

# Генетика человека

## Медицинская генетика

# Особенности генетики человека.



**Небольшое потомство,  
медленная смена поколений.**

## **Методы:**

- 1. Не применим гибридологический метод**
- 2. Ограниченное применение экспериментальных методов**

# Задачи медицинской генетики

## 1. Изучение наследственных заболеваний

**Методы:** Молекулярно-генетические, цитогенетический, биохимический, популяционный, генеалогический, близнецовый, моделирования и пр.

## 2. Диагностика наследственных заболеваний

## 3. Профилактика.

## 4. Лечение

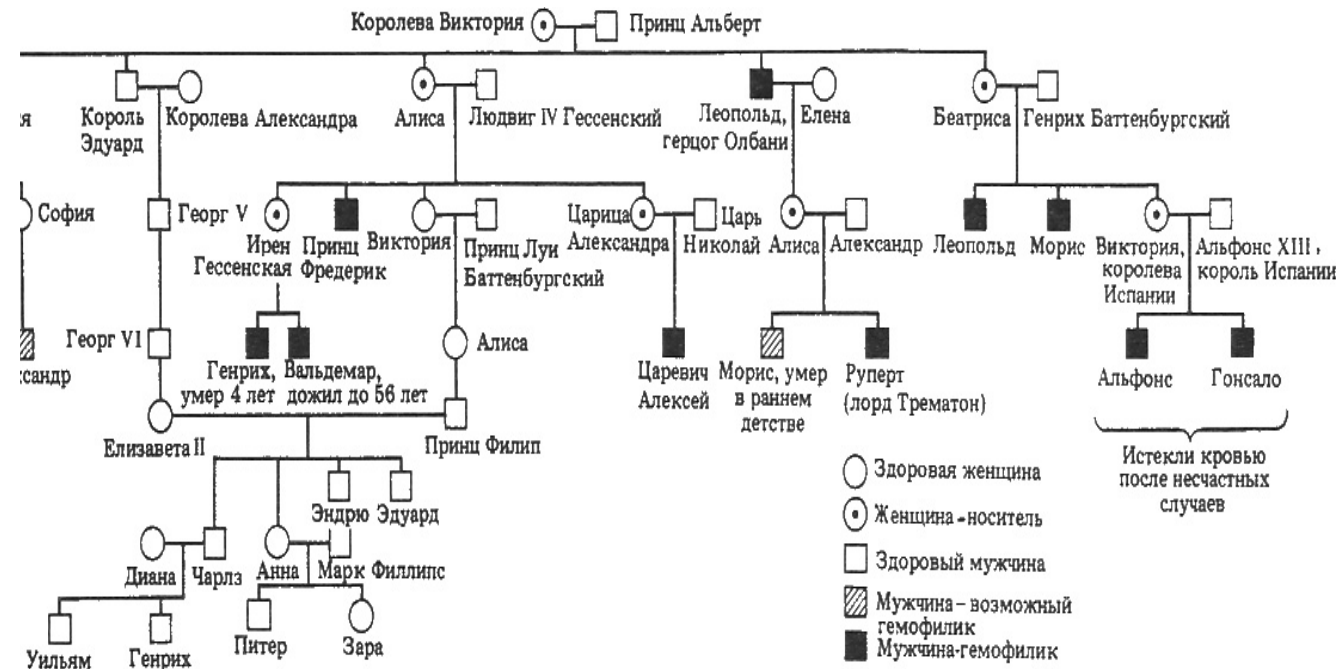
# Основные методы генетики человека.

- 1. Генеалогический**
- 2. Цитогенетический**
- 3. Близнецовый**
- 4. Биохимический**
- 5. Популяционно-статистический**
- 6. Моделирование: а) модельные животные  
б) модельные линии клеток in vitro в) компьютерное**
- 7. Молекулярно-генетические**

## Генеалогический метод – составление и анализ родословных.

# Возможности

1. Определение типа наследования признака
2. Определение генотипов членов семьи
3. Оценка риска иметь больных детей



## Основные типы наследования

1. Аутосомно-доминантный (A)
2. Аутосомно-рецессивный (a)
3. X-сцепленный доминантный ( $X^W$ )
4. X-сцепленный рецессивный ( $X^a$ )
5. Y-сцепленный (голандрический) ( $Y^W$ )

