

# *ЛЕКЦИЯ 1*

## Генетика человека (1)

# Генетика человека

Генетика человека изучает наследственность и изменчивость человека и, наряду с другими фундаментальными науками, является теоретической основой современной медицины.

# Генетический материал человека

1. хромосомная ДНК (95%)
2. митохондриальная ДНК (5%)

Присутствуют:

3. кольцевые молекулы ДНК
4. транспозируемые генетические элементы
5. нуклеиновые кислоты крови (10-30 нг/мл)

# Фракции хромосомной ДНК

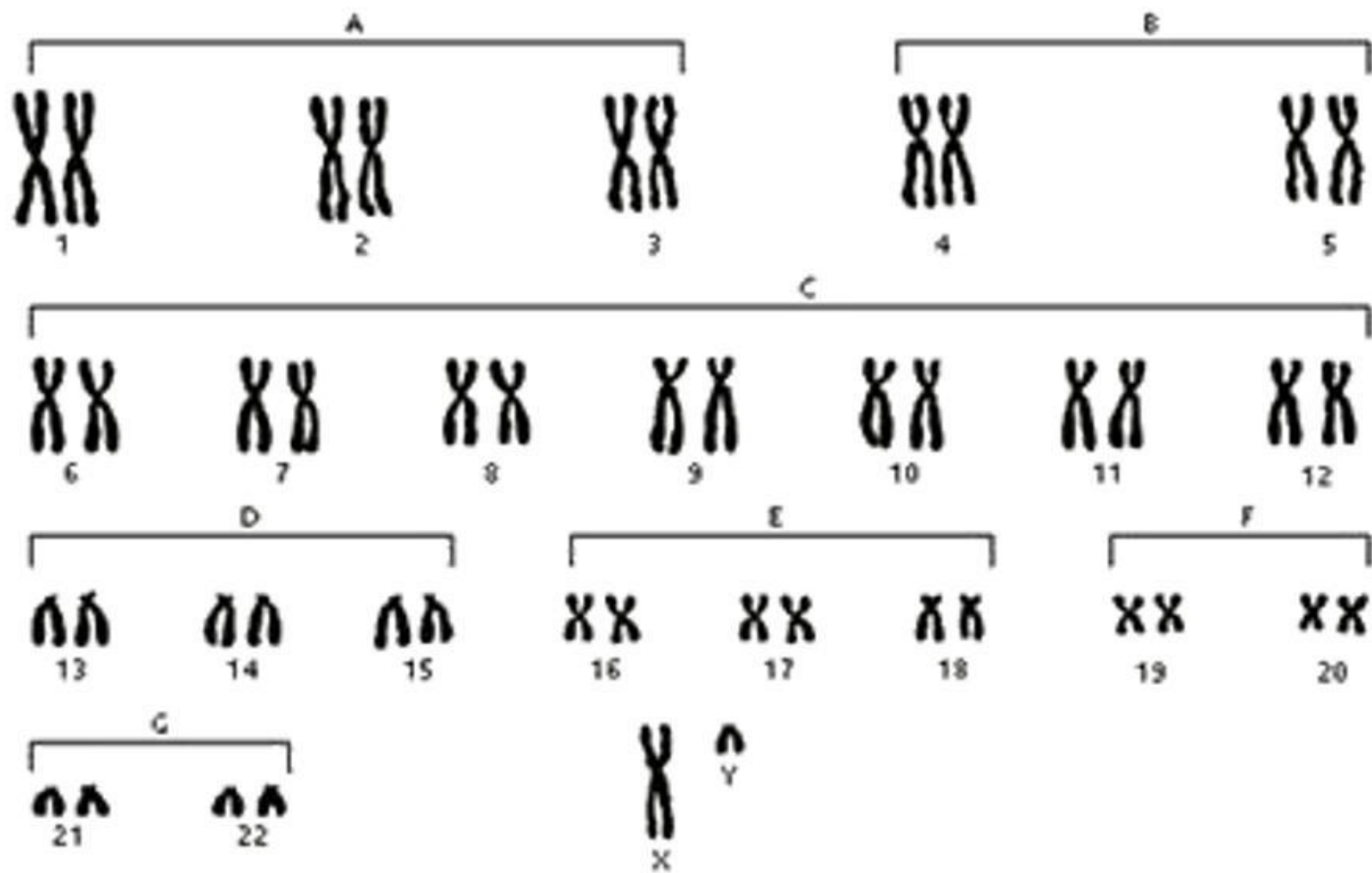
- ДНК, кодирующая последовательности аминокислот в белках,
- ДНК, кодирующая рРНК,
- ДНК, кодирующая тРНК,
- ДНК, кодирующая праймеры,
- ДНК, кодирующая мяРНК,
- ДНК, кодирующая мцРНК,
- ДНК, кодирующая siРНК,
- регуляторные элементы,
- избыточная ДНК.

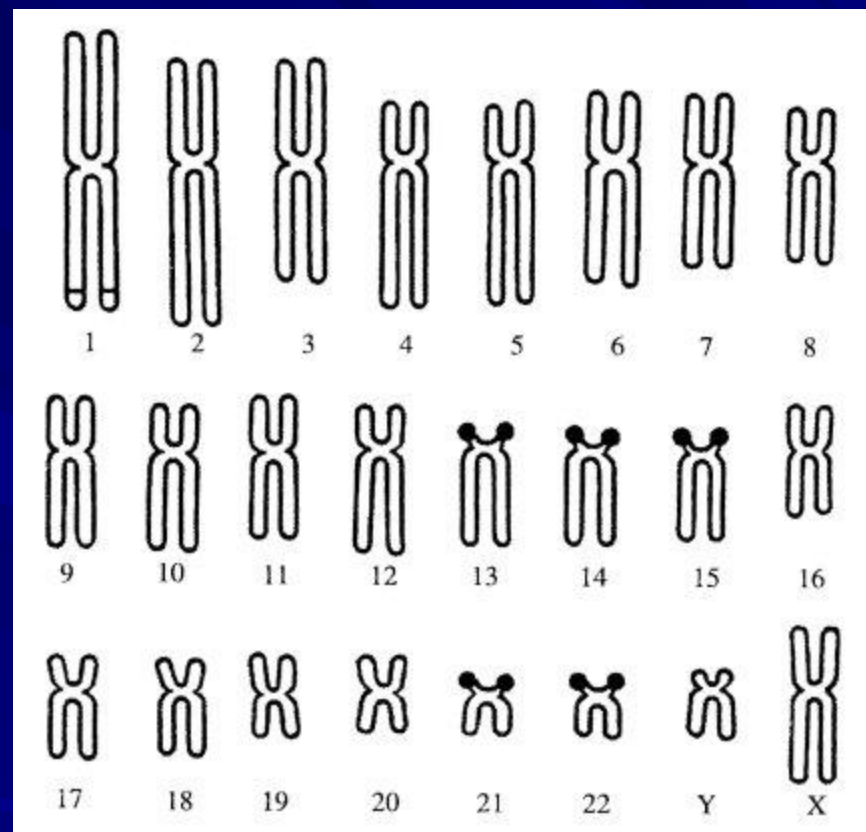
# Избыточная ДНК

- вставочные последовательности и участки между генами,
- интроны,
- многокопийные гены,
- неработающие гены,
- псевдогены,
- процессированные псевдогены,
- повторы,
- сателлитная ДНК.

# Кариотип человека

- В 1956 г. практически одновременно две пары исследователей: Дж.Тио и А.Леван, Ч.Форд и Дж.Хаммертон установили число хромосом у человека - 46.
- Основы существующей **унифицированной классификации хромосом** были заложены в 1960 году в Денвере.
- В основу классификации положены различия в длине хромосом и расположении центромеры. На основании различий выделены 23 пары хромосом.

