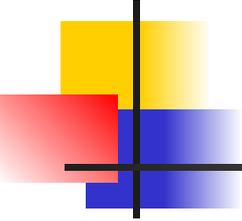


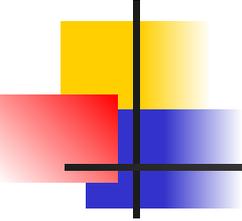
Организация медико- генетической службы Медико-генетическое консультирование

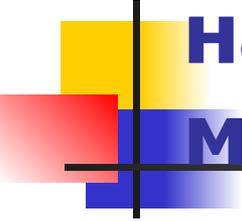
Занятие №1

Генетика человека и медицинская генетика: предмет и задачи

- 
- **Медицинская генетика – это наука о закономерностях наследования и изменчивости патологических признаков человека**
 - **С генетической точки зрения все болезни в зависимости от относительной значимости наследственных и средовых факторов в их развитии можно разделить на 3 группы:**
 - **наследственные болезни,**
 - **болезни с наследственной предрасположенностью,**
 - **ненаследственные болезни**

Основные задачи медицинской генетики:

- 
-
- **защита человека от повреждения наследственного материала и развития наследственных болезней**
 - **изучение наследственных болезней и синдромов, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения**
 - **изучение роли наследственности и среды в развитии ненаследственной патологии**

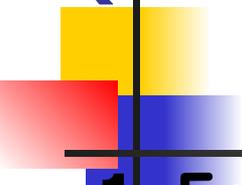


Медицинская генетика является разделом генетики человека и в настоящее время подразделяется на многие отрасли:

- **иммуногенетика**
- **нейрогенетика**
- **генетика соматических клеток**
- **экологическая генетика**
- **радиационная генетика и др.**

- 
-
- ***Клиническая генетика*** – прикладной раздел медицинской генетики, т.е. применение достижений последней для решения клинических проблем у пациентов или в их семьях

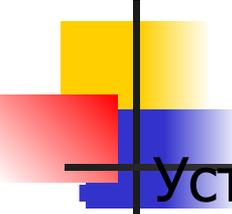
Рабочая классификация болезней человека (Nora и др., 1994г.)



1. **Болезни, вызванные мутацией отдельного гена (менделеевские)**
2. **Синдромы, обусловленные хромосомными нарушениями**
3. **Мультифакторные заболевания как результат взаимодействия генетических и средовых факторов**
4. **Болезни с нетрадиционным типом наследования**
5. **Генетические болезни соматических клеток (новообразования, старение, аутомные болезни)**

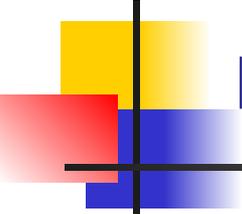
Методы изучения генетики человека

- ◆ **1. Клинико-генеалогический метод** (составление родословных, предложил в 1865 г. Ф.Гальтон).
- ◆ **2. Близнецовый метод** (предложил в 1875 г. Ф.Гальтон).
- ◆ **3. Дерматоглифический метод** (предложил в 1892 г. Ф. Гальтон).
- ◆ **4. Популяционно статистический метод** (предложили в 1908 г. Г.Харди и В.Вайнберг).
- ◆ **5. Цитогенетический метод** (предложили в 1956 г. Д. Тийо и А.Левин).
- ◆ **6. Биохимический метод.**
- ◆ **7. Молекулярно-генетический метод**



Основные задачи

- Установление наследственного характера болезни
 - Установление типа наследования болезни
 - Определение круга лиц, нуждающихся в исследованиях, для выявления гетерозиготного носительства мутантного гена
 - Установление гетерогенности наследственных болезней
- Использование в медико-генетических консультациях
- Установление пенетрантности
- Картирование хромосом
- Оценка интенсивности проявления генов
- Изучение взаимодействия генов



Организация медико-генетической службы в России

- Медико-генетическая служба организована Приказом Министерства здравоохранения РФ № 316 от 30.12.1993 «О дальнейшем развитии Медико-генетической службы»
- **Медико-генетическая служба (МГС)** является специализированным видом медицинской помощи населению, созданным с целью проведения мероприятий по выявлению, профилактике и лечению наследственных и врожденных заболеваний, по снижению обусловленной ими детской заболеваемости, смертности и инвