

---

# 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 (сibsы) располагаются в одном горизонтальном ряду в порядке рождения (слева направо)

# Генеалогический метод

---

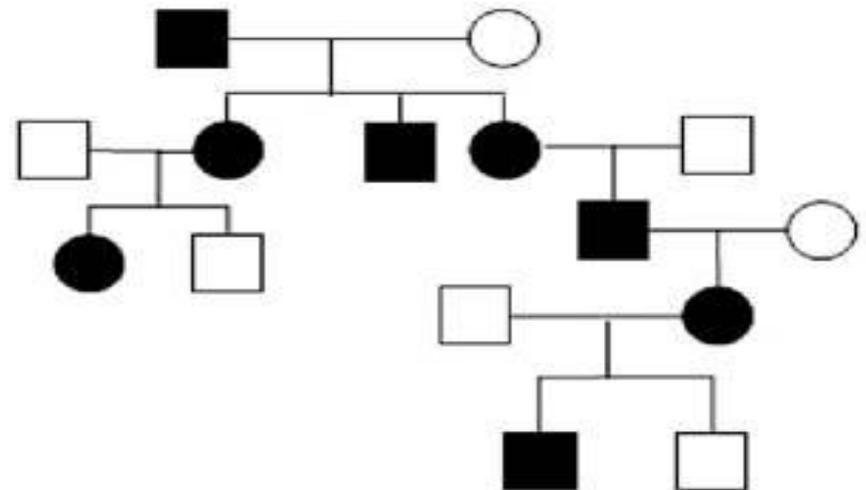
## **Анализ родословной:**

- 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

- **Аутомно-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

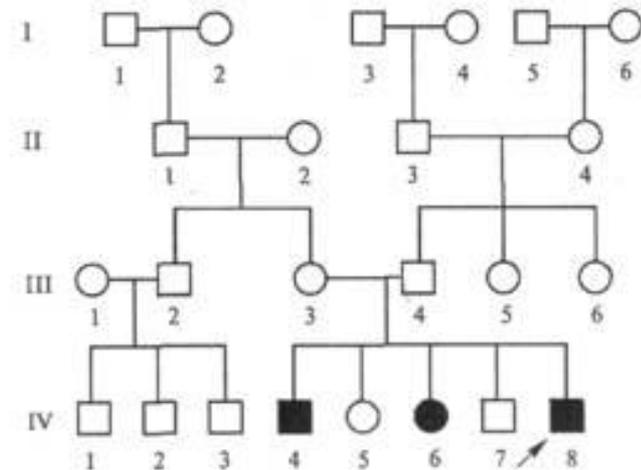
«шерстистые волосы»,  
близорукость,  
белый локон,  
полидактилия



# 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

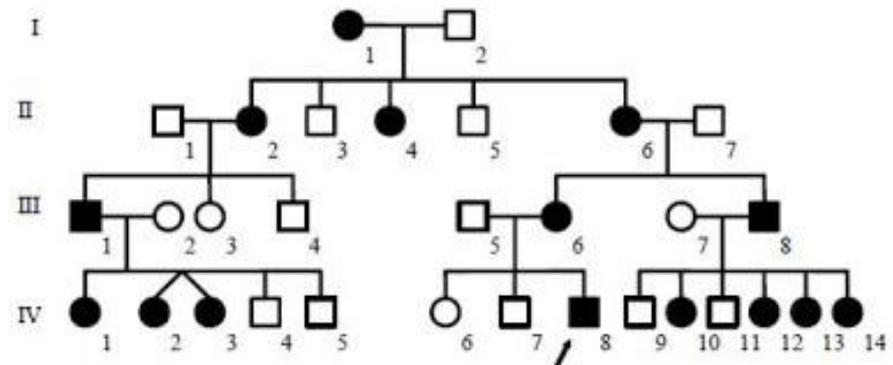


# Типы наследования

- Доминантный, сцепленный с X-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

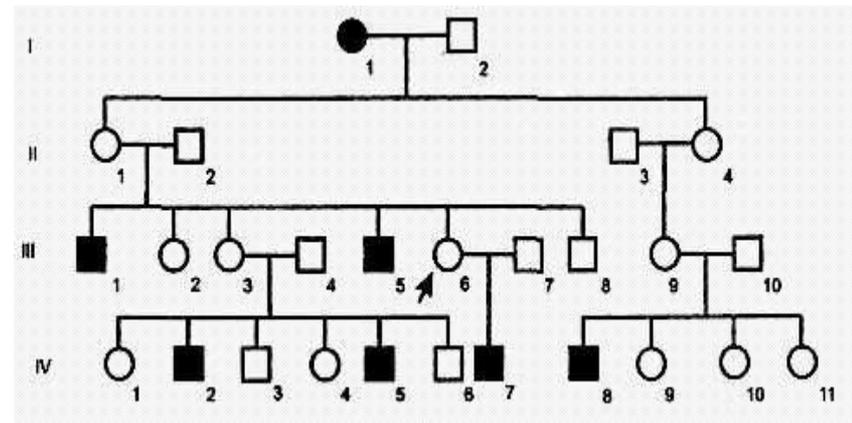
Витамино-устойчивый  
рахит,  
темная эмаль зубов



