ТИХООКЕАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ

Генетика человека. Наследственные болезни

План лекции

- **Трудности в изучении генетики человека**
- **Методы генетики человека**
- **Суть генеалогического метода, типы наследования**
- **Возможности близнецового метода**
- **Цитогенетический метод, наследственные болезни, диагностируемые этим методом**

Генетика человека изучает явления наследственности и изменчивости в популяциях людей, особенности наследования нормальных и патологических признаков, зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и факторов среды

- Около 6000 наследственных заболеваний
- Более 13000000 человек поражены наследственными заболеваниями
- Ежегодно 4-6 % детей рождаются с аномалиями развития
- Каждый пятый ребенок умирает от врожденного порока развития
- 20-25% стационарных больных с отягощенной наследственностью

- Давиденков С.Н. - один из основоположников медицинской генетики

Трудности при изучении генетики человека

- **Малое количество потомков**
- **Медленная смена поколений**
- **Невозможность поставить эксперимент на людях**
- **Большое число хромосом**

Методы изучения генетики человека

- **Генеалогический метод**
- **Близнецовый метод**
- **Цитогенетический метод**
- **Биохимический метод**
- **Дерматоглифика**
- **Метод соматической гибридизации**
- **Популяционно-статистический**
- **Иммуногенетический**
- **Метод моделирования**
- **ДНК-диагностика**

Генеалогический метод

- Метод основан в конце XIX века Гальтоном
- Метод включает два этапа: сбор сведений о семье и составление родословной, генеалогический анализ
- Пробандом называется лицо, родословную которого необходимо составить
- Для составления родословной проводят краткие записи о каждом члене родословной с точным указанием его родства по отношению к пробанду
- Делают графическое изображение родословной, используя стандартные символы
- Потомство одного поколения (сибсы) располагаются в одном горизонтальном ряду в порядке рождения (слева направо)

Генеалогический метод

Анализ родословной:

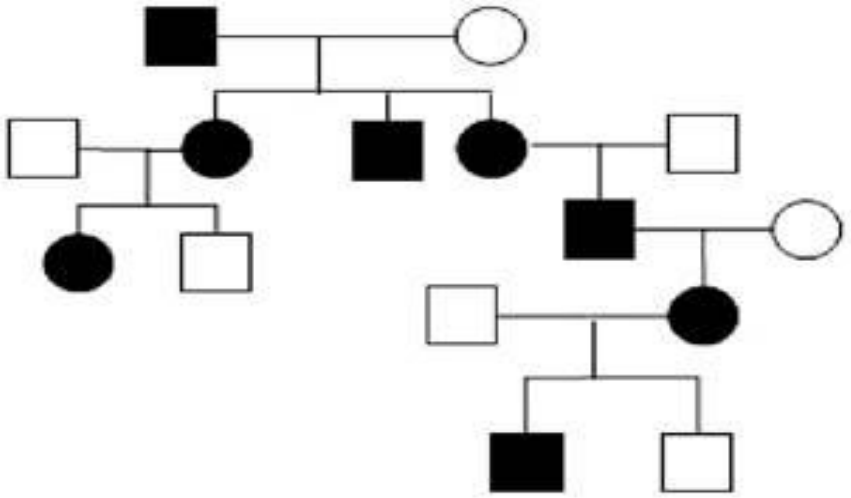
1. **Характер признака (наследственный или ненаследственный)**
2. **Тип наследования (аутосомно-доминантный или рецессивный, сцеплен с полом или нет)**
3. **Зиготность пробанда**
4. **Степень пенетрантности и экспрессивности признака**
5. **Вероятность рождения у пробанда больных детей**

Типы наследования

- **Аутосомно-доминантный:**

1. **Признак встречается в каждом поколении**
2. **Редкий признак наследуется у половины детей**
3. **Мужчины и женщины наследуют признак одинаково часто**
4. **Оба родителя в равной степени передают признак детям**

«шерстистые волосы»,
близорукость,
белый локон,
полидактилия

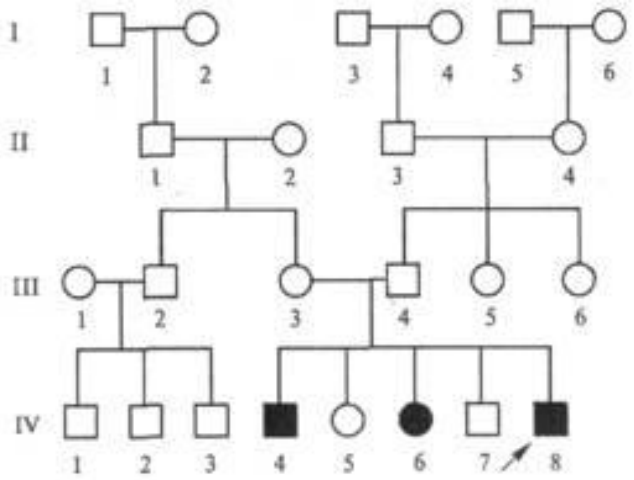


Типы наследования

- **Аутосомно-рецессивный тип:**

1. **Редко встречаемый признак**
2. **При достаточном числе потомков может встречаться через поколение (у здоровых родителей – больные дети)**
3. **Признак наследуется всеми детьми если оба родителя его имеют**
4. **Признак наследуется одинаково часто женщинами и мужчинами**

Альбинизм,
сахарный диабет,
ФКУ,
шизофрения



Типы наследования

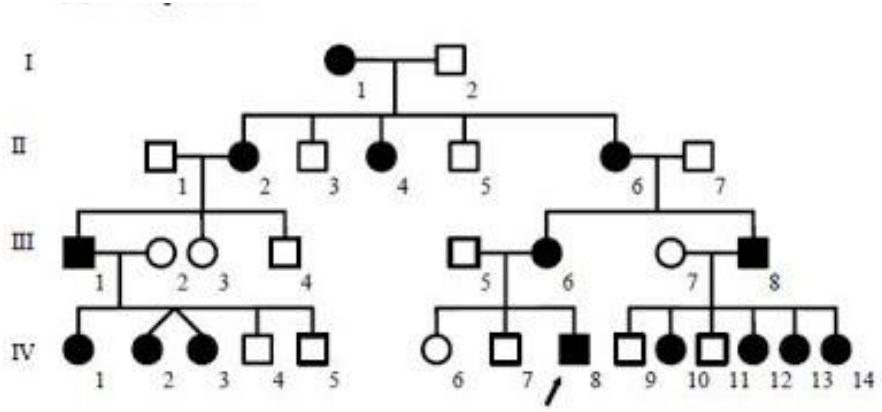
- **Доминантный, сцепленный с Х-хромосомой**:

1. **Женщины наследуют признак чаще, чем мужчины**
2. **Если признак есть лишь у супруги, его наследуют либо все дети (мать гомозиготна), либо половина детей (мать гетерозиготна)**
3. **Если признак наблюдается лишь у супруга, он наследуется всеми детьми женского пола**

