

Красноярский государственный медицинский университет
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Кафедра Биологии с экологией и курсом фармакогнозии

ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ ЧЕЛОВЕКА

Лекция № 6 для студентов 1 курса

Доцент ДЕГЕРМЕНДЖИ Н.Н

Красноярск 2016

Вопросы:

1. Особенности человека как объекта генетических исследований

2. Наследственные заболевания и методы их диагностики:

а) Генные заболевания и их диагностика

б) Хромосомные заболевания и их диагностика

Цель: Показать возможность использования классических законов генетики для анализа генотипа и фенотипа популяций человека с учетом его биосоциальной сущности и возможности диагностики и коррекции возникающего нездоровья.

Особенности человека как объекта генетических исследований:

- у человека не может быть искусственного скрещивания в силу его биосоциальности;
- низкая плодовитость;
- редкая смена поколений;
- наличие в геноме большого числа групп сцепления;
- высокая степень фенотипического полиморфизма.

Эти особенности не дают возможность применять на человеке гибринологический метод исследования.

Наследственные заболевания

Это заболевания, этиологическим фактором которых являются мутации. В зависимости от типа мутации болезни делятся на **генные** и **хромосомные**.

Причиной генных заболеваний являются генные мутации.

Моногенные заболевания обусловлены мутацией одного гена. Они наследуются по законам Менделя.

Полигенные заболевания имеют более сложное наследование и они зависят от нескольких генов.

Генные заболевания

Различают следующие виды моногенных заболеваний:

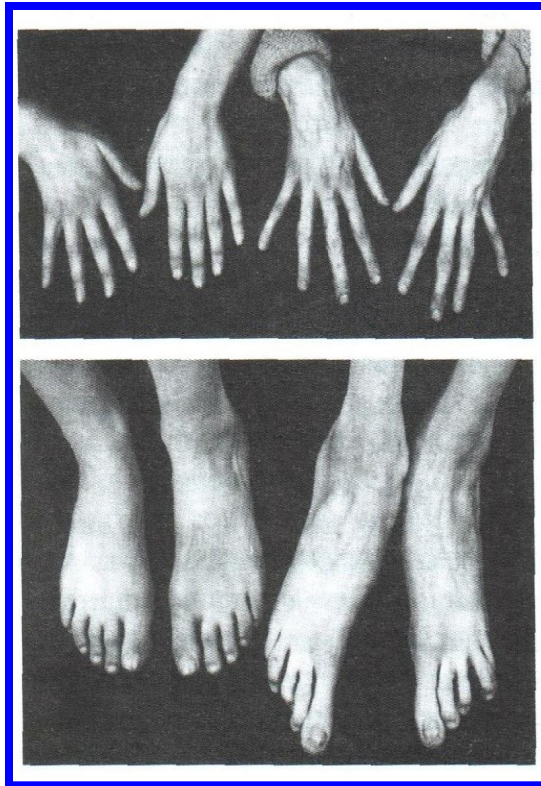
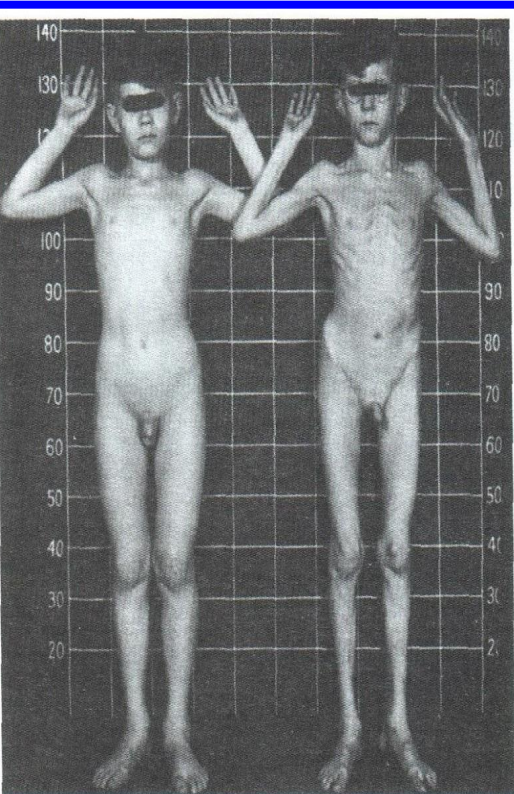
- Аутосомно - доминантные
- Аутосомно - рецессивные
 - Сцепленные с полом - доминантные
 - Сцепленные с полом - рецессивные
- митохондриальные
- Мультифакториальные

Генные заболевания

Примеры генных заболеваний:

Аутосомно – доминантные заболевания

Синдром Морфана

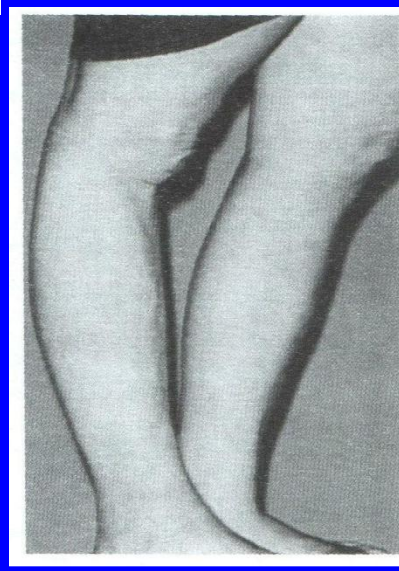
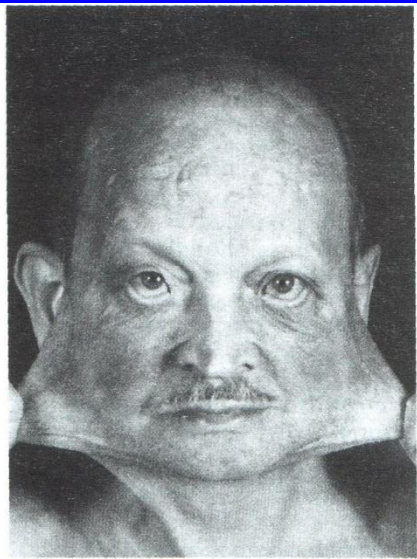


Заболевания соединительной ткани с вовлечением скелетно – мышечной и сердечно – сосудистой систем, а также патологией глаз

Генные заболевания

Аутосомно – доминантные заболевания

Синдром Элерса -Данло

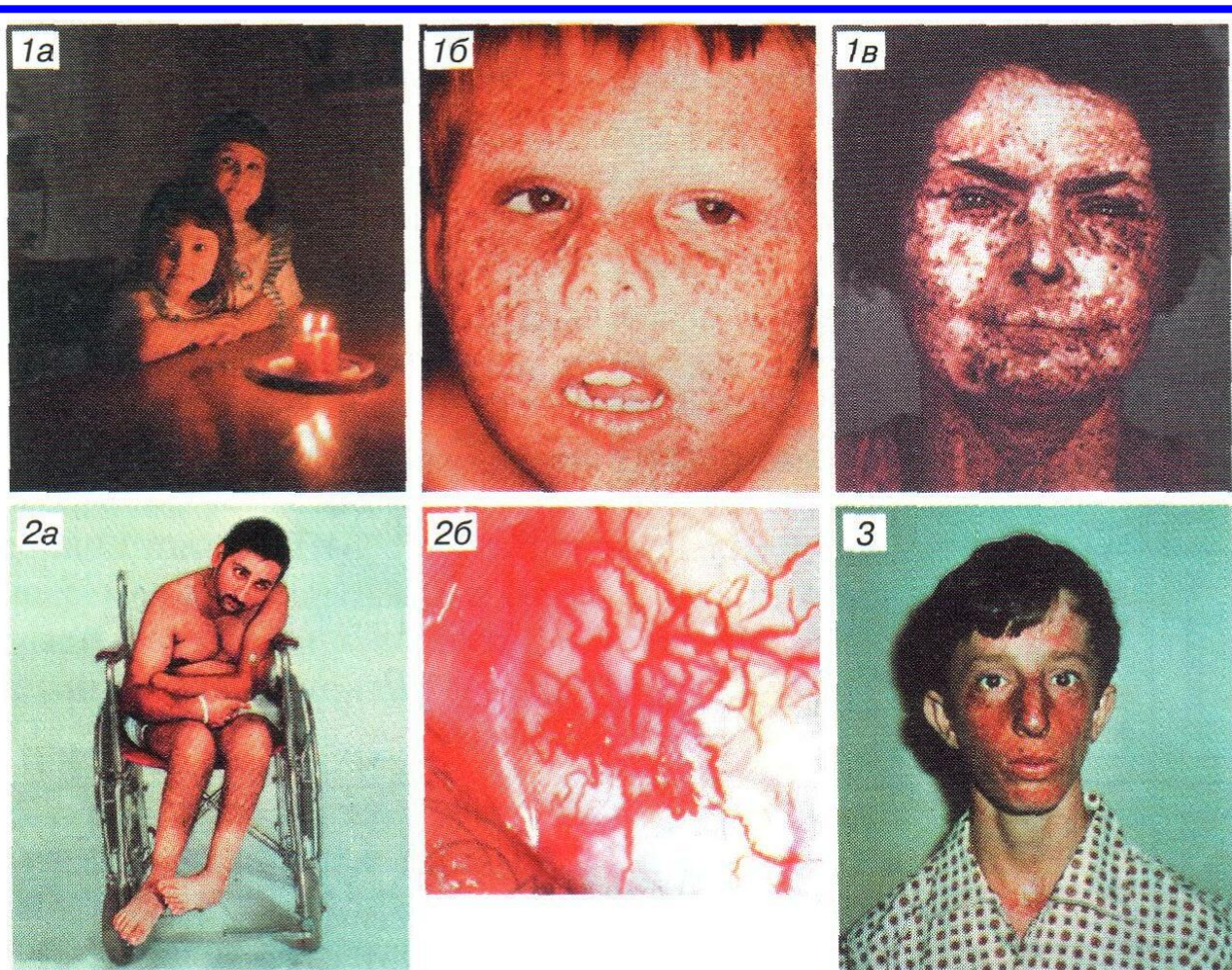


Гиперрастяжимость кожи

Гиперподвижность суставов

Генные заболевания

Заболевания, связанные с дефектами репаративных ферментов



1- пигментная ксеродерма

2 – атаксия – расстройство координации движений

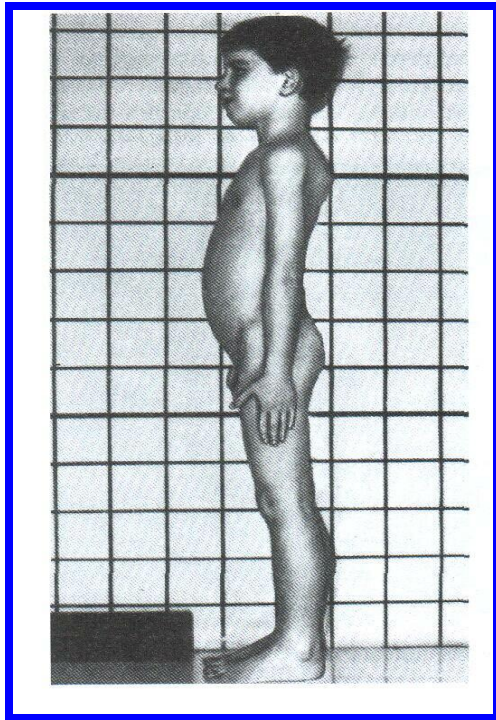
3 – синдром Блума – красная пигментация на лице

