



МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Тимирбаева Ирина Анатольевна,
учитель биологии МАОУ «Ангарский лицей №1»,
г. Ангарск, Иркутская область



Медицинская генетика,
раздел генетики человека,
изучающий наследственные
заболевания, методы их
предупреждения, диагностики
и лечения.

Основной причиной появления наследственных заболеваний являются мутации.

Мутации – это внезапные и устойчивые изменения генотипа, возникающие под влиянием факторов внешней и внутренней среды.



Мутагенные факторы:

Физические – например, температура, радиация

Химические – например, пестициды, тяжелые металлы и др.

Биологические - например, вирусы



**По изменению генетического материала
мутации бывают:**

- 1) геномные – изменение числа хромосом;**
- 2) хромосомные – изменение структуры хромосом;**
- 3) генные – изменение структуры ДНК на уровне гена.**





Все наследственные болезни
делятся на три группы:

1. Генные (моногенные – в
основе патологии одна пара
аллельных генов)

2. Хромосомные


3. Болезни с наследственной
предрасположенностью

Генные болезни – это группа заболеваний, возникающих в результате повреждений ДНК на уровне гена.

Генные мутации могут приводить:

- 1) к синтезу аномального белка;
- 2) к снижению количества синтезируемого белка;
- 3) к увеличению количества синтезируемого белка;
- 3) к отсутствию синтеза белка.



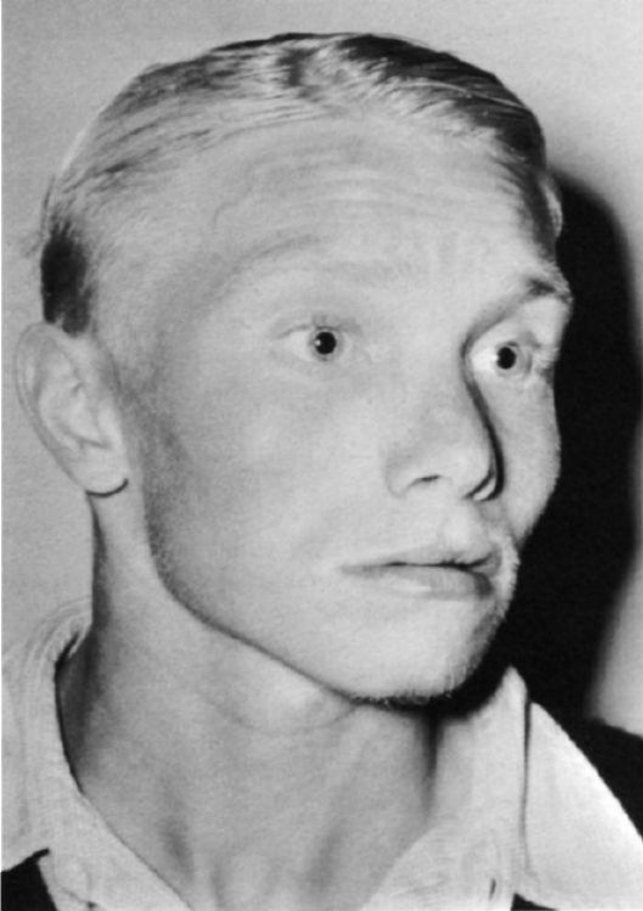


К генным болезням у человека относятся болезни обмена веществ. Они могут быть связаны с нарушением обмена углеводов, липидов, аминокислот и др.

Наиболее часто встречаются наследственные болезни аминокислотного обмена.

Причины заболеваний – недостаточность того или иного фермента, ответственного за синтез аминокислот.

Примером наследственных болезней аминокислотного обмена могут служить фенилкетонурия (ФКУ) и альбинизм.



Фенилкетонурия (ФКУ).

У больных нарушено превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин из-за резкого снижения активности фермента фенилаланингидроксилазы. ФКУ в запущенной форме при отсутствии необходимого лечения приводит к тяжелым формам умственной отсталости, дети становятся психическими инвалидами. Большинство больных блондины со светлой кожей и голубыми глазами, что определяется недостаточным синтезом пигмента меланина. В среднем в мире частота встречаемости 1:1000 новорожденных.

Рис. Больной фенилкетонурией. Слабая пигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз; умеренная степень олигофрении.

Анализы крови на ФКУ должны проводиться у всех новорожденных еще в родильных домах.




Лечение основано в основном на диетотерапии. С первого месяца жизни и на протяжении как минимум 10 лет необходимо соблюдать диету с пониженным содержанием фенилаланина в пище.



Альбинизм. Болезнь обусловлена отсутствием синтеза фермента тирозиназы.

Для таких людей характерна обесцвеченность кожи, волос, светобоязнь, снижение зрения. Имеется предрасположенность к злокачественным новообразованиям.

Частота встречаемости 1:39000 новорожденных.



По типу наследования генные болезни делятся на:

- 1) Аутосомно-доминантные
- 2) Аутосомно-рецессивные
- 3) Сцепленные с X- или Y-хромосомами.

Выявить наследственный характер заболевания, и определить тип наследования можно с помощью генеалогического метода - метода построения родословных.

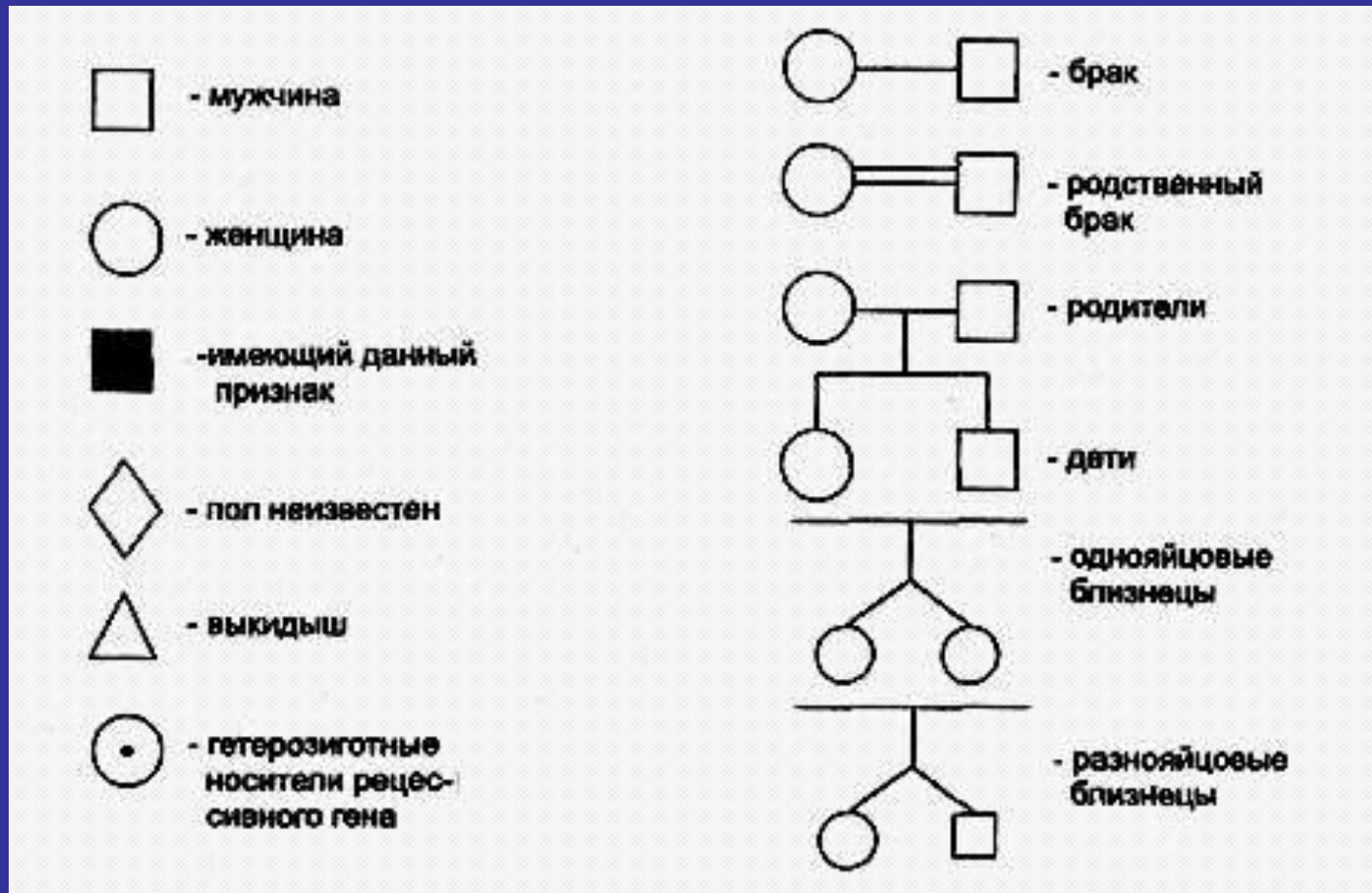
Генеалогический метод относится к числу основных методов генетики человека и лежит в основе медико-генетического консультирования.

Генеалогический метод включает три этапа:

- 1) сбор данных обо всех родственниках обследуемого (анамнез);
- 2) составление родословных;
- 3) генеалогический анализ родословных.



Для построения родословных применяются условные обозначения.

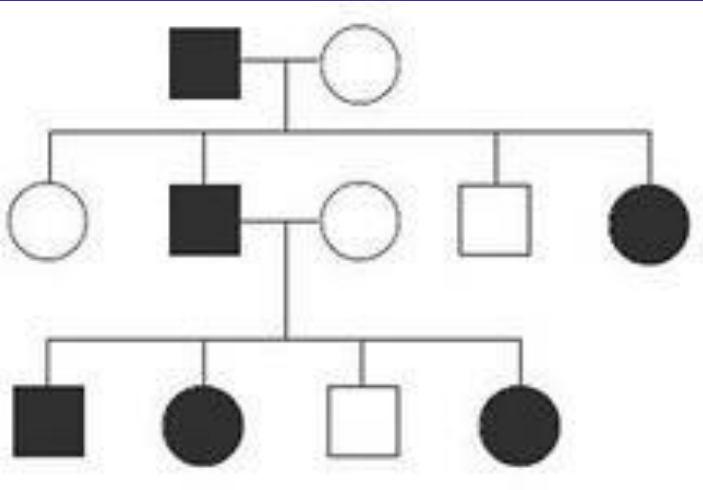


Основой родословной является пробанд - лицо, с которого начинается исследование семьи.

Аутосомно-доминантный тип наследования

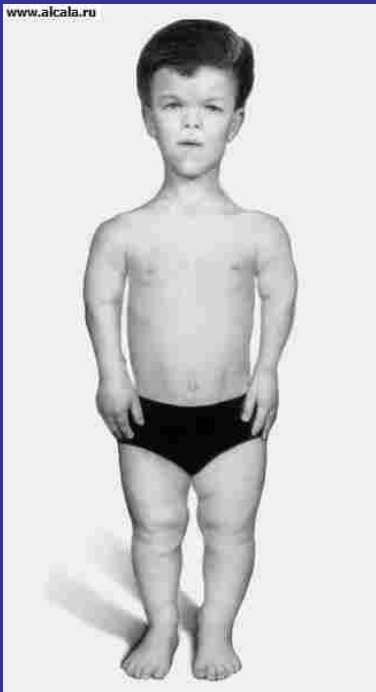
Особенности наследования:

- 1) больные встречаются в каждом поколении;
- 2) болеют как мужчины, так и женщины;
- 3) У здоровых родителей рождаются здоровые дети.



По аутосомно-доминантному типу наследуется полидактилия, ахондроплазия и др.

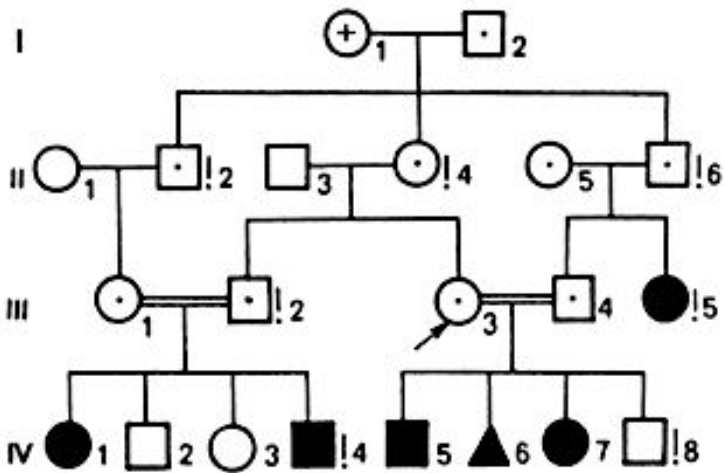
Полидактилия



Ахондроплазия



Аутосомно-рецессивный тип наследования



Родословная семьи с альбинизмом

Альбинизм



Особенности наследования:

- 1) больные встречаются не в каждом поколении;
- 2) болеют как мужчины, так и женщины;
- 3) У здоровых родителей могут рождаться больные дети;
- 4) Вероятность рождения больных детей выше в близкородственных браках.

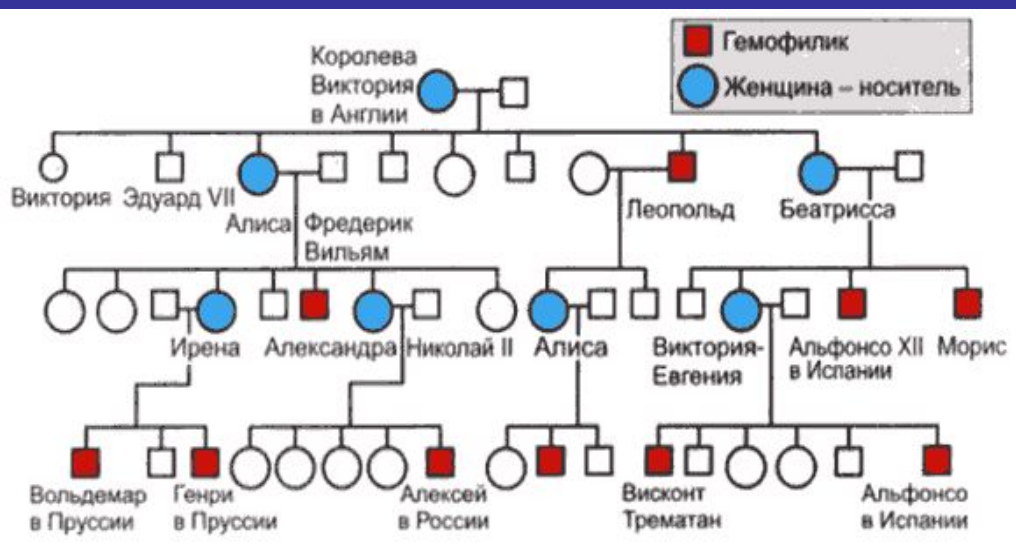
По аутосомно-рецессивному типу наследуются фенилкетонурия, альбинизм, муковисцидоз и др.

Муковисцидоз



Дети с муковисцидозом страдают от застойных явлений в легких и испытывают проблемы с дыханием. Как правило они умирают в возрасте до 36 лет

X- сцепленный рецессивный тип наследования.



Особенности наследования:

- 1) болеют в основном мужчины, а женщины носительницы;
- 2) у здоровых родителей могут рождаться больные дети;
- 3) рождение больной девочки возможно если отец болен, а мать носительница;
- 4) вероятность рождения больных детей выше в близкородственных браках.

Генеалогическое древо королевской семьи.



Гемофилия - плохая свертываемость крови.

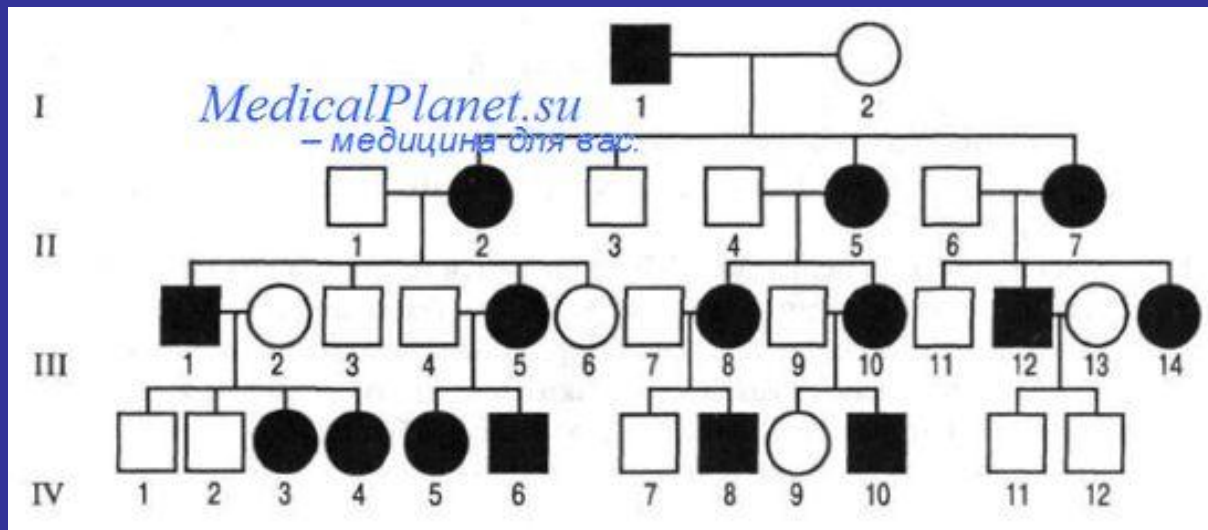


По этому типу наследуются гемофилия, дальтонизм.

X-сцепленный доминантный тип наследования

Особенности наследования:

- 1) больные встречаются в каждом поколении;
- 2) болеют как мужчины, так и женщины, но женщины чаще;
- 3) У здоровых родителей рождаются здоровые дети.