# Типы наследования

- **Рецессивный, сцепленный с X-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

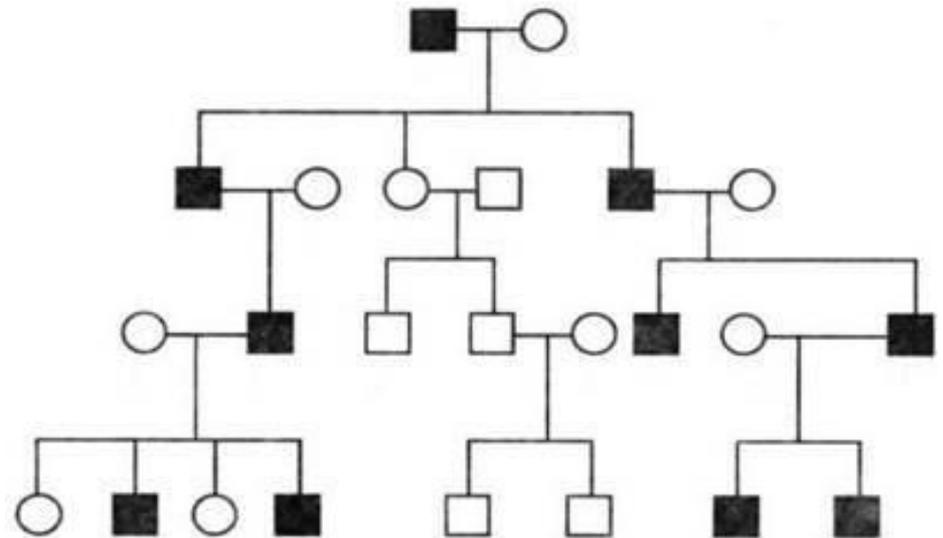


# Типы наследования

- Сцепленный с У-хромосомой (голандрический):