Генные заболевания

X – сцепленное рецессивное наследование

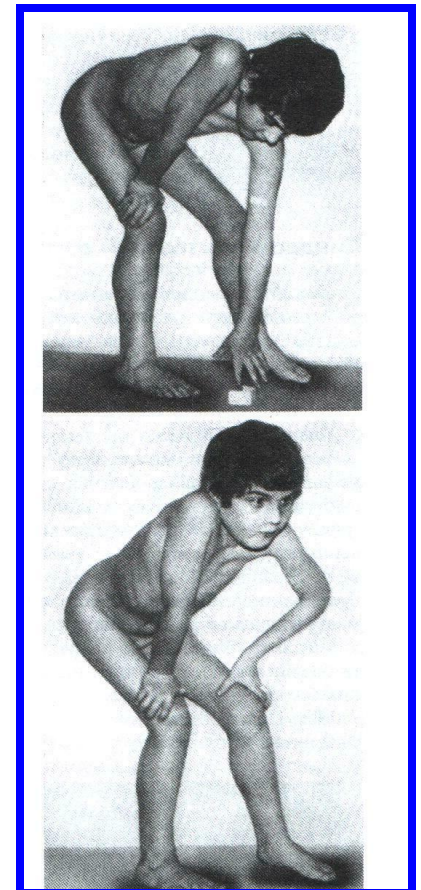
Миодистрофия Дюшенна

Миодистрофия Беккера



Атрофические процессы развиваются во всех органах

Частота 3 : 10 000



Частота 1 : 20 000

Генные заболевания

К генным заболеваниям может привести нарушение геномного уровня регуляции:

□ **Метилирование ДНК** - это временная химическая модификация без нарушения кодирующей способности ДНК.

Метилирование сопровождается:

- **Инактивацией гена**
- **Способствуют привлечению к району промотора белков, подавляющих транскрипцию**
- **Препятствует взаимодействию ДНК с белками-репрессорами, что может привести к активности гена**

Генные заболевания

Мультифакториальные заболевания – это заболевания с наследственной предрасположенностью. Причиной их являются мутации, но проявление зависит от факторов внешней среды.

К таким заболеваниям относятся: гипертоническая болезнь, язвенные болезни желудочно-кишечного тракта, ишемическая болезнь сердца и т.д.

Генные заболевания

Митохондриальные заболевания — возникают в связи с мутациями в митохондриальной **ДНК (мтДНК)**. Известны две основные группы мутаций, возникающих в мтДНК:

1) мутации, связанные с **делециями** фрагментов молекулы;

2) **точковые мутации**.

Наследование митохондриальных болезней происходит по материнской линии. В основе этих заболеваний лежит нарушение энергетического обмена в клетках.

Методы диагностики генных заболеваний

- **Биохимические методы** позволяют выявить типы наследования заболеваний связанных с нарушением обмена веществ
Примеры заболеваний, вызванных нарушением различных видов обмена:
Углеводного обмена:
Галактоземия, мукополисахаридозы.

Обмена липидов: сфинголипидозы.

Обмена аминокислот: фенилкетонурия, тирозиноз, алкаптонурия, альбинизм.
Нарушения обмена относятся к генным заболеваниям.

Методы диагностики генных заболеваний

Методы молекулярной биологии:

1) выделение молекул ДНК из отдельных хромосом или из митохондрий. В дальнейшем проводят её расшифровку

2) получение фрагментов с последующим их клонированием

3) создание «молекулярного зонда» - это однонитевая ДНК какого-либо гена, содержащий радиоактивную метку (например тимин или урацил, меченный ^{32}P)

Такие зонды используются для идентификации как нормального, так и патологического гена.

Методы диагностики генных заболеваний

Генетический скрининг новорожденных

Однонуклеотидные полиморфизмы - **ОНП**

(SNP /снимпы/ ≈ 1 **ОНП** на 1000 н.п.)

ОНП в кодирующей ДНК – не синонимичные меняют свойства белков (1 на 100 новорожденных)

СКРИНИНГ ОНП – ДНК – микрочипы (это 25 нуклеотидов с **ОНП** в центре), 1000 **ОНП** на один чип

Методы диагностики генных заболеваний

Клинико-генеалогический метод– это установление генеалогических закономерностей.

Состоит из нескольких этапов:

- 1. Установление наследственного характера признака.**
- 2. Установление типа наследования.**
- 3. Установление зиготности пробанда и его родственников.**
- 4. Определение пенетрантности.**
- 5. Выяснение прогноза для потомства.**

Клинико-генеалогический метод

- ▶ Опирается на генеалогию – учение о родословных.
- ▶ Суть – составление родословной и её анализ.
- ▶ Метод предложен Ф. Гальтоном в 1865 году.

● ЭТАПЫ ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА:

- ▮ Сбор данных о всех родственниках обследуемого;
- ▮ Построение родословной;
- ▮ Анализ родословной и
ВЫВОДЫ

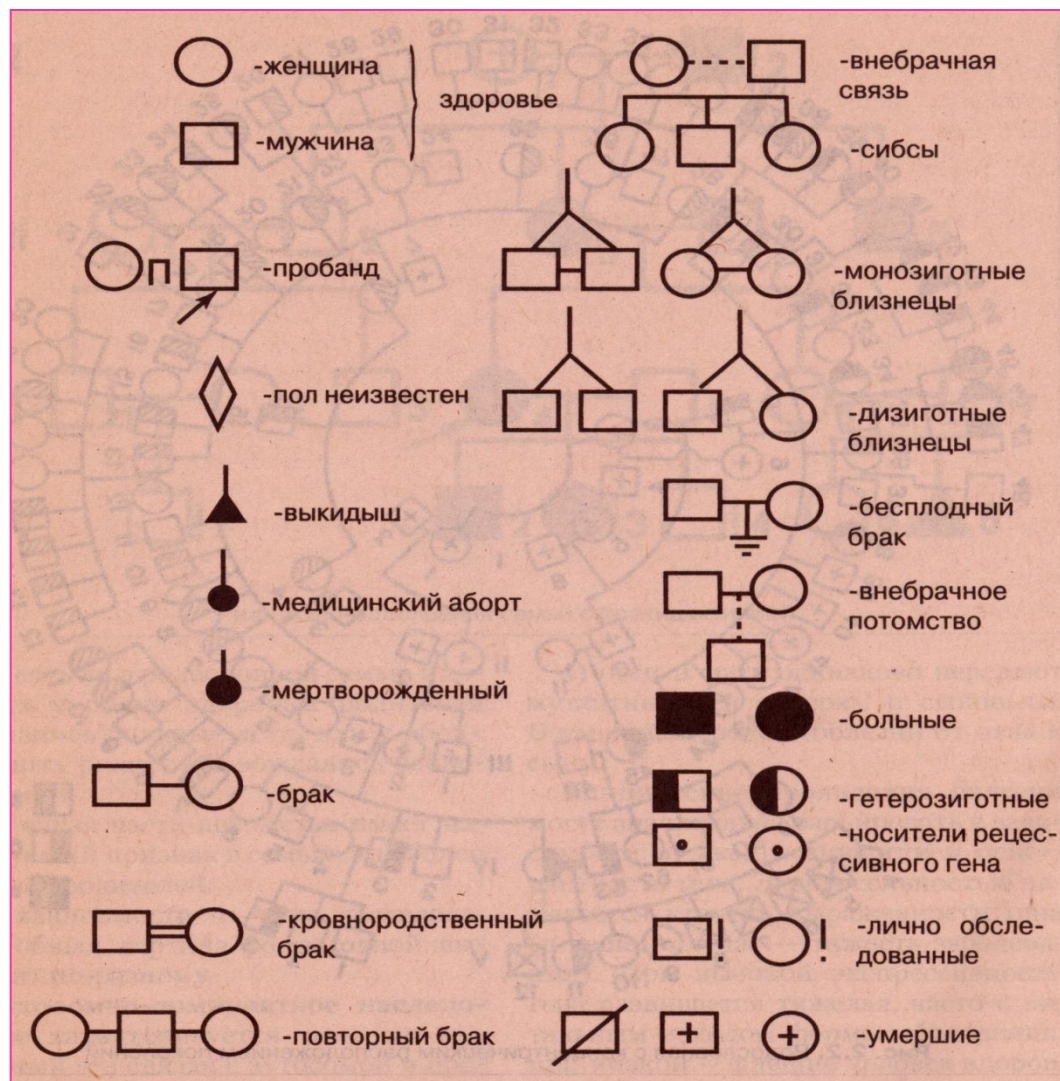
● МЕТОД ПОЗВОЛЯЕТ УСТАНОВИТЬ:

- ✓ Является ли признак наследственным
- ✓ Тип и характер наследования
- ✓ Зиготность лиц родословной
- ✓ Пенетрантность гена;
- ✓ Вероятность рождения ребёнка с данной наследственной патологией

Составление родословных схем

1. Начинается с пробанда.
2. Сибсы (родные) – дети одной родительской пары. Располагаются в порядке рождения слева направо.
3. Члены родословной располагаются строго по поколениям в один ряд.
4. Поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз.
5. Арабскими цифрами нумеруется потомство одного поколения (один ряд) слева направо.