Витамино-устойчивый

рахит,

темная эмаль зубов

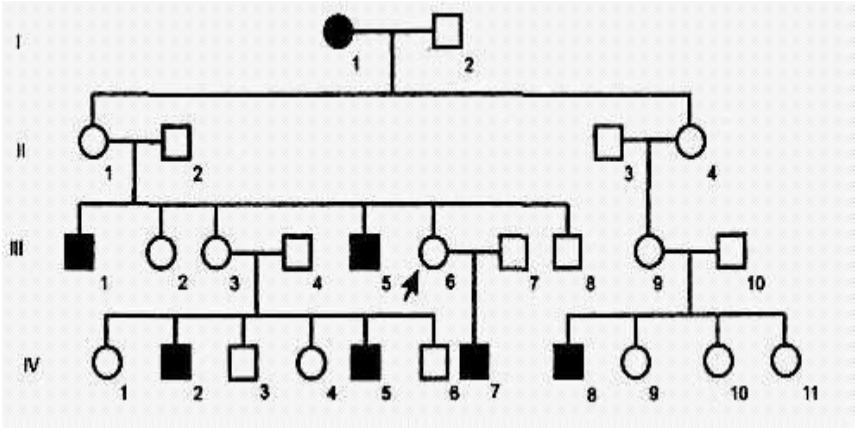


Типы наследования

- **Рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой:**

1. **Как правило, страдают мужчины**
2. **Гетерозиготная носительница – мать – передает мутантный ген половине сыновей, которые будут больны и половине дочерей, которые будут фенотипически здоровы, но передадут мутантный ген следующему поколению**

Дальтонизм, гемофилия, мышечная дистрофия Дюшена, ихтиоз

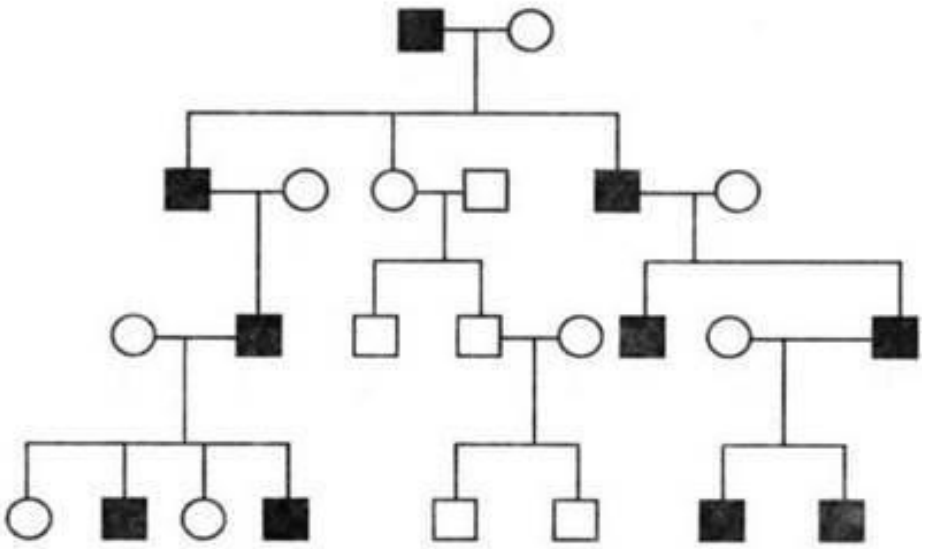


Типы наследования

- **Сцепленный с У-хромосомой (голандрический):**

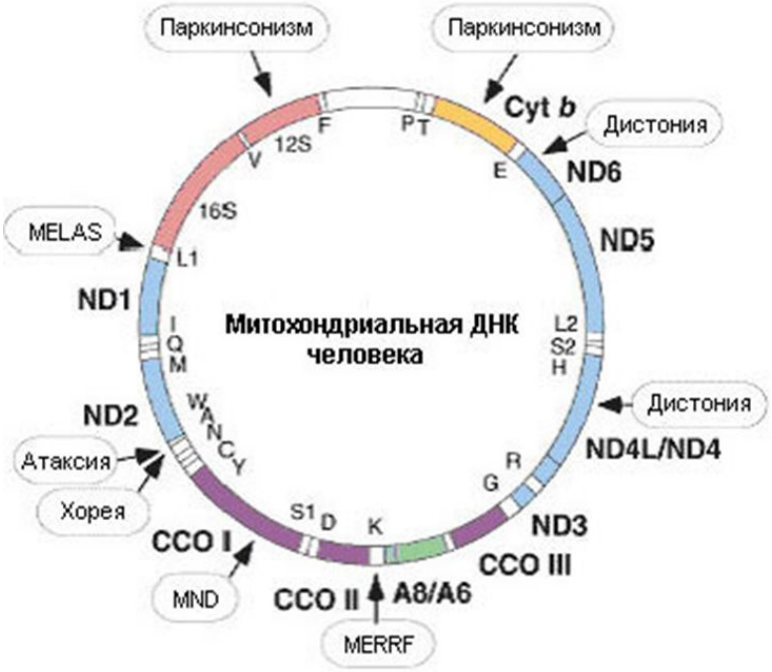
1. **Болеют только мужчины**
2. **Признак передаётся от отца к сыну**

Синдактилия, некоторые формы аллергии, гипертрихоз



Митохондриальная наследственность

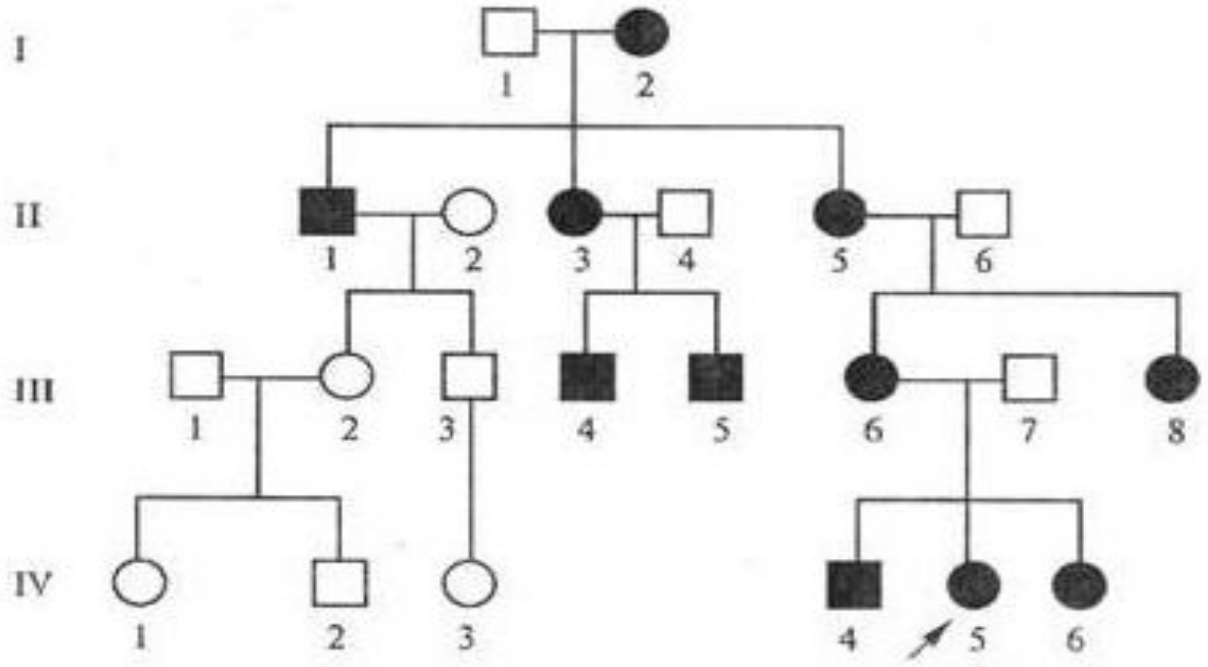
- Каждая митохондрия обладает набором генов, отличающимся от ядерных. Митохондриальная ДНК человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу, содержащую **16569** пар оснований. Она кодирует
- 22 молекулы тРНК,
- 2 - рРНК
- 13 полипептидов ферментов дыхательной цепи