# Цитогенетический метод – изучение кариотипа

•

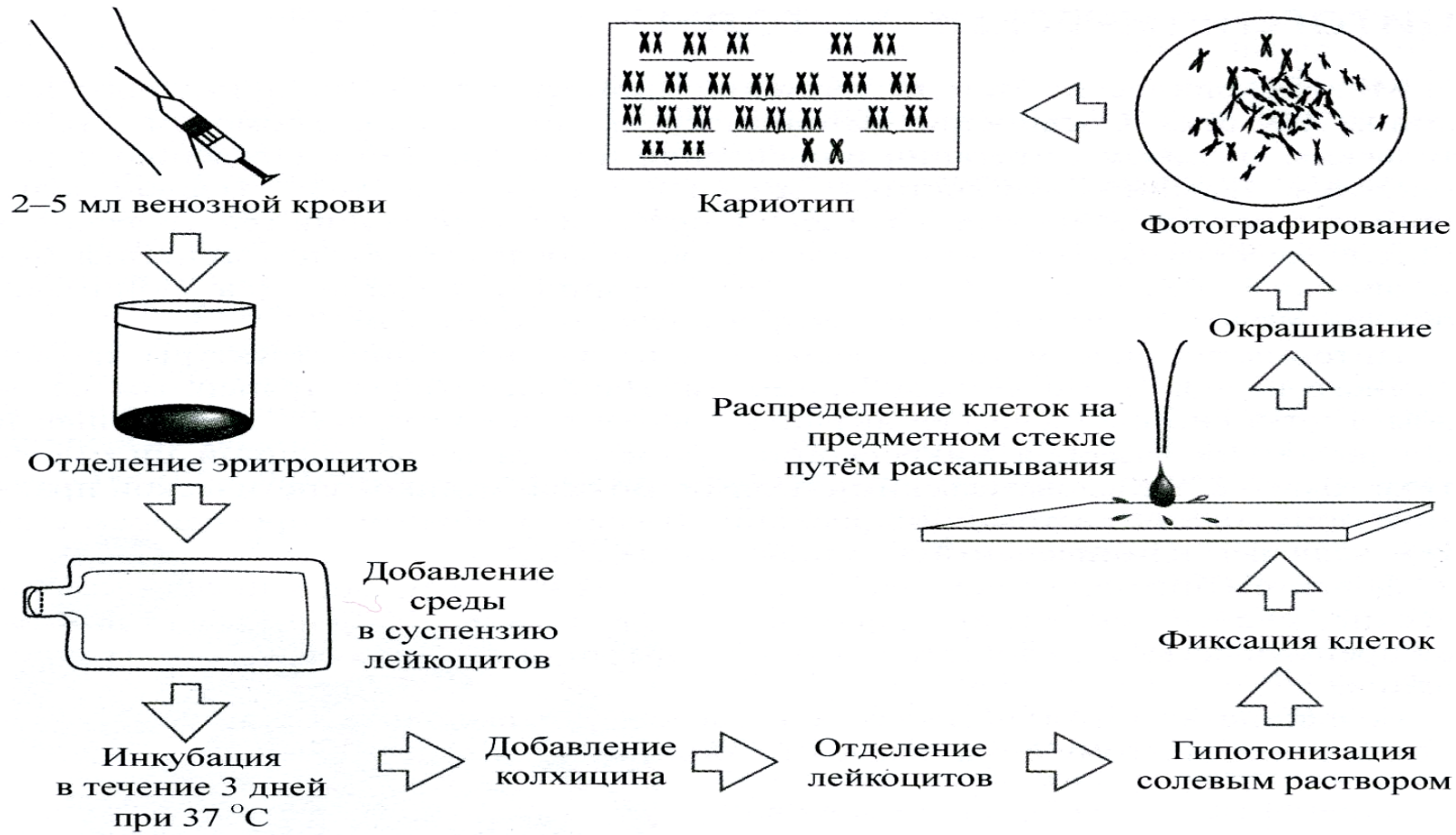
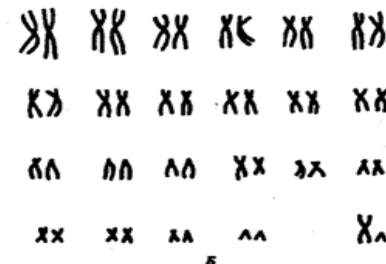
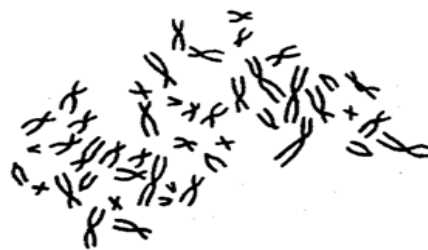


Рис. 8.2. Методика приготовления цитогенетических препаратов путём культивирования лимфоцитов периферической крови.