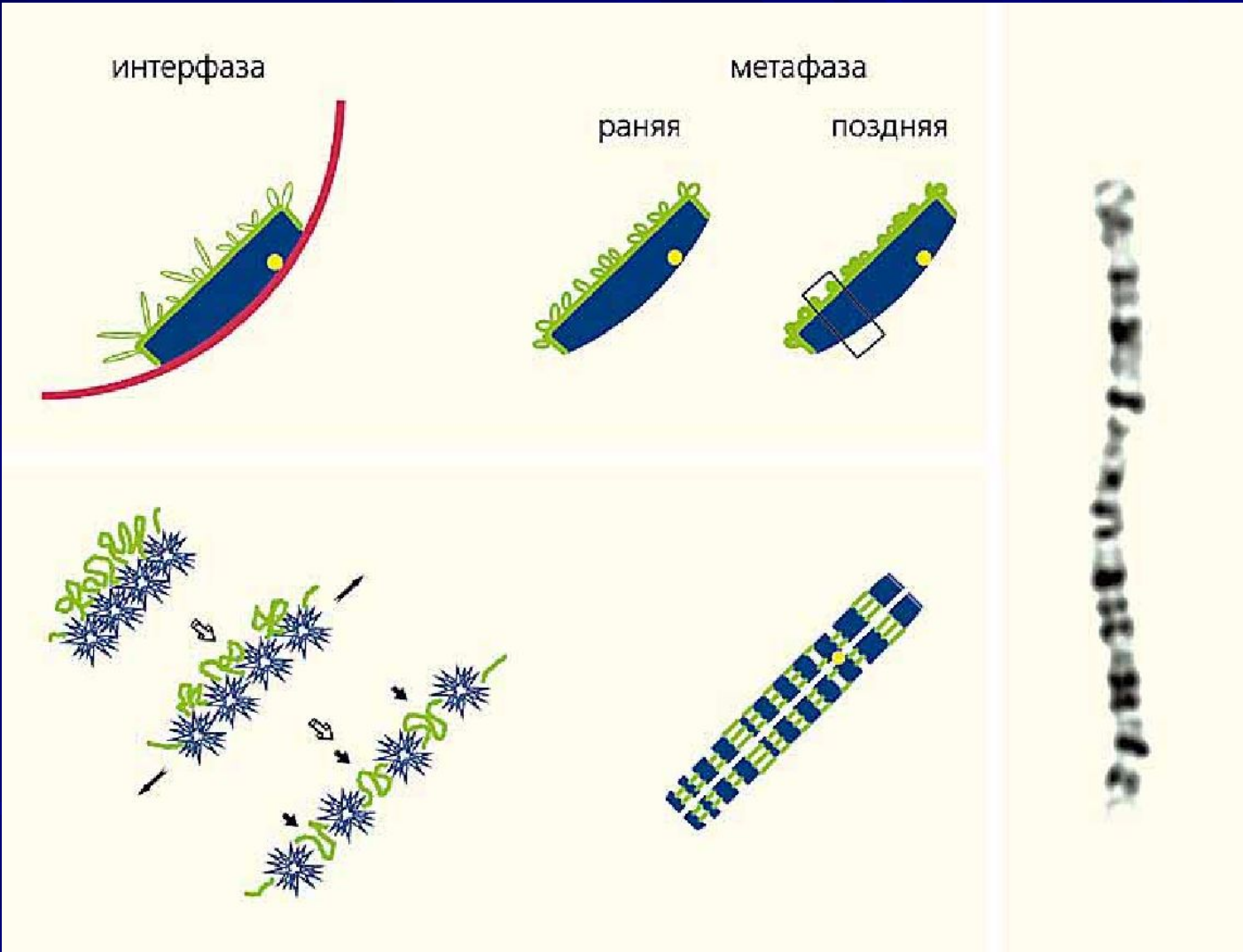






- Каждая хромосома и ее плечи занимают в ядре свою собственную территорию, не деля ее с другими хромосомами.
- Хромосомная территория окружена межхроматиновым пространством, в котором много ферментов, ответственных за транскрипцию и процессинг.
- В интерфазной хромосоме есть районы обогащенные генами - R-бэнды и обедненные генами – G-бэнды.
- G-бэнды распределены между внутренней частью хромосомной территории и ее поверхностью.
- В межхроматиновое пространство выходят гигантские петли ДНК в их составе гены, активно работающие в клетке.

- Вероятно, такое расположение R- и G-бэндов сохраняется и в митотических хромосомах.
- Существует гипотеза, согласно которой необходимый вариант пространственной организации хромосомных территорий формируется при дифференцировке клеток, что определяет спектр генов, которые могут быть допущены к работе.



**G-бэнды - синий цвет, R-бэнды - зеленый цвет**

- При дифференциальном окрашивании в гомологичных хромосомах обнаружены различия в ширине некоторых полос. Эти полиморфные участки – некодирующие высокоповторяющиеся последовательности ДНК. Они используются для:
  - пренатальной диагностики,
  - установления отцовства,
  - установления зиготности близнецов,
  - прогнозирования отторжения трансплантата.
  - Выявлены деконденсированные в метафазе участки – ломкие участки, где могут происходить "полные" разрывы хромосомы. Клиническое значение имеют нарушения в участке, расположенном на конце длинного плеча X-хромосомы, которые вызывают синдром ломкой X-хромосомы.

# Хромосомы человека

# Хромосома 1

- Самая большая по длине.
- Содержит больше всех хромосом генетической информации о структуре человеческого организма (8%).
- Содержится 3 141 ген.
- 350 генов вызывают наследственные заболевания и аномалии развития (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, аутизм, задержка умственного развития, галактоземия, гомоцистинурия, ряд онкологических заболеваний).

# Хромосома 2

- Количество генов – 2500.
- Количество оснований – более 240 млн, из которых 95% определены.
- Примеры болезней, ассоциированных с генами хромосомы 2:
  - гемохроматоз,
  - рак толстой кишки.

# Хромосома 5

- Количество генов – 1700.
- Количество оснований – около 180 млн, из которых 95% определены.
- Примеры болезней, ассоциированных с генами хромосомы 5:
  - гомоцистинурия,
  - синдром кошачьего крика.



# Хромосома 11

- Количество генов – 2000.
- Количество оснований – более 130 млн, из которых 95% определены.
- Примеры болезней, ассоциированных с генами хромосомы 11:
  - бетта-талассемия,
  - серповидно-клеточная анемия,
  - синдром длительного интервала (LQT),
  - семейная Средиземноморская лихорадка.

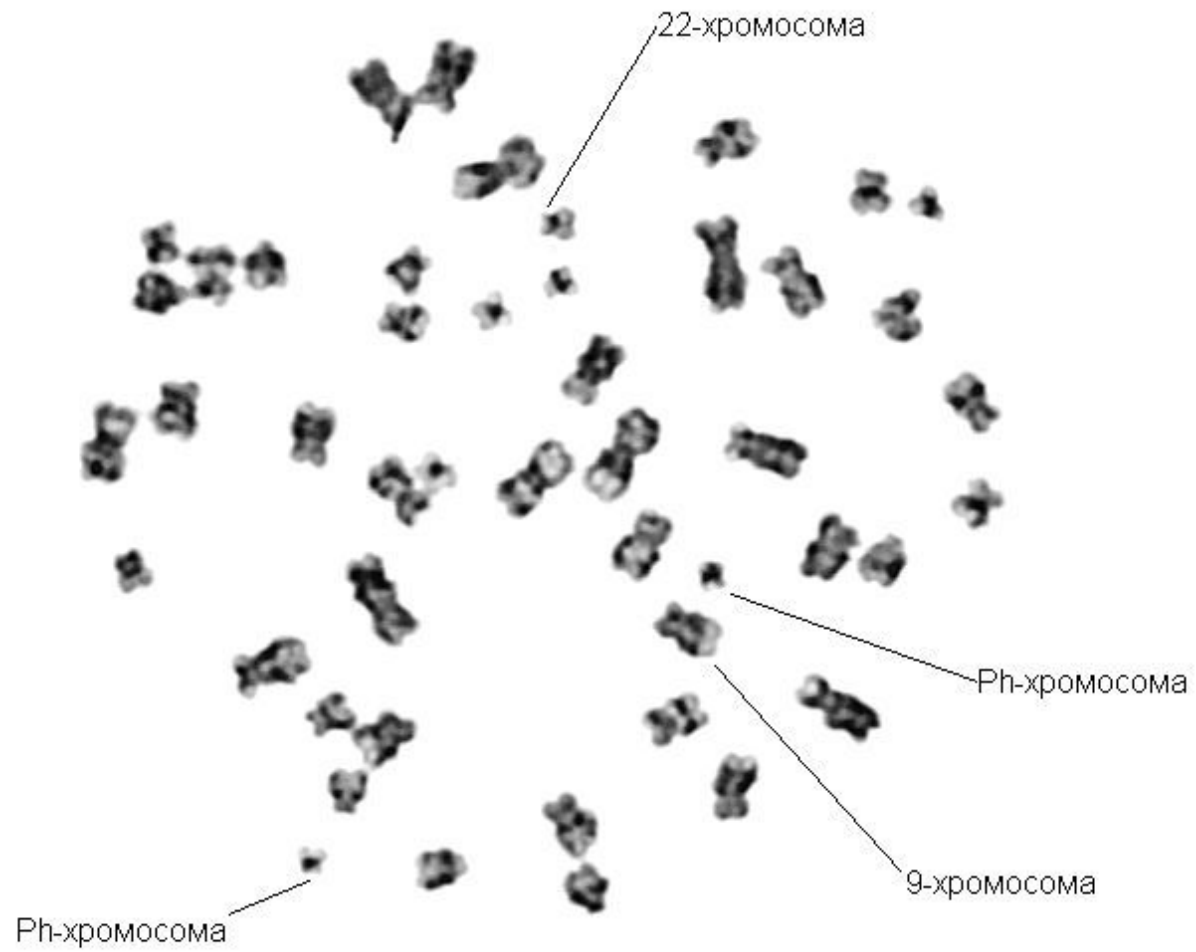
# Хромосома 22

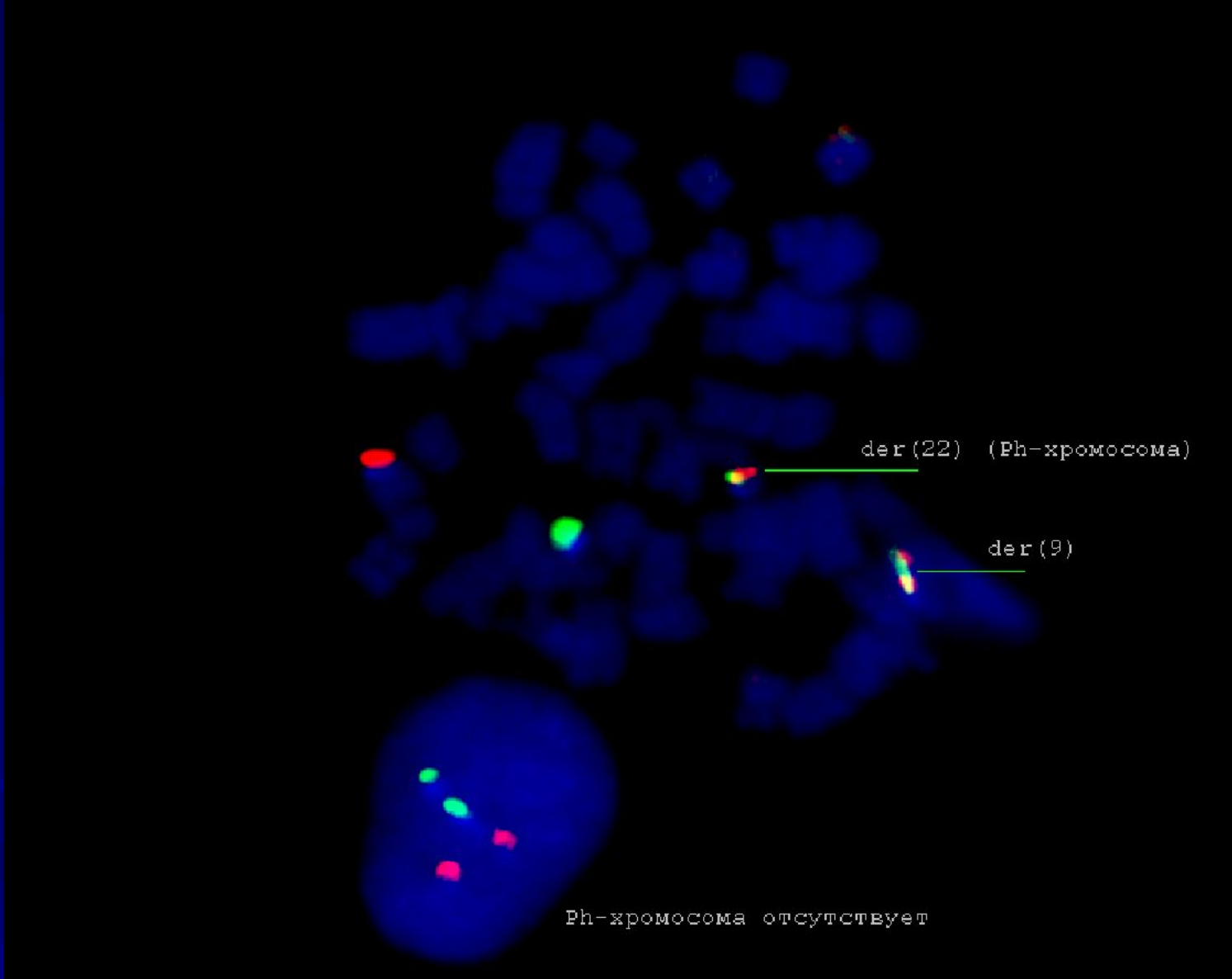
- Самая маленькая хромосома – 1,6 – 1,8% генома.
- Более 40 млн оснований, из которых более 70% определено.
- Генов более 800, определено 679 генов, составляющих 13 млн п.н., или 39% всей хромосомы, из НИХ:
  - 247 уже известные гены,
  - два известных гена локализованы в протяженных интронах двух других генов,
  - 134 – псевдогены (204 тыс. п.н. или 19% всей хромосомы), большинство – процессированные псевдогены.
  - Определено несколько генных семейств (иммуноглобулинов, глутатион-S-трансфераз, форболинов и др.).
  - Некодирующие последовательности составляют 41,9% хромосомы.