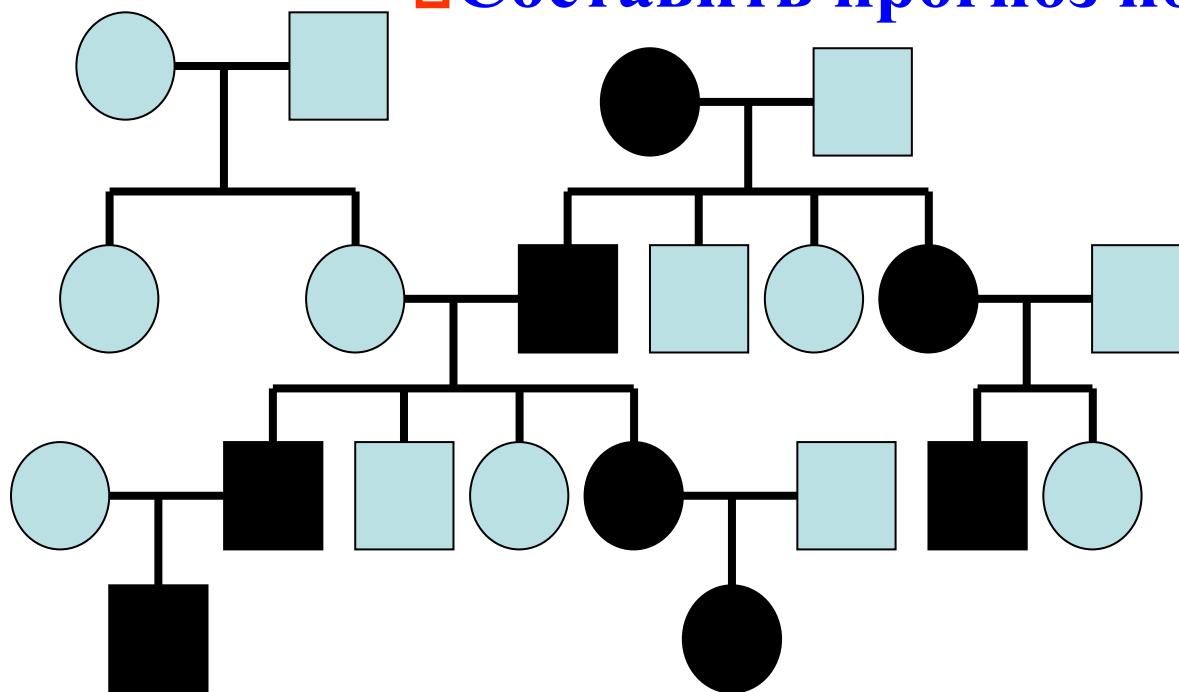
Правила составления родословной



Символы, используемые при составлении родословной

Клинико-генеалогический метод

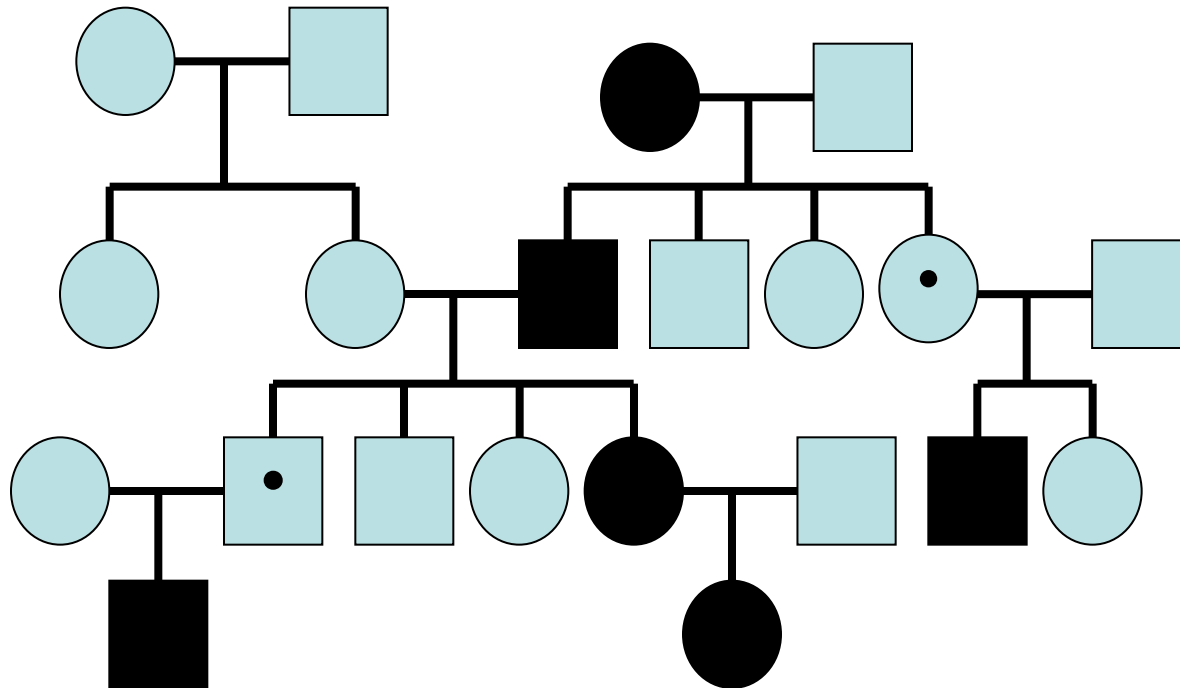
- Метод позволяет:
- Определить тип наследования
 - Пенетрантность
 - Экспрессивность
 - Составить прогноз потомства