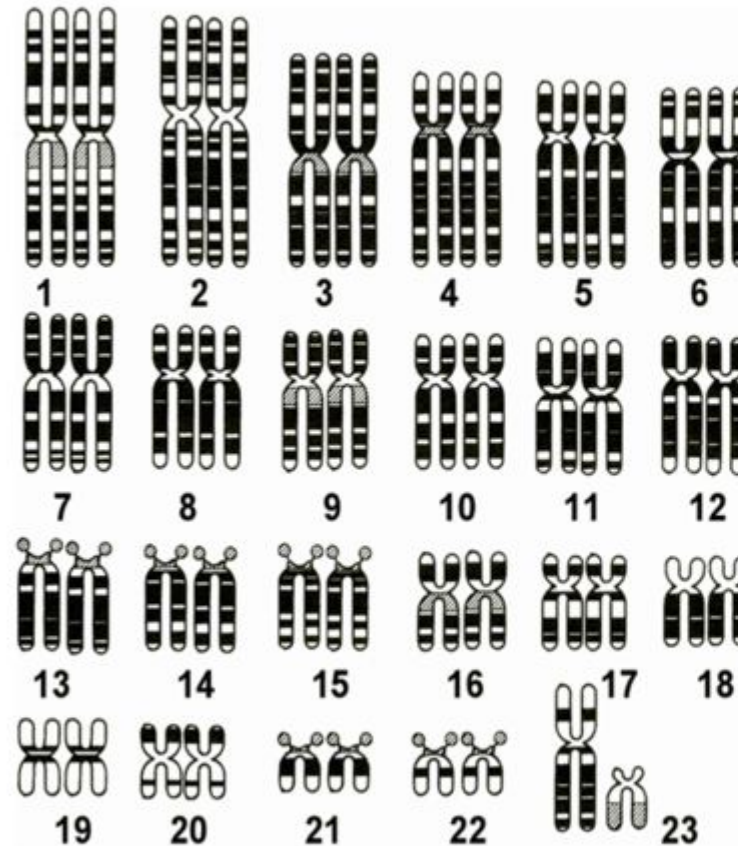
## Нормальный кариотип женщины и мужчины. Рутинная окраска

- Хромосомы различаются по размеру и расположению центромеры
- Пронумерованы пары – от 1 до 22 (по размеру) и две половые – XX или XY
- Объединены в группы (А - G)

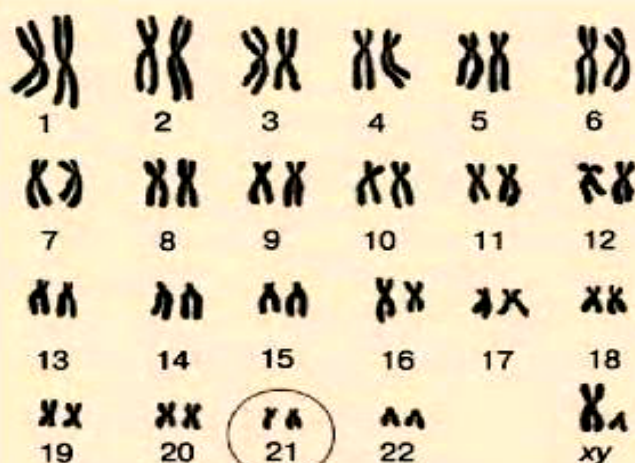
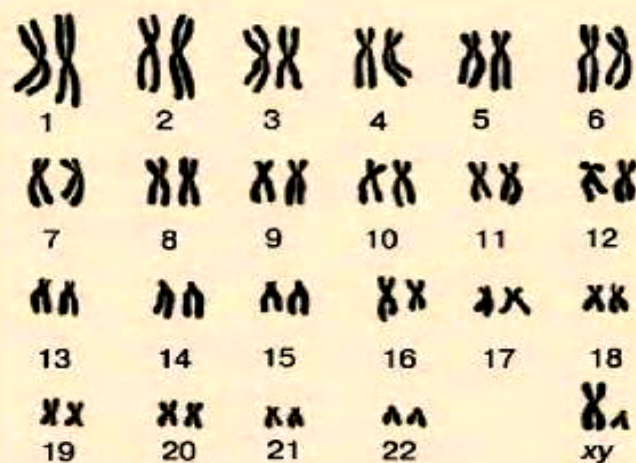
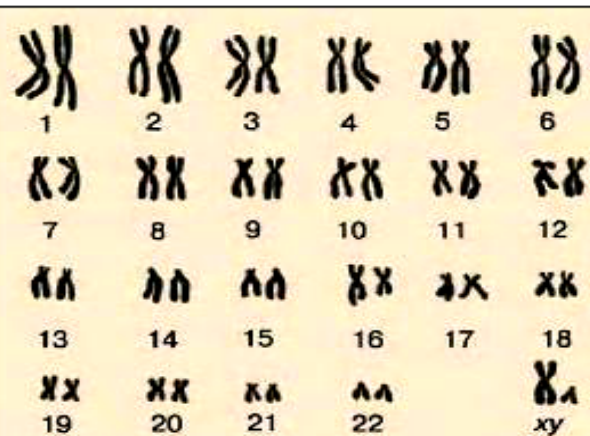




**Цитогенетический метод –**  
дифференциальная окраска  
Позволяет отличать хромосомы друг от друга



**Аномалии, причины  
которых выявлены  
с помощью  
цитогенетического  
метода:**



**Синдром  
Дауна**



**Лейкоз**



## Близнецовый метод.

Изучение наследования признаков в парах одно- и двуяйцовых близнецов.

Определение относительной роли генов и среды в развитии признака.

ОБ – развиваются из одной зиготы, генотип одинаковый

ДБ – из разных зигот, генотип различается



# Относительная роль генов и среды определяется по конкордантности (% сходства признака в парах близнецов)

## Близнецовый метод



Позволяет определить степень воздействия окружающей среды на гены, так как монозиготные близнецы генетически однородны.