- Основные часто встречающиеся последовательности – *Alu*-повторы, которые формируют блоки в районе центромеры и почти в центре длинного плеча.

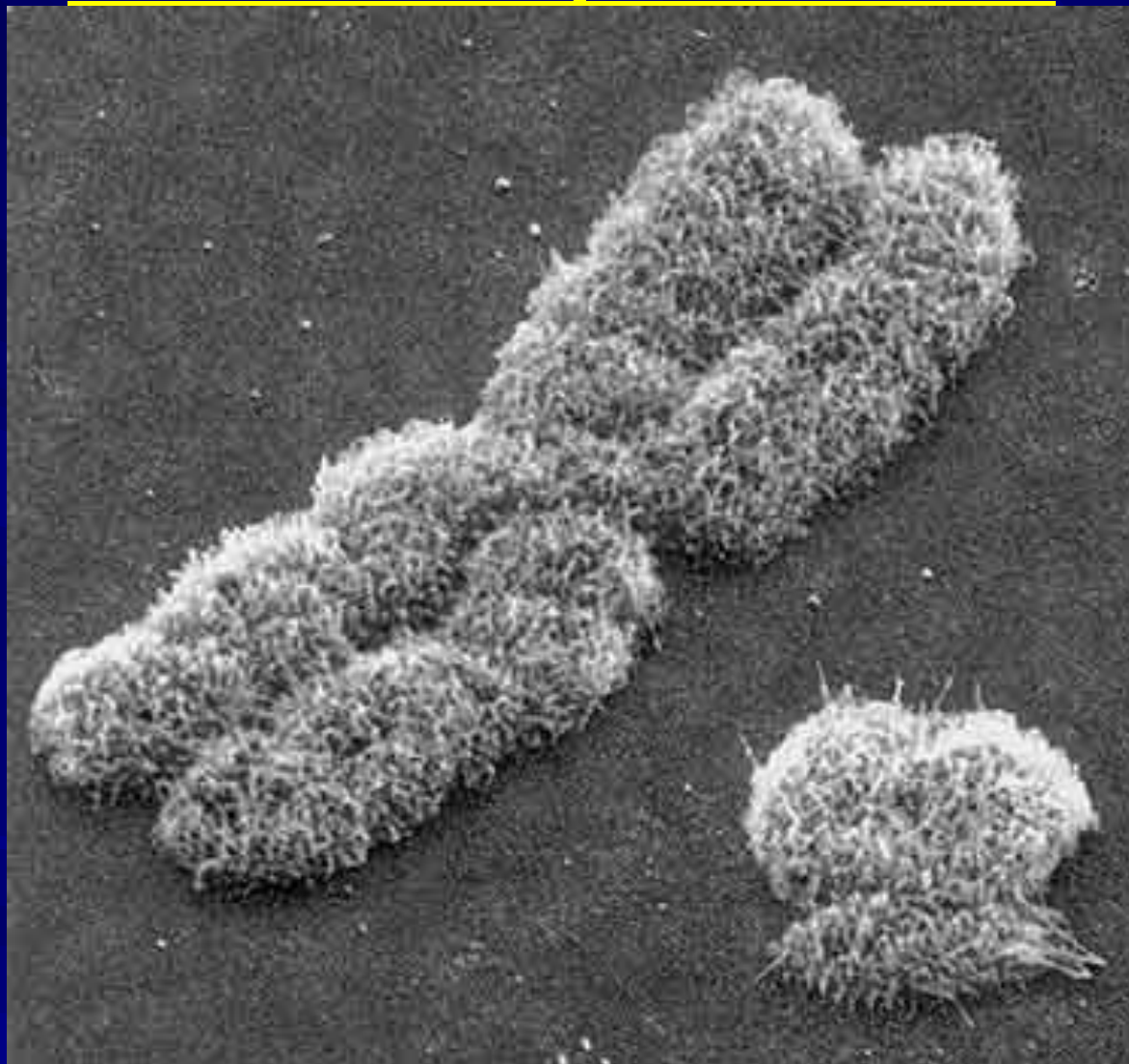
Патология хромосомы установлена при некоторых генетических и онкологических заболеваниях:

- трисомия хромосомы 22 вызывает синдром "кошачьего глаза" (колобома радужной оболочки, другие пороки развития, умственная отсталость),
- делеция сегмента q плеча приводит к синдрому Ди Джорджи (нарушения несовместимые с жизнью, или вело-кардио-фациальный синдром с характерными пороками сердца и крупных сосудов).
- трисомии, моносомии, транслокации различных хромосом и хромосомы 22 выявлены при лейкозах и лимфомах, часто обнаруживаются в опухолях,
- транслокации хромосом 9 и 22 приводит к формированию *филадельфийской хромосомы*.





# Половые хромосомы



- X- и Y-хромосомы совершенно разные, кроме псевдоаутосомных участков.
- Псевдоаутосомные участки:
  - располагаются на концах р плеч,
  - фактически представляют собой 24-ю пару аутосом,
  - в мужских половых клетках рекомбинация между X-и Y-хромосомами в норме ограничена псевдоаутосомными участками.

# Х-хромосома

- Одна из самых больших, 5% от общей длины генома (155 миллионов химических звеньев ДНК),
- 1098 генов, кодирующих белки (около 4% всех генов), что на 1020 генов больше, чем у Y-хромосомы,
- низкая плотность генов,
- 307 генов вызывают наследственные заболевания (около 10%, известных генных болезней),
- 56 генов сходны с генами Y-хромосомы,
- большое число псевдогенов,
- 56% длины - повторы, 29% длины - ретротранспозоны,
- 10 процентов генов относятся к семейству, которое кодирует белки, обычно производимые в мужских яичках, но также появляющиеся в раковых опухолях,
- содержит 5 различных областей, каждая из которых имеет гены, когда-то общие для X- и Y-хромосом,



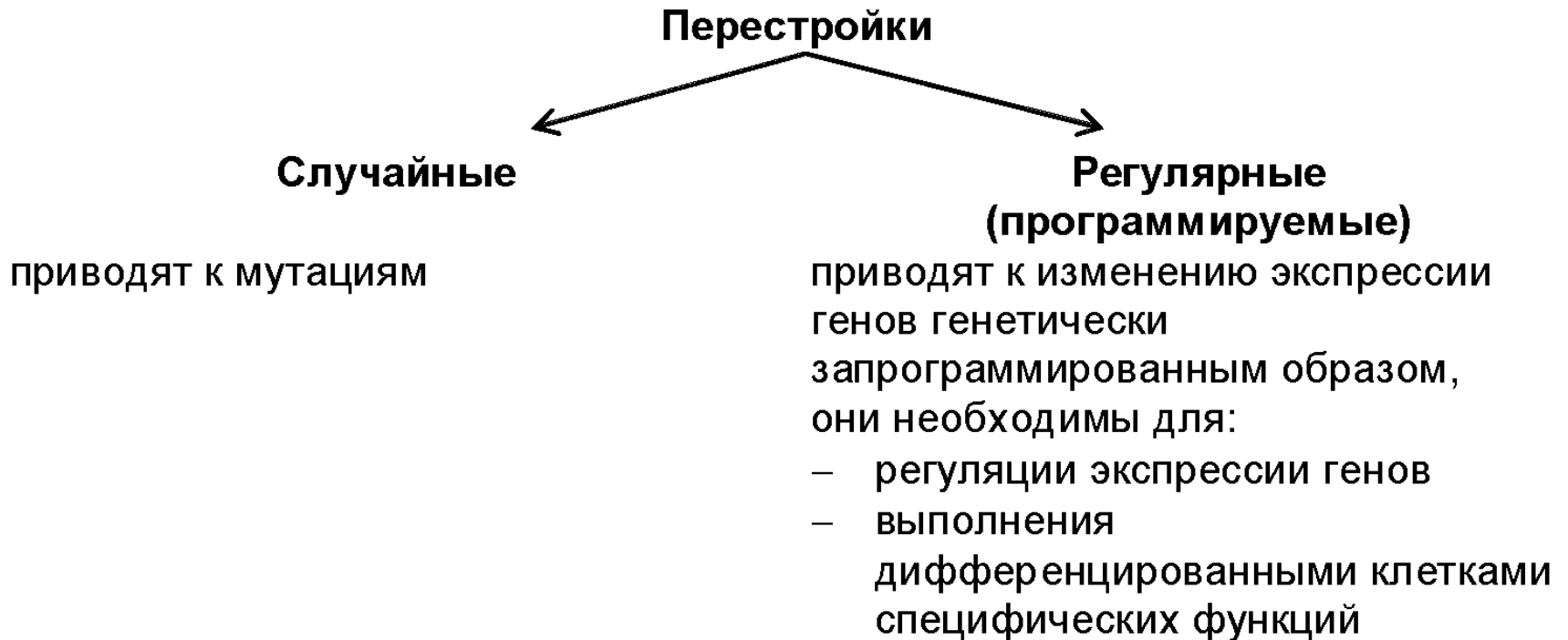
- инактивация – дозовая компенсация, происходит в эмбриональном периоде,
- центр инактивации – Xic расположен в q-плече хромосомы,
- ген XIST (X-inactive specific transcript) отвечает за инактивацию хромосомы,
- инактивированная X-хромосома реплицируется в конце S-периода,
- не инактивируется псевдоаутосомный участок и некоторые гены,
- в инактивированной хромосоме работает 15% генов, а в ряде случаев работает еще 10%,
- в клетках, образующих плаценту, инактивируется X-хромосома отца,
- каждая клетка женского эмбриона «выбирает», какую X-хромосому инактивировать (отца или матери), выбор случаен и необратим,
- наличие гена DAX.