Анализ родословной с полной пенетрантностью

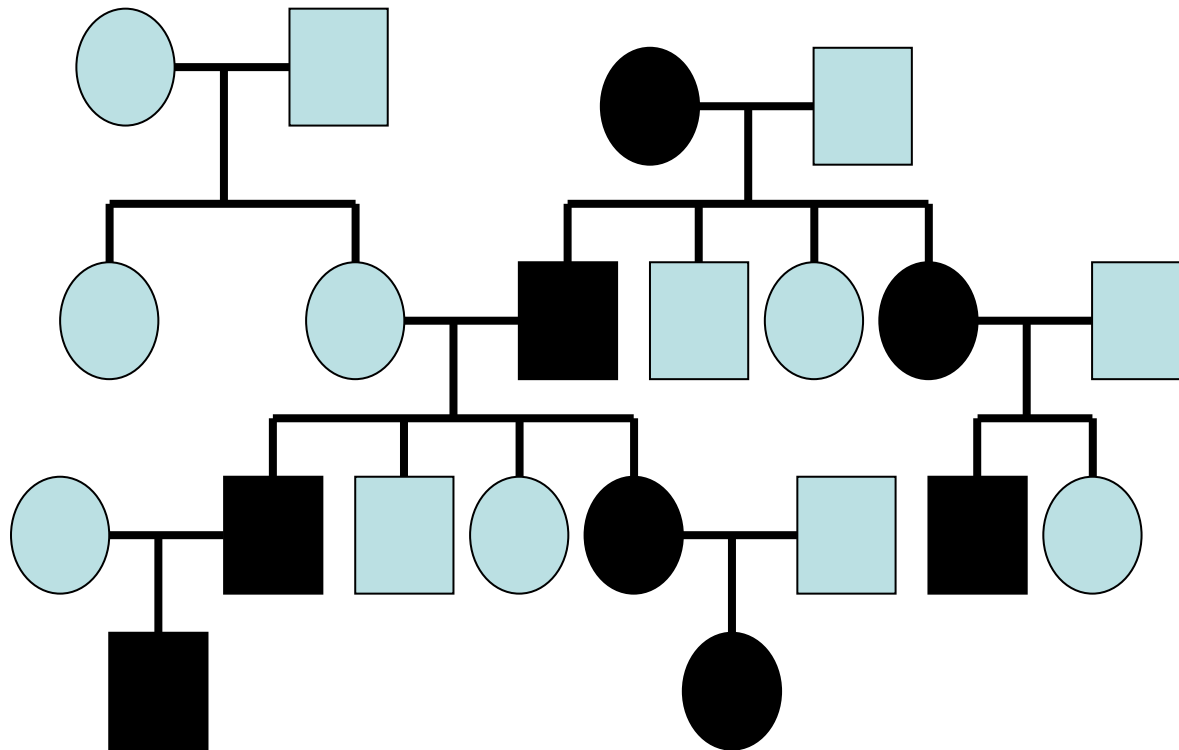
Клинико-генеалогический метод

Метод sibсов

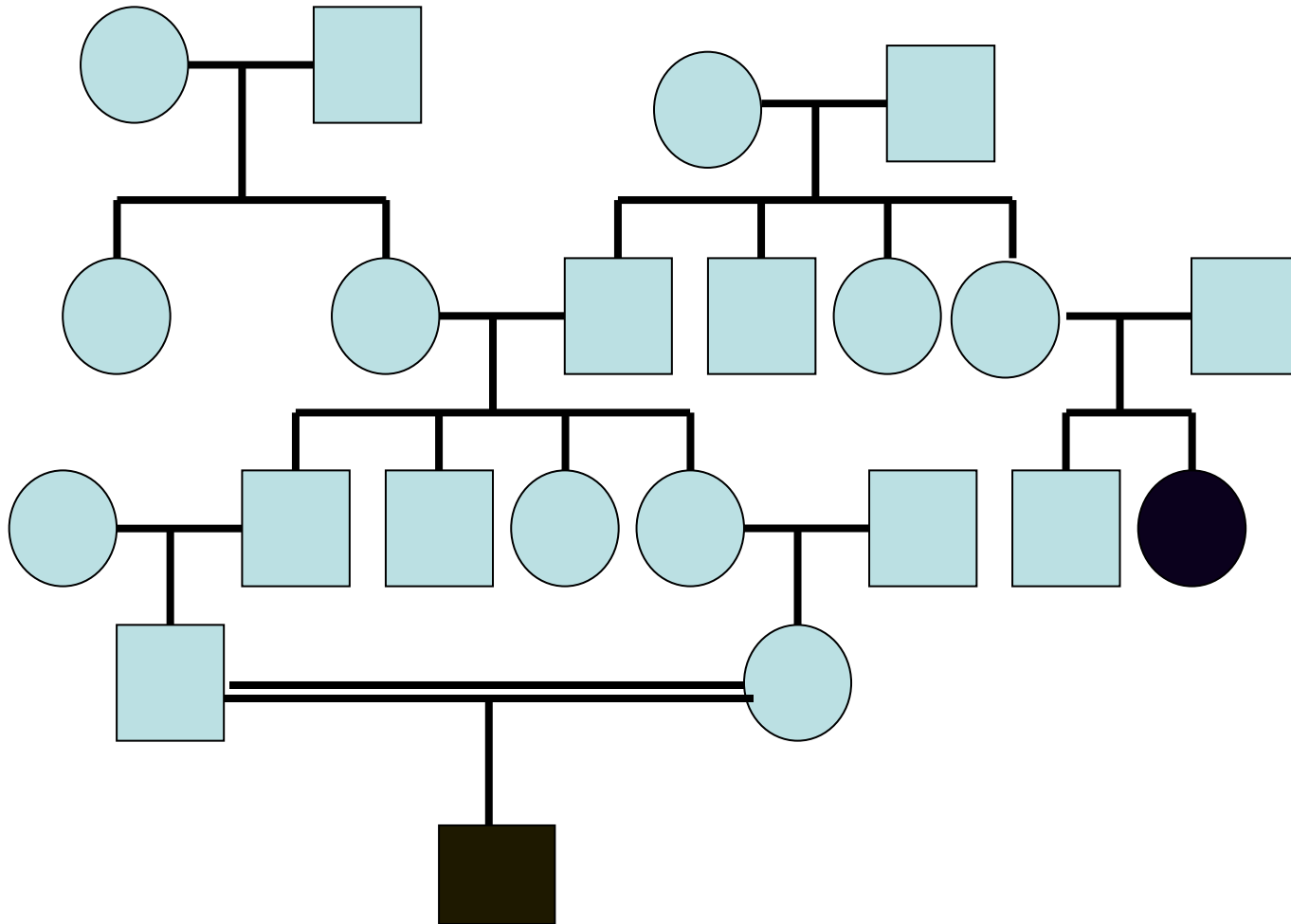


Анализ родословной с неполной пенетрантностью

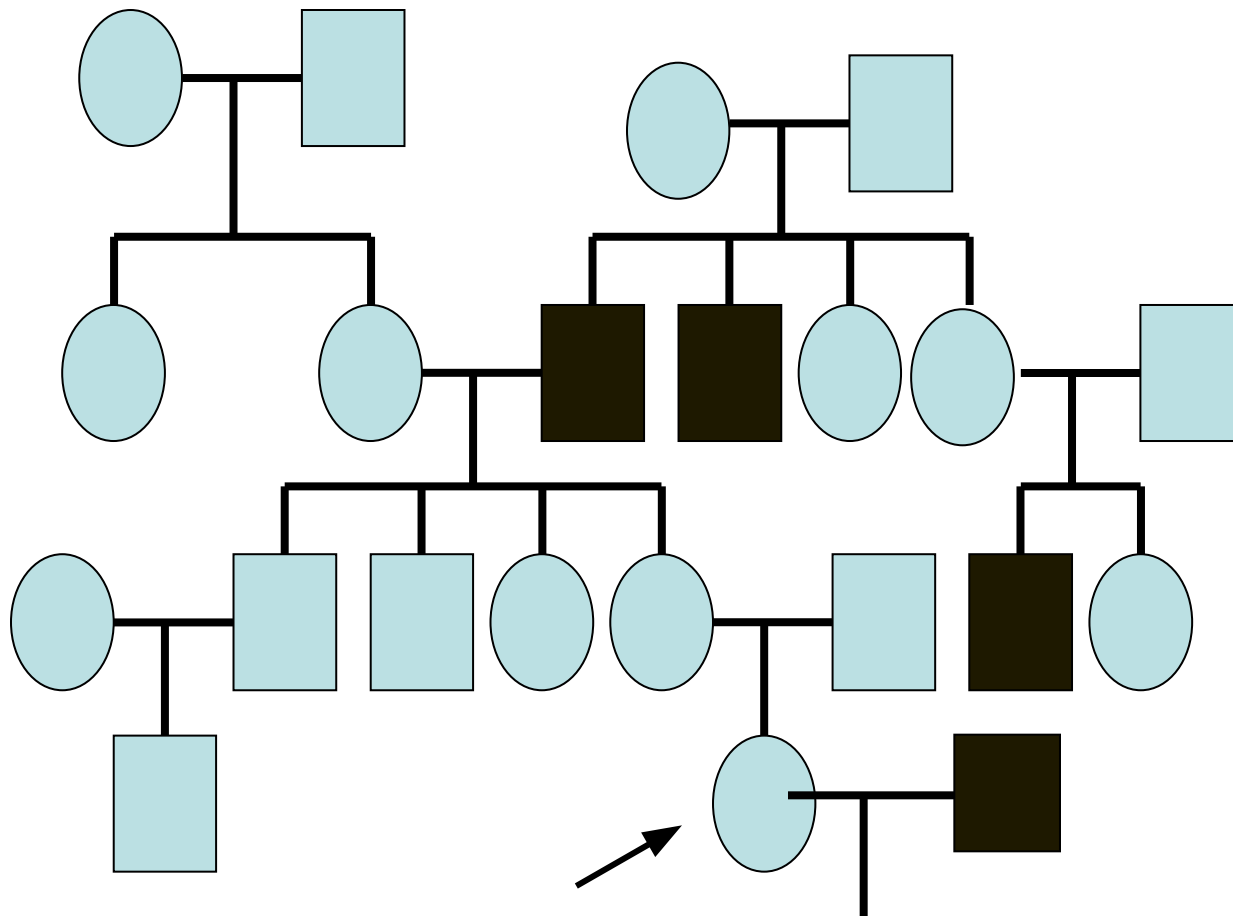
Аутосомно – доминантные заболевания



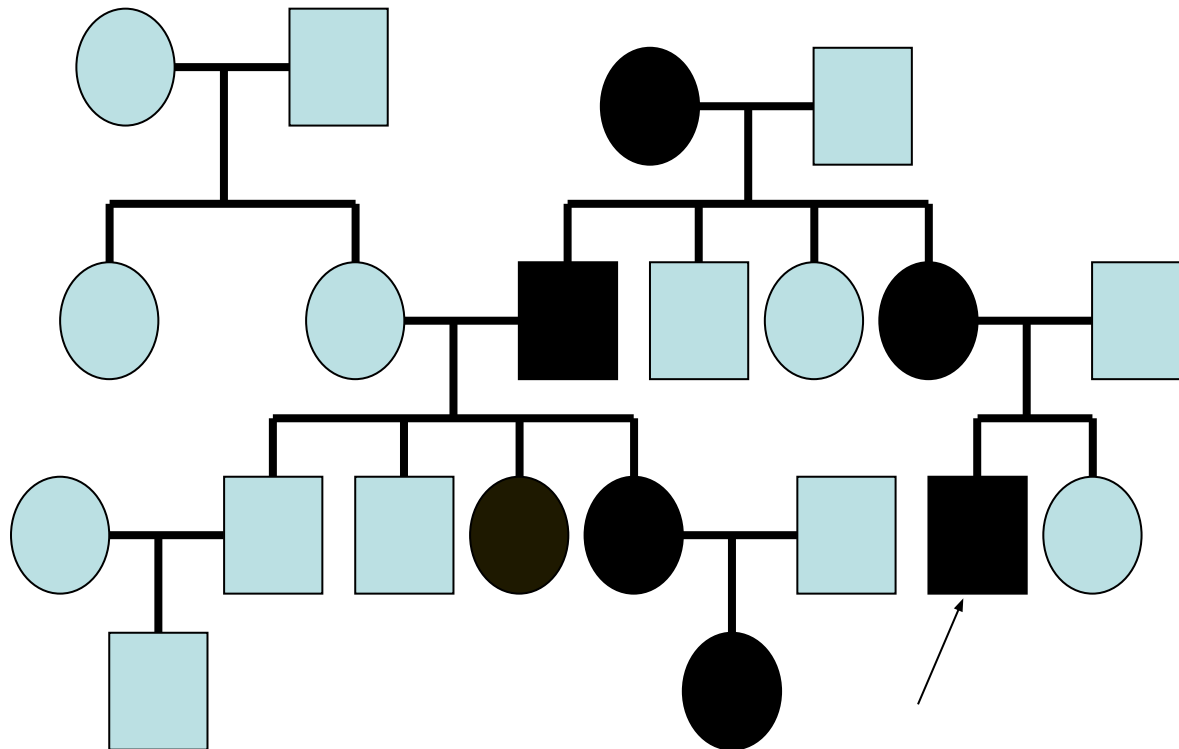
Аутосомно –рецессивные заболевания



Сцепленное с полом рецессивное заболевание



Сцепленные с полом доминантные заболевания

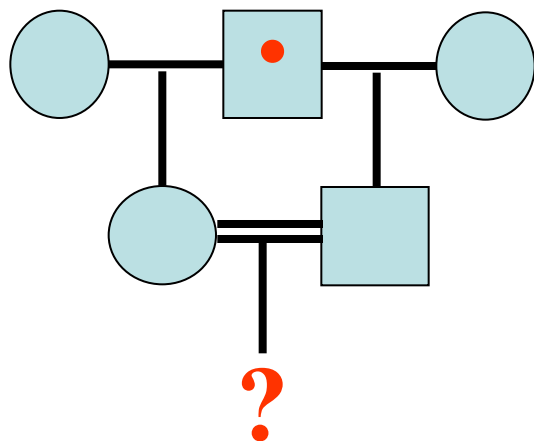


Анализ родословной при близкородственных браках

Мерой родства супругов при близкородственном браке является **коэффициент инбридинга (F)**

$$F = (1/2)^{n-1}$$

n - число ступеней передачи



P – риск рождения больного ребенка

$$P = 1/2Fn,$$

n=4;

$$P = 2F$$

P' – летальный эквивалент

$$P' = 3/2F$$

Общий риск: $P + P' + 5\%$
(популяционный риск)

Близнецовый метод

Позволяет выявить мультифакториальные заболевания т.е. болезни с **наследственной предрасположенностью**.