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

Синдактилия,  
некоторые  
формы  
аллергии,  
гипертрихоз



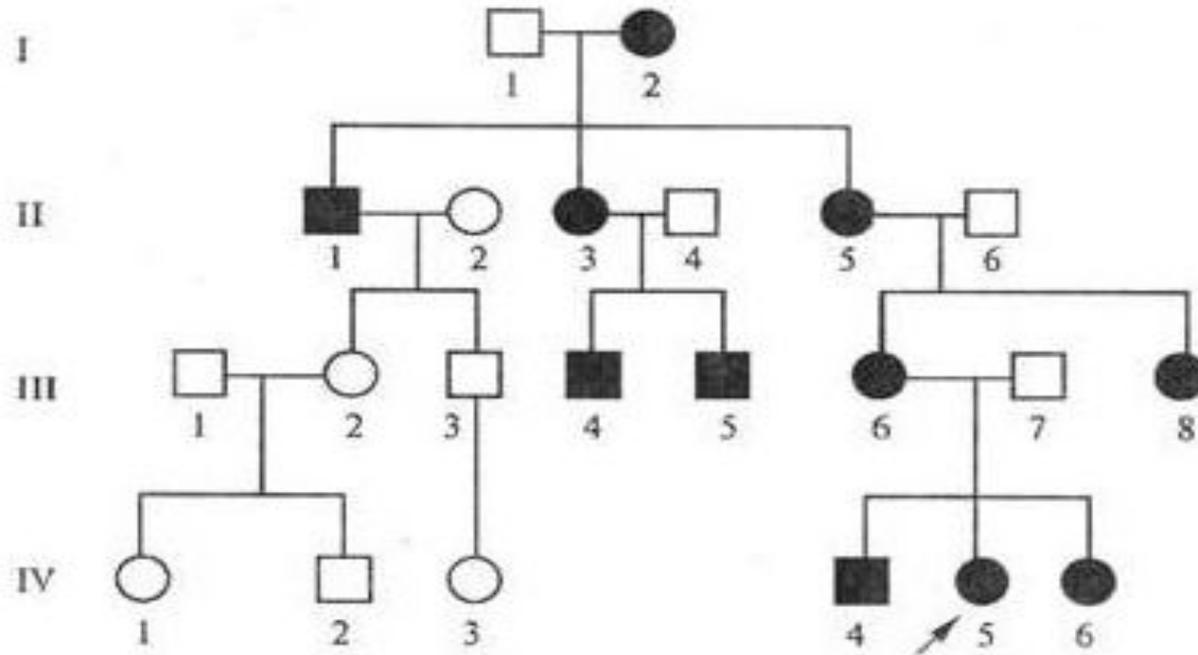


# Митохондриальная наследственность

---

- 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

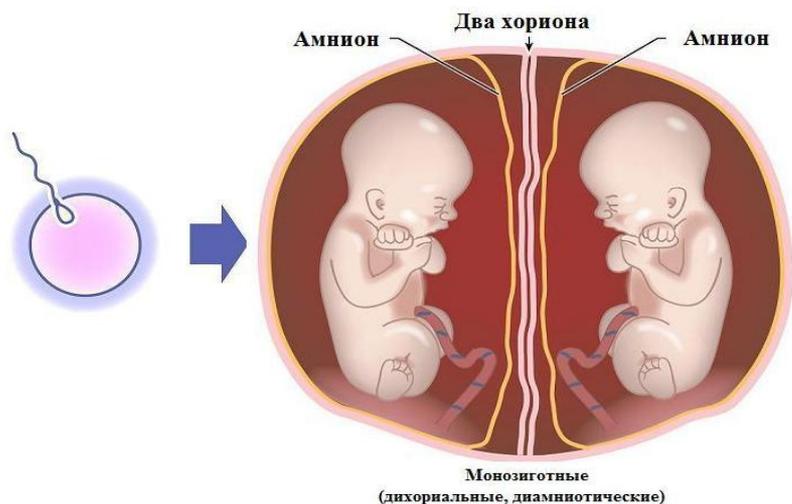
---

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

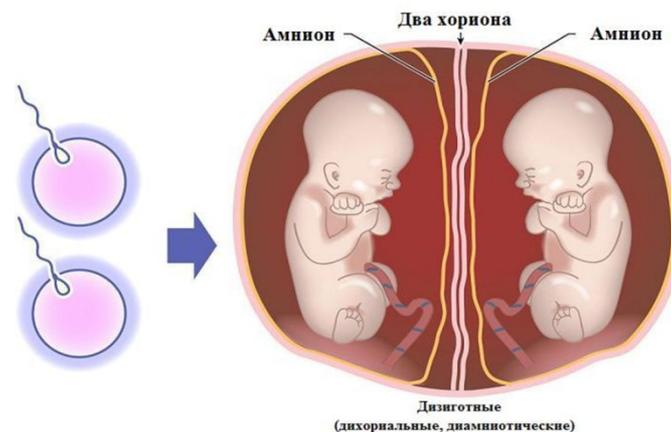
## Монозиготные близнецы

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

$$K = (n/N)100$$

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 (H)**

$$H = (K_{\text{м.б.}} - K_{\text{д.б.}}) / (100 - K_{\text{д.б.}})$$

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

- Если  **$H > 70\%$** , решающая роль в проявлении признака принадлежит наследственным факторам
- При  **$H < 30\%$**  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**