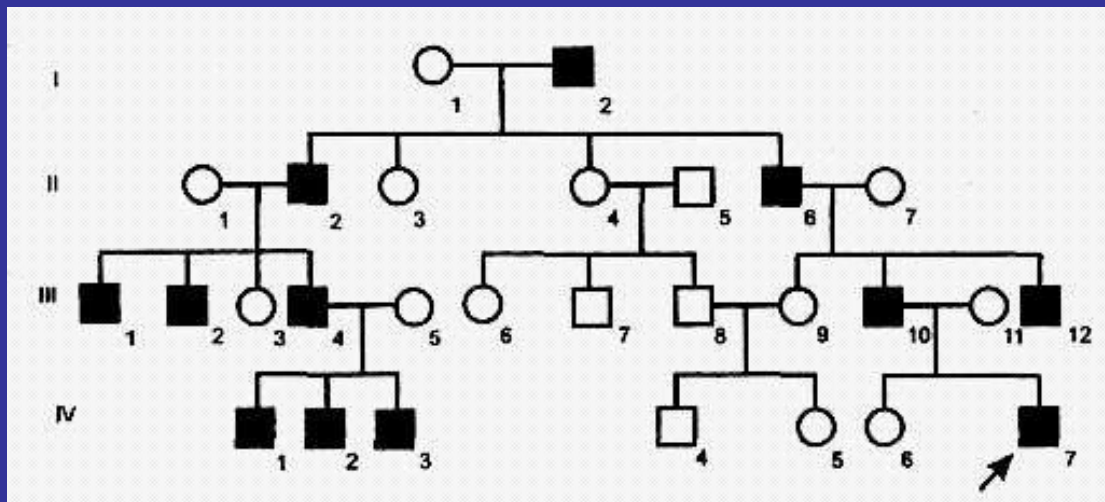


Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D.

Голандрический тип наследования (сцепленный с Y- хромосомой)

Особенности наследования:

- 1) больные во всех поколениях;
- 2) болеют только мужчины;
- 3) у больного отца больны все его сыновья;
- 4) вероятность наследования у мальчиков 100%.



Гипертрихоз

Так наследуются некоторые формы ихтиоза, гипертрихоз (оволосенение ушных раковин), кожные перепонки между пальцами ног.

При лечении наследственных заболеваний возможно в будущем эффективна генотерапия.

Генотерапия – это метод для исправления дефектного гена, ответственного за развитие заболевания.

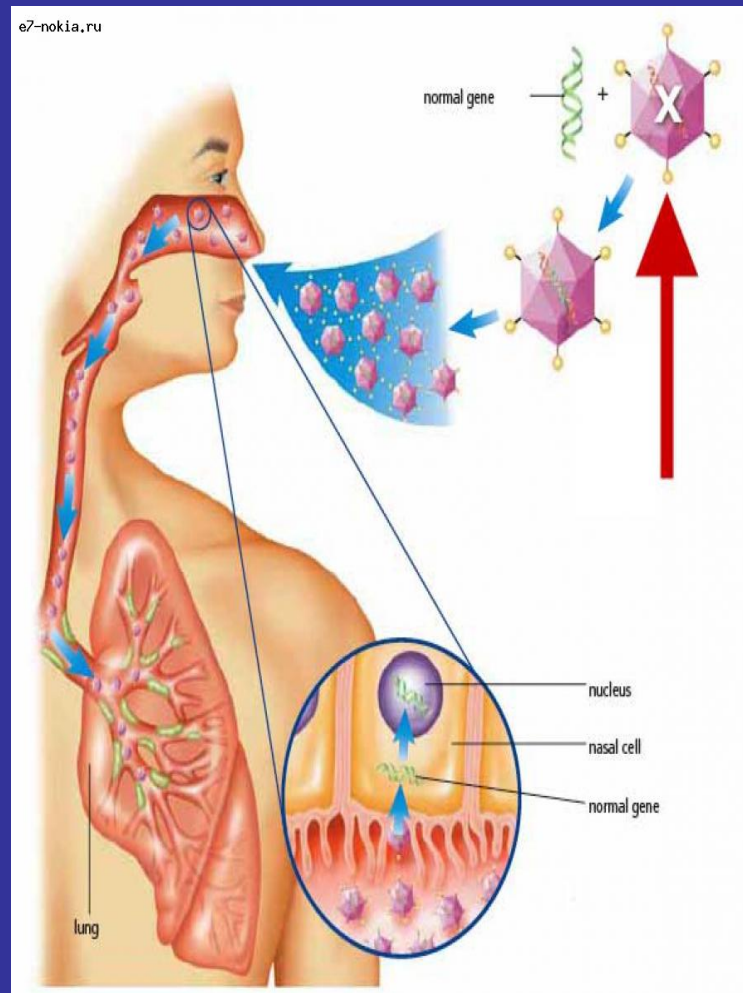
Для исправления дефектного гена могут быть использованы разные подходы.

Наиболее часто в ядро вводится нормальный ген без специфической локализации для замещения дефектного гена .



ГЕНОТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА

Муковисцидоз - тяжелое наследственное заболевание легких. Проявление дефектного гена – пневмония. Поражаются все эпителиальные клетки. Неповрежденную копию "гена заболевания", включенную в аденовирусный вектор или липосому, вводят в форме аэрозоля в дыхательные пути больного. Однако уровень экспрессии гена муковисцидоза пока остается очень низким для достижения терапевтического эффекта.



Хромосомные болезни человека

Хромосомные болезни человека обусловлены геномными или хромосомными мутациями.

Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей.


Известно более 800 хромосомных синдромов.



Болезни человека связанные с геномными мутациями.

Геномные мутации - изменение числа хромосом.

Болезни человека связанные с изменением числа хромосом обусловлены:

- 1) нарушением числа отдельных аутосом;
 - 2) увеличением или уменьшением числа половых X-У –хромосом;
 - 3) увеличением числа хромосом кратному гаплоидному набору (полиплоидия).
- 

Анеуплоидия или гетероплоидия – изменение числа отдельных хромосом ($2n+1$, $2n+2$, $2n-1$ и т.д.).

Анеуплоидия возникает в результате нерасхождения гомологичных хромосом в мейозе или сестринских хроматид в митозе.

Впервые анеуплоидию у человека обнаружили в 1959 г. Это трисомия по 21 хромосоме известная как синдром Дауна. Нерасхождение хромосом в мейозе может затрагивать любую из 23 пар хромосом. У человека описаны трисомии по хромосомам № 8,9,13,14,18,21, X и Y. Большинство аутосомных трисомий приводит к гибели организма на ранних стадиях эмбриогенеза или в первые дни после рождения.



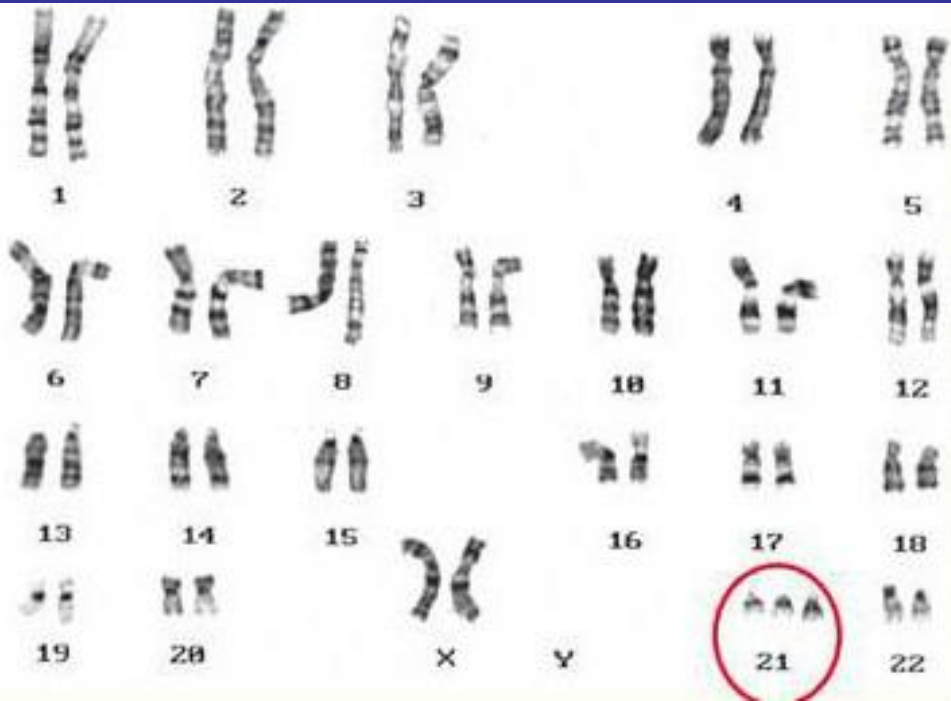
Синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21).

Клинические признаки синдрома Дауна.

Поперечная складка на ладони, низко посаженные уши, большой язык, круглое лицо, эпикант, монголоидный разрез глаз, скошенный затылок, низкий рост и др.

Частота встречаемости в популяции 1:600 – 1:800

Кариотип 47,XX,+21



Болезни человека, связанные с уменьшением числа отдельных хромосом (моносомии).