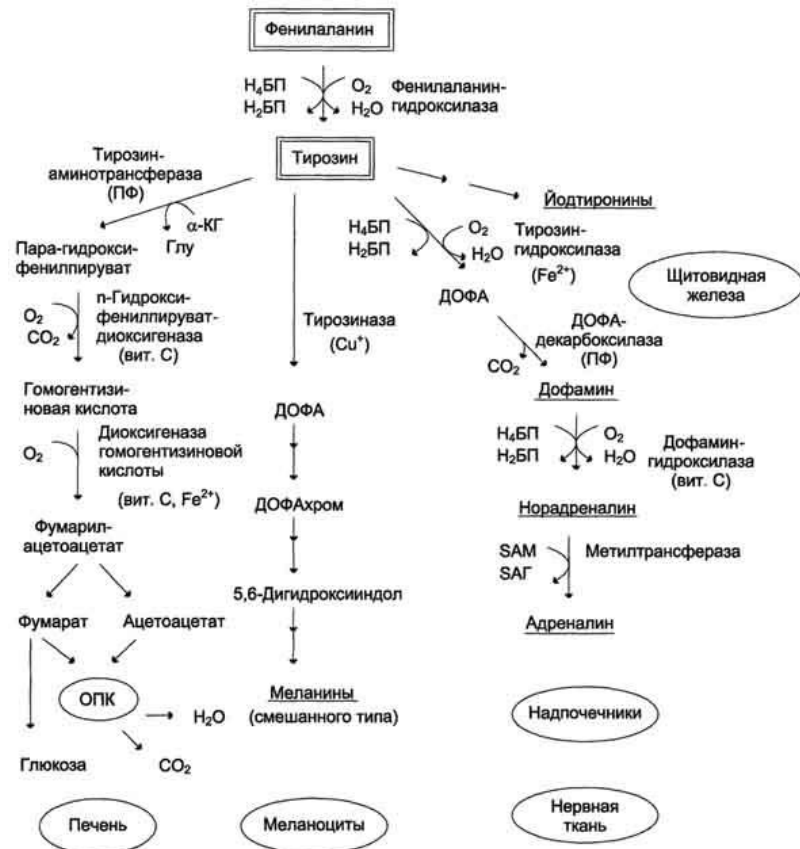
| Признак            | Конкордантность, % |                       |
|--------------------|--------------------|-----------------------|
|                    | Идентичны близнецы | Неидентичные близнецы |
| Группа крови (ABO) | 100                | 46                    |
| Цвет глаз          | 99,5               | 28                    |
| Папиллярные линии  | 92                 | 40                    |
| Бронхиальная астма | 19                 | 4,8                   |
| Корь               | 98                 | 94                    |
| Туберкулез         | 87                 | 25                    |
| Шизофрения         | 70                 | 13                    |



# Биохимический метод.

Изучение обмена веществ и его нарушений.

Возможности: диагностика, профилактика, лечение болезней



При фенилкетонурии  
(рецессивная мутация гена,  
кодирующего фермент  
фенилаланингидроксилазу)  
возникает избыток  
фенилаланина и недостаток  
тирозина –  
плейотропный эффект гена  
на многие признаки

**Популяционно-статистический метод.**  
Определение частоты встречаемости генов (аллелей) в популяции.

**Расчеты по формулам закона Харди-Вайнберга**

|             |                       |
|-------------|-----------------------|
| $P + q = 1$ | $P^2 + 2Pq + q^2 = 1$ |
| (A) (a)     | (AA) (Aa) (aa)        |
| частоты     | частоты               |
| аллелей     | генотипов             |

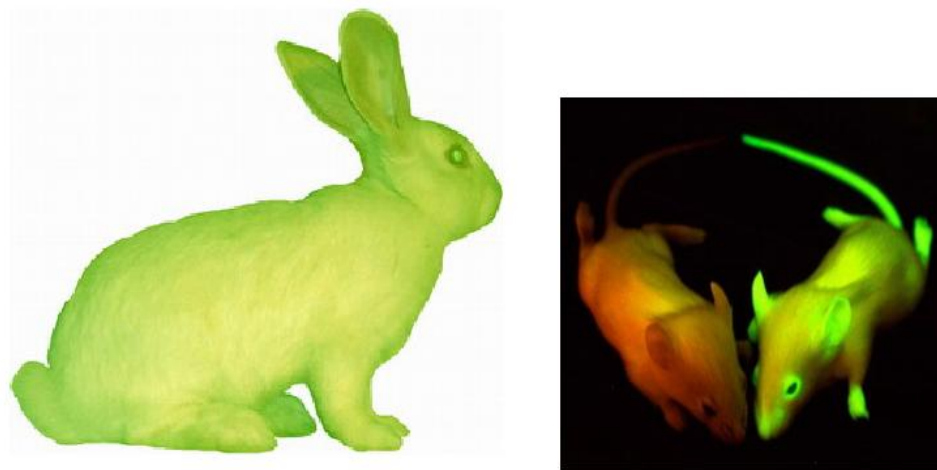
**Пример: частота ФКУ (aa или  $q^2$ ) = 1/10 000**