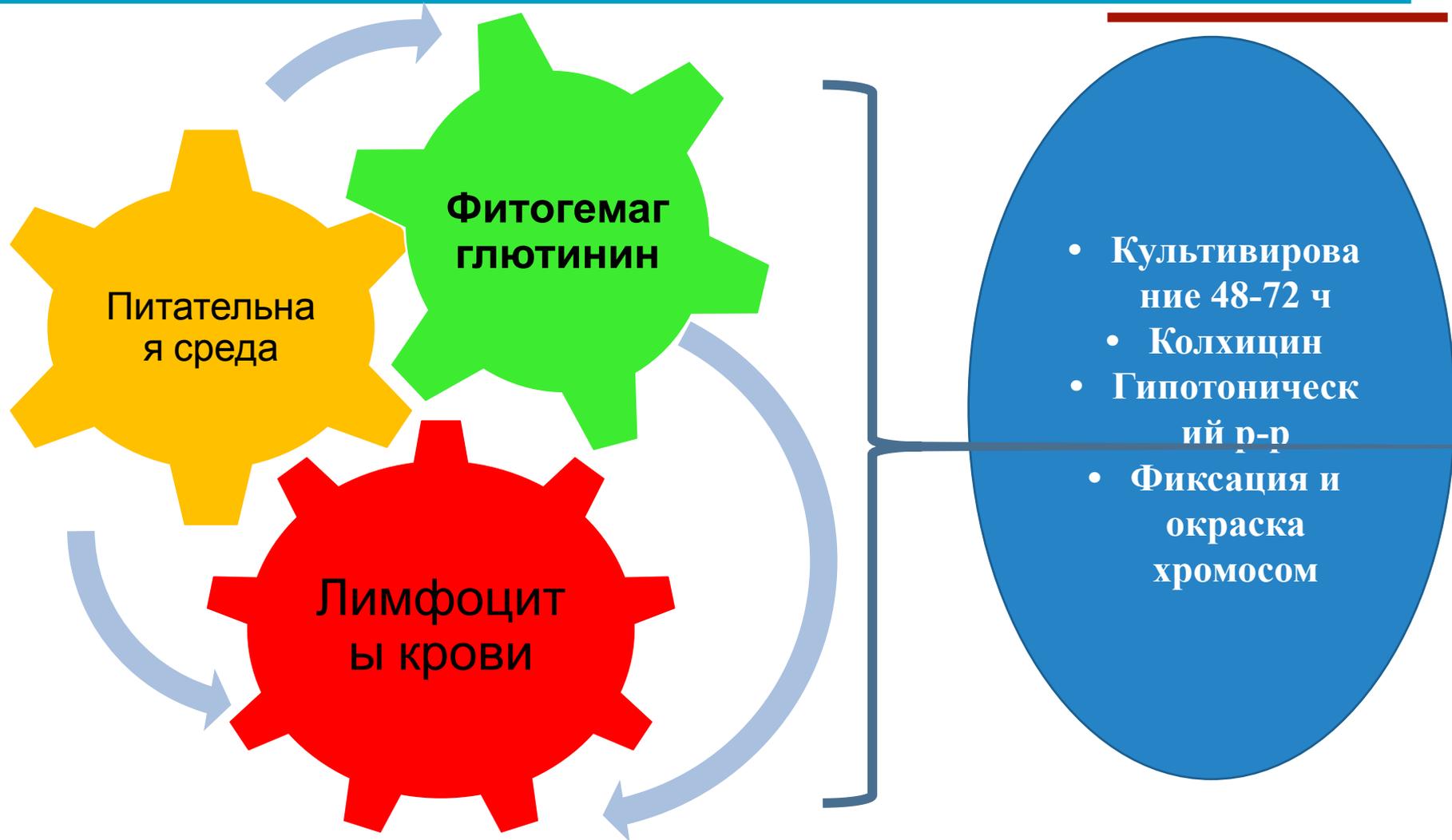
# Цитогенетический метод

---

## Методы изучения хромосом:

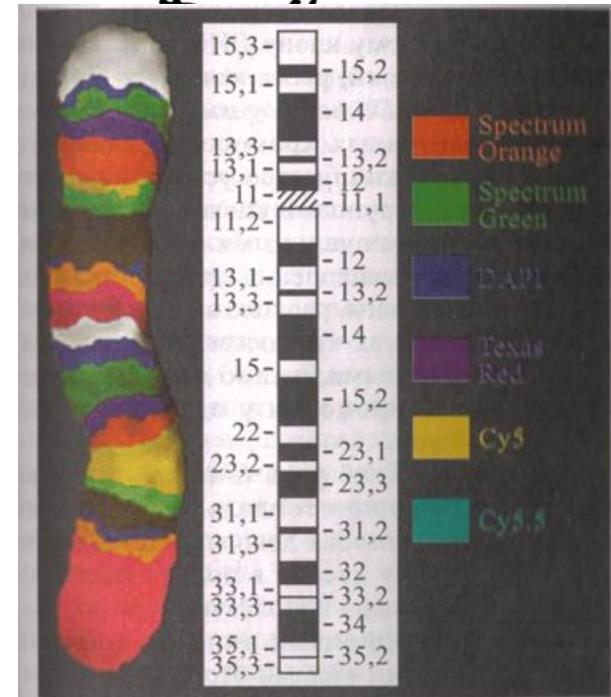
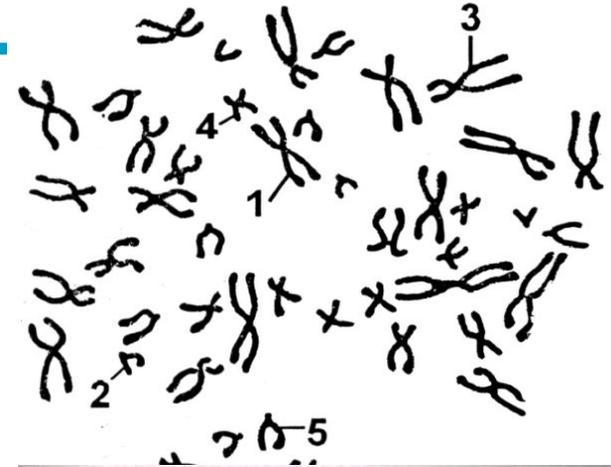
1. Прямой метод – исследование клеток костного мозга (используется редко)
2. Непрямые методы: исследование крови, фибробластов кожи, клетки абортированного плода, некропсия органов.

# Методика кариотипирования



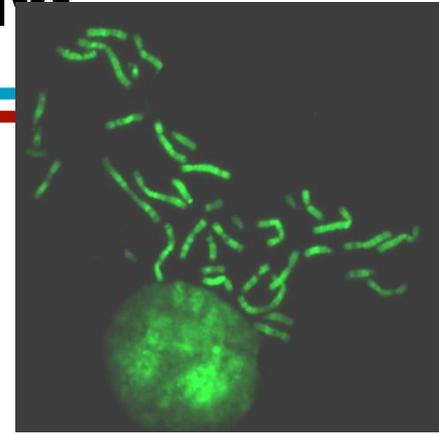
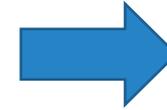
# Типы окраски хромосом