Моносомии в основном не совместимы с жизнью, так как происходит утрата целой группы сцепленных генов. Единственный жизнеспособный случай у человека это моносомия по X- хромосоме (синдром Шерешевского-Тернера).

Большая XO

Синдром Шерешевского-Тернера, 45 / XO

1 2 3 4 5 6 X

7 8 9 10 11 12

13 14 15 16 17 18

19 20 21 22

Полиплоидия -увеличение числа хромосом
кратному гаплоидному набору.

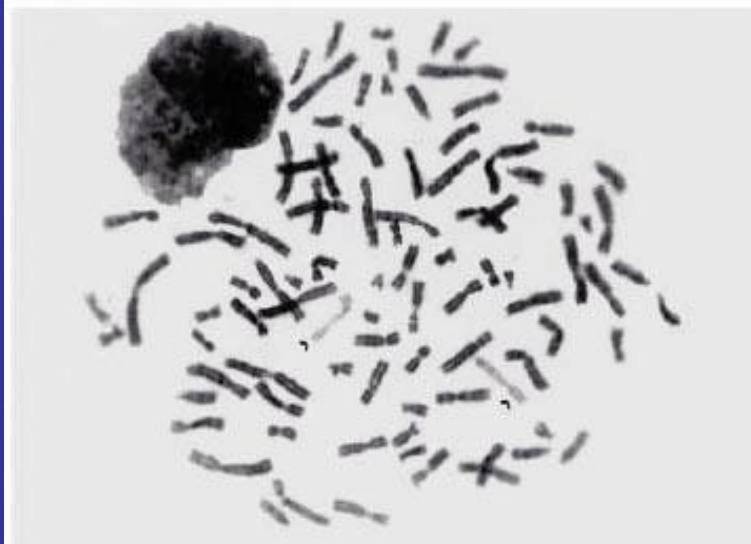
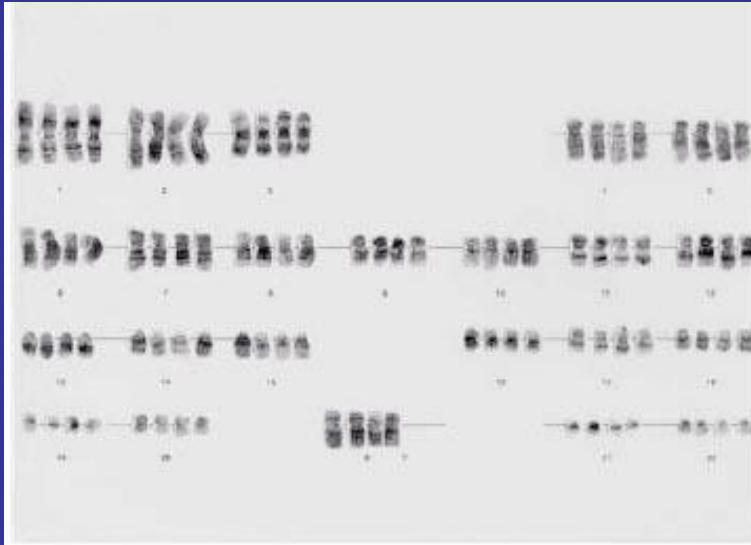
Полиплоидия у высших животных и человека несовместима с жизнью.

В основном полиплоидные эмбрионы погибают на ранних сроках беременности. В единичных случаях у новорожденных с таким кариотипом характерны множественные пороки развития.



Новорожденные с кариотипами
69,XXX (верхний ряд) и 69,XXY
(нижний ряд).

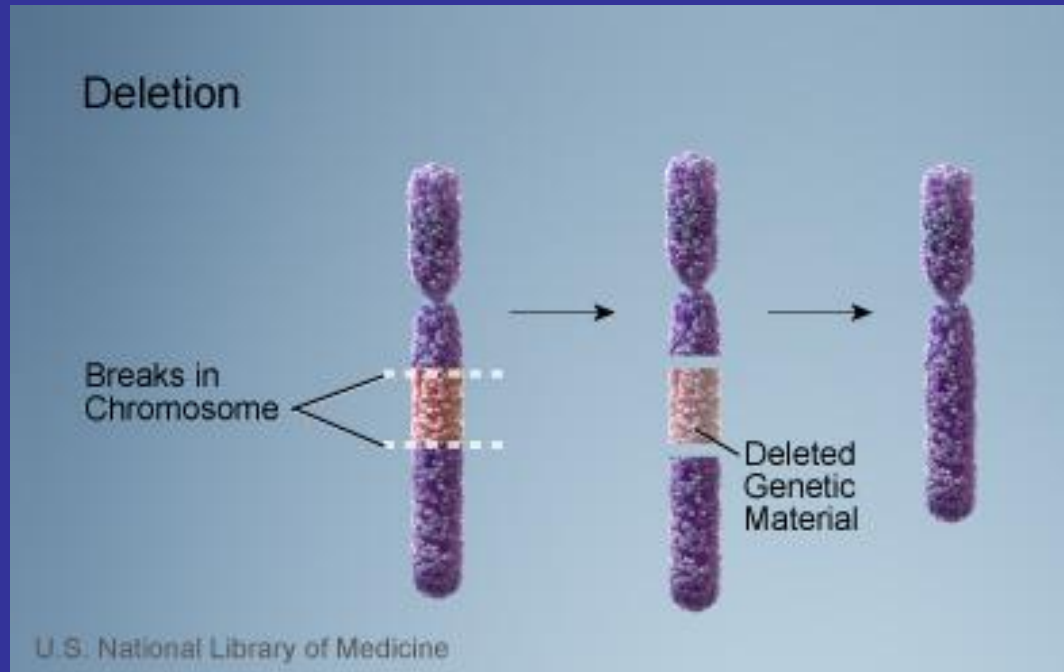
Известны редкие случаи рождения детей с тетраплоидным хромосомным набором.



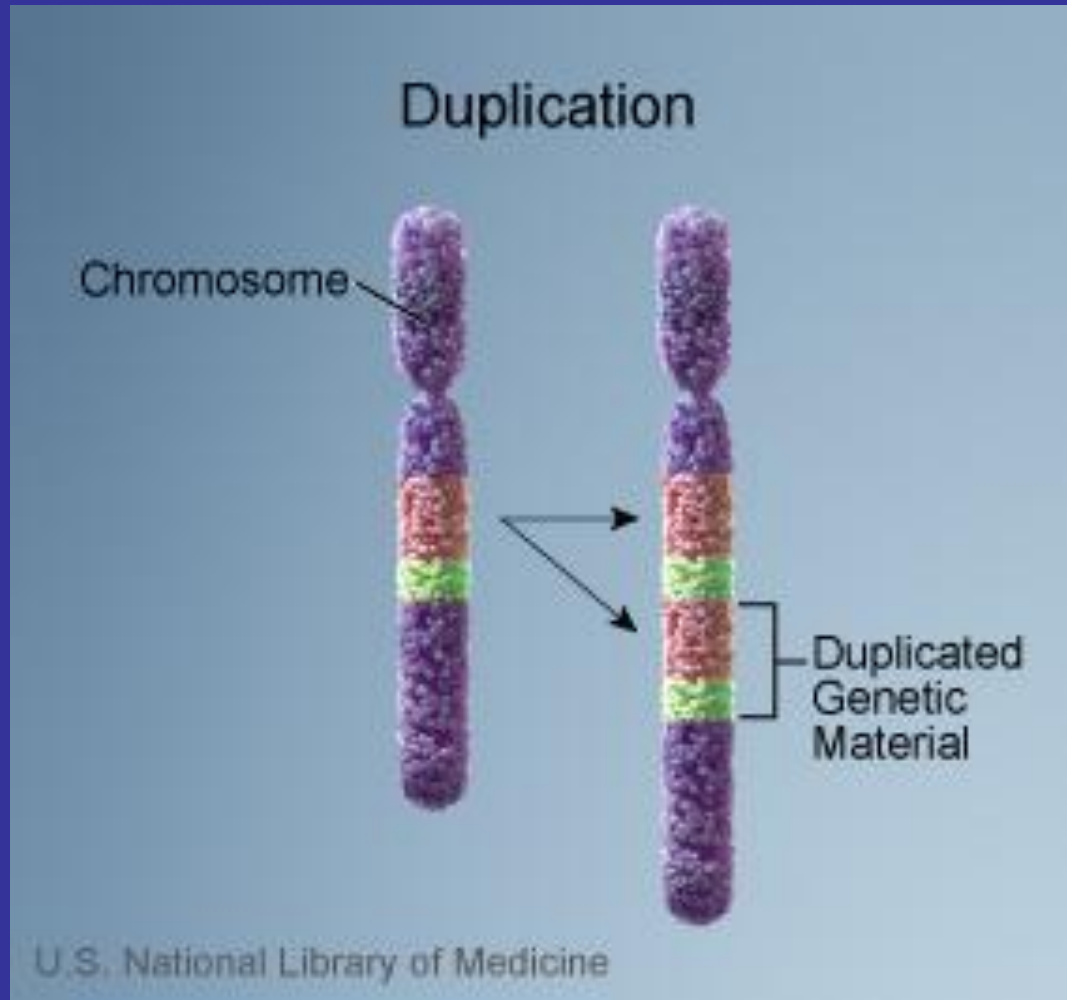
Чистый вариант тетраплоидии у пациента в возрасте 26 месяцев.