**$q(a) = 1/100$ ,  $P = 1 - 1/100$  и т.д.**

**В настоящее время возможно прямое определение генов или аллелей в любой популяции (выборке)!**

## Методы моделирования.

1. Математическое моделирование (создание математических моделей отдельных процессов или полной модели человека на суперкомпьютере)
2. Моделирование на клетках человека in vitro
3. Использование модельных животных (в т. ч. генетически модифицированных – с генами человека)



Флуоресцентный кролик и мышь с геном медузы

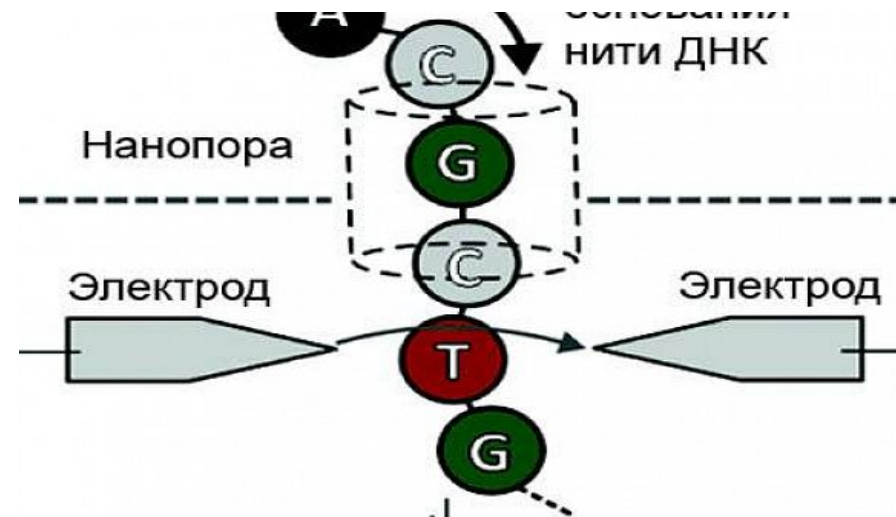
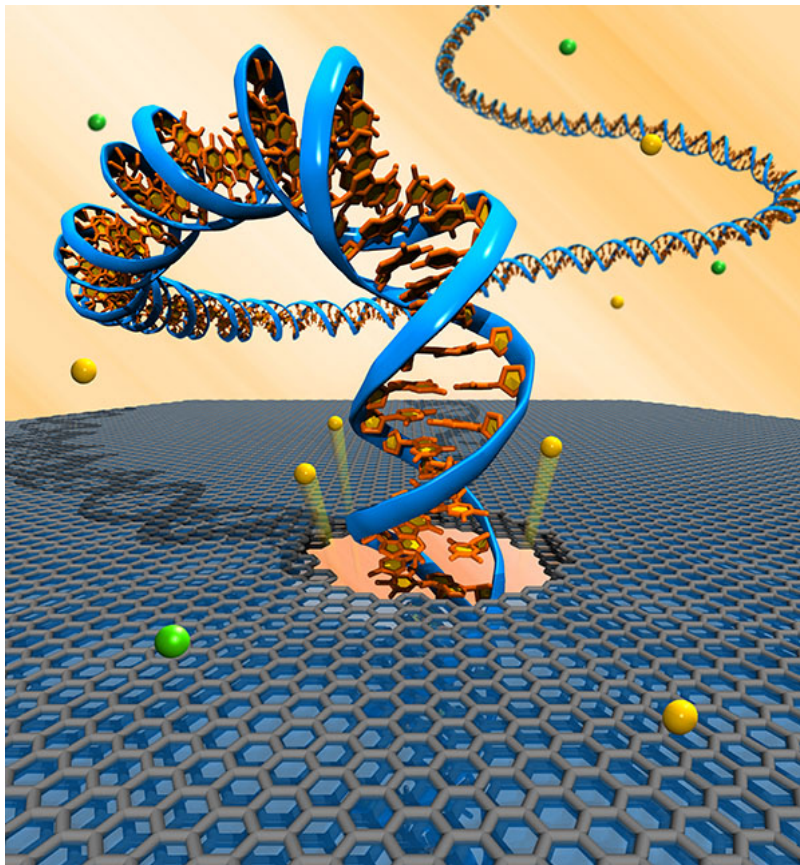
# Молекулярно-генетические методы

- 1. Секвенирование – определение последовательности нуклеотидов ДНК или РНК – изучение генома (и транскриптома – при функционировании генома) в норме и при заболеваниях**
- 2. Генная инженерия – создание ГМО, генотерапия. Геномное редактирование (CRISPR/Cas9 система)**
- 3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – получение 1 000 000 копий нужного гена за 1 час**
- 4. Управление работой генов при помощи регуляторных факторов (Коктейль Яманаки – 4 фактора, позволяющие соматические клетки превращать в стволовые. Дифференцировка в любой вид клеток).**