Митохондриальная наследственность

- Митохондрии наследуются ребенком от матери с цитоплазмой овоцитов, все дети больной женщины унаследуют заболевание независимо от пола
- Пораженные девочки, выходя замуж, будут рожать только больных детей, в то время как у больных мужского пола все дети будут здоровы
- Поскольку изменения митохондриального генома приводят к нарушению пируватдегидрогеназного комплекса, дефектам ферментов дыхательной цепи, бета-окисления и цикла Кребса, в клинической картине данных заболеваний ведущими являются тяжелые поражения цнс, органов зрения, сердца и мышц

Митохондриальная наследственность



По митохондриальному типу наследуется атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миоэнцефалопатия, синдром Лея, болезнь Кернса-Сейро (около 10 заболеваний)

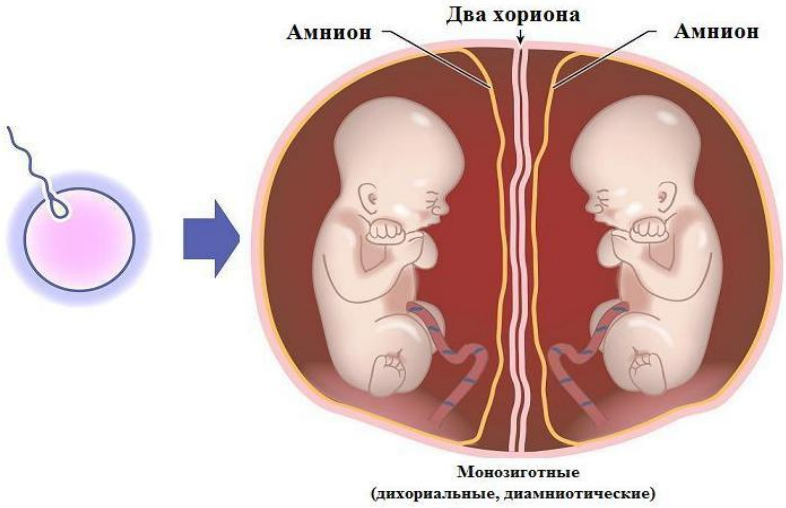
Близнецовый метод генетики человека

Близнецовый метод используется в генетике человека для изучения закономерностей наследования признаков в парах одно- и двуяйцевых близнецов. Позволяет выявить наследственный характер признака, определить пенетрантность аллеля, оценить эффективность действия на организм некоторых внешних факторов (лекарственных препаратов, обучения, воспитания)

Близнецовый метод генетики человека

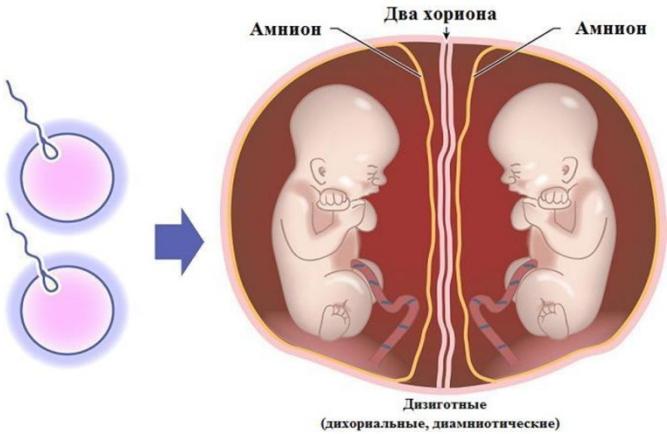
Монозиготные близнецы

развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки и имеют одинаковую наследственную конституцию, поэтому выявляемые между ними различия не связаны с наследственными факторами



Дизиготные близнецы

развиваются из разных яйцеклеток, оплодотворенных разными сперматозоидами. Степень их генетического сходства такая же, как у обычных братьев и сестер, но благодаря одновременному рождению они имеют больше общих средовых факторов



Близнецовый метод генетики человека

- Результатом сравнения двух групп близнецов является расчет **идентичности или конкордантности** различных признаков или болезней, проявляющихся у каждого из пары близнецов

$$К=(n/N)100$$

n-число пар близнецов, у которых признак присутствует у обоих партнеров

N-общее число обследуемых пар

- Количественной оценкой доли наследственной обусловленности признака является **коэффициент наследуемости (Н)**

$$Н=(К_{м.б.} - К_{д.б.})/(100 - К_{д.б.})$$

$К_{м.б.}$ $К_{д.б.}$ – конкордантность признака для моно- и дизиготных близнецов в %

- Если $Н>70\%$, решающая роль в проявлении признака принадлежит наследственным факторам
- При $Н<30\%$ средовые факторы являются основными в формировании признака
- При промежуточных значениях предполагается участие в контроле признака как генетических, так и средовых факторов