Хромосомные болезни человека могут быть связаны с изменением структуры хромосом. Выделяют несколько типов хромосомных перестроек:

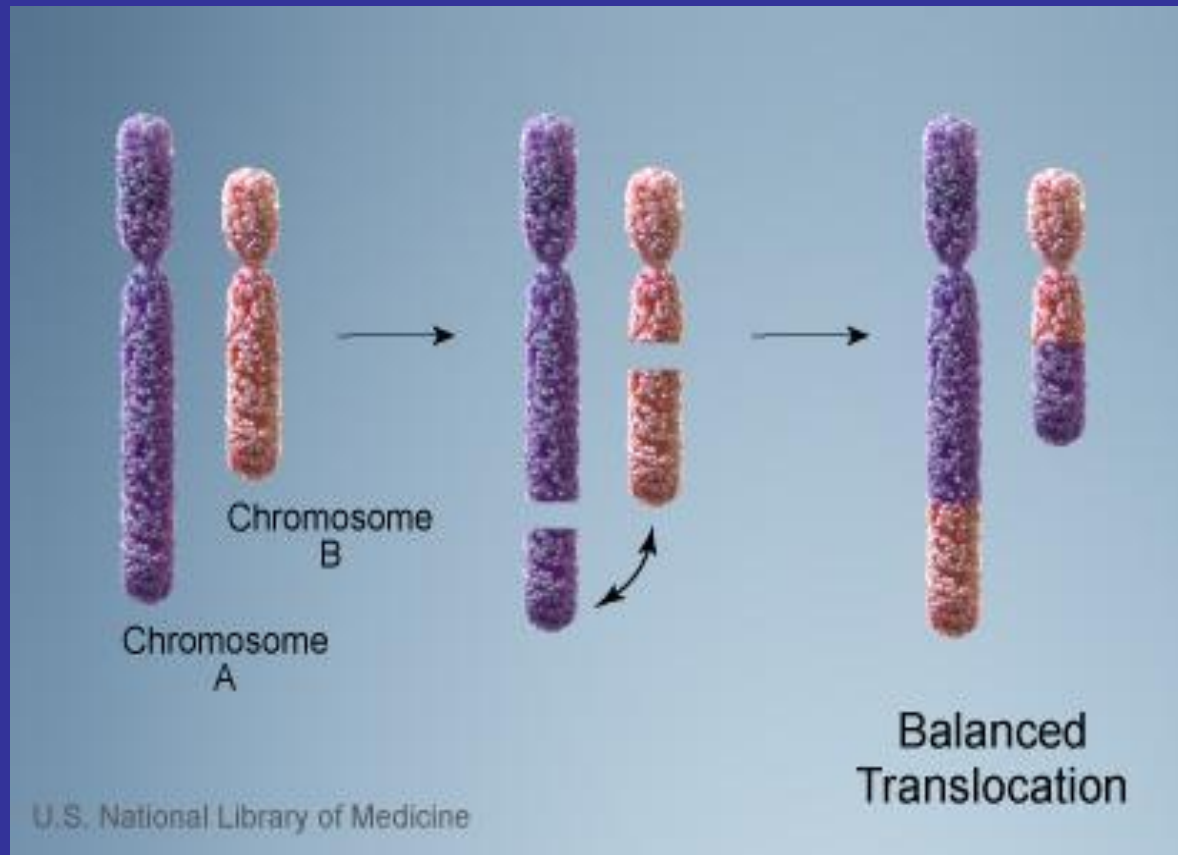
Делеция – утеря части хромосомы.



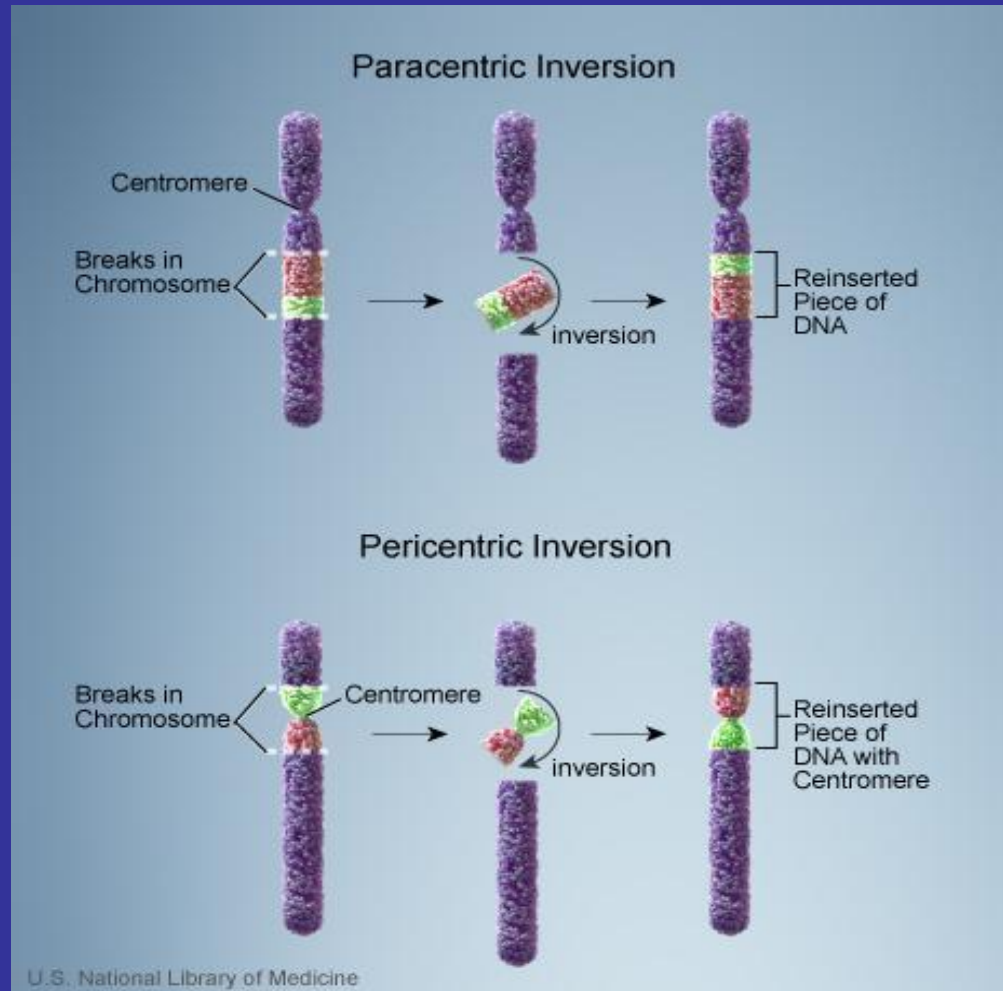
Дупликация – удвоение участка хромосом.



Транслокации – перенос участка хромосомы на негомологичную хромосому.



Инверсия – поворот участка хромосомы на 180.



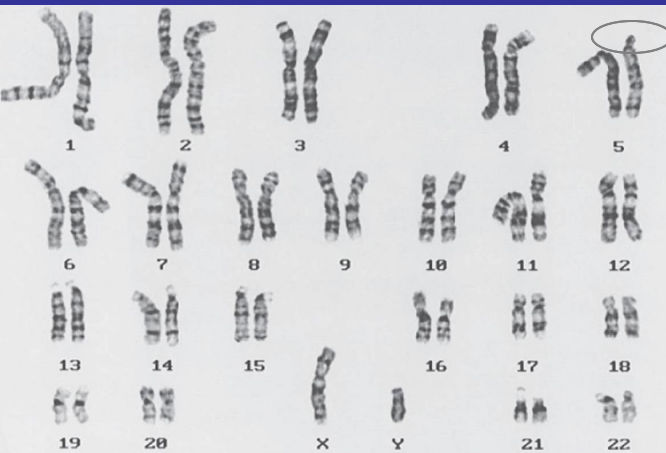


Синдром кошачьего крика (синдром делеции 5p)

Синдром кошачьего крика связан с частичной делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Основные клинические проявления синдрома делеции 5p (“кошачьего крика”). Низкая масса тела при рождении, плач, похожий на крик кошки, умственная отсталость, микроцефалия, поперечная складка на ладони и др.

Чем больше делеция, тем тяжелее степень микроцефалии, умственной отсталости и пренатальной гипотрофии.

Синдром кошачьего крика диагностируется у около 1% лиц с умственной отсталостью, которые находятся в специализированных учреждениях.



