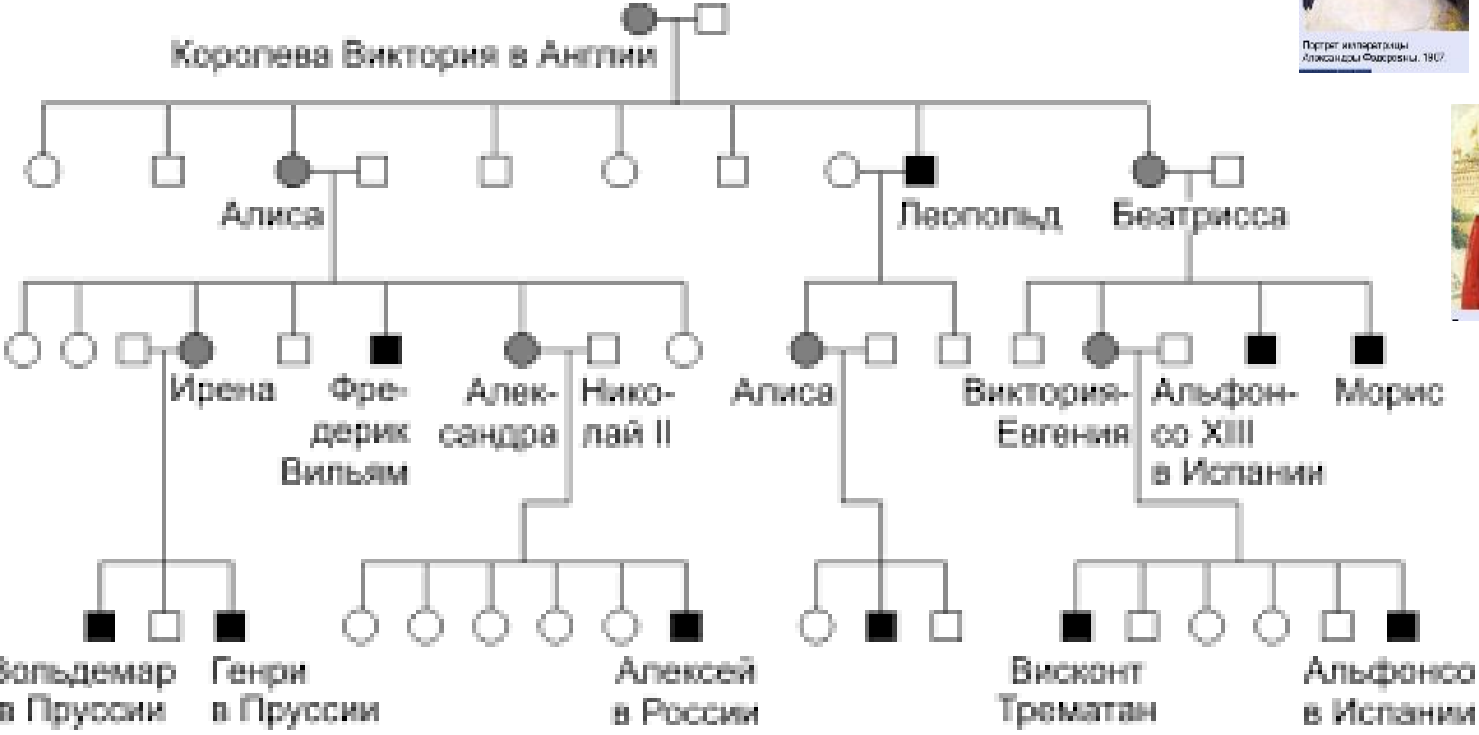
Дружина Олександра II, імператриця Олександра Федорівна. Вона була внучкою королеви Вікторії. Малюнок Івана Кавіна (Санкт-Петербург), 1897.



Портрет імператриці Олександри Федорівни, 1907.



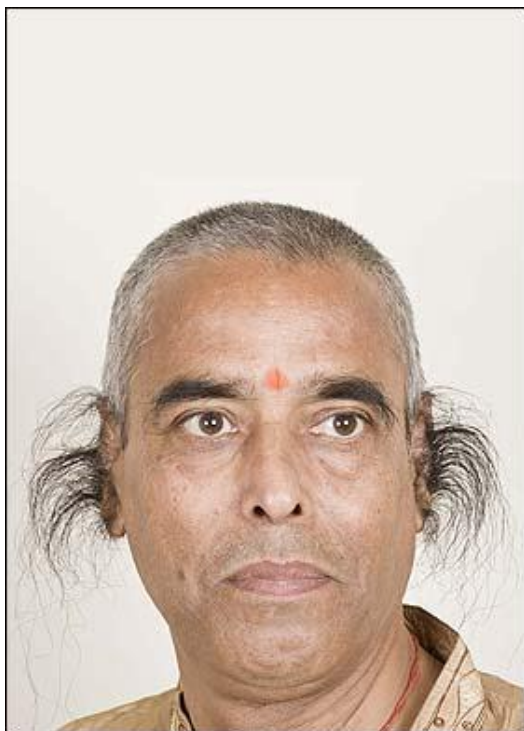
Миколай II



Захворювання, зчеплені з Y-хромосомою

Захворювання проявляються лише у чоловіків.
Передаються від батька до сина в обов'язковому порядку.

Таких хвороб відомо дуже мало і вони доволі рідкісні.



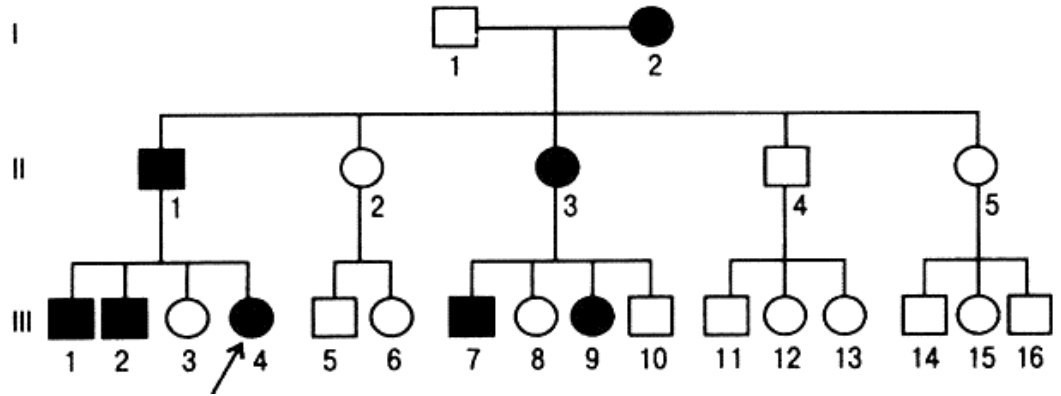
Гіпертрихоз («люди-вовки»)

Клінічні ознаки:

Дуже сильний ріст волосся на всіх частинах тіла, крім підошв ніг ідолоней. Інших відхилень в розвитку і стані здоров'я немає. Хвороба дуже рідкісна. З середніх віків зареєстровано лише 50 випадків повного гіпертрихозу.

Слабка форма – ріст волосся на незвичних місцях, наприклад, гіпертрихоз вушної раковини.

Аутосомно-домінантні хвороби



1. Хвороба проявляється у кожному поколінні.
2. Співвідношення хворих хлопчиків і дівчаток однакове.
3. У гомозигот хвороба протікає важче, ніж у гетерозигот.
4. Ймовірність народження хворої дитини, коли хворий один з батьків, складає 50%.
5. Можливі випадки, коли хвороба має нечіткий характер (неповне домінування).

Приклади: синдром Марфана, ахондроплазія (непропорційна карликовість), полідактилія (багатопапість).

Синдром Марфана

Синдром викликаний пороками розвитку сполучної тканини. Це високі, худорляві люди, з довгими пальцями, мають також довгий ніс. Хворі часто помирають від аневризми аорти. Через підвищений вміст адреналіну такі люди постійно знаходяться у збудженому стані. Вони емоційні трудоголики.



На синдром Марфана страждали всесвітньовідомі особистості:
Авраам Лінкольн – президент США,
Ганс Христіан Андерсен – письменник-казкар,
Нікколо Паганіні – музикант і піаніст, якому хвороба надала анатомічної переваги,
Шарль де Голль – президент Франції,
Корній Чуковський – дитячий письменник, автор казок про Айболита і Мойдодира.



Синдром викликаний пороками розвитку сполучної тканини. Це високі, худорляві люди, з довгими пальцями, мають також довгий ніс. Хворі часто помирають від аневризми аорти. Через підвищений вміст адреналіну такі люди постійно знаходяться у збудженому стані. Вони емоційні трудоголики. трудоголики.



Синдром Марфана



На синдром Марфана страждали всесвітньовідомі особистості:

Авраам Лінкольн – президент США,

Ганс Христіан Андерсен – письменник-казкар,

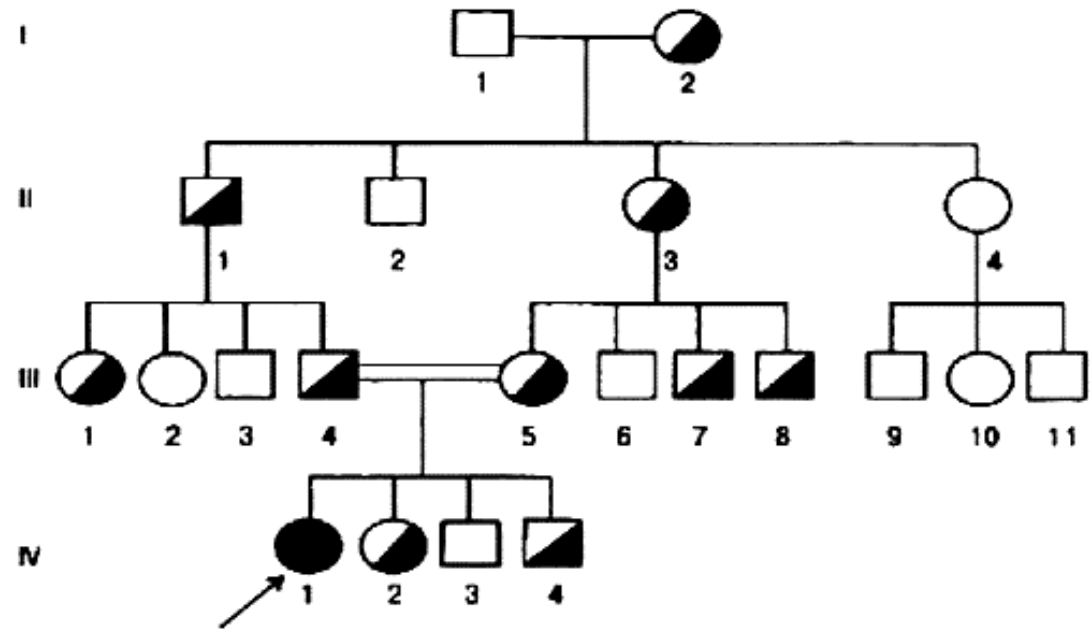
Нікколо Паганіні – музикант і піаніст, якому хвороба надала анатомічної переваги,

Шарль де Голль – президент Франції,

Корній Чуковський – дитячий письменник, автор казок про Айболита і Мойдодира.



Аутосомно- рецесивні хвороби



1. Хвора дитина може народитись у клінічно здорових батьків.
2. Хворіють сибси (брати і сестри).
3. Частота захворювання не залежить від статі.
4. Хвороби частіші при близько-кровних шлюбах.
5. Якщо хворі обоє подружжя, то всі діти будуть хворими.

Приклади: альбінізм, фенілкетонурія та інші ферментопатії.

Альбінізм

Прушення перетворення амінокислоти тирозину в пігмент шкіри меланін. Внаслідок чого у хворих непігментована шкіра, волосся, райдужка ока. Такі люди світлочутливі, вони схильні до опіків, виразок і злоякісних новоутворень шкіри. В Західній Європі зустрічається в 1 випадку на 25000.



Фенілкетонурія



Внутрішньоутробне діагностика неможлива через технічні причини.

Аналіз крові на фенілкетонурію проводять у віці 4 – 5 днів за допомогою спеціальних індикаторів. Більш точний аналіз можна зробити тестом Гатрі (виращування тест-мікробів на спеціальних середовищах) та хроматографічними методами.

Це одна з найпоширеніших ферментопатій. Частота захворюваності коливається від 1 випадку на 2600 немовлят (Турція) до 1 випадку на 200000 немовлят (Японія). Середнє 1/8000.