Цитогенетический метод – исследование количества и структуры хромосом

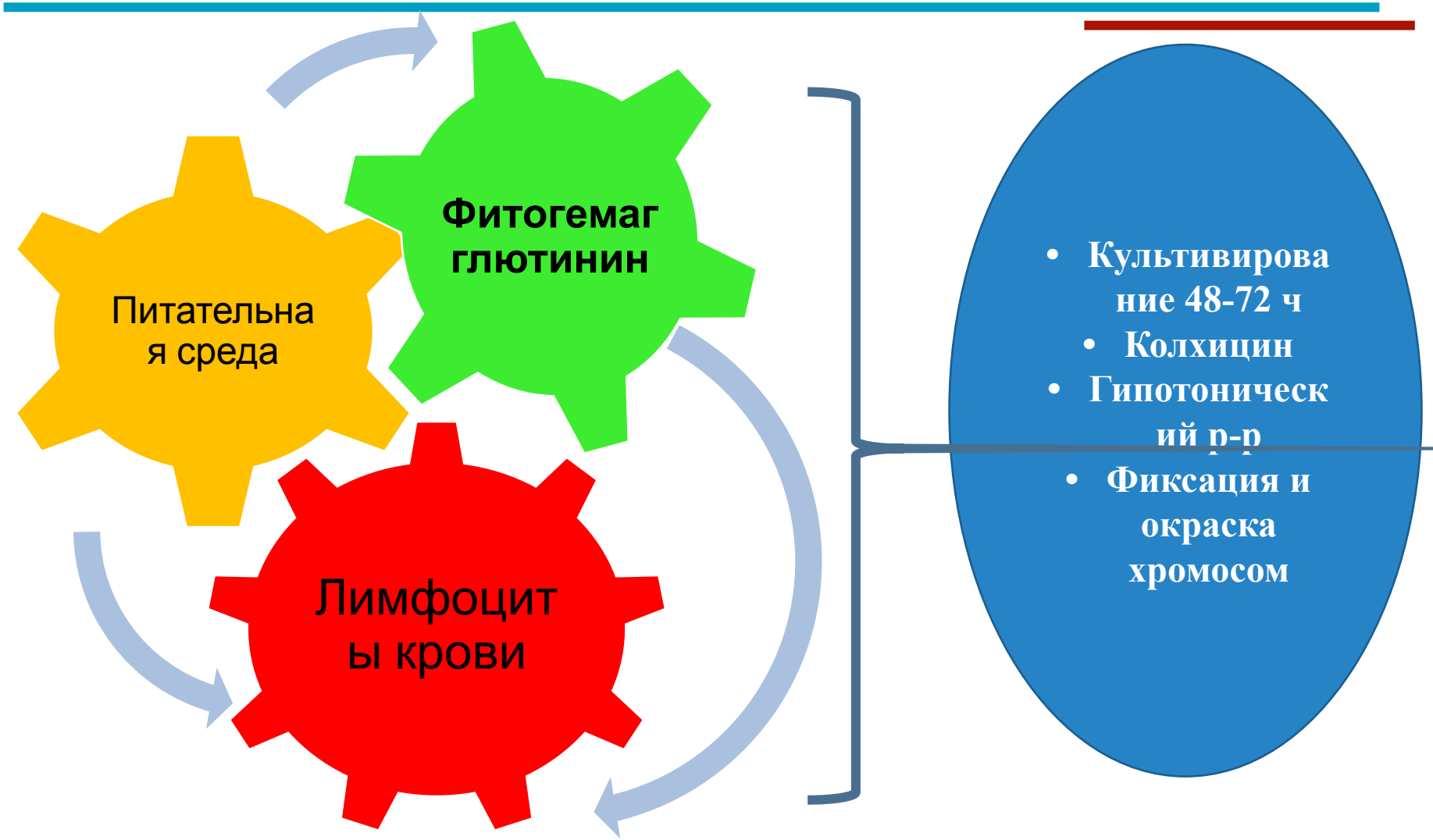
Наиболее удобной для изучения является стадия метафазы митоза, когда хромосомы наиболее спирализованы и находятся на экваторе клетки

Цитогенетический метод

Методы изучения хромосом:

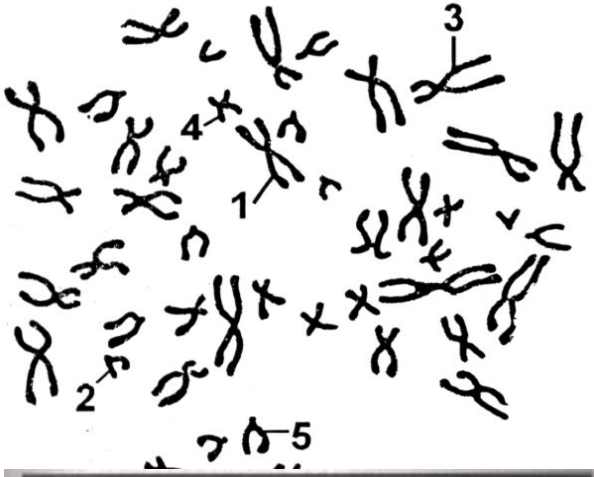
1. Прямой метод – исследование клеток костного мозга (используется редко)
2. Непрямые методы: исследование крови, фибробластов кожи, клетки абортированного плода, некропсия органов.

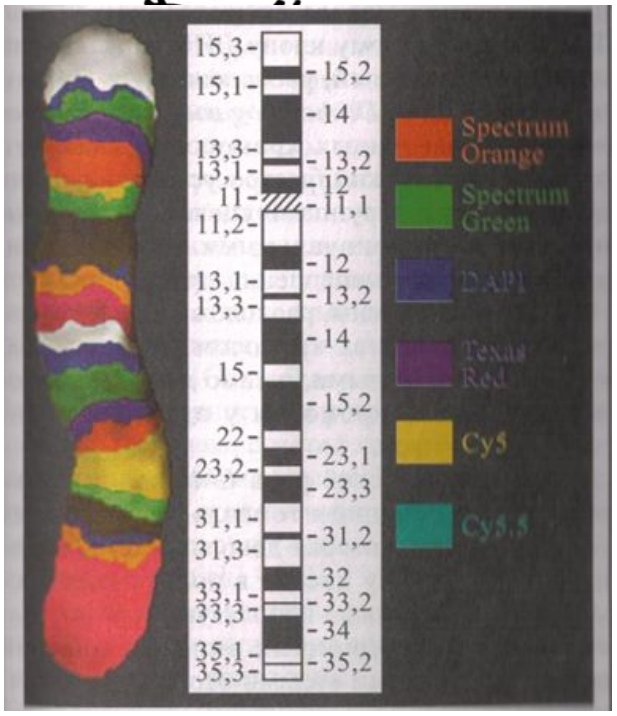
Методика кариотипирования



Типы окраски хромосом

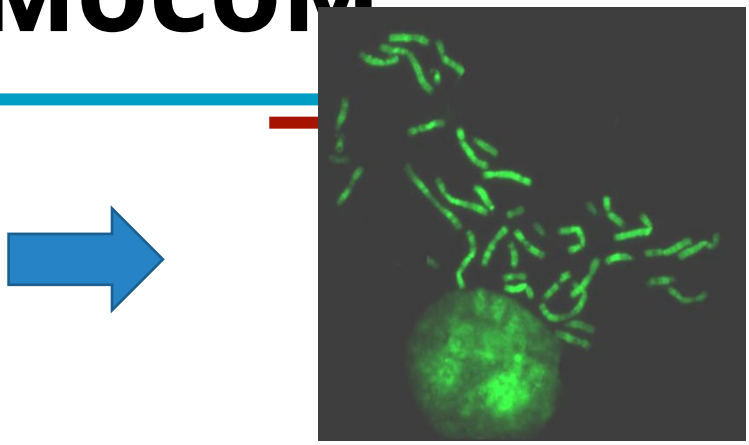
1. **Метод Гимзе** – рутинная окраска
2. **Дифференциальное окрашивание**:
   - Методы, выявляющие поперечную исчерченность (чередование светлых и темных поперечных полос) – Q, G, R – окрашивание
   - Методы, селективно окрашивающие определенные участки хромосом – C, T и другие