Цитогенетический метод

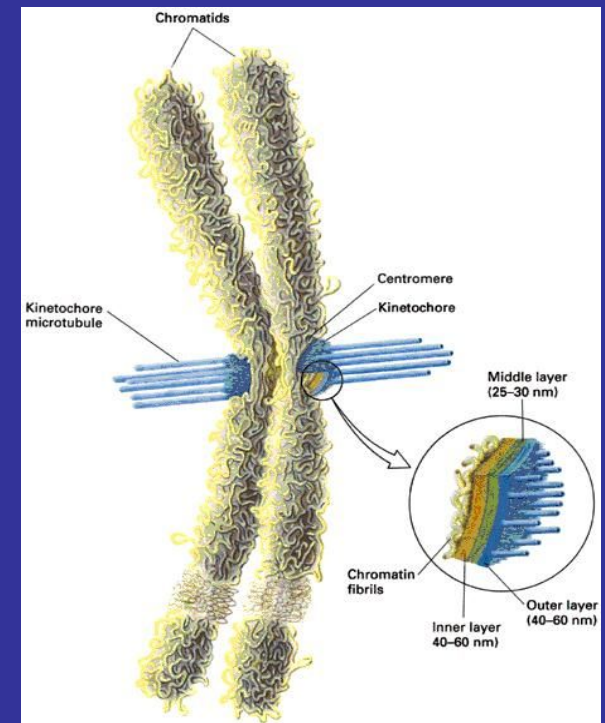
Цитогенетический метод используют для изучения нормального кариотипа человека, а также при диагностике наследственных заболеваний, связанных с геномными и хромосомными мутациями.

Кариотипы изучают в делящихся клетках на стадии метафазы.

В период деления клеток на стадии метафазы хромосомы имеют более четкую структуру и доступны для изучения.



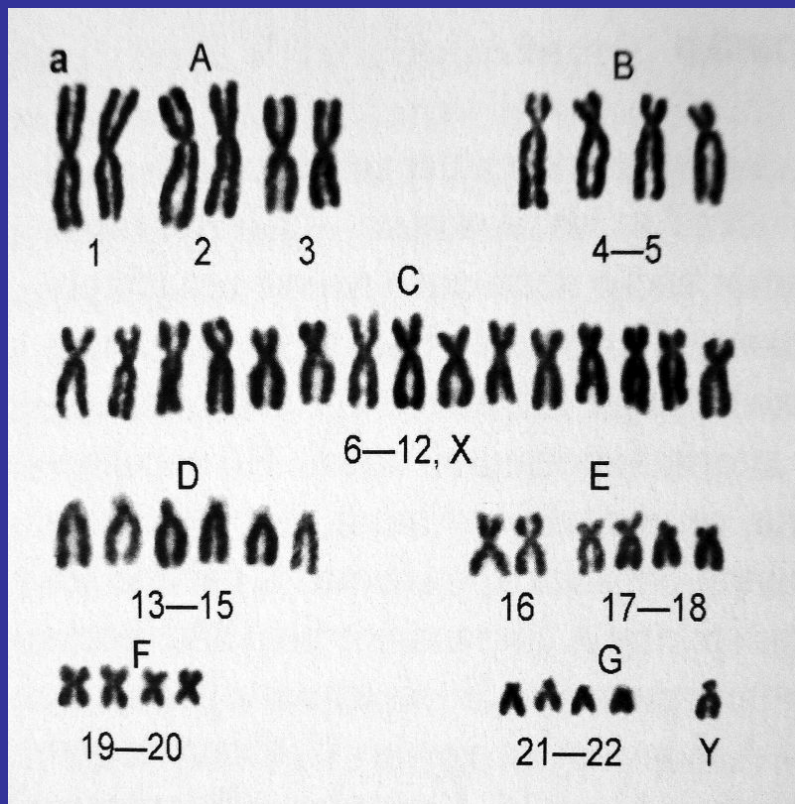
Метафазная пластинка



Строение метафазной хромосомы

Для изучения кариотипа человека обычно используют лейкоциты периферической крови человека, которые помещают в специальную питательную среду, где они делятся. Затем готовят хромосомные препараты и анализируют число и строение хромосом.

Раскладка хромосом человека, после рутинной окраски



Группа А (11- 8,3 мкм) – 1 и 3 –большие метацентрики, 2- большая субметацентрическая.

Группа В (7,7 мкм) – 4и5 - большие субметацентрики.

Группа С (7,2- 5,7 мкм) – 6-12 - средние субметацентрики , к этой же группе относят X-хромосому.

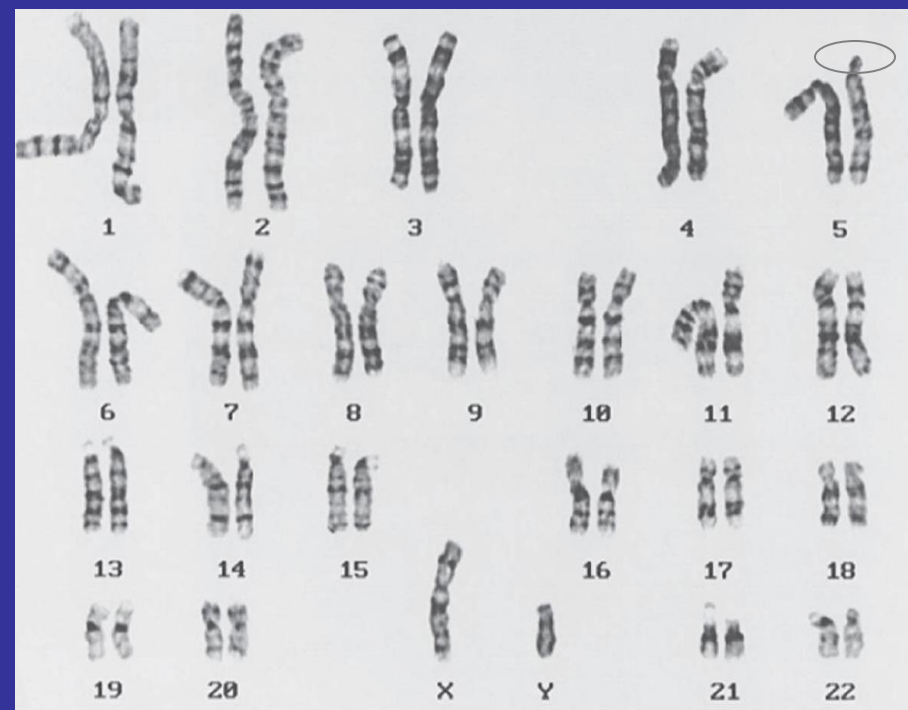
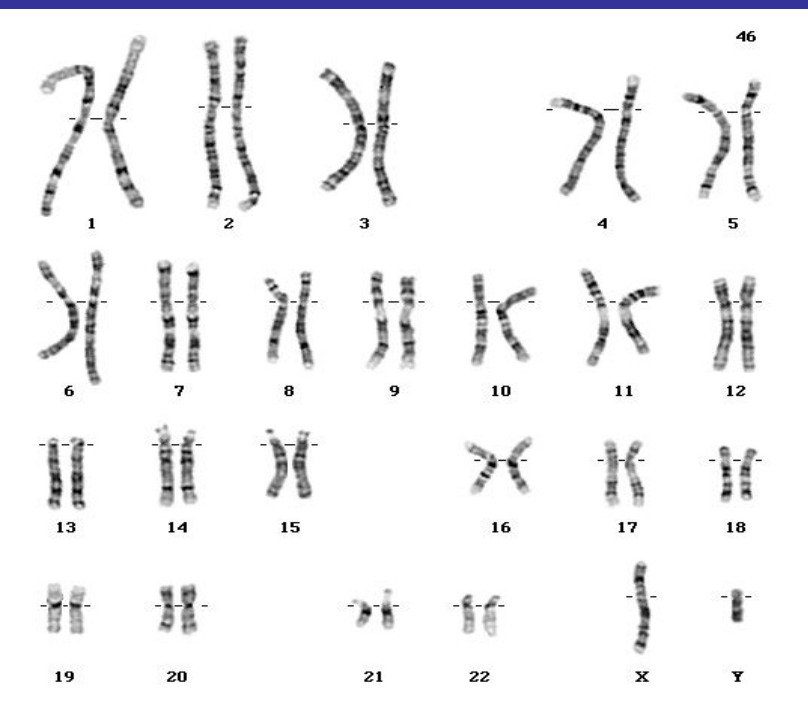
Группа D (4,2 мкм) – 13-15 – средние аacroцентрики.

Группа E (3,6-3,2 мкм) – 16-18 – короткие субметацентрические.

Группа F (2,3-2,8 мкм) – 19-20 – самые короткие метацентрики.