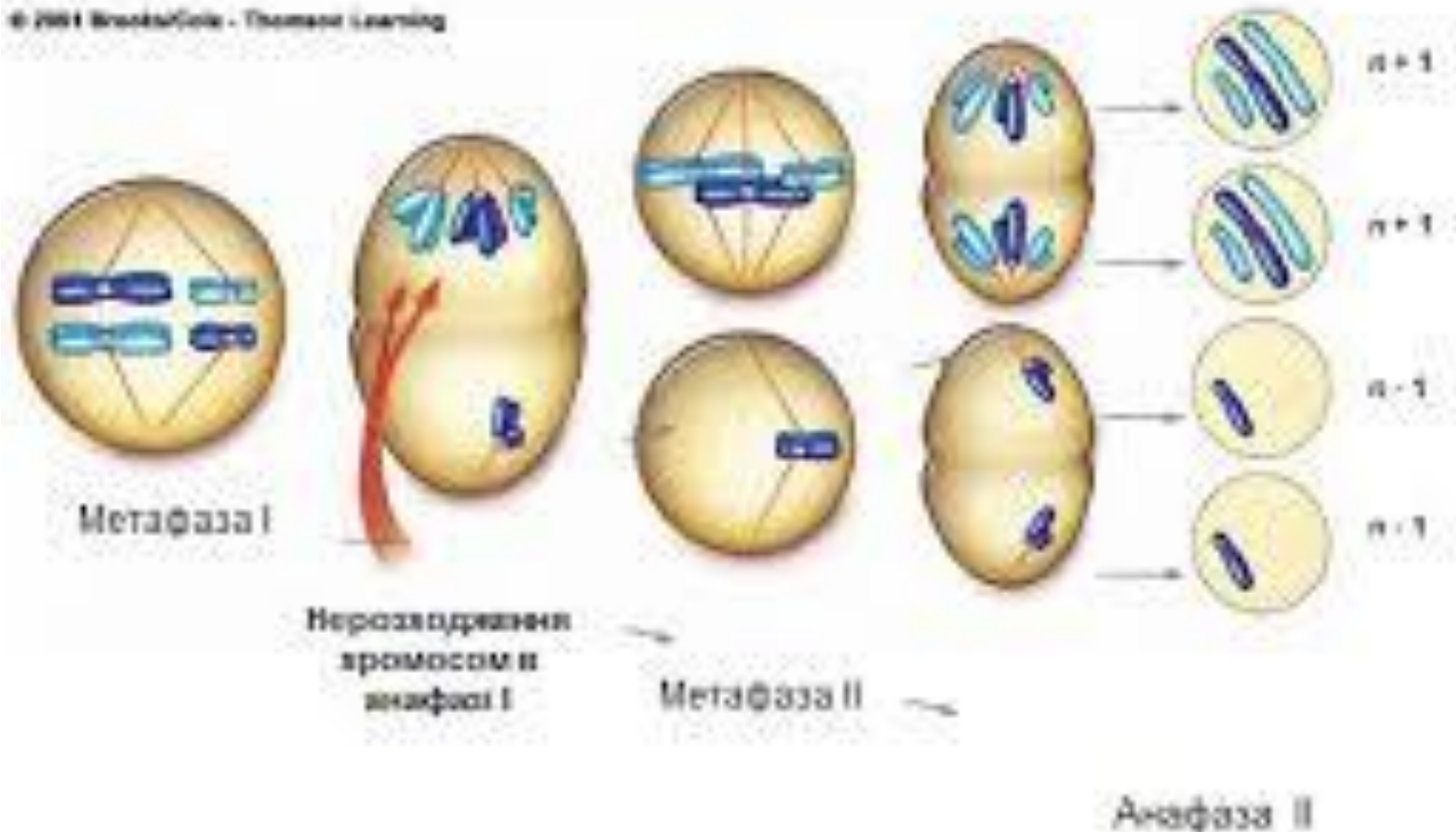
Природа хвороби – мутація фермента, який каталізує перетворення амінокислоти фенілаланіну в тирозин. Утворена при цьому фенілпіровиноградна кислота отруює нервову систему і викликає розумову відсталість. Хвороба корегується спеціальною дієтою, у якій контролюється амінокислотний склад раціону.

Відхилення від нормальної кількості хромосом виникають в наслідок порушення утворення гамет.

Мутантні гамети призводять до відхилень від нормальної кількості хромосом.