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

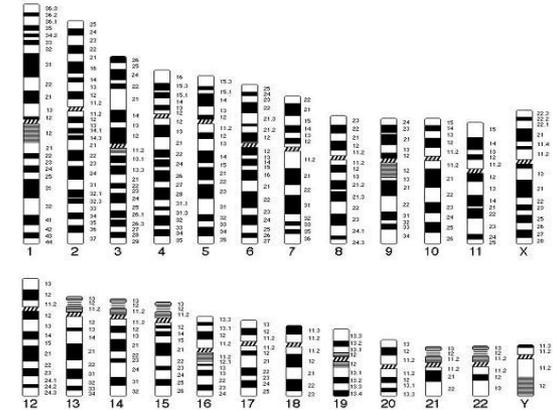
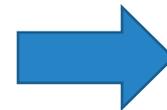


# Типы окраски хромосом

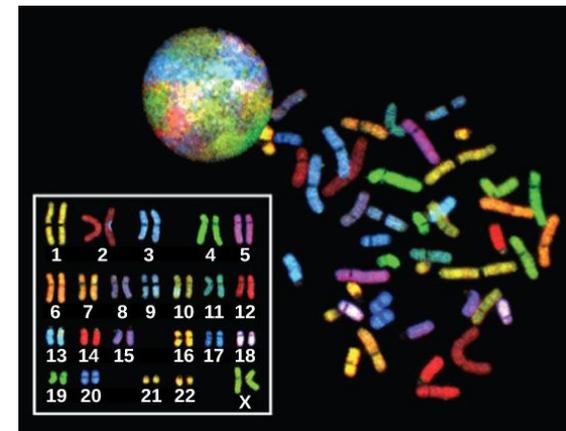
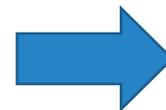
1. **Метод Т. Касперсона** – окраска квинакрином с последующим облучением и индукцией флюоресценции (Q окраска)



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 внутривхромосомные перестройки



# Показания к кариотипированию

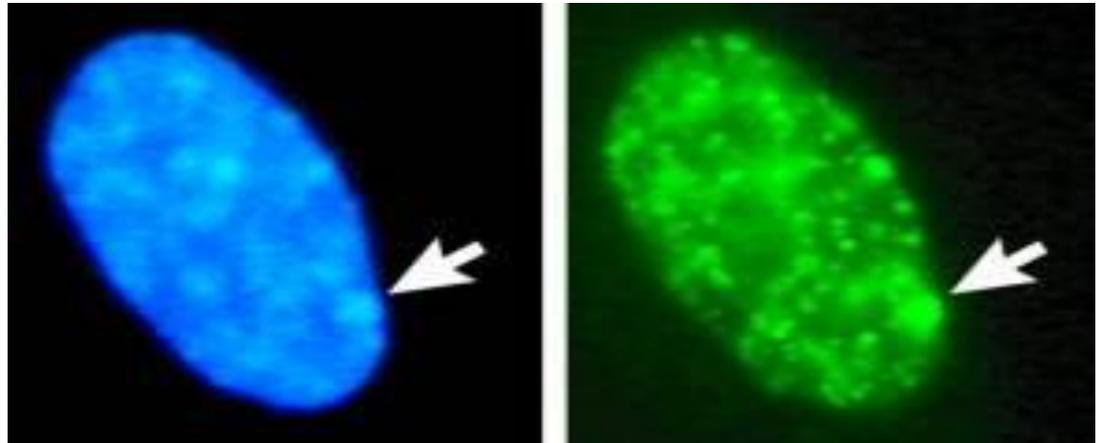
---

- Множественные врожденные пороки развития
- Привычное невынашивание
- Недифференцированные олигофрени
- 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 X-хромосома (одна из двух), находящаяся под ядерной оболочкой в виде окрашенного тельца в любых клетках у самок. У самцов одна X-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, XX+21), с. Патау (47,XX+13), с. Эдвардса (47, XX+18)

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

с. Шерешевского-Тернера 45, X0

с. Клайнфельтера 47,XXY; 47,XYU; 48,XXYU; 49, XXXY,

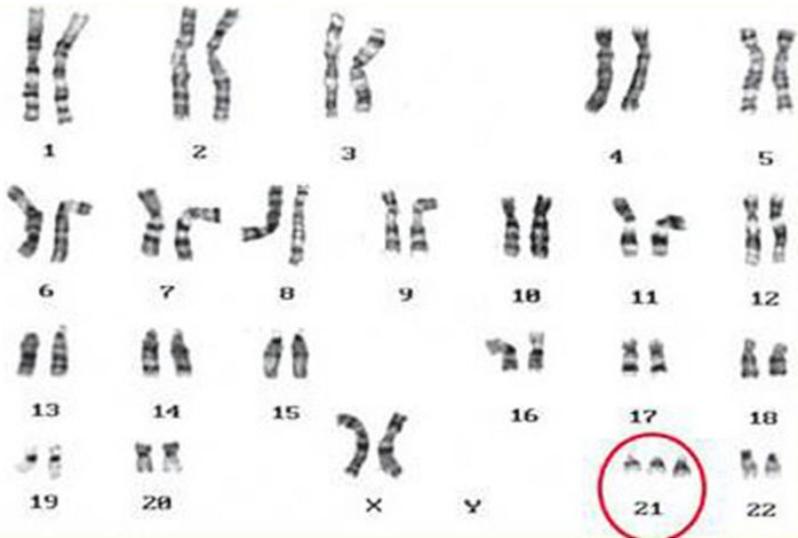
с. полисомии по X-хромосоме

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

Триплоидии

Тетраплоидии...