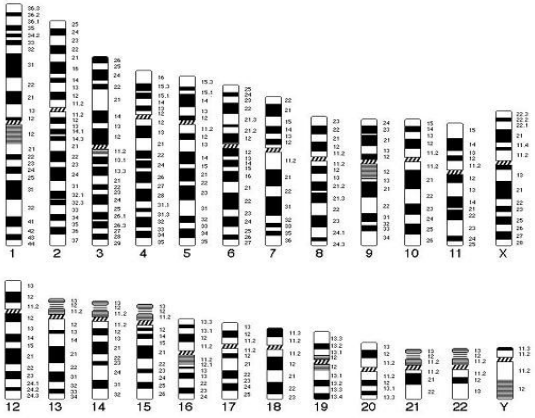


Типы окраски хромосом

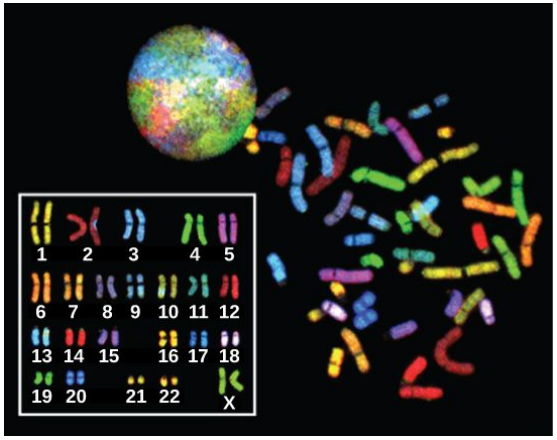
1. **Метод Т. Касперсона** – окраска квинакрином с последующим облучением и индукцией флюоресценции (Q окраска)



2. **Метод К. Шо, Э. Самнера и У. Шнедла** – окраска красителем Романовского-Гимза (G окраска)



3. **Дифференцированная энзиматическая окраска**, многоцветная флюоресцентная окраска (FISH – fluorescent in situ hybridization), позволяет определить внутрихромосомные перестройки

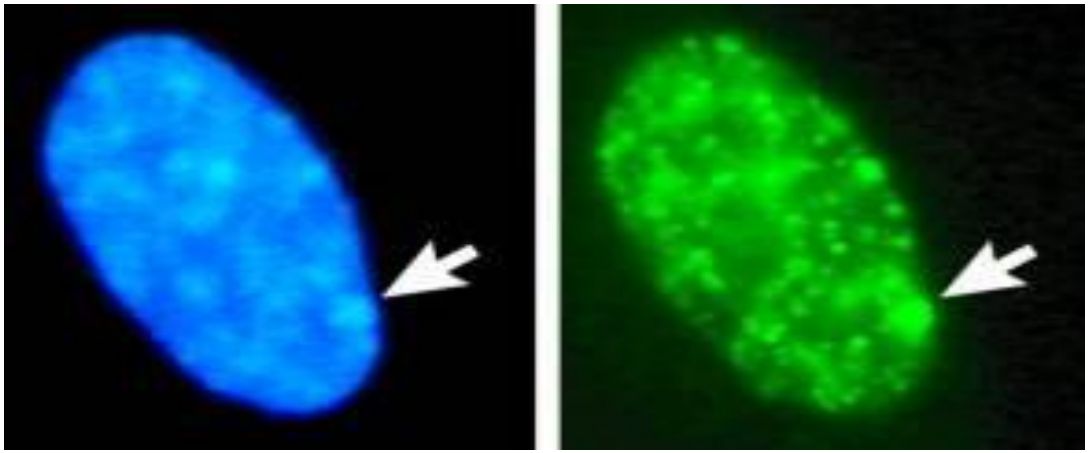


Показания к кариотипированию

- **Множественные врожденные пороки развития**
- **Привычное невынашивание**
- **Недифференцированные олигофрении**
- **Подозрение на семейную транслокацию**
- **Пренатальная диагностика у беременной женщины после 35 лет (или мужа после 45 лет)**
- **Уточнение диагноза при нарушении в системе половых хромосом**
- **Нарушение репродуктивной функции неясного генеза**

Половой хроматин

1949 г М. Барр и Ч. Бертрам



Половой хроматин (тельце Барра) – инактивированная Х-хромосома (одна из двух), находящаяся под ядерной оболочкой в виде окрашенного тельца в любых клетках у самок. У самцов одна Х-хромосома, следовательно телец Барра нет

Хромосомные болезни

1. Хромосомные болезни, связанные с аномалиями числа хромосом при сохранении их структуры:

1.1.Болезни, обусловленные числовыми аномалиями аутосом

- с. Дауна (47, ХХ+21), с. Патау (47,ХХ+13), с. Эдвардса (47, ХХ+18)

1.2.Болезни, обусловленные числовыми аномалиями половых Х и Y – хромосом

с. Шерешевского-Тернера 45, Х0

с. Клайнфельтера 47,ХХУ; 47,ХУУ; 48,ХХУУ; 49, ХХХУ,

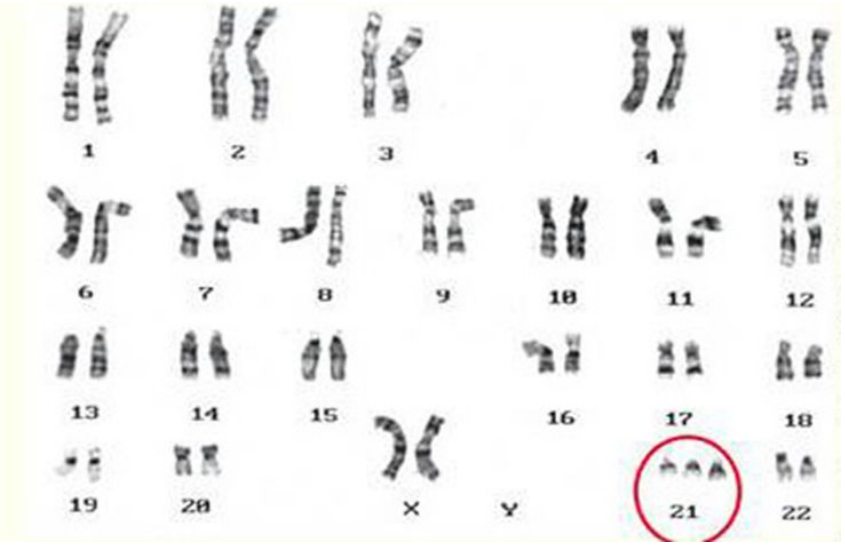
с. полисомии по Х-хромосоме

1.3.Болезни, обусловленные увеличением кратности полного гаплоидного набора хромосом- полиплоидии