Формула Кольцингера

$$H = \frac{C_{\text{МБ}} - C_{\text{ДБ}}}{100 - C_{\text{ДБ}}}$$

H - коэффициент наследственности

C - конкордантность

Близнецовый метод – дает возможность установить роль генотипа и факторов среды в возникновении заболевания

Если $H \geq 0,7$, то признак наследуется

Хромосомные заболевания

Группа наследственных болезней, причиной которых являются **хромосомные и геномные мутации**

В случае **полиплоидии** возникают значительные нарушения развития эмбриона, что обычно сопровождается спонтанным выкидышем на ранних стадиях эмбриогенеза.

Чаще встречаются хромосомные заболевания, связанные с **анеуплоидией**.

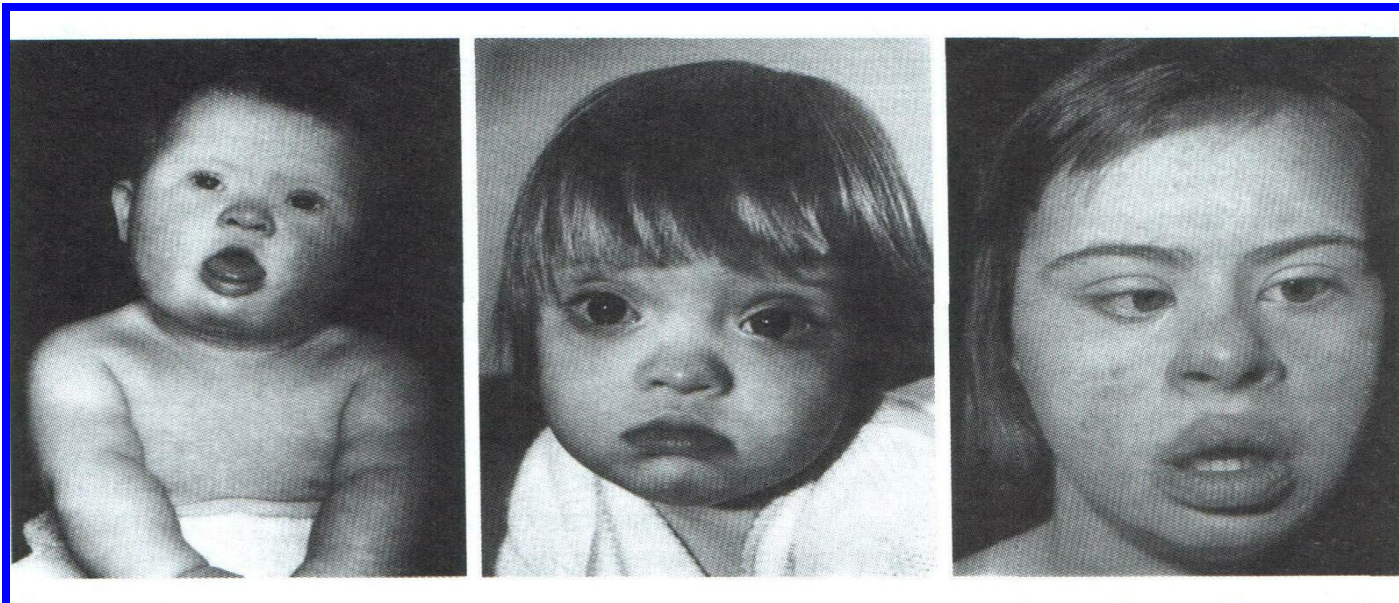
Эти мутации связаны с неправильным расхождением гомологичных хромосом во время мейоза.

Хромосомные заболевания

Примеры хромосомных заболеваний,
обусловленных нарушением числа аутосом:

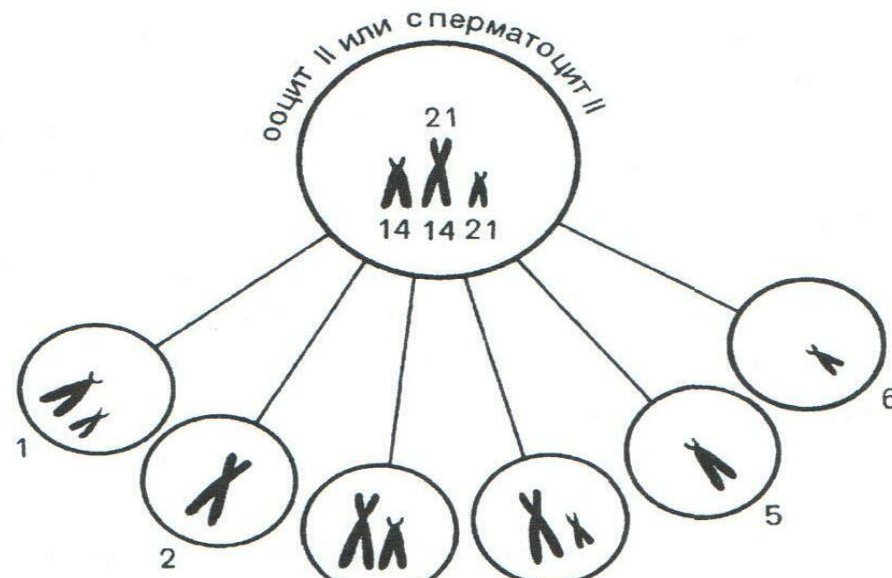
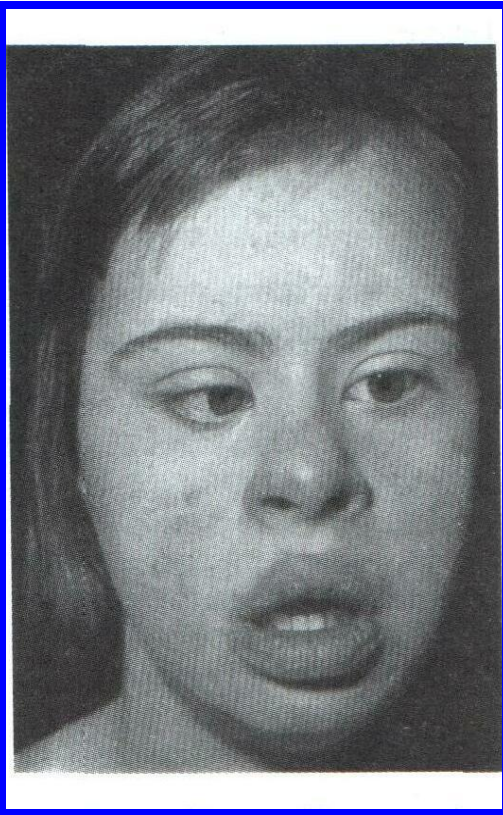
Синдром Дауна

Частота 1:650 Ж,М ,Трисомия 21 , 47(+21)Снижение
жизнеспособности



Хромосомные заболевания

Транслокационный синдром Дауна



Гаметы носителя
робертсоновской
транслокации

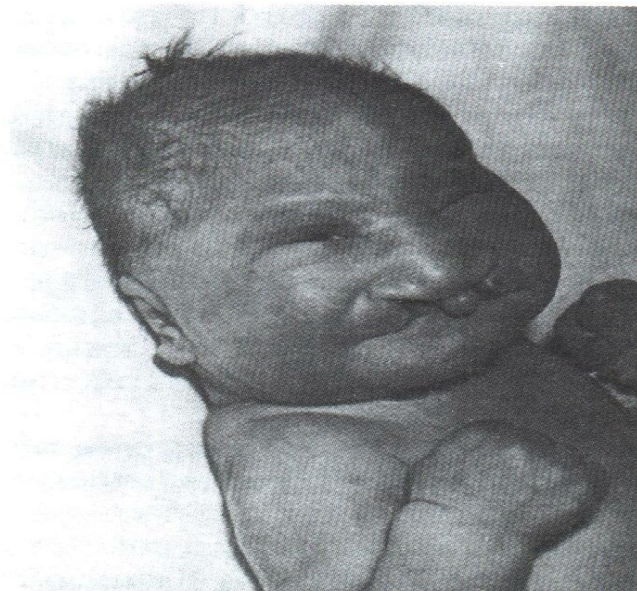
Хромосомные заболевания

Синдром Эдвардса 1:7000 Ж>М 4:1

Трисомия 18 47 (+18) Продолжительность
жизни 2-3 месяца

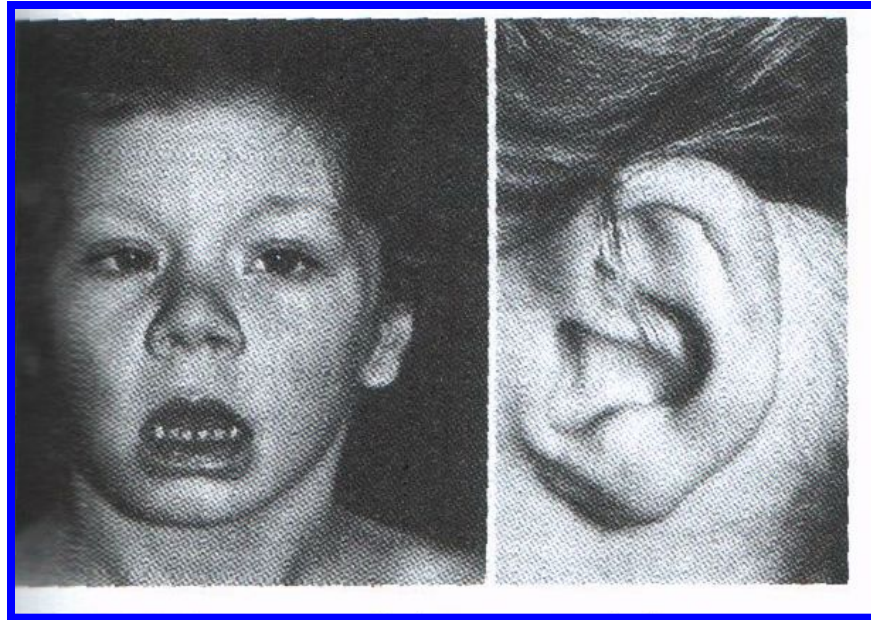
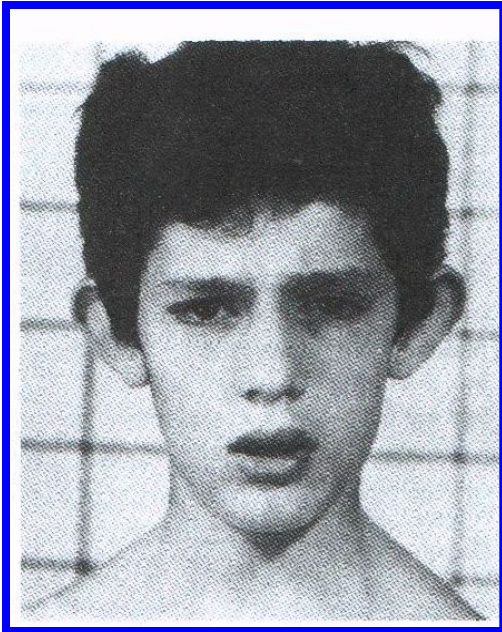
Синдром Патау