# Синдром Дауна



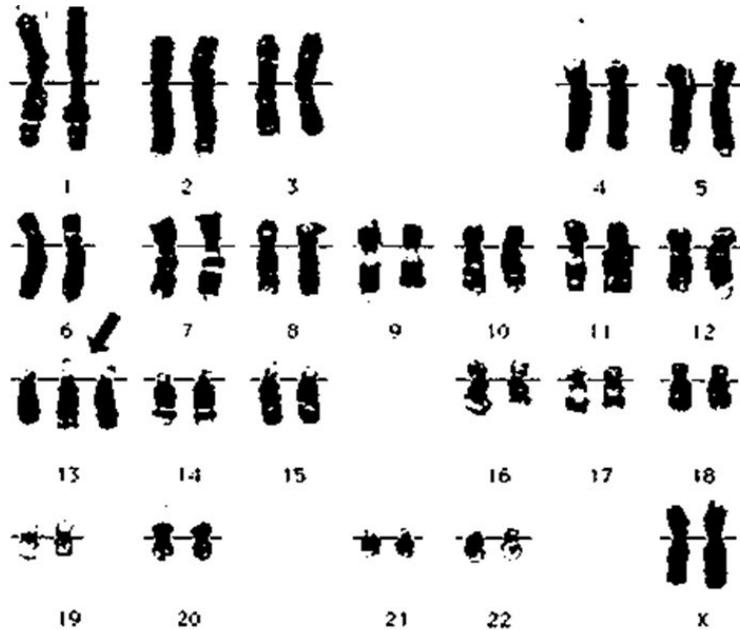
- Частота встречаемости  $1:700-800$
- Признаки: брахицефалия, уплощенный затылок, скошенный и узкий лоб, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос, открытый рот, толстые губы, большой складчатый язык, плоская спинка носа, врожденные пороки развития органов (дефекты межжелудочковой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

Мир равных возможностей



Синдром Дауна – не трагедия, если тебя любят!  
21 марта – Международный день человека с синдромом Дауна

# Синдром Патау



микроцефалия



отсутствие бровей

расщепление губы и (или) нёба

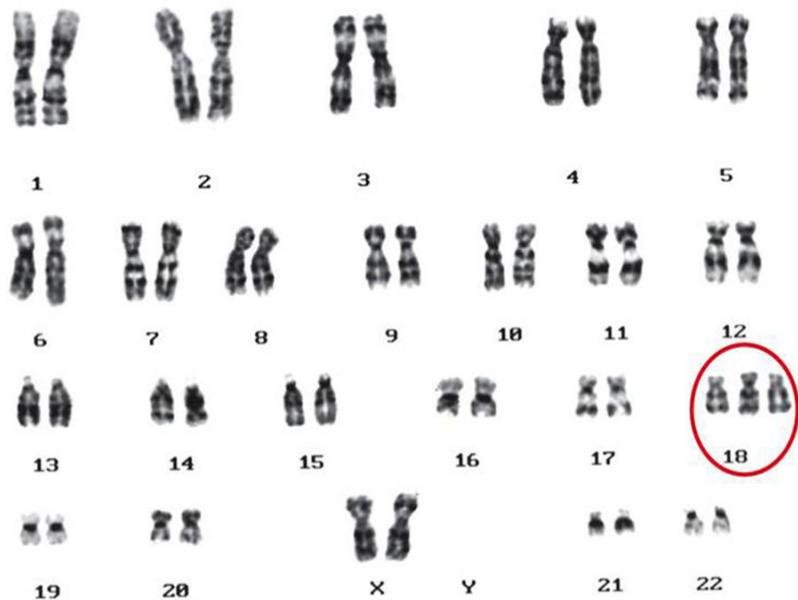
деформированные ушные раковины

полидактилия (лишние пальцы)