Триплоидии

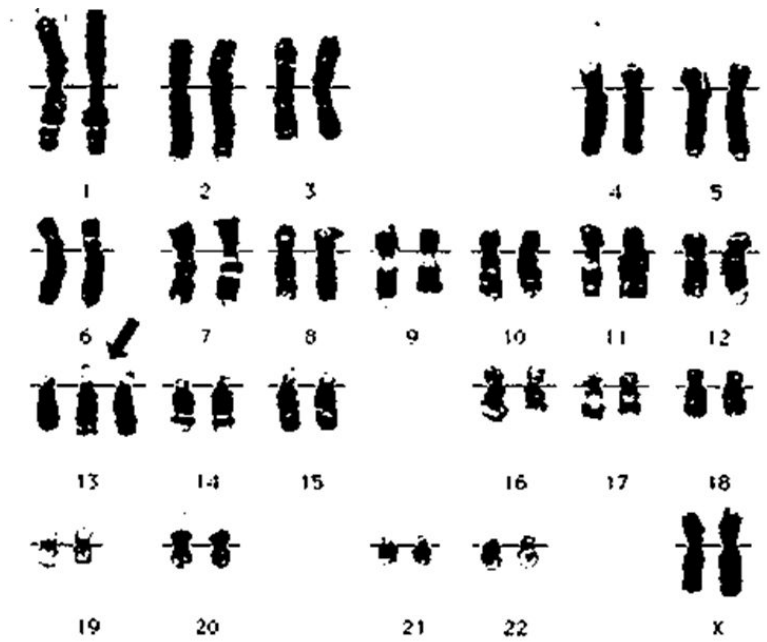
Тетраплоидии…

Синдром Дауна



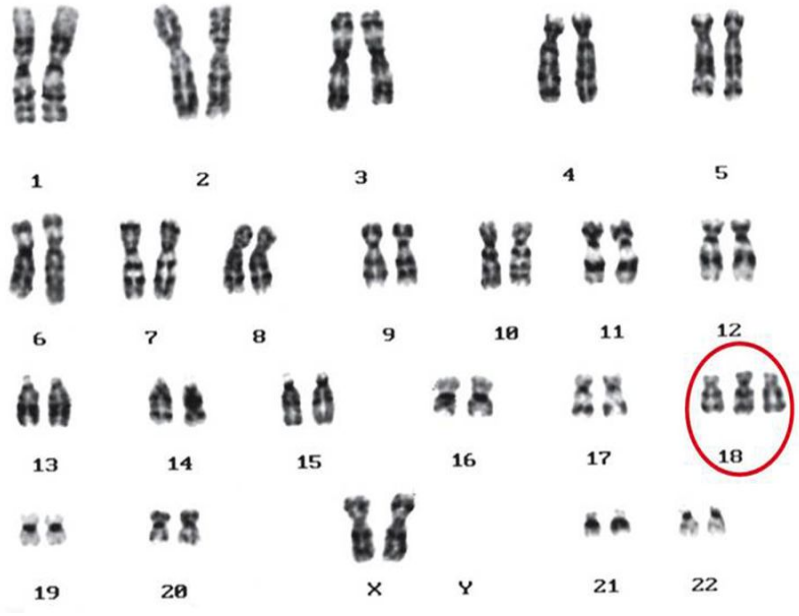
- Частота встречаемости 1:700-800
- Признаки: брахицефалия, уплощенный затылок, скошенный и узкий лоб, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, открытый рот, толстые губы, большой складчатый язык, плоская спинка носа, врожденные пороки развития органов (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, пороки желудочно-кишечного тракта), задержка физического и умственного развития

Синдром Патау



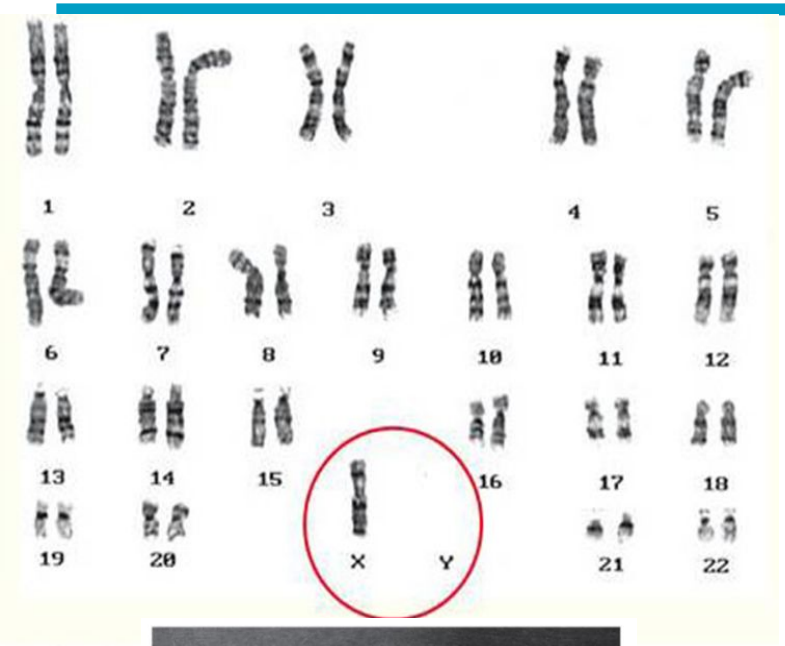
- Трисомия по 13-15 парам хромосом
- 1:5000 (7000)
- Фенотип включает триаду: микрофтальм (уменьшение глазного яблока), расщелина верхней губы и нёба, полидактилия
- Характерны множественные врожденные пороки развития головного мозга и лица, пороки внутренних органов
- 95% больных умирают на 2-3 месяце жизни

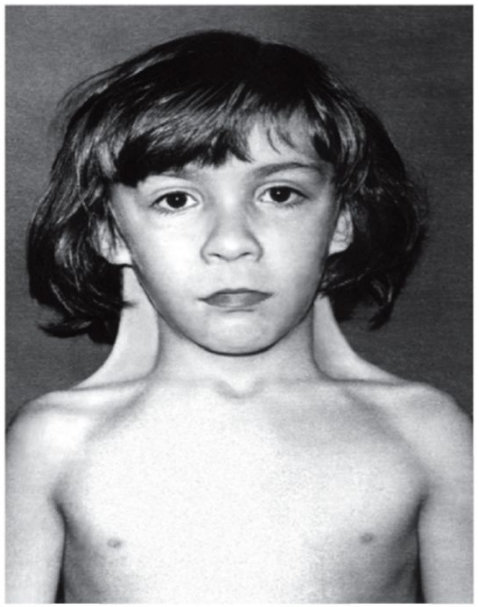
Синдром Эдвардса



- Трисомия по 16-18 паре
- 1:6000 (8000)
- Множественные врожденные пороки развития лицевой части черепа, сердца, костной системы, половых органов, ушные раковины низко расположены и деформированы, флексорное сгибание кистей с наложением указательного пальца на III, а V пальца на IV; стопа-качалка (пятка выступает , свод провисает), врожденный вывих бедра
- 90% больных умирают до года