1:6000Ж:М 1:1 Трисомия 13 47(+13) 95%
умирает в первый год



Хромосомные заболевания

Трисомия - 8



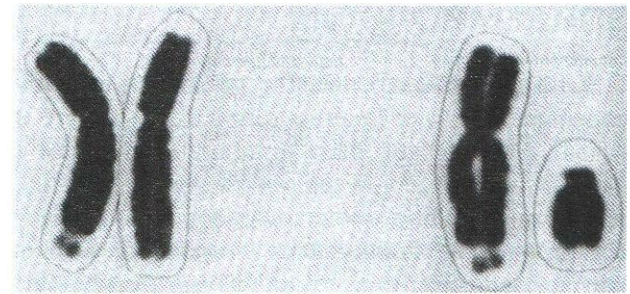
Отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательной системы, мочевой системы и т. д.

47, Ху (+8)

Хромосомные заболевания

Синдром умственной отсталости с **ломкой X - хромосомой**

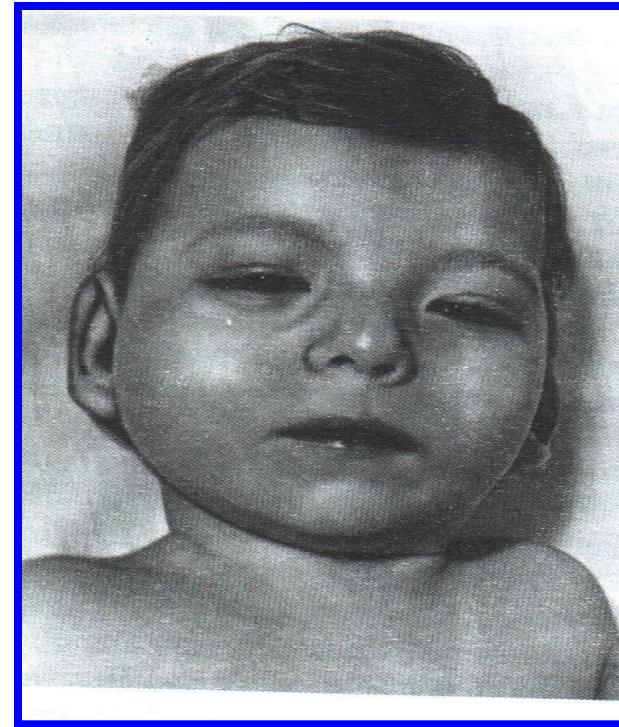
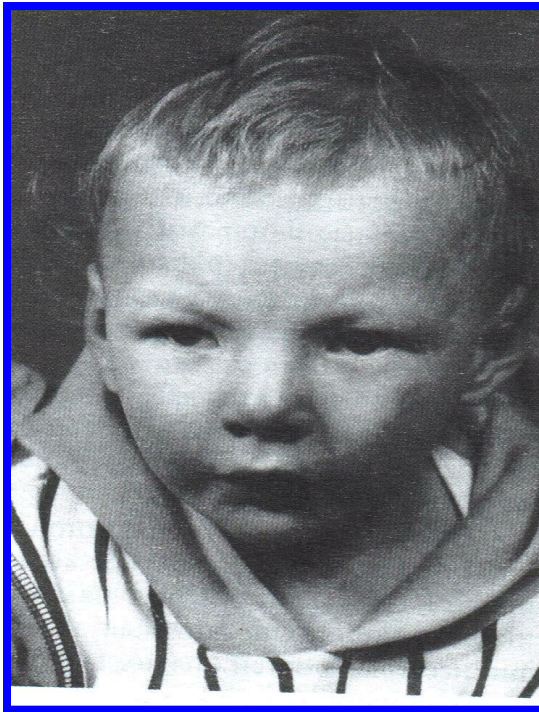
Синдром Мартина-Белла



Наиболее часто встречающаяся форма умственной отсталости. Популяционная частота 1 : 2000 – 1 : 5000
Больных мальчиков в 2-3 раза больше, чем девочек.
Мальчики болеют тяжелее.

Хромосомные заболевания

Синдром «кошачьего крика»



46, Ху (5p-)

Методы диагностики хромосомных заболеваний

Цитогенетический метод

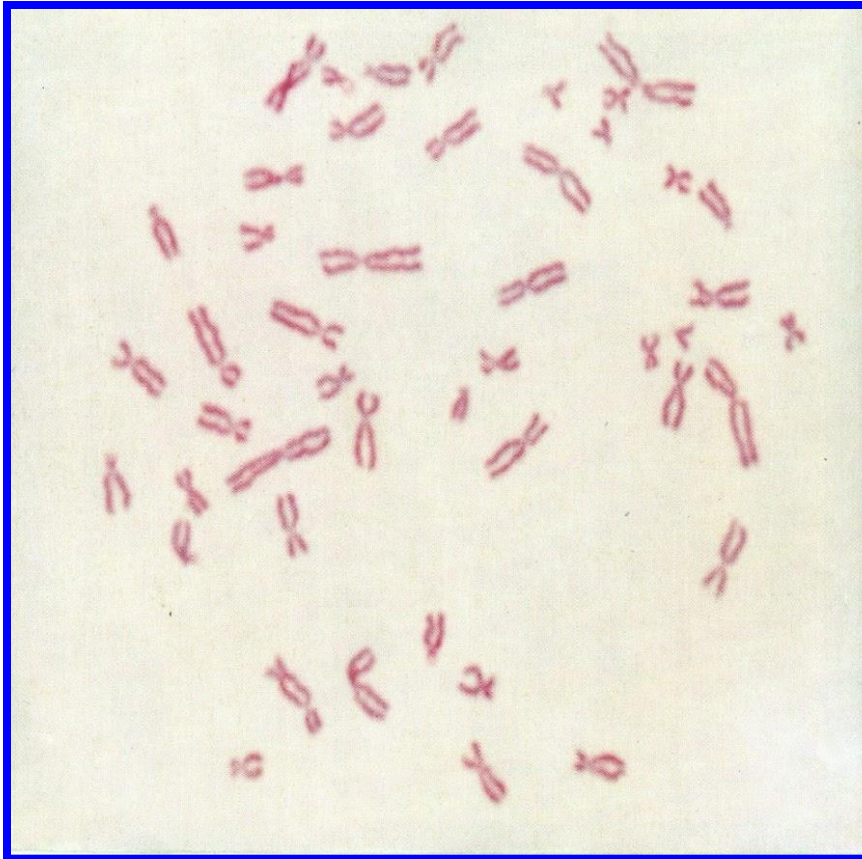
Позволяет проанализировать хромосомный набор человека.

Установить структурные особенности отдельных хромосом.

Выявить нарушения числа и строения хромосом.

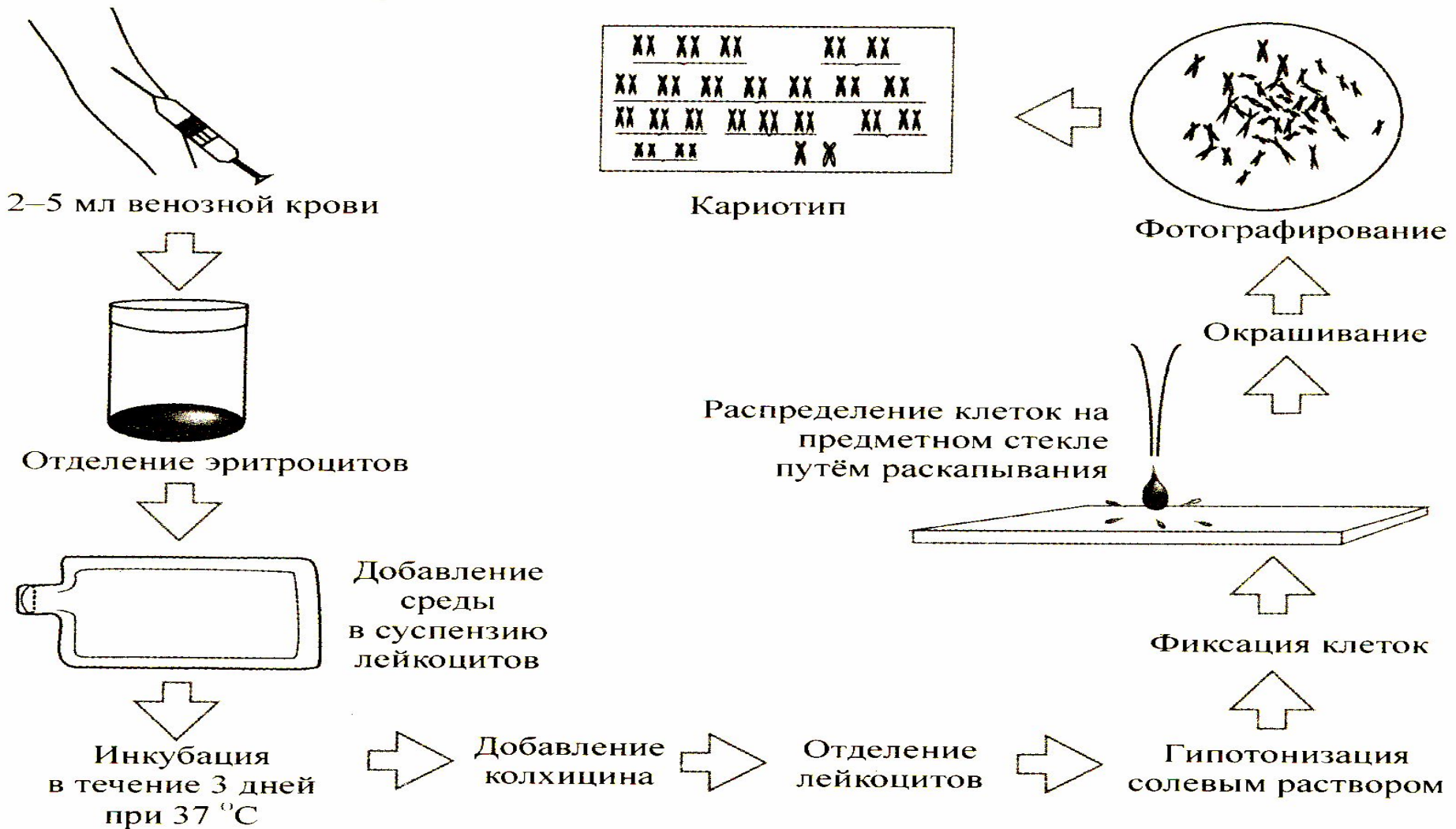
Метод основан на микроскопическом исследовании хромосом с использованием различных способов окрашивания.