аномальные гениталии

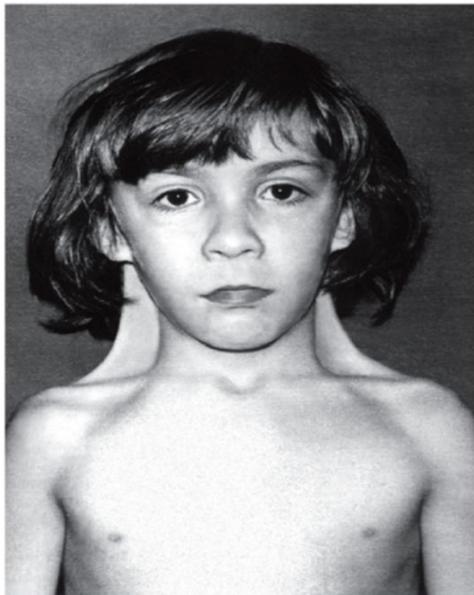
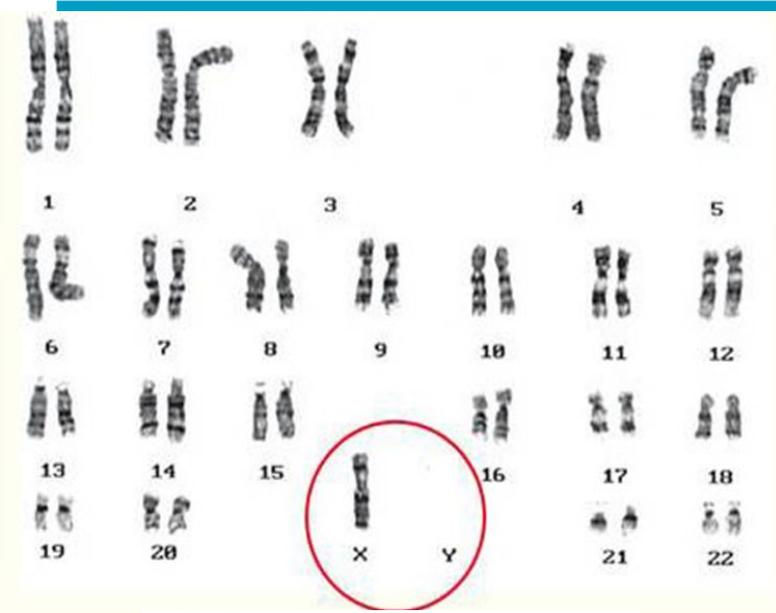
- Трисомия по 13-15 парам хромосом
- 1:5000 (7000)
- Фенотип включает триаду: микрофтальм (уменьшение глазного яблока), расщелина верхней губы и нёба, полидактилия
- Характерны множественные врожденные пороки развития головного мозга и лица, пороки внутренних органов
- 95% больных умирают на 2-3 месяце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

# Синдром Эдвардса



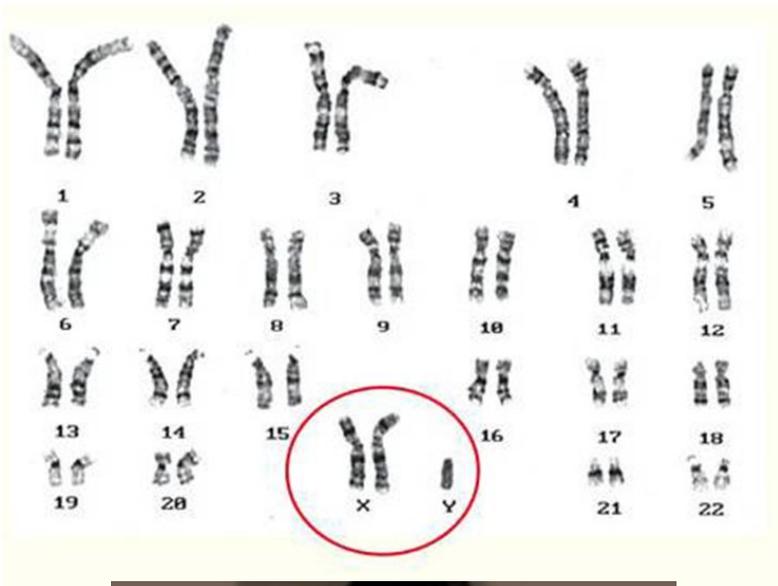
- Трисомия по 16-18 паре
- 1:6000 (8000)
- Множественные врожденные пороки развития лицевой части черепа, сердца, костной системы, половых органов, ушные раковины низко расположены и деформированы, флексорное сгибание кистей с наложением указательного пальца на III, а V пальца на IV; стопа-качалка (пятка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

# Синдром Шершевского - Тернера



- 1: 3000 (5000)
- в период новорожденности - лимфатический отек кистей и стоп, короткая с кожными складками шея (шейный птериgium), 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 aberrации:**

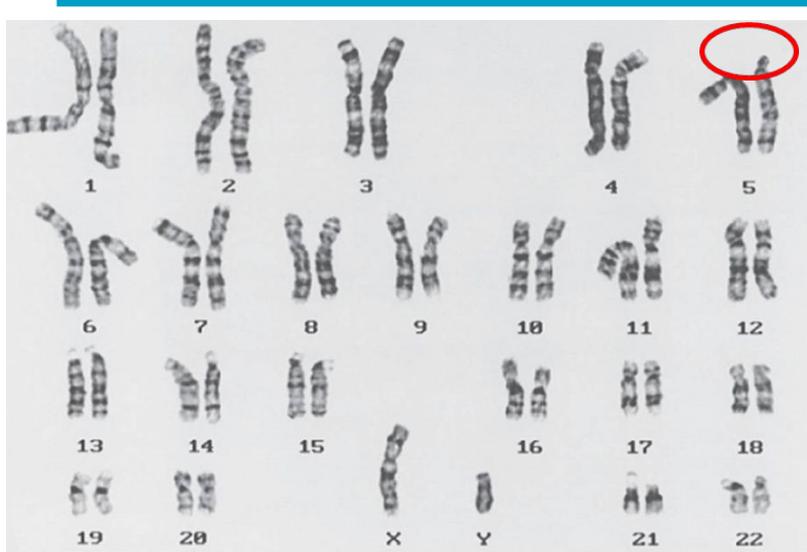
**2.1. Транслокации** (Транслокационный синдром Дауна – транслокация 21 хромосомы на 15)