Нерозходження хромосом в мейозі

© 2001 Brooks/Cole - Thomson Learning



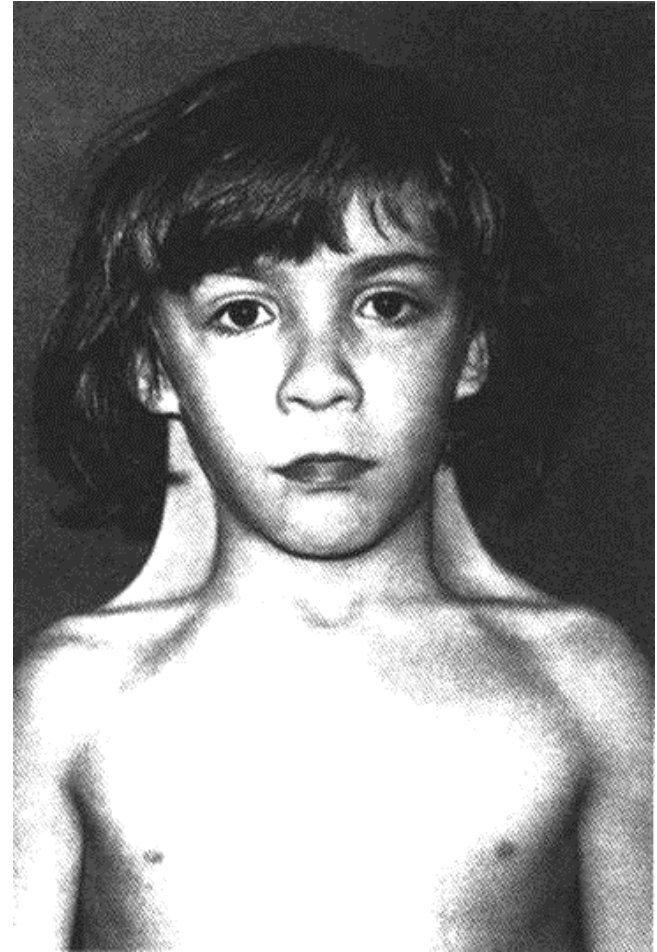
У людини наявність Y-хромосоми – необхідна умова прояву чоловічої статі.
У випадку її відсутності розвивається жіночий фенотип.

❑ Моносомія по X-хромосомі (XO - 45)

Така хвороба називається синдромом Тьорнера. Вона зустрічається з частотою 1 на 5000 живих немовлят. У хворих є лише одна X-хромосома, тобто ми маємо справу з моносомією по статевій хромосомі. Такі хворі мають низький зріст, деформовану грудну клітку. Вони стерильні. Зазвичай ця важка вроджена вада не зв'язана з відставанням у розумовому розвитку.

❑ Полісомія по X-хромосомі (XXX - 47)

З частотою 1/700 зустрічаються випадки **поліплоїдії по X-хромосомі**. Для цих жінок характерна знижена здатність до народження дітей і, як правило, розумова неповноцінність.



❑ Полісомія по Y-хромосомі

У випадку генотипу XYY розвиваються нормальні чоловіки. Така поліплоїдія зустрічається з частотою 1/1000.

❑ Полісомія по X-хромосомі

(дисомія – 47, XXY;
трисомія – 48, XXXY;
тетрасомія – 49, XXXXY)

У випадку наявності у геномі не менше, ніж однієї Y-хромосоми і поліплоїдії по X-хромосомі народжуються чоловіки. Ця хвороба відома як синдром Клайнфельтера і зустрічається з частотою 1/500. Такі хворі стерильні і часто розумово неповноцінні. Вони високі, схильні до ожиріння, алкоголізму, мають євнуховидну зовнішність.



Трисомії по аутохромосомах

**Синдром Дауна (“синдром близнюків” або монголізм) –
трисомія по 21-й хромосомі**



Це одне з найпоширеніших генетичних захворювань людини. Воно зустрічається у 1 з 700 живих немовлят і є причиною 4/5 спонтанних абортів. Зовнішність хворих настільки типова, що вони схожі між собою як близькі родичі.

Такі хворі страждають значним відставанням у розумовому розвитку, порушенням роботи внутрішніх органів та іншими розладами.

Ймовірність синдрому Дауна у дитини залежить від віку матері. У жінок старших 40-ка років діти з синдромом Дауна народжуються у 40 разів частіше, ніж у 20-річних.

Трисомії по аутохромосомах

Трисомія по 18-й хромосомі.

Синдром Едвардса виникає при трисомії по 18-й хромосомі. Частота захворювання близько 1/10000. У таких хворих порушення спостерігаються практично у всіх внутрішніх органах і системах, ось чому середня тривалість життя у них становить 6 місяців. Зрідка вони доживають до 10 років.



Трисомія по 13-й хромосомі.

Синдром Патау зустрічається у 1 з 5000 новонароджених. Найхарактерніші ознаки цього захворювання – “заяча губа” і “вовча пащека”. Крім того, у таких хворих серйозно порушена робота серцево-судинної і нервової системи. Вони погано бачать. Хворі діти вмирають у перші три місяці життя, іноді доживають до п'ятирічного віку.