# Полномасштабное секвенирование нового поколения.

Определение всех нуклеотидов ДНК (3 млрд пар) и генов (22 тыс) человека за 0,7 тыс долларов. Определение модифицированных нуклеотидов. Определение продуктов генов - РНК





**Карта X-хромосомы человека (обозначены болезни человека, вызываемые мутантными генами)**

# *Будущее медицины –* **медицина 4 П**

- **Персонализированная**
- **Прогностическая**
- **Профилактическая**
- *Партнерская*

*Основа – анализ индивидуального генома человека, выявление генов предрасположенности к заболеваниям, умение регулировать работу генов и их реализацию в признаки:*

**Предсказание и профилактика заболеваний конкретного человека**

# Наследственные болезни

## 1. Генные.

Изучено 8 000 генных заболеваний. Встречаются у 2,4% населения. У каждого человека 10 - 20 рецессивных генов наследственных заболеваний (генетический груз)

## 2. Хромосомные болезни.

800 заболеваний, 1% родившихся детей, 40% зигот при зачатии

## 3. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакторные).

За 70 лет жизни проявляются у более, чем 70% населения – гены предрасположенности имеются практически у всех; практически все болезни имеют наследственную предрасположенность

## ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ –

Результат новых мутаций или передающихся по наследству (проявление генетического груза)

1. Аутосомно-доминантные
2. Аутосомно-рецессивные
3. X-сцепленные доминантные
4. X-сцепленные рецессивные
5. Y-сцепленные (голандрические)

Тринуклеотидные экспансии

Митохондриальные

**Генетический груз человека пополняется за счет появления новых мутаций и распространения прежних при снижении естественного отбора – вырождение человечества?!?!?!?**



# Хромосомные болезни

(Причина – **хромосомные и геномные мутации**)

## 1. Хромосомные перестройки (делеции, транслокации) :

Примеры:

**Синдром  
«кошачьего  
крика» -**

**делеция плеча  
5-й хромосомы**



Рис. 5.18. Ребёнок с выраженными признаками синдрома кошачьего крика. Микроцефалия, лунообразное лицо, эпикант, гипертелоризм, широкая плоская спинка носа, низко расположенные ушные раковины.



Рис. 5.19. Ребёнок с маловыраженными признаками синдрома кошачьего крика.

# Хромосомные болезни

Причина – **геномные мутации**

## 2. Анэуплоидии

Примеры:

- **трисомии ( $2n+1$ )**

  - синдром Дауна 47 (+21) ,

  - синдром Патау 47 (+13) ,

  - синдром Эдвардса 47 (+18) ,

  - синдром Клайнфельтера 47 (XXY)