**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.

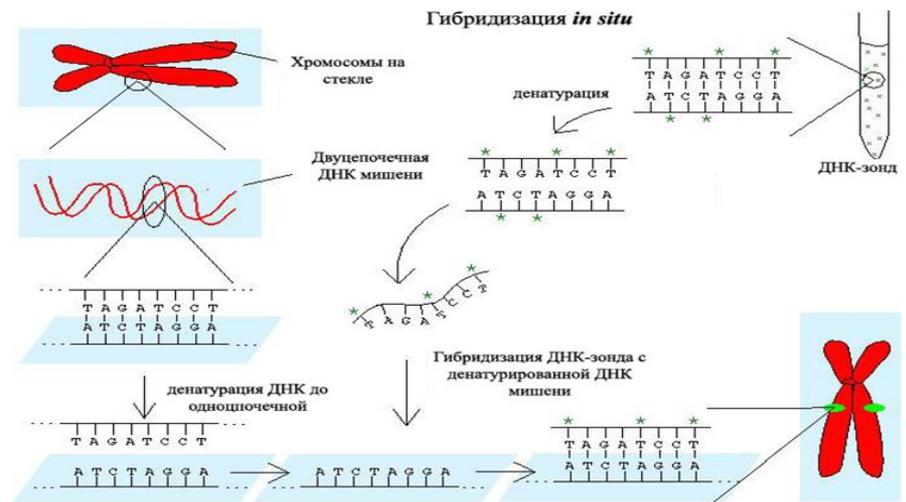
# Молекулярно-цитогенетические методы

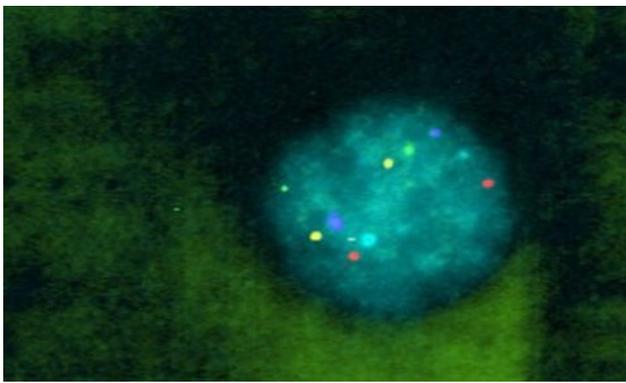
---

1. ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ *IN SITU*  
ГИБРИДИЗАЦИЯ (FISH-метод)
2. МЕТАФАЗНАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ  
ГИБРИДИЗАЦИЯ
3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ  
ГИБРИДИЗАЦИЯ НА МИКРОЧИПАХ

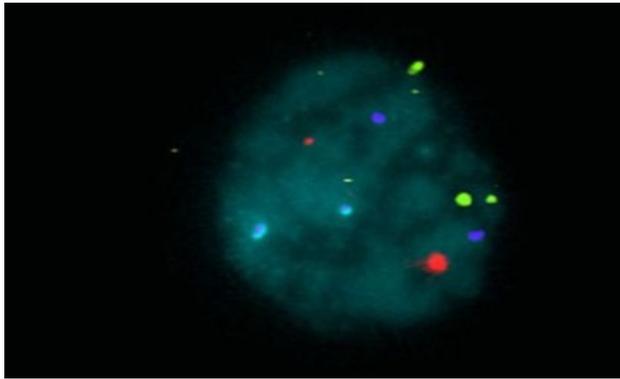
# ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИЯ (FISH)

- 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**

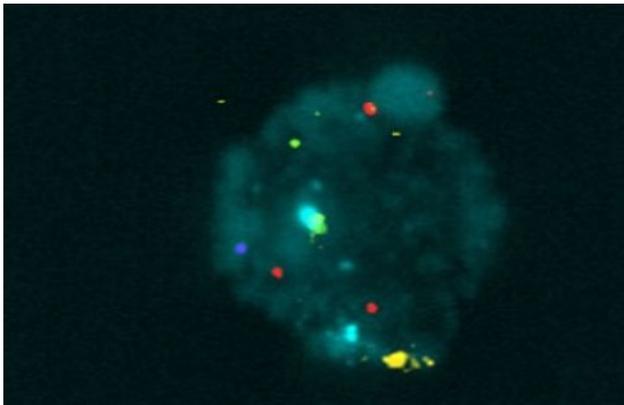




- Правильная отдельная клетка зародыша. Видимые сигналы для хромосом 13 (красный), 16 (голубой), 18 (фиолетовый), 21 (зелёный), 22 (жёлтый)



- **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.