Цитогенетический метод



Для определения различных геномных и хромосомных нарушений используются различные способы их окраски. Самым простым способом окраски является **рутинная окраска**, которая даёт возможность выявить нарушения числа хромосом. В

Цитогенетический метод



Методика приготовления цитогенетических препаратов путём культивирования лейкоцитов

Цитогенетический метод

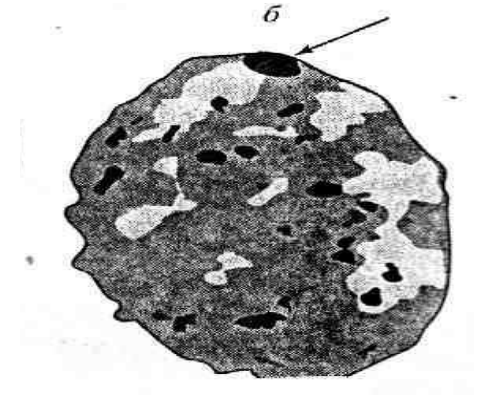
Экспресс-диагностика определения полового хроматина: X-хроматин и Y-хроматин.

X-хроматин представляет собой инактивированную одну из двух X-хромосом.

В норме у мужчин, одна X-хромосома всегда является активной.

У женщин одна из двух X-хромосом находится в неактивном состоянии в виде X-полового хроматина (тельца Барра).

Определить количество X-хромосом можно путём суммирования количества Тельца Барра + 1.

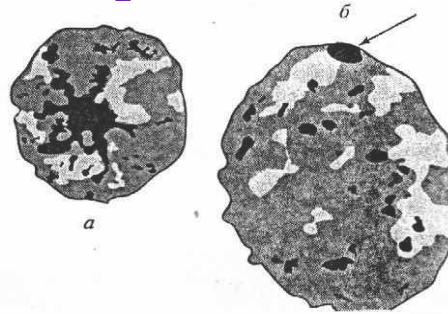
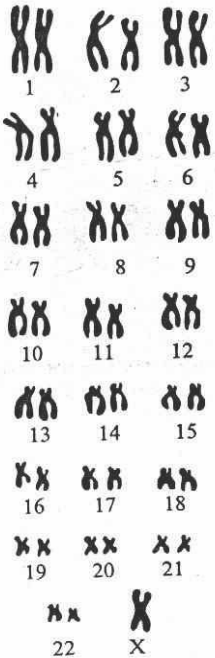


Хромосомное определение пола

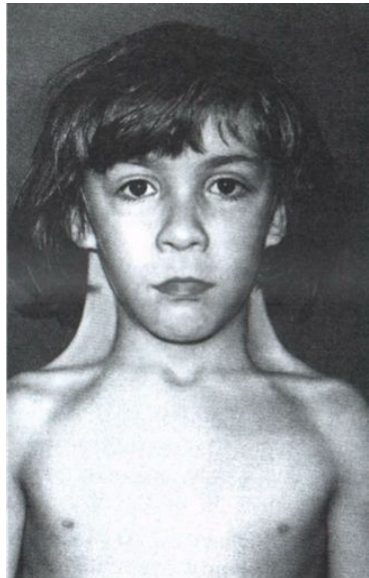
XXY	синдром Клайнфельтера	 стерилен	1/700 мужчин
XO	синдром Тернера	 стерильна	1/2700 женщин
XX	мужчина XX	 стерилен	1/20000 рождений
XU	синдром Морриса	 стерильна	1/100000 рождений
XXX	трисомия X	 фертильна	1/500 женщин

**Основные аномалии детерминации пола у человека,
связанные с половыми хромосомами**

Наследование синдрома Тернера-Шерешевского



Ядра буккального эпителия человека



Кариограмма больного с синдромом Тернера Шерешевского

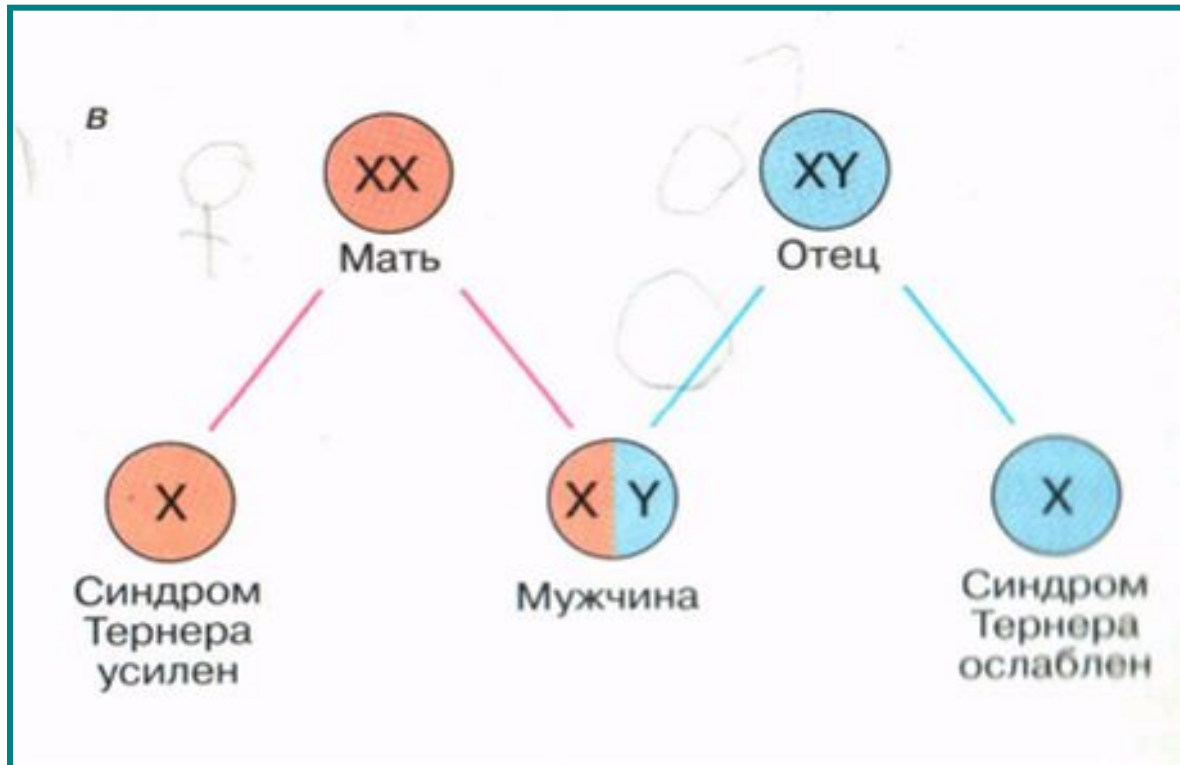
Наследование синдрома Тернера-Шерешевского(ХО)

Больные с синдромом Тернера-Шерешевского получают единственную хромосому либо от отца, либо от матери.

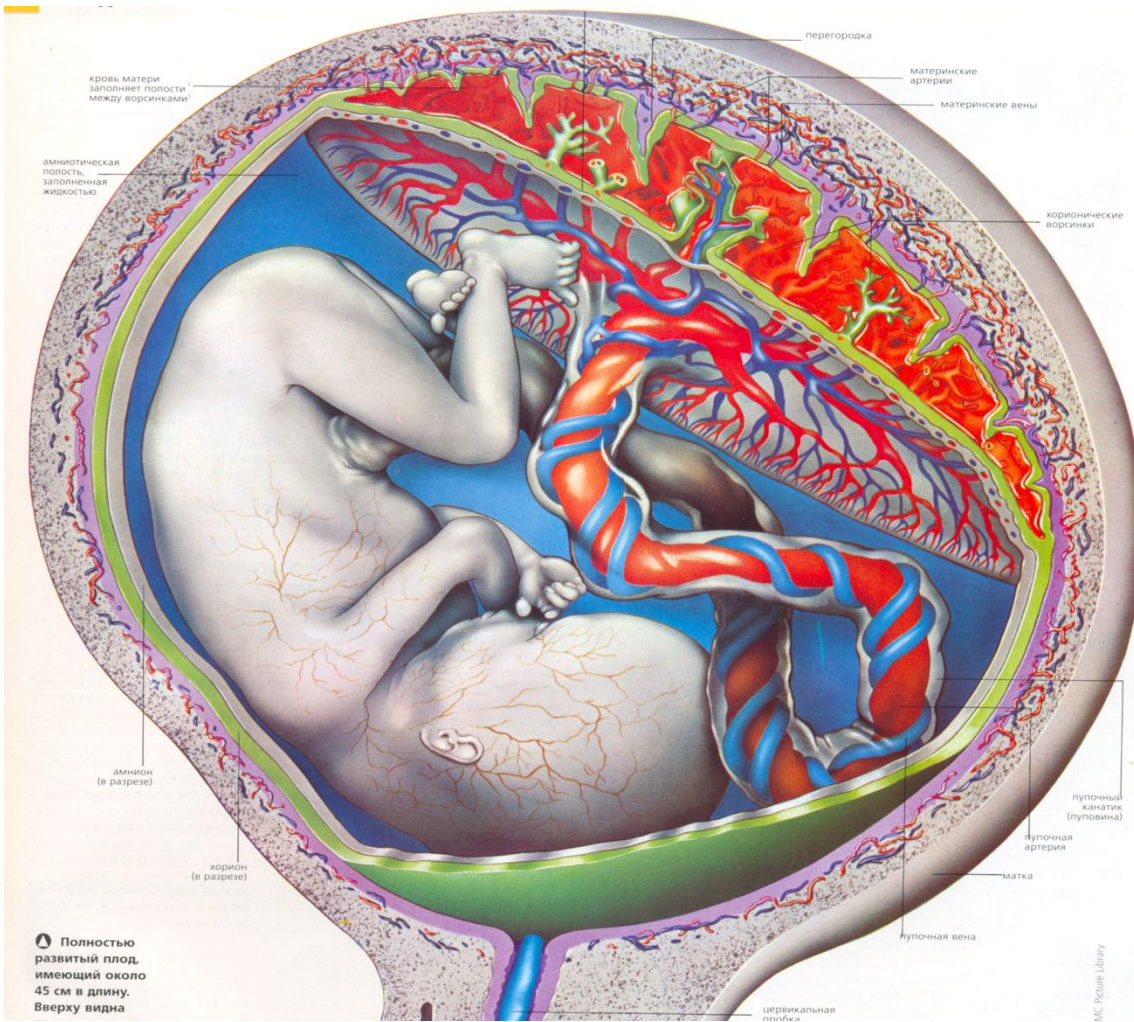
Выяснилось, что в X хромосоме человека расположен ген, подвергающийся родительскому импринтингу и определяющий особенности поведения и уровень интеллекта.