# Y-хромосома

- Более 50 млн п.н., 6 млн – палиндромы.
- Содержит 78 генов (большинство генов располагается в палиндромах), из них:
  - 7 – вызывают наследственные болезни,
  - гены «домашнего хозяйства»,
  - ген – регулятор SRY (Sex reversal Y), который запускает дифференцировку XY эмбрионов по мужскому типу,
  - группа генов, контролирующих гаметогенез у мужчин (AZF-локус, гены DAZ контролируют сперматогенез) поэтому с генами Y-хромосомы связано мужское бесплодие,
  - гены, стимулирующие в мозге дофаминовые нейроны,
  - обнаружен ген, который связан с пока не установленной функцией ЦНС.

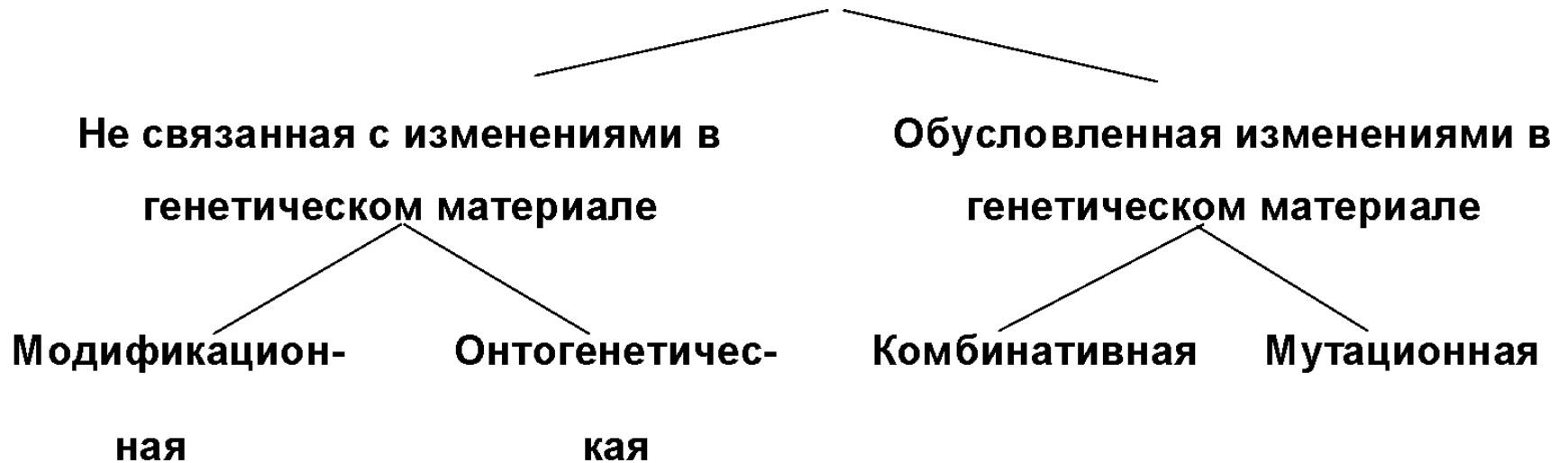
- Имеет место «перетасовка» генов, что:
  - способствует самовосстановлению и элиминации мутантных генов,
  - приводит к потере нормальных генов и мужскому бесплодию.
  - Содержит, около 600 нуклеотидов, которые отличаются от таковых в хромосоме отца.
  - Ген DAX (ген X-хромосомы), оказавшись на Y-хромосоме, супрессирует ген SRY, и ребёнок при кариотипе 46,XY рождается девочкой.

# Генетический материал стабилен, но возможны перестройки



# **Основа патологии – изменчивость**

# Изменчивость



Каждая форма изменчивости может привести к развитию болезни

- Мутации могут:
  - элиминироваться из генофонда популяции (т.к. клетки и организмы оказываются нежизнеспособными, или организмы - стерильными)
  - сохраняться (возникают наследственные болезни).
  - Формируется сегрегационный груз и мутационный груз.
  - Летальность – эффект мутационного груза.
  - Летальный груз – число живорожденных детей, умерших до года жизни (на 1000 родившихся детей не менее 5 умерших).

Наследственная патология – это часть наследственной изменчивости.

# Хромосомные мутации

```
graph TD; A[Хромосомные мутации] --> B[Изменения числа хромосом]; A --> C[Изменения структуры хромосом];
```

## Изменения числа хромосом

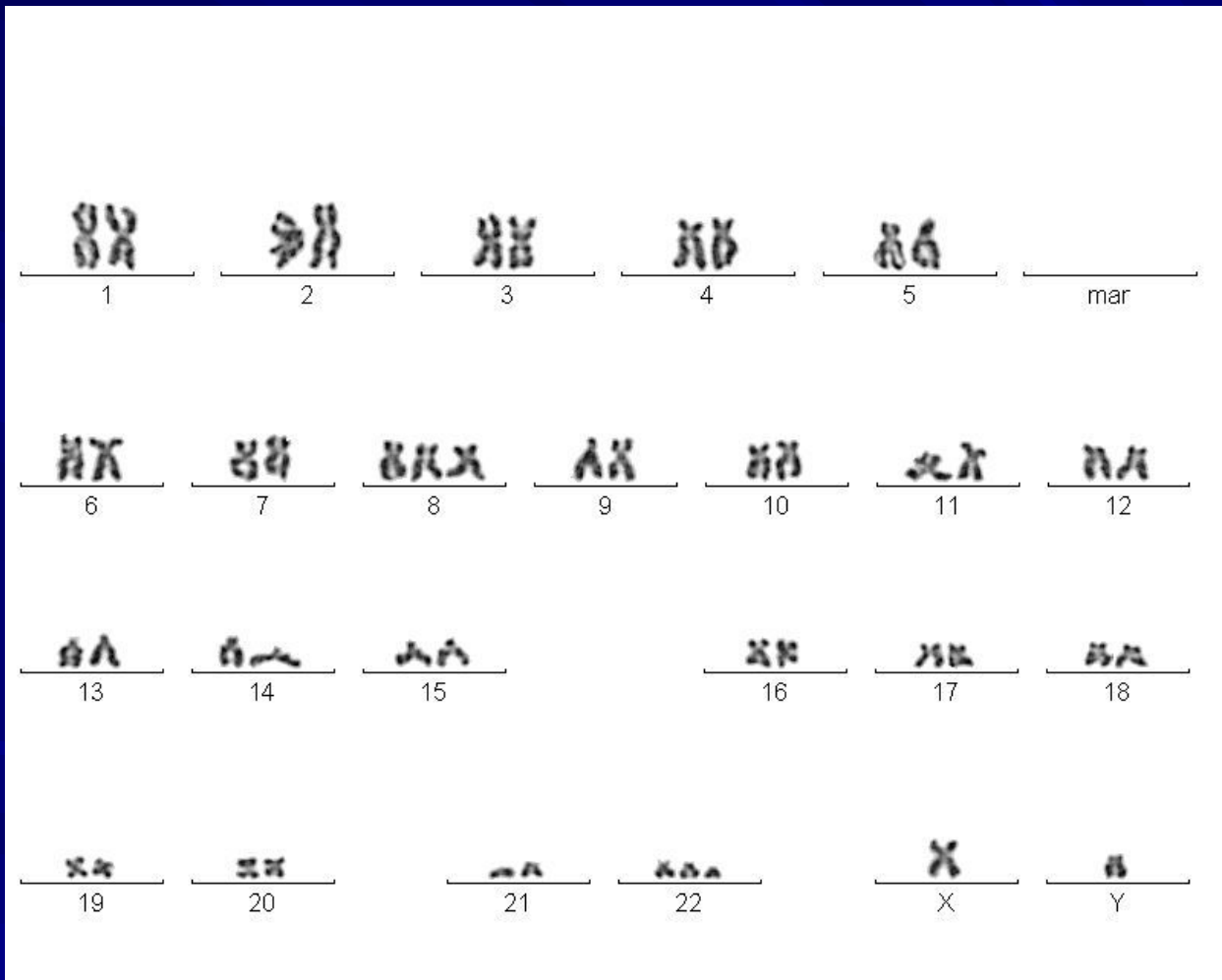
- Гаплоидия
- Полиплоидия
- Гетероплоидия
- ✓ Трисомия
- ✓ Моносомия
- ✓ Нулисомия

## Изменения структуры хромосом

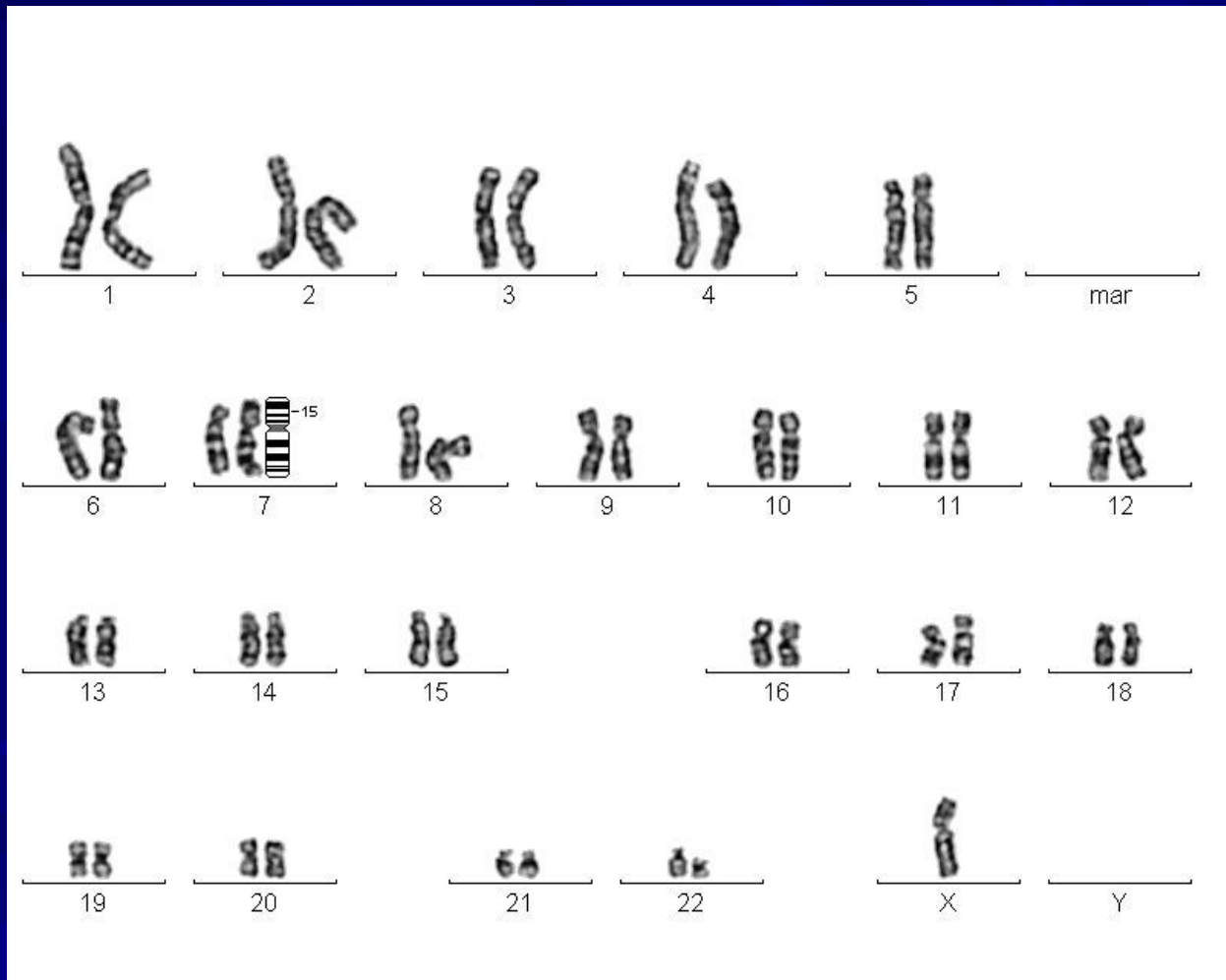
- Делеция
- Дупликация
- Инверсия
- Транслокация
- Инсерция



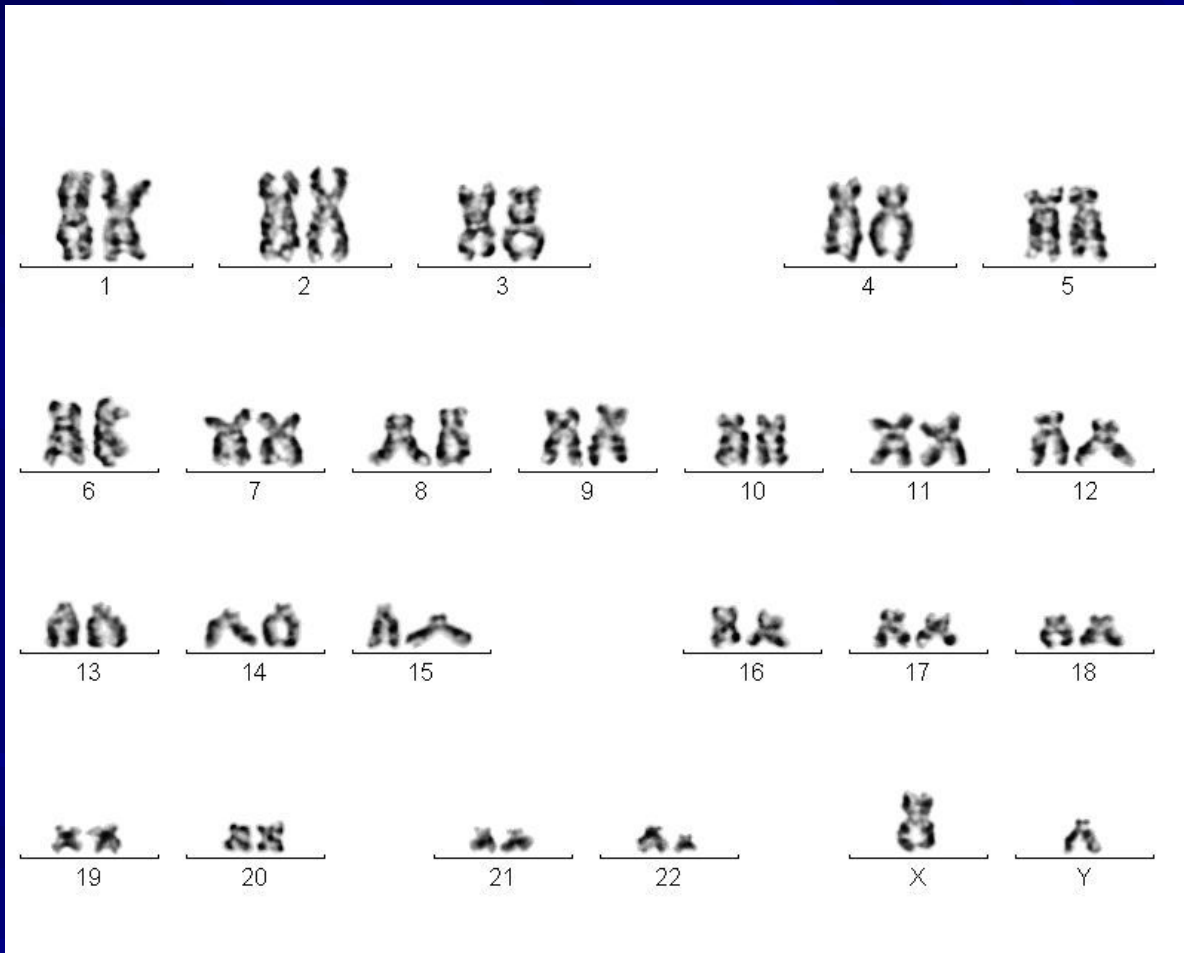
# Трисомии по 8 и 22 парам



# Моносомия 45,X



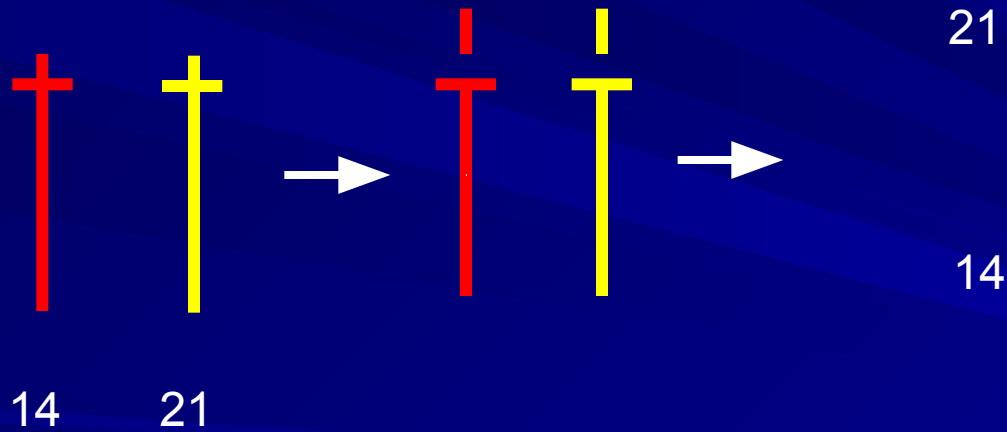
# Делеция 22p-

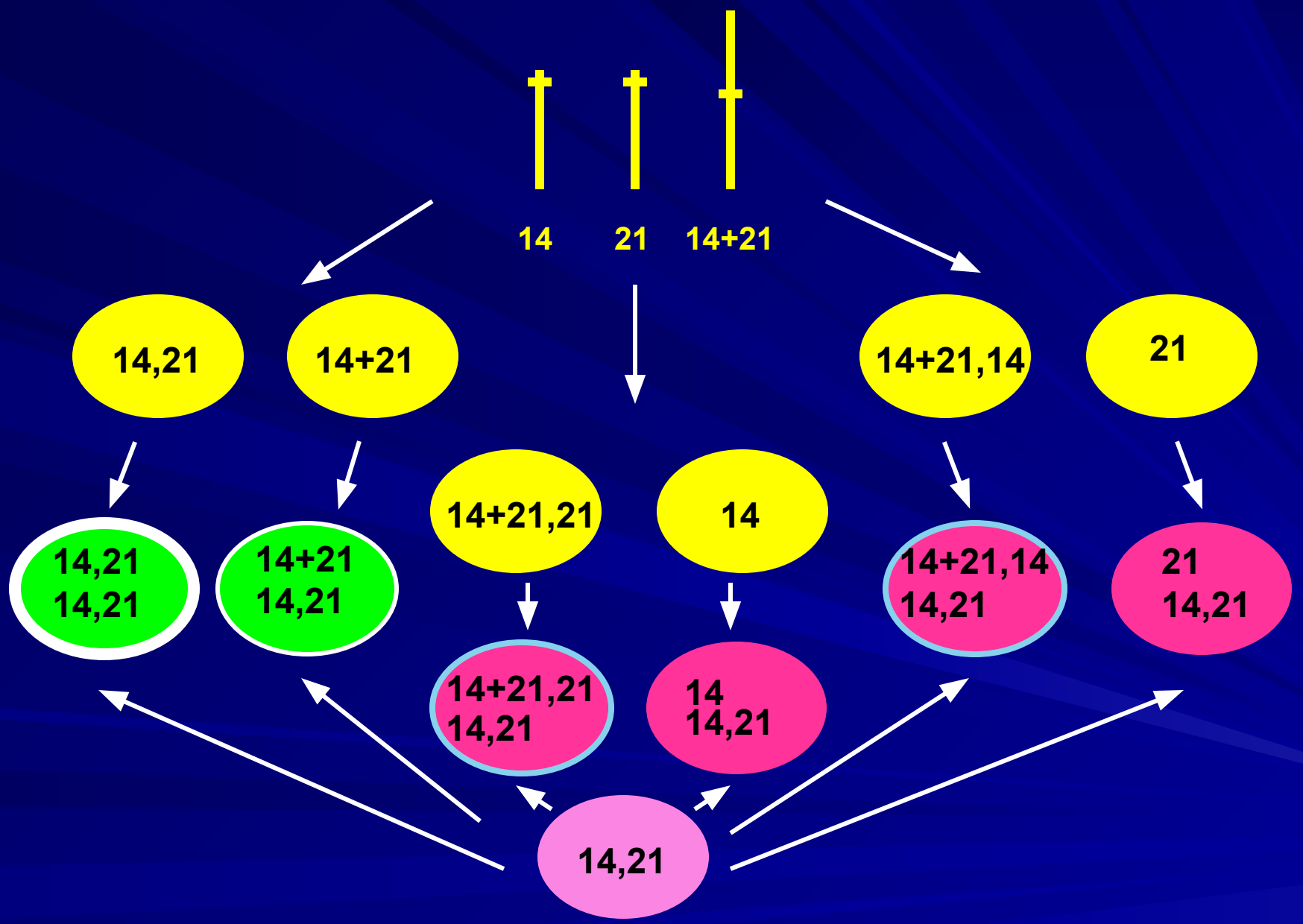


# Дупликация

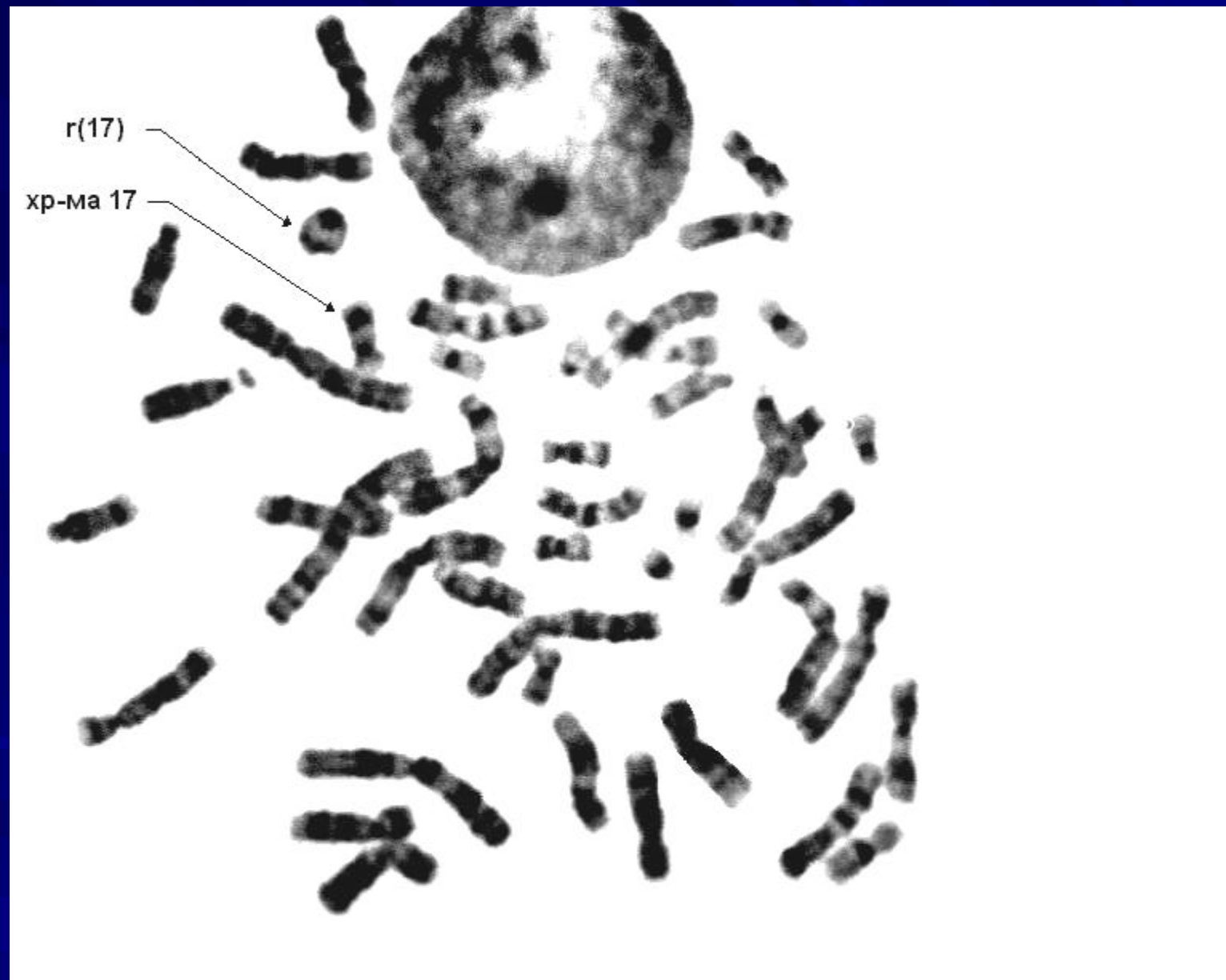


# Слияние хромосом Робертсоновские транслокации

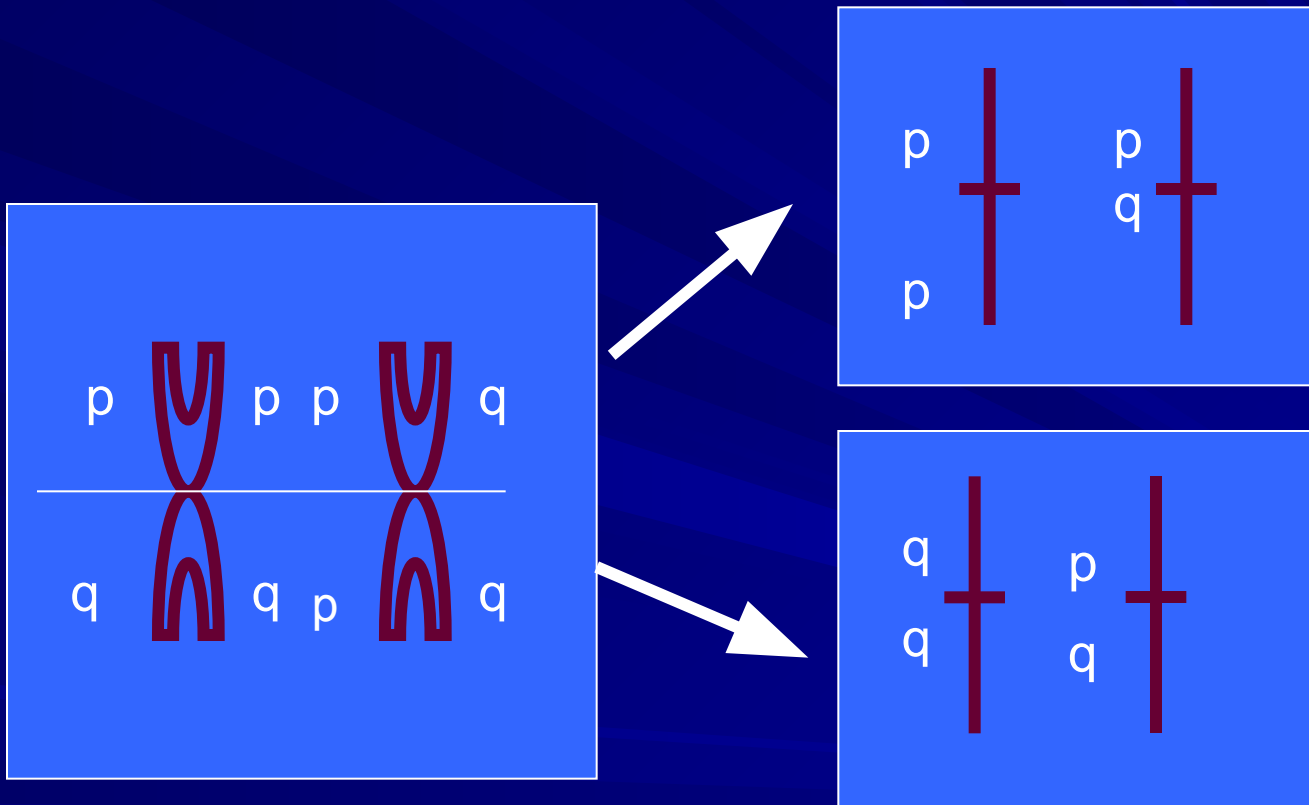




# Кольцевая хромосома (17)

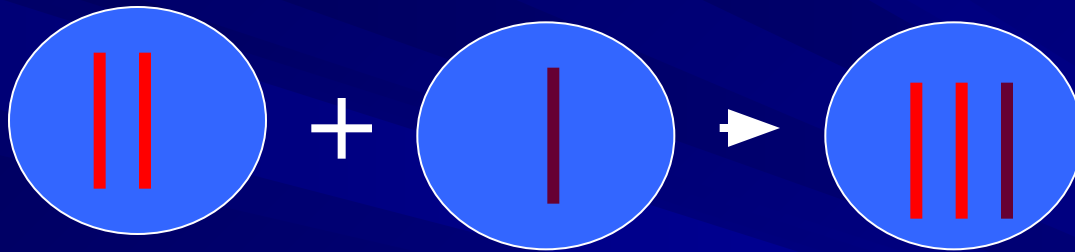


# Изохромосомы





# Формирование однородительской дисомии



# Наследственность и патология

- Причина наследственной патологии — наследственная изменчивость
- Мутационный процесс приводит к:
- социальной дезадаптации,
- снижению продолжительности жизни  
необходимости в дополнительной  
медицинской помощи.

# Классификация болезней

- Наследственные болезни
- Болезни с наследственной предрасположенностью (бóльшее значение имеет генетический материал)
- Болезни с наследственной предрасположенностью (бóльшее значение имеет средовой фактор)
- Болезни, при возникновении которых генетический материал не имеет значения

# Наследственные болезни

- Теоретически число наследственных болезней может составлять 50 000 – 100 000
- Виды наследственной патологии:
  - вновь возникшие мутации,
  - мутации, унаследованные от родителей,
  - генетическая предрасположенность и факторы среды.

# Классификация наследственных болезней

- Генетическая
- Клиническая
- Патогенетическая

# Генетическая классификация

- хромосомные болезни,
- генные болезни,
- болезни с предрасположением (моногенные и полигенные),
- генетические болезни соматических клеток,
- болезни, развивающиеся при несовместимости матери и плода по антигенам.

Выделяют также:

- митохондриальные болезни,
- болезни импринтинга,
- эпигенетические болезни,
- болезни экспансии тринуклеотидных повторов,
- прионные болезни.

# Хромосомные болезни

- Причина – хромосомные мутации.
- Типы генетических эффектов при хромосомных нарушениях:
  - специфические,
  - полуспецифические,
  - неспецифические.



# Типы генетических эффектов при хромосомных нарушениях

## Специфические

уменьшается  
или  
увеличивается  
число структур-  
ных генов,  
изменяется  
количество белка  
«эффект дозы  
гена»

## Полуспецифические

меняется число  
многокопийных  
генов

## Неспецифические

изменяется  
содержание  
гетерохроматина

# Фенотипическое проявление хромосомных мутаций зависит от:

- типа мутации,
- типа хромосомы,
- типа поврежденного сегмента и его размеров,
- числа поврежденных клеток (степени мозаичности организма),
- генотипа организма,
- средовых факторов.

# Классификация хромосомных болезней

- Болезни, связанные с изменением числа хромосом.
- Болезни, обусловленные изменением структуры хромосом.

При классификации хромосомных болезней необходимо учитывать следующие моменты:

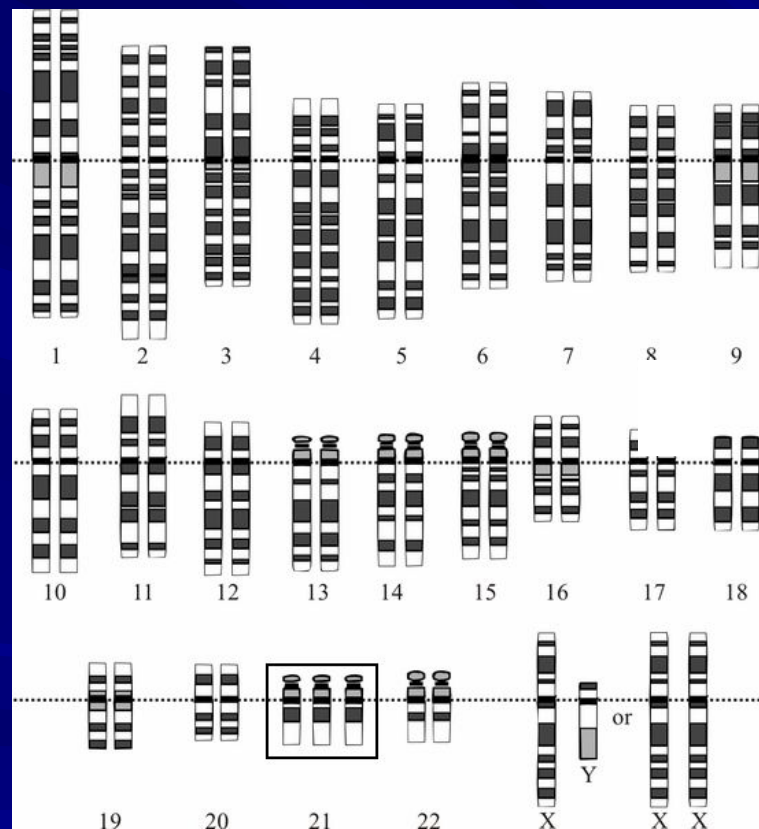
- а) характеристика мутации (полисомия, трисомия, моносомия, делеция, транслокация и т.д.),
- б) тип мутантных клеток:
  - гаметы – гаметическая мутация – приводит к полной форме болезни,
  - зигота или бластомеры – соматическая мутация – в основном, мозаичная форма,
- в) поколение, в котором возникла мутация:
  - наследуемая или семейная форма (мутацию имели предки, и она передавалась из поколения в поколение),
  - спорадические случаи (мутация возникла в гаметках здоровых родителей).

Для точной диагностики хромосомных болезней определяют:

- тип мутации,
- мутантную хромосому,
- форму болезни (полная или мозаичная),
- вид болезни (спорадическая или наследуемая).

# Синдром Дауна (47,XX+21 или 47,XY+21)

## Кариотип при синдроме Дауна



- Частота 1:750 новорождённых.
- Характерна малая средняя продолжительность жизни (35 лет).
- Цитогенетические варианты:
  - полная трисомия (90-95% всех случаев болезни),
  - транслокация акроцентрических хромосом (5%),
  - мозаицизм (1-5%).



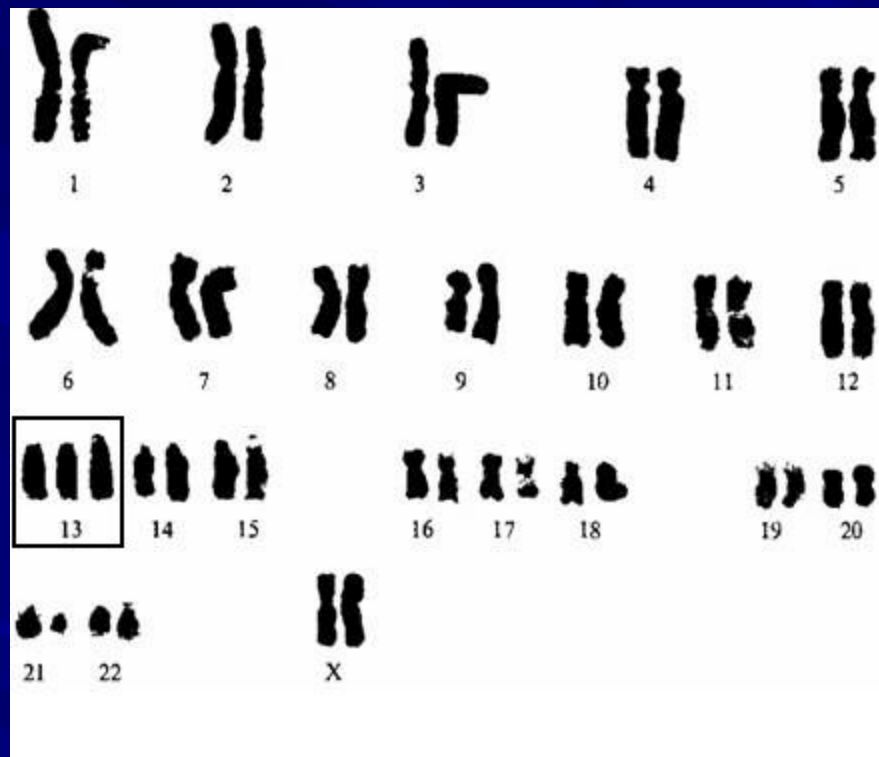






# Синдром Патау (47,XX+13 или 47,XY+13)

## Кариотип при синдроме Патау



- Частота – 1:6000
- Соотношение полов 1:1
- Цитогенетические варианты:
  - полная трисомия,
  - мозаицизм,
  - робертсоновская транслокация,
  - изохромосомы.

## Фенотипические проявления:

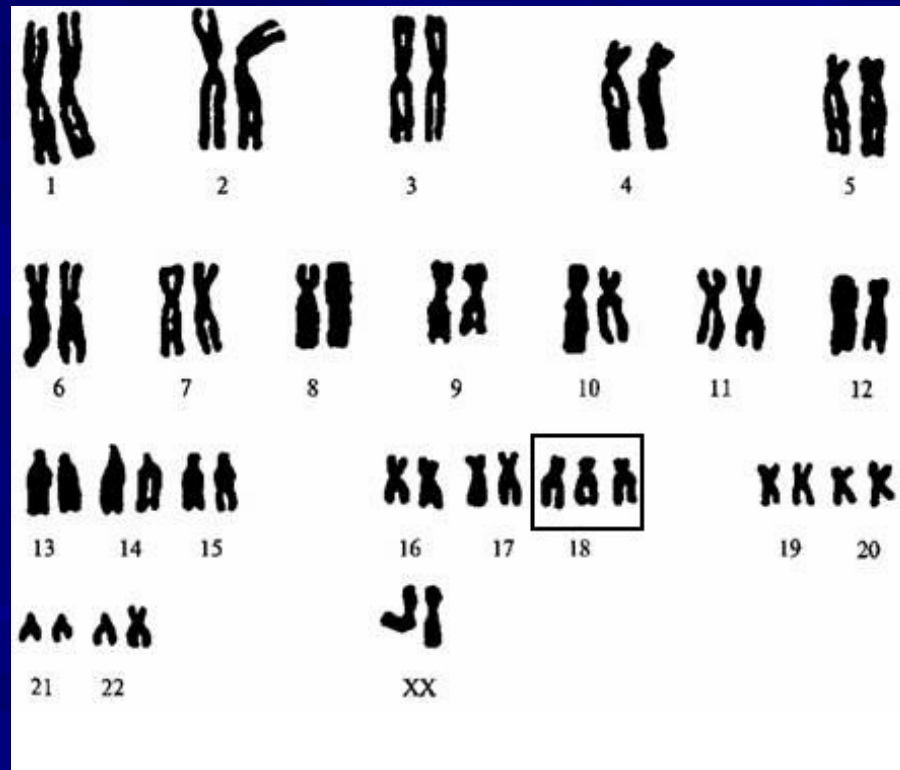
- сниженная масса тела,
- микроцефалия,
- недоразвитие мозга,
- аномалии лица (запавшая переносица, расщелина верхней губы и нёба),
- полидактилия,
- врожденные пороки развития внутренних органов (поджелудочной железы, селезёнки, сердца),
- большинство больных (70%) настолько серьезно поражены, что погибают в возрасте до 6 месяцев, только 20% доживает до года.





# Синдром Эдвардса (47,XX+18 или 47,XY+18)

Кариотип при синдроме Эдвардса





- Частота 1:5000 – 1:7000
- Соотношение частоты заболевания у девочек и мальчиков составляет 3:1
- Цитогенетические варианты:
- полная трисомия,
- редко мозаицизм и транслокации.

## Фенотипические проявления:

- Врожденные пороки развития:
- лицевого черепа,
- сердца (дефект межжелудочковой перегородки и открытый боталлов проток),
- костной системы,
- половых органов.
- Низко расположенные деформированные ушные раковины.
- Задержка психомоторного развития.
- 90% детей умирает в возрасте до 1 года.







# Синдром Шерешевского-Тернера (45,X)

- Частота 1:2000 – 1:5000 девочек
- Цитогенетические варианты:
- полная моносомия 45,X (50% от всех случаев);
- делеция короткого или длинного плеча X-хромосомы (46,XXp- или 46,XXq-);
- образование кольцевой X-хромосомы – 46,XR(X);
- мозаицизм вследствие постмитотической или постмейотической потери: 45,X/47,XXX или 45,X/46,XX (или 45,X/46,XY);
- при кариотипе 45,X/46,XY широкий диапазон признаков (от типичного синдрома Шерешевского-Тернера до нормального мужского фенотипа).

- Основные клинические признаки:
- нанизм,
- крыловидные кожные складки на шее,
- короткая шея с низкой линией роста волос,
- отеки кистей и стоп новорожденных,
- бочкообразная грудная клетка,
- вальгусная деформация коленных и локтевых суставов,
- гиперпигментация кожи,
- снижение зрения и слуха,
- врожденные пороки развития (часто сердца и почек),
- бесплодие.
- Интеллектуальное развитие в пределах нормы.







# Синдром трисомии 8 (47,XX+8 или 47,XY+8)

- Клиническая картина синдрома впервые описана разными авторами в 1962 и 1963 гг.
- Частота среди новорождённых не более чем 1:5000, (соотношение мальчиков и девочек 5:2), популяционная частота 1 на 50000.
- Цитогенетические варианты:
- полные трисомии 8 (как правило, летальны),
- мозаичные формы (около 90% описанных случаев).

Мозаицизм вследствие вновь возникшей мутации (нерасхождение хромосом) на ранних стадиях бластулы, полные формы - новые мутации в гаметогенезе.

## **Основные клинические признаки:**

- отставание в умственном развитии,
- отклонения в строении лица (выступающий лоб, косоглазие глубоко посаженные глаза, толстые губы, вывернутая нижняя губа),
- большие ушные раковины,
- аномалии скелета (добавочные ребра и позвонки, отсутствие надколенника),
- различные врождённые пороки развития.







# Синдром трисомии 14 (47,XX+14 или 47,XY+14)

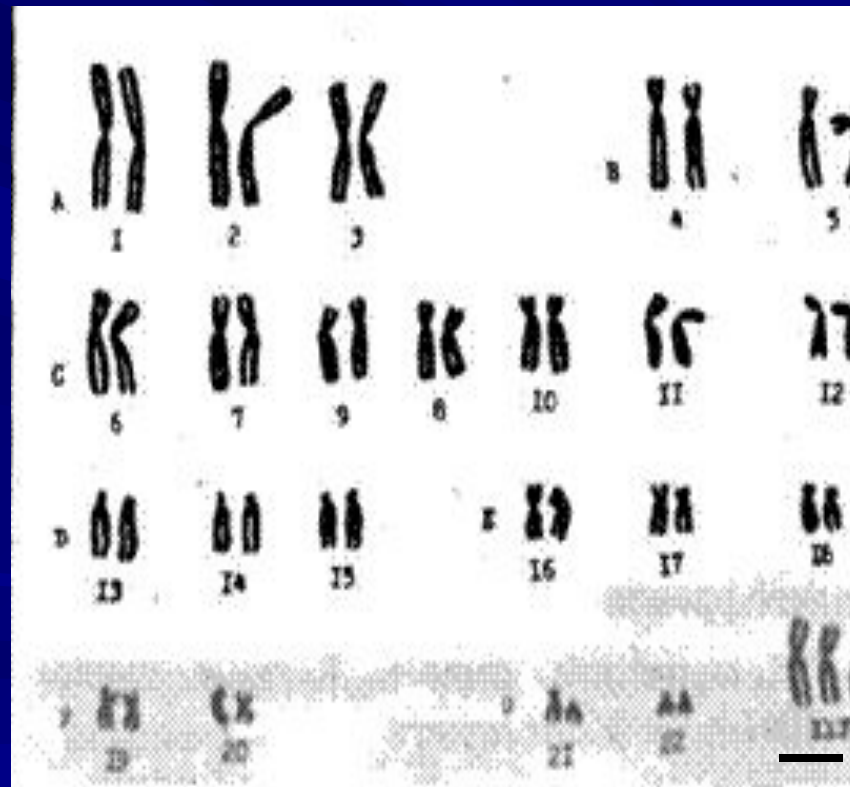
- Описан в 1975 году.
- Прогноз жизни неблагоприятный, но отмечены больные в возрасте 13,5 лет.
- Цитогенетические варианты:
- мозаичные формы,
- часто встречаются транслокационные варианты, включающие робертсоновские транслокации 14/14.

- Основные клинические признаки:
- микроцефалия,
- асимметрия лица,
- высокий и выступающий лоб,
- нос короткий и бульбообразный, губы полные, высокое небо, часто с расщелинами,
- ушные раковины низко посажены, с маленькими мочками,
- короткая шея,
- узкая и деформированная грудная клетка,
- гипогонадизм,
- пороки внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, смещение почки),
- сопутствуют астма, дерматозы, почечная недостаточность.



# Синдроме Клайнфельтера (47,XXY, 48,XXXY и т.д.)

Кариотип при синдроме Клайнфельтера

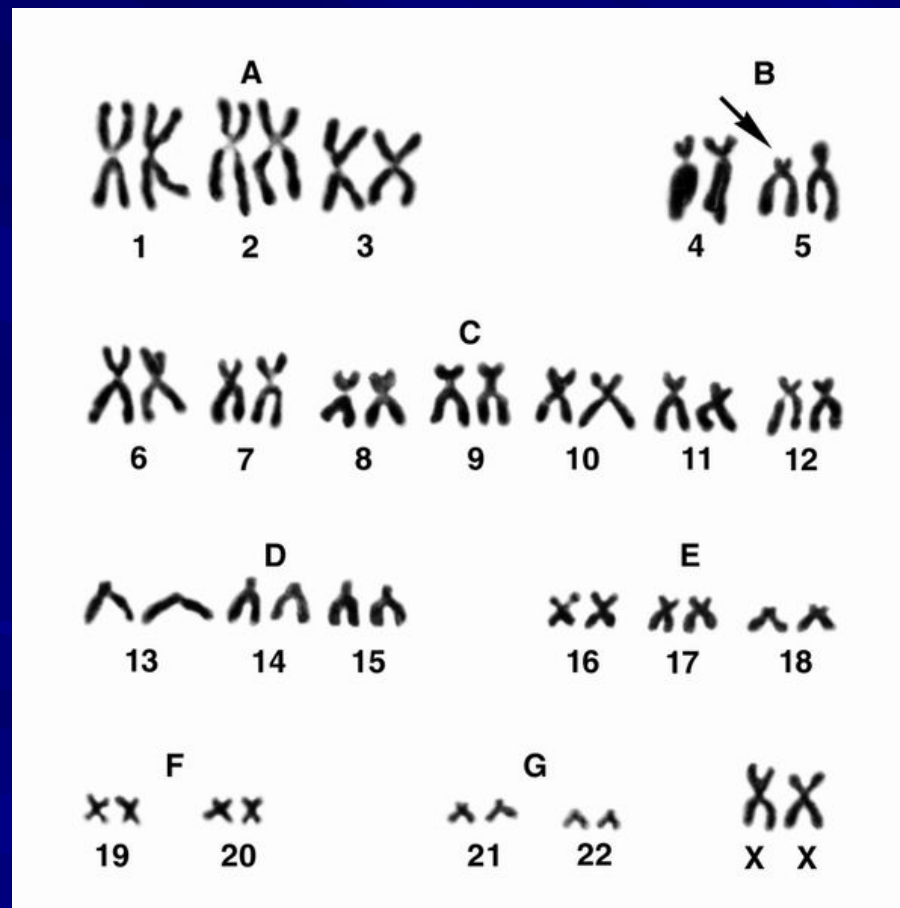


- Частота 1:1000 мальчиков (1:500 – 1:750)
- Цитогенетические варианты:
- 80% - XXУ, 20% - мозаицизм;
- возможно 48,XXXУ.
- Характерны следующие признаки: высокий рост, непропорционально длинные руки и ноги, женский тип сложения, гипогенитализм, гипогонадизм, бесплодие.

# Синдром Лежена - синдром кошачьего крика

(46,XX5p- или 46,XY5p-)

Кариотип при синдроме Лежена



- Частота 1:45000 новорожденных
- Цитогенетические варианты:
- образование кольцевой хромосомы 5 с частичной потерей плеча;
- делеция 1/2 или 1/3 короткого плеча хромосомы 5;
- мозаицизм;
- транслокация плеча p 5 хромосомы (с делецией) с другой хромосомой.

## Основные клинические признаки:

- нарушения гортани и специфический плач,
- микроцефалия,
- умственная отсталость,
- лунообразное лицо,
- низко расположенные деформированные ушные раковины, пороки сердца и опорно-двигательной системы,
- косоглазие.





# Синдром Вольфа-Хиршхорна (46,XX4p- или 46,XY4p-)

- Частота 1:100 000
- Жизнеспособность детей резко снижена, большинство умирают в возрасте до 1 года.
- Цитогенетические варианты:
- делеция части короткого плеча хромосомы 4 (80% случаев),
- кольцевая хромосома 4 с частичной потерей плеча.



## **Основные клинические признаки:**

- более чем 50% детей имеют пороки внутренних органов (сердца, почек, ЖКТ),
- врожденные пороки с последующей резкой задержкой физического и психомоторного развития,
- микроцефалия,
- клювовидный нос,
- аномальные ушные раковины,
- маленький рот,
- расщелины верхней губы и нёба,
- аномалии глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз,
- деформация стоп и др.



# Ретинобластома (микроцитогенетический синдром 13q-14) (46,XX13q- или 46,XY13q-)

- Частота 1:15 000 – 1:34 000 новорождённых
- Болезнь с неполной пенетрантностью
- Опухоль сетчатки, проявляется в детском возрасте:
  - в первый год жизни – 22-23%,
  - до 3-х лет – 70%,
  - до 6-ти лет – 97%,
  - после 6-ти лет крайне редко