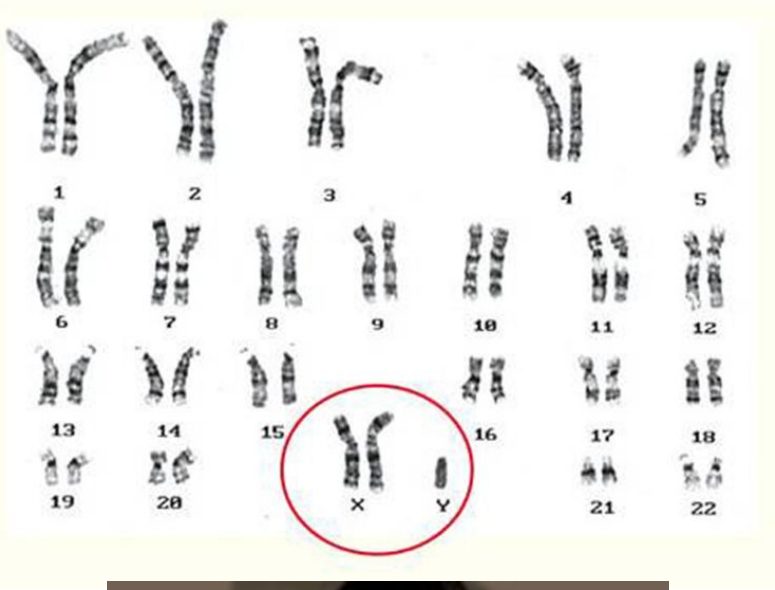
Синдром Шерешевского - Тернера

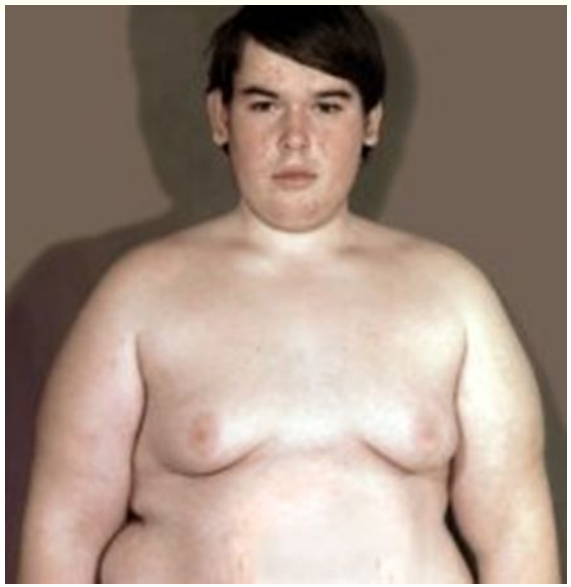




- 1: 3000 (5000)
- в период новорожденности - лимфатический отек кистей и стоп, короткая с кожными складками шея (шейный птеригиум), отставание в росте, антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикант, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, низкий рост волос на затылке, широкая грудная клетка
- в пубертатном периоде - отсутствие формирования вторичных половых признаков, яичники недоразвиты, деторождение невозможно, умственная отсталость встречается у 16-25%

Синдром Клайнфельтера





- 1:500 (750)
- Высокий рост, телосложение по женскому типу, гинекомастия, гипогонадизм, гипогинетализм, отсутствие вторичных половых признаков, бесплодие
- Интеллектуальное развитие обычно находится в пределах нормы или снижено
- 47, XXY
- 47, XYY
- 48,XXYY
- 49,XXXXY

Хромосомные болезни

2. Хромосомные болезни, обусловленные разрывом хромосом и их перестройкой – хромосомные аберрации:

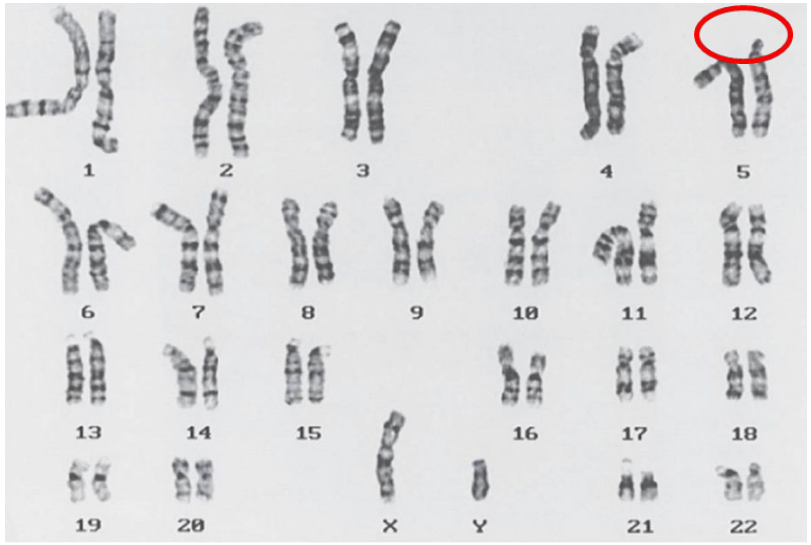
2.1. Транслокации (Транслокационный синдром Дауна – транслокация 21 хромосомы на 15)

2.2. Делеции (делеция короткого плеча 5 хромосомы – синдром кошачьего крика; делеция короткого плеча 4 хромосомы – синдром Вольфа-Хиршхорна; делеция длинного плеча 21 хромосомы – лейкоз; делеция 15 хромосомы – с. Прадера – Вилли)

2.3. Инверсии

2.4. Дупликации (дупликация короткого плеча 9 хромосомы)

Синдром кошачьего крика



- Делеция 5p-
- 1:20000 (50000)
- Необычный крик или плач (изменение гортани), микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, лунообразное лицо, широкая переносица, низко посаженные и деформированные ушные раковины
- врожденные пороки сердца и некоторых внутренних органов, изменения костно-мышечной системы
- прогрессирует психомоторное недоразвитие, косоглазие
- продолжительность жизни до 10 лет

Синдром Вольфа - Хиршхорна

- 1: 20000 (50000)
- Делеция 4p-
- Многочисленные пороки развития с последующей резкой задержкой физического и психомоторного развития
- Характерные черты лица и черепа: высокий лоб, микроцефалия, высокое надпереносье, клювовидный нос
- Выступающие глаза, микрогнатия, маленький рот с опущенными уголками рта, крупные оттопыренные уши
- Расщелины губы и неба. Пороки сердечно-сосудистой системы.