Группа G – 21-22 и Y-хромосома – самые короткие аacroцентрики

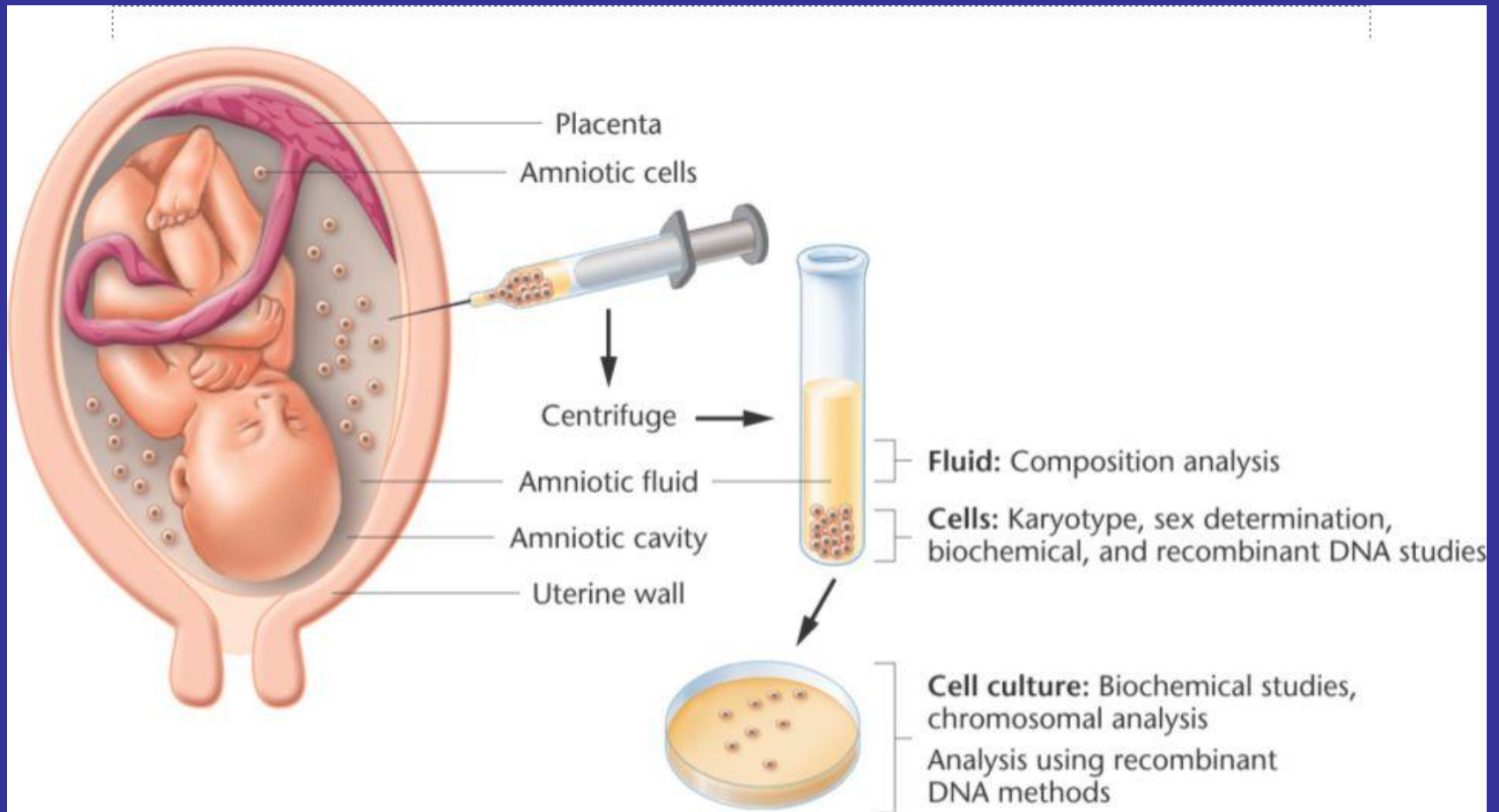
В 70-х гг. в медицинской практике начали применять методы дифференциального окрашивания, выявляющие структурную разнородность хромосом по длине, что выражается в виде чередования светлых и темных полос (эу- и гетерохроматиновых районов).



Раскладка хромосом человека после G-окраски. Норма.

Синдром кошачьего крика
(синдром делеции 5p)

Амниоцентез



Трисомия 13

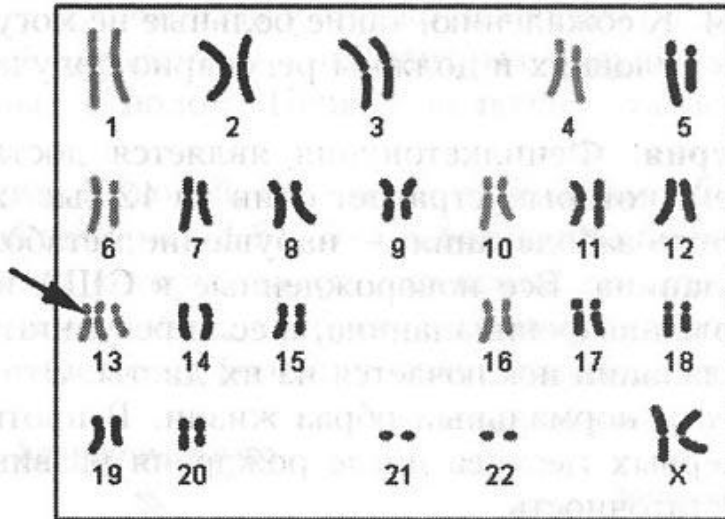
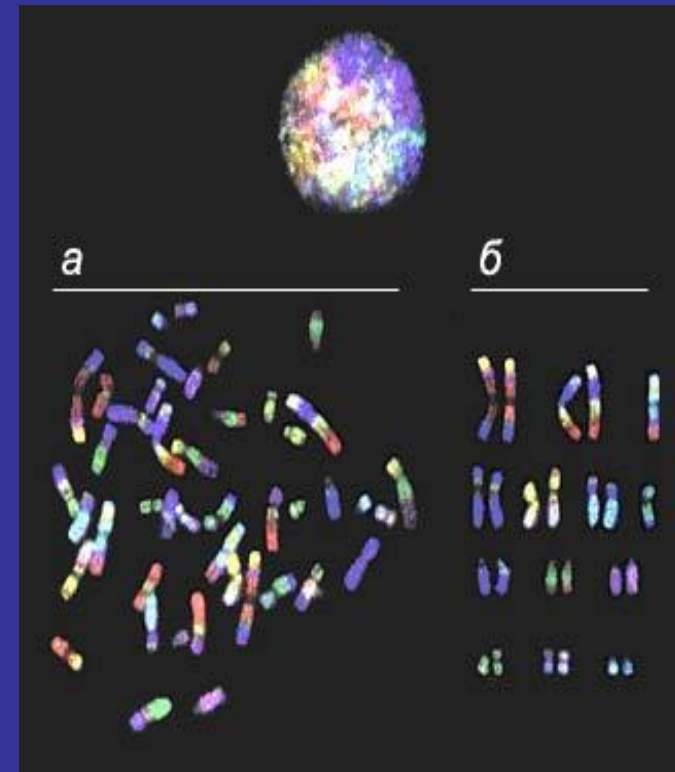