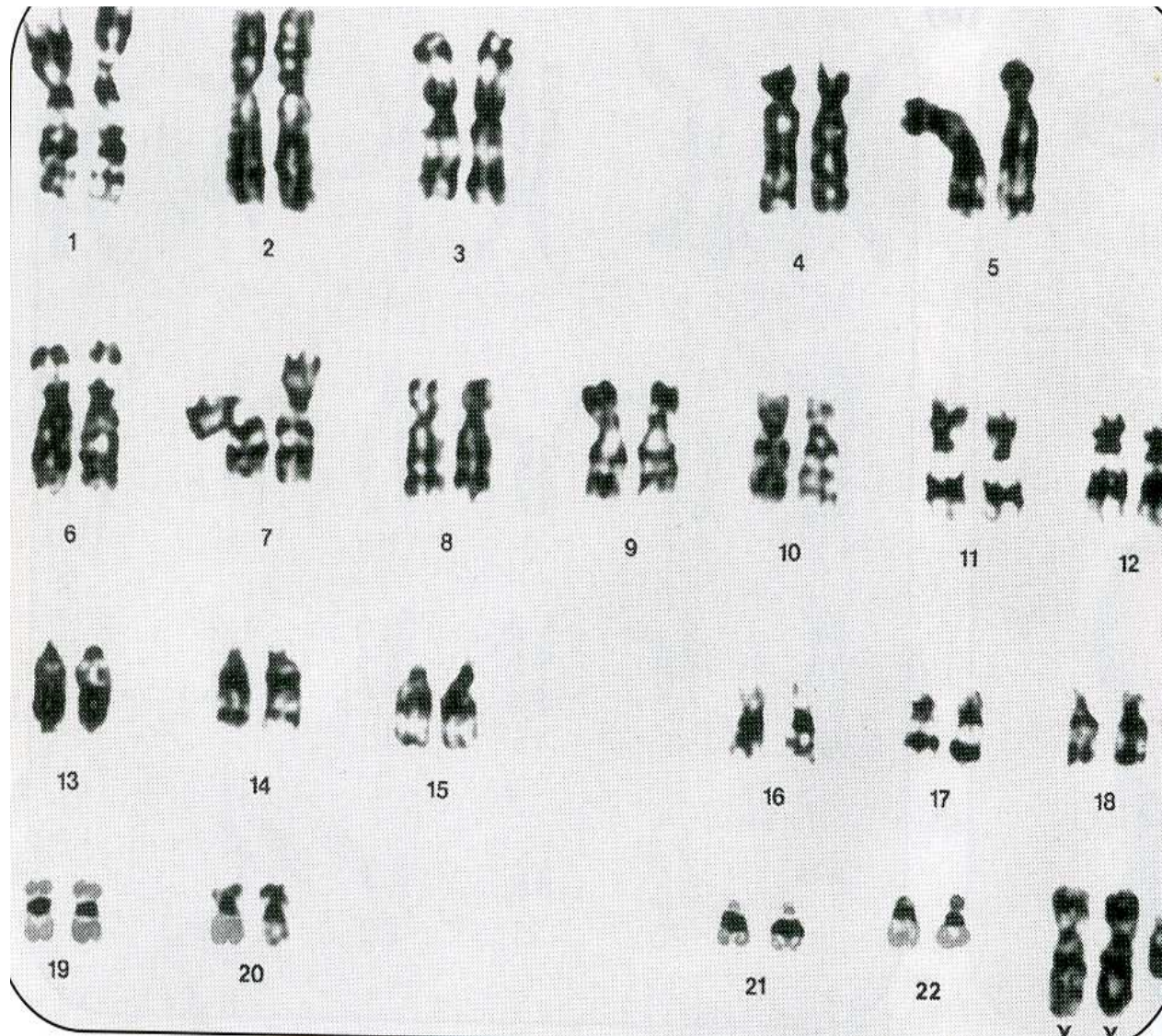
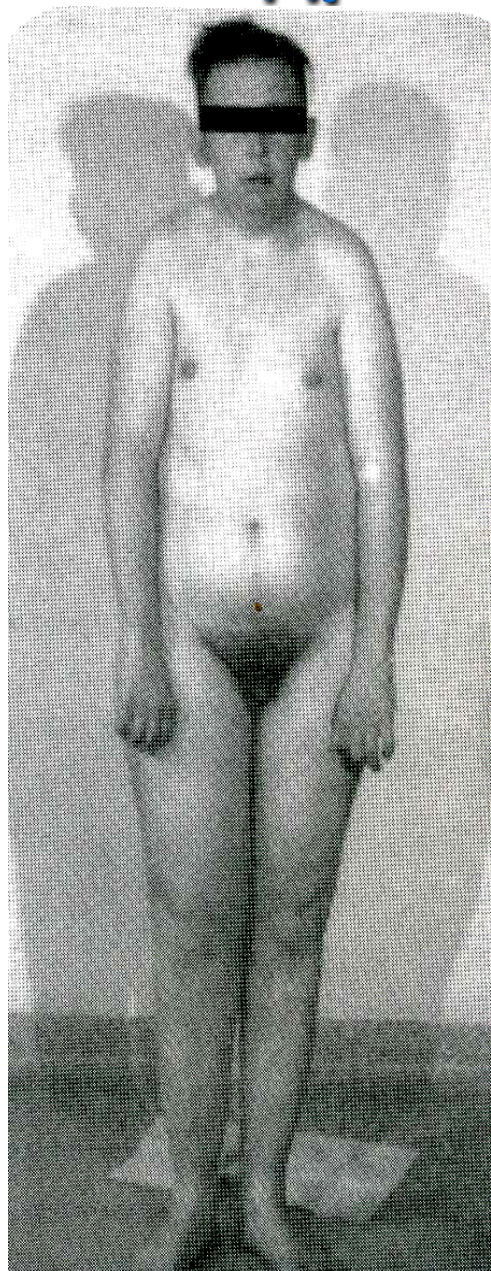
  - трисомия -X 47 (XXX)

- **моносомии ( $2n-1$ )**

  - синдром Шерешевского-Тернера 45 ( XO)



# синдром Клайнфельтера (XXY)





# Мультифакторные заболевания (болезни с наследственной предрасположенностью)

**Развитие определяется:**

- 1 – наследственными факторами (мутации);**
- 2 – факторами среды.**

Примеры: сахарный диабет,  
эпилепсия, подагра,  
шизофрения, гипертония, инсульты,  
язвенная болезнь, онкология,  
бронхиальная астма и т.д.

**Предрасположенность к раку – гены BRCA:**

**нарушение репарации ДНК, больше мутаций, мутации  
протоонкогенов, развитие опухолей**

Пример персонализированной прогностической и профилактической медицины.

*Анджелина Джоли (ген BRCA)*



# Диагностика наследственных болезней

- Генные и мультифакторные – биохимический и молекулярно-генетический методы
  - Генодиагностика (ДНК-диагностика)
  - Генетическая паспортизация – определение генов пациента
- Хромосомные – цитогенетический метод
  - Дифференциальная окраска, FISH

# Профилактика наследственных болезней

1. Медико-генетическая консультация
2. Пренатальная и предимплантационная диагностика
3. Выявление и удаление (регламентация использования) мутагенов (тестирование лекарств, воды, запрещение курения и т.д.)
4. Применение антимутагенов (антиоксиданты, мелатонин, альгинаты и пр.)
5. Исключение родственных браков
6. Генетическая паспортизация – персональный прогноз и предупреждение заболеваний (рекомендации по питанию, запрет определенных продуктов, профессий, лекарств и т.д.)

# ЛЕЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

1. Генотерапия (успешное лечение иммунодефицита, врожденной слепоты, муковисцидоза, онкологических заболеваний и пр.) – с 1996 г.

## 2. Патогенетическое –

а) коррекция обмена веществ.

Примеры:

- диетическое ограничение (фенилкетонурия),
- диетическое добавление  
(триптофана при синдроме Хартнапа),
- выведение субстрата (железа при гемоглобинопатиях);

б) ингибция метаболизма

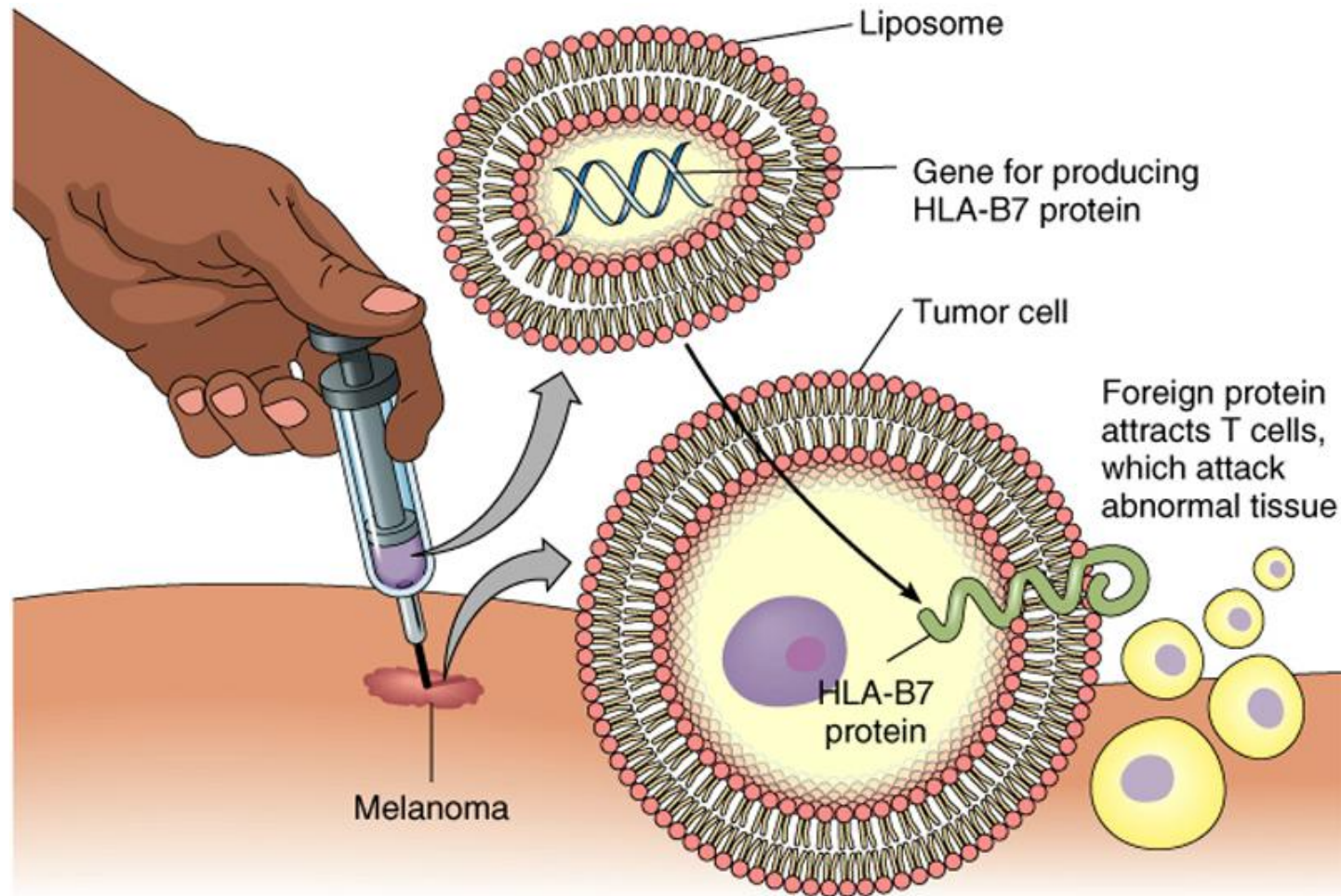
(при подагре – аллопуринол).

## 3. Симптоматическое.



# Генотерапия. (с 1993 г.)

## Генотерапия меланомы



# Евгеника – улучшение наследственности (генофонда) человека

1. **Позитивная – повышение количества  
положительных генов (отбор доноров спермы  
и пр.)**
2. **Негативная – снижение количества вредных  
генов (пренатальная диагностика, контроль за  
распространением мутагенов)**

**Разработка методов секвенирования, генной  
инженерии, клонирования стволовых клеток –  
перспектива неограниченного влияния на  
геном человека.**