Если импринтированная хромосома получена от отца, то заболевание протекает в легкой форме, а если от матери - в тяжелой

Наследование синдрома Тернера-Шерешевского



Пренатальная диагностика прямые методы



- 1. Амниоцентез — анализ кариотипа плода и биохимический анализ амниотической жидкости (α -фетопротеин).**
- 2. Биопсия плаценты, хориона.**
- 3. Кордоцентез - кровь из пуповины.**

Пренатальная диагностика непрямые методы

Исследование маркерных
эмбриональных белков в
сыворотке **крови матери:**

- альфа-фетопротеин
- хориальный гонадотропин
- свободный эстрадиол

Популяционно-статистический метод

Для изучения популяций используется

популяционно – статистический метод, в основе которого лежит **закон Харди-Вайнберга**

Суть закона:

«В достаточно больших популяциях не подверженных действию отбора, относительные доли генотипов остаются постоянными из поколения в поколение при условии панмиксии»

$$p + q = 1 \quad (p + q)^2 = 1$$

$$p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1$$

p – частота доминантных аллелей **A**

q - частота рецессивных аллелей **a**

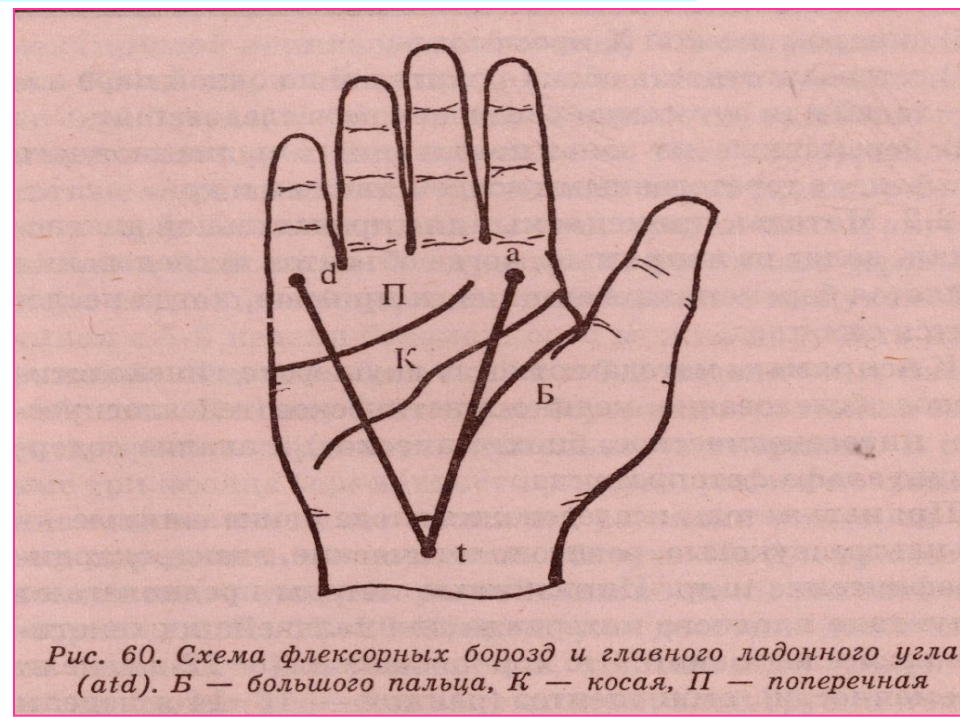
Закон Харди - Вайнберга

Условия действия закона

- ◆ Неограниченно большая популяция
- ◆ Свободное скрещивание
- ◆ Отсутствие мутаций и других факторов динамики (изоляция, дрейф генов, популяционные волны).

Метод дерматоглифики

Изучение папиллярных линий и кожных узоров на пальцах (дактилоскопия), ладонях (пальмоскопия) и стопах ног (плантоскопия)



Гипотеза о трёхаллельном определении типа узора на пальцах (Гусева И.С.)

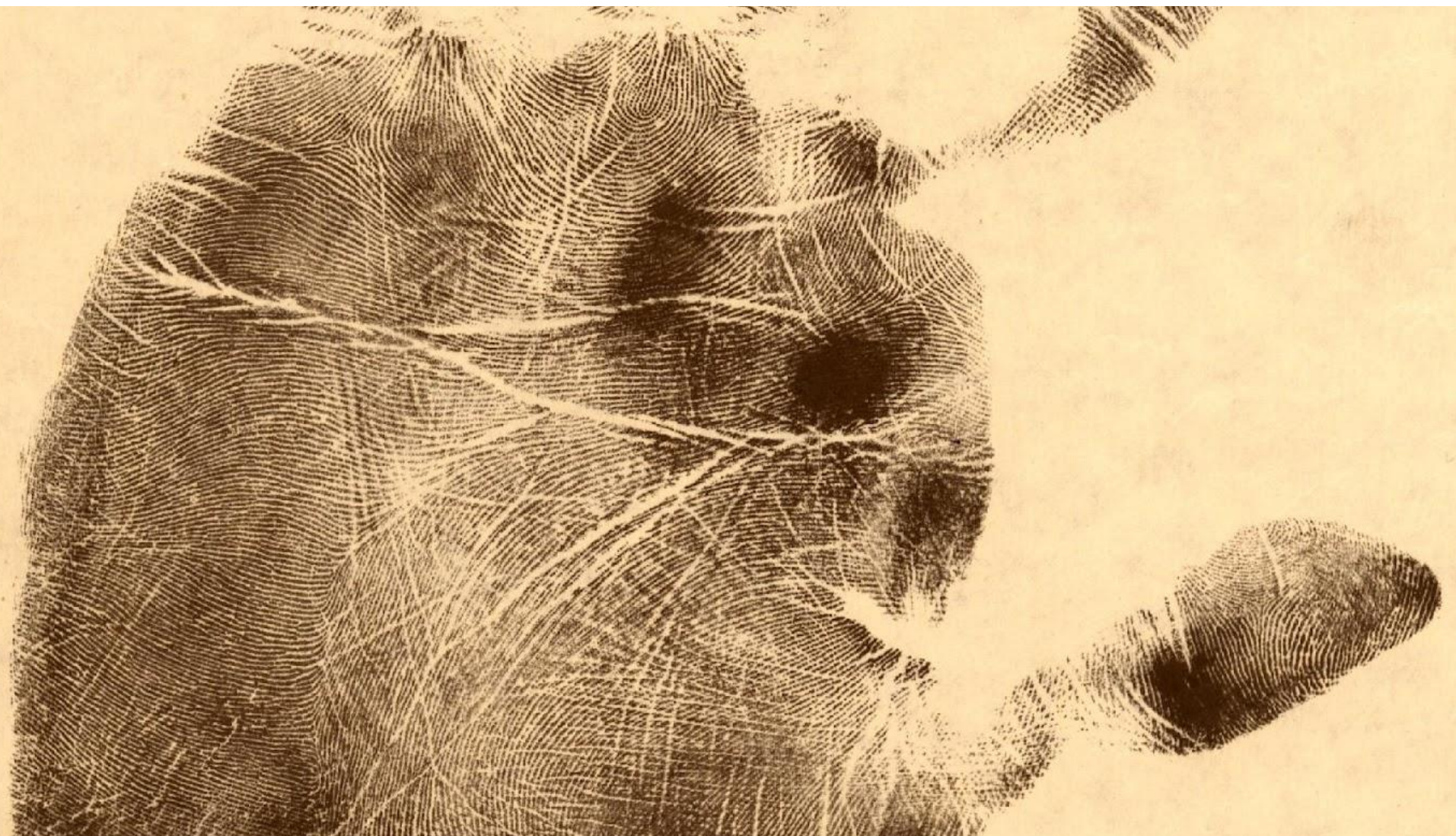
НАСЛЕДУЕМОСТЬ

- Петлевых узоров -95,2%
- Завитковых – 84,1%
- Дуг – 38,9%

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГЕНОВ

- Завиток – в группе хромосом D
- Дуга – E
- Петля - G

Дерматоглифические отпечатки



**Перечислите
методы
медицинской
генетики**

Спасибо за внимание!

Рекомендованная литература

- **- Обязательная**
- 1. Биология: учебник: в 2 кн/ ред. В.Н. Ярыгина.- М.: Высш.шк., 2007
- **- Дополнительная**
- 1. Клиническая генетика: учебник /Бочков Н.П.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004
- 2. Общая и молекулярная генетика: учебное пособие. Жимулев И.Ф.- Новосибирск: Сибуниверизд., 2007
- **-Электронные ресурсы**
- ИБС КрасГМУ
- БД MedArt
- БД Ebsco