



# Введение в медицинскую генетику



# Определение

---

- Генетика - это наука о наследственности и изменчивости организмов, она раскрывает сущность того, каким образом каждая живая форма воспроизводит себя в следующем поколении, и как в этих условиях возникают наследственные изменения, которые передаются потомкам, участвуя в процессах эволюции и селекции.
- Медицинская генетика - изучает роль наследственных факторов в патологии человека, разрабатывает методы лечения и профилактики наследственных болезней. Это прикладной раздел медицины. Используется для решения клинических проблем.

# Этапы развития медицинской генетики

---

## 1. Доменделевский период

*Мопертъи* в 1750 г. описал, что *полидактилия* может передаваться по аутосомно-доминантному типу любым из родителей. В начале XIX века, были выявлены некоторые закономерности наследования гемофилии.

- 1859г. – Ч.Дарвин «Происхождение видов»;
- Грегор Мендель в 1865г. Публикует результаты изучения правил наследования различных признаков у гороха.
- 1879г – Первое наблюдение митоза Флемминг;

# Этапы развития медицинской генетики

---

## 2. Менделевский период

а. Первый закон Менделя – закон единообразия гибридов первого поколения. Тот признак, который проявлялся у гибридов первого поколения, был назван Менделем доминантным, а не проявляющийся признак – рецессивным.

Доминирование не всегда является абсолютным.

б. Второй закон Менделя – закон расщепления признаков. Во втором поколении гибридов появлялись растения, как с доминантным, так и с рецессивным признаком, в среднем, в соотношении 3:1.

в. Закон независимого комбинирования признаков.

- Ген – участок хромосомы или ДНК, несущий в себе информацию о структуре одного белка.
- Генотип - совокупность генов.
- Фенотип - совокупность признаков организма.
- Варианты наследственных факторов или альтернативные состояния генов (доминантный, рецессивный) носят названия *аллелей*.
- Генотип может быть *гомозиготным* при наличии двух одинаковых аллелей ( $AA$  или  $aa$ ) или *гетерозиготным*, если аллели разные ( $Aa$ ). Иногда отношения доминантности и рецессивности отсутствуют и оба аллеля проявляются в фенотипе. Этот тип взаимоотношения аллелей называется *кодоминированием*.

# Геном

---

- Геном - полный состав ДНК клетки, то есть совокупность всех генов и межгенных участков. Можно считать, что геном - полный набор инструкций для формирования и функционирования индивида.

*Геном* - совокупность наследственного материала, заключенного в *гаплоидном* наборе хромосом. При половом размножении ~~объединяются геномы двух родительских~~ половых клеток, образуя генотип нового организма. Все соматические клетки такого организма обладают двойным набором генов, полученных от обоих родителей. Таким образом, *генотип* - это генетическая конституция организма, представляющая собой совокупность всех наследственных задатков его клеток, заключенных в хромосомном наборе - *кариотипе*. Хромосомный набор человека состоит из 23 пар хромосом. Кариотип различается у представителей разных полов по одной паре хромосом (гетерохромосомы или половые хромосомы). Различия касаются строения половых хромосом, обозначаемых различными буквами - X и Y (XX или XY).

# Классификация наследственной патологии

- Моногенные болезни, связанные с мутацией единственного гена. Они наследуются по а/д, а/р и Х-сцепленному типу;
- Мультифакториальные заболевания, связанные с мутацией нескольких генов – это полигеннонаследуемые. Решающую роль в развитии этих болезней играют факторы внешней среды. Они не наследуются по законам Менделя, имеет место наследственное предрасположение;
- Хромосомные болезни – обусловлены хромосомными и геномными мутациями;
- Болезни, обусловленные мутациями генов соматических клеток (лимфоцитов, фибробластов, миоцитов и др.), фактоматозы, тканевые дисплазии, некоторые ВПР и иммунодефициты, онкозаболевания;
- Болезни, связанные с мутациями митохондриальных генов.



# Семиотика наследственной патологии

1. Полисистемность поражения. В основе этого явления – плейотропизм генов – влияние одного гена на формирование нескольких признаков;
2. Сегрегация симптомов заболевания в семье (семейный генетический груз);
3. Прогрессирование заболевания;
4. Отсутствие эффекта от лечения (умственная отсталость при ФКУ, или муковисцидоз);
5. Различное время манифестации заболевания (наследственные болезни аминокислот – дебют до 6ти месяцев, хорей Гентингтона – в 40 лет);
6. Наличие микропризнаков, стигм, необычных симптомов (специфический запах, кофейные пятна и др.);
7. Недоразвитие или чрезмерное развитие отдельных частей тела (примерно 10 наследственных синдромов с этими признаками);
8. Летальный исход в необычное для данного заболевания время (например, в 2 года инфаркт миокарда – наследственная гиперхолестеринемия);
9. Этническая приуроченность признаков (болезнь Тея-Сакса – болеют евреи-ашкенази, есть «финская группа болезней»).

# Методы медицинской генетики

---

- Клинико-генеологический метод – метод изучения родословных;
- Цитогенетический метод – предназначен для изучения структуры хромосомного набора или отдельных хромосом;
- Биохимические методы – направлены на выявление метаболического дефекта (ряд заболеваний обмена веществ путем качественного или количественного анализа);

# Методы медицинской генетики

- Молекулярно-генетические – предназначены для выявления изменений в структуре ДНК;
- Метод пренатальной диагностики – внутриутробная диагностика наследственных заболеваний;
- Близнецовый метод – метод исследования по партнеру – позволяет определить роль генотипа в наследовании сложных признаков. Близнецы могут быть:

*Однояйцевые* – развиваются из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом

*Разнояйцевые* – две яйцеклетки и два сперматозоида.

# Методы медицинской генетики

- Дерматоглифический метод – исследование рельефа кожи на пальцах, ладонях и подошвах стоп (закладка узора между 11 и 19 неделями);
- Популяционно-статистический метод – основан на изучении наследственных болезней в больших популяциях со статистической обработкой данных. Популяция в генетическом смысле это пространственно-временная группа скрещивающихся между собой особей одного биологического вида. Генетическая структура популяции – это доля гомо- и гетерозигот в ней. Генные частоты – доля доминантных и рецессивных аллелей одного и того же гена в этой популяции. Выражается в долях единицы или в процентах.

# Генетический груз

---

- До рождения проявляется бесплодием, спонтанными абортами, выкидышами (20% всех беременностей).
- Постнатальный - проявляется различными заболеваниями.

Каждый ребенок наследует как минимум 10 скрытых генных мутаций.

# Мутагенные факторы

---

- Радиационный фон Земли;
- Солнечная активность;
- Инфекционные заболевания.

# Типы мутаций

---

- Мутации, не изменяющие функции органов
- Унаследованные – передаются с половыми клетками родителей;
- Спонтанные (новыми) – возникают под воздействием мутагенных факторов на генный аппарат половых клеток или на зиготу при зачатии ребенка. Новые мутации возникают примерно у 10% людей.

# Виды мутаций

---

- Геномные – связанные с изменением числа хромосом;
- Хромосомные – связанные с изменением структуры хромосом;
- Генные – связанные с изменением на уровне ДНК.



# Механизм возникновения мутаций

---

- Кроссинговер – обычное перемешивание отцовских и материнских генов при образовании эмбриона;
- Точечная мутация;
- Инверсия - изменение порядка расположения генов в хромосоме, вызванное перевертыванием на  $180^\circ$  большого или маленького участка внутри хромосомы.