Рис. 4.7. Кариотип человека, страдающего Трисомией 13

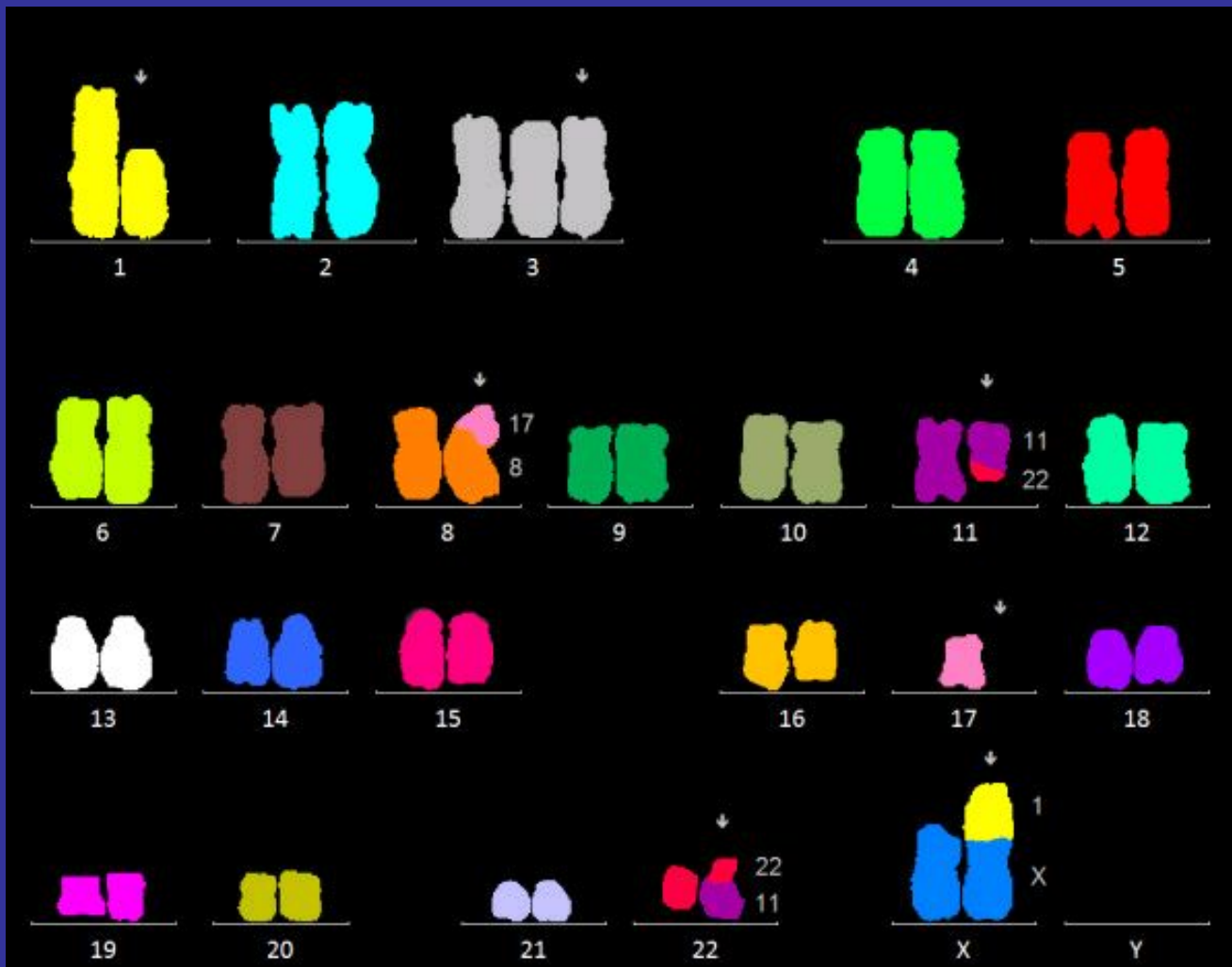
Синдром Патау - трисомия 13



Огромную роль в исследовании митотических хромосом играет такой метод как FISH (fluorescent in situ hybridization - флюоресцентная гибридизация in situ). FISH является чувствительным методом цитогенетического анализа при выявлении количественных и качественных хромосомных aberrаций, таких как делеции, транслокации, удвоение и анеуплоидия. С помощью FISH анализа удалось показать, что причиной ряда синдромов с множественными врожденными пороками развития являются микроделеции определенных интерфазных районов хромосом, которые не выявляются с помощью обычных цитогенетических методов. FISH на хромосомах служит быстрым методом пренатальной диагностики трисомий по 21, 18 или 13 хромосомам или aberrаций половых хромосом. В онкологии с помощью FISH можно выявлять ряд транслокаций, связанных с гематологическими злокачественными новообразованиями.



Цветная исчерченность хромосом человека при RxFISH: а - метафазная пластинка; б - раскладка хромосом



Многоцветовая FISH : в клетке лимфомы обнаружены делеция хромосомы 1, трисомия 3, несбалансированная транслокация (8;17), сбалансированная транслокация (11;22), утрата хромосомы 17 и несбалансированная транслокация (X;1). (С.К. Rocha et al., 20011)

Болезни с наследственной предрасположенностью

Болезни с наследственной предрасположенностью обусловлены как наследственными факторами, так и, в значительной степени, факторами внешней среды. Эта группа болезней составляет 92% от общего числа наследственных заболеваний.

С возрастом частота заболеваний возрастает.

Болезни с наследственной предрасположенностью связаны с действием многих генов, поэтому их называют **мультифакториальными**.

К таким заболеваниям относятся: ревматизм, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и язвенная болезни, сахарный диабет, бронхиальная астма, шизофрения и др.

Выяснить наследственную предрасположенность человека к ряду заболеваний можно с помощью близнецовый метода.

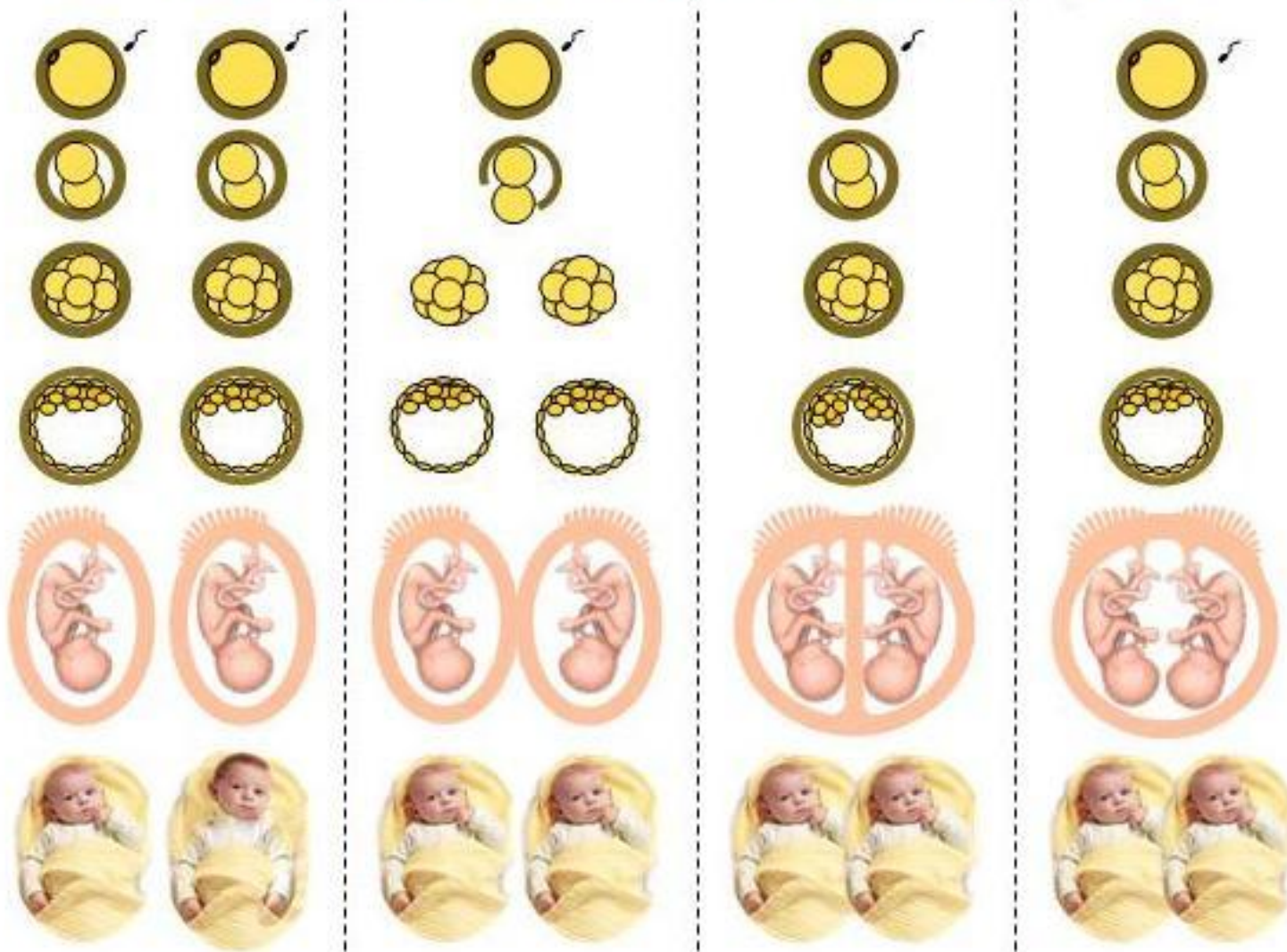
Основные этапы классического близнецового метода:

- 1) подбор групп монозиготных и дизиготных близнецов;**
- 2) вычисление степени сходства (конкордантности) близнецов внутри каждой из групп близнецов;**
- 3) вычисление доли наследственности и доли среды в развитии изучаемого признака.**



ФОРМИРОВАНИЕ БЛИЗНЕЦОВ

www.BceTYT.ru



С помощью близнецового метода было выявлено значение генотипа и внешней среды в развитии многих инфекционных болезней. Так, при заболевании корью и коклюшем ведущее значение имеют инфекционные факторы, а при туберкулезной инфекции и заболевании менингитом существенное влияние оказывает генотип.



• Величинами коэффициента конкордантности по нормальным и патологическим признакам для монозиготных (МБ) и дизиготных (ДБ) близнецов.

Признаки	МБ	ДБ	Признаки	МБ	ДБ
Цвет глаз, волос	99,5 97,0	28,0 23,0	Туберкулез	66,7	23,0
Форма губ, ушей	100,0 98,0	65,0 20,0	Ревматизм	47,3	17,3
Папиллярные линии	92,0	40,0	Воспаление среднего уха	30,1	9,8
Срок начала ходьбы	67	29,9	Косолапость	45,5	18,2
Склонность к заня- тию спортом	66,3	25,8	Врожденный вывих бедр	41,4	2,8
Сходство мимики	89,6	3,7	Корь	97,4	95,7
Маниакально- депрессивный пси- хоз	73,1	15,2	Коклюш	97,7	92,0
Шизофрения	67,0	12,1	Ветряная оспа	92,8	89,2
Эпилепсия	60,8 (37,2)	12,3 (1,8)	Скарлатина	56,4	41,2
Сахарный диабет	84,0 (58,0)	37,0 (20,0)			