Синдром Вильямса («лицо эльфа»)

- Делеция длинного плеча 7 хромосомы
- 1:10000
- Необычное лицо, надклапанный стеноз аорты или легочной артерии, повышенное содержания кальция в плазме крови
- Эпикант, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, маленькая нижняя челюсть, оттопыренные уши
- Характерна интеллектуальная недостаточность, неврозоподобные расстройства

Болезни импринтинга

- Некоторые гены несут, передаваемые по наследству, специфический «отпечаток» пола родителей.
- Некоторые отцовские и материнские гены имеют различающиеся эффекты, т.е. проявляются у потомков по- разному. Это явление называется геномный импринтинг, или хромосомная память.
- Геномный импринтинг является формой неменделевского эпигенетического наследования, которое характеризуется дифференциальной экспрессией гена в зависимости от его родительского происхождения – матери или отца.
- Известно уже около 60 импринтированных генов, многие из которых оказывают существенное влияние на рост и развитие плода.
- Основным эпигенетическим модификатором генома является метилирование цитозиновых оснований ДНК, определяющее взаимодействие между ДНК и белками, распознающими модифицированные основания и регулирующее экспрессию генов через механизм компактизации—декомпактизации хроматина.

Делеция 15 хромосомы – с. Прадера – Вилли (по отцовской хромосоме)

- **1:12000 – 1:15000 новорожденных**
- Ожирение туловища, и проксимальных отделов конечностей, дисморфии лицевого черепа, гипотония, гипогонадизм, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы. Продолжительность жизни 25-30 лет.

Делеция 15 хромосомы – с. Ангельмана (по материнской хромосоме)

- **1:15000 – 1:20000 новорожденных**
- Приступы неконтролируемого смеха, резкие судорожные движения рук, необычная походка, хлопанье в ладоши и специфическая гримаса, частое высовывание языка, редкие зубы, задержка умственного и моторного развития, нарастает тяжесть неврологической симптоматики.
- Продолжительность жизни 25-30 лет.

Молекулярно-цитогенетические методы

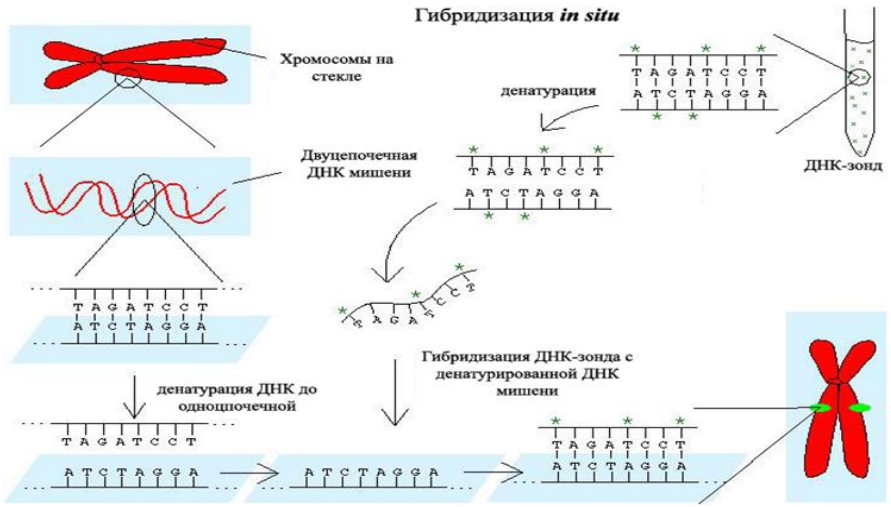
1. ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИЯ (FISH-метод)

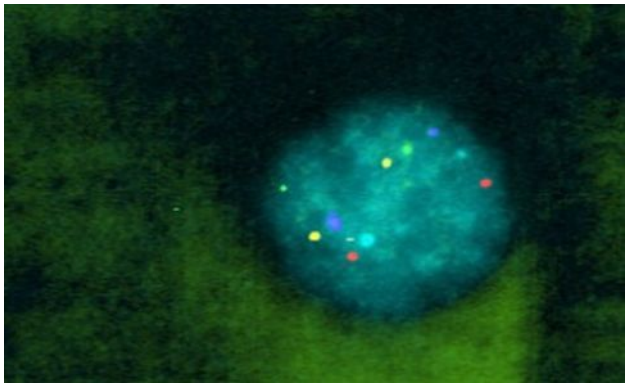
2. МЕТАФАЗНАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ

3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ НА МИКРОЧИПАХ

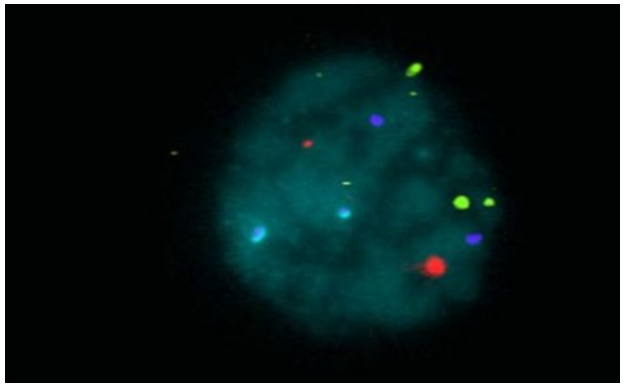
ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИЯ (FISH)

- Метод позволяет проводить гибридизацию метафазных или интерфазных хромосом с различными ДНК-зондами, меченными флюоресцирующими веществами.
- Зонды - клонированные последовательности или выделенные участки ДНК
- Метод применяется – от определения локализации гена до расшифровки сложных перестроек между несколькими хромосомами
- Можно применять для диагностики анеуплоидий в интерфазных ядрах – интерфазная цитогенетика

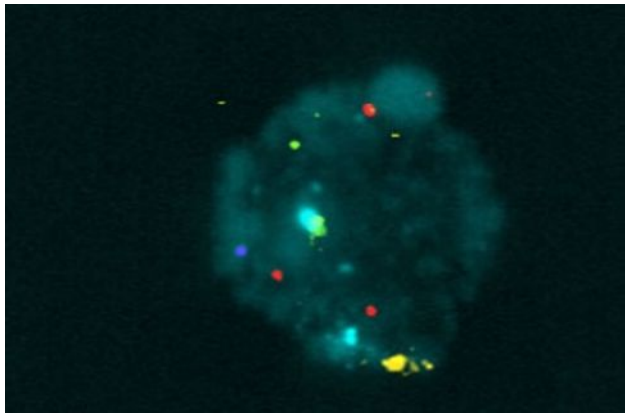




- Правильная отдельная клетка зародыша. Видимые сигналы для хромосом 13 (красный), 16 (голубой), 18 (фиолетовый), 21 (зелёный), 22 (жёлтый)



- **Синдром Дауна** (трисомия хромосомы 21). Видимы 3 флюоресцентных сигнала для хромосомы 21 (зелёный)



- **Синдром Патау** (трисомия 13 хромосомы). Видимы 3 флюоресцентных сигнала для хромосомы 13 (красный)

Резюме

Генетика человека – интенсивно развивающаяся наука, с множеством методов исследования, которые помогают диагностировать различные наследственные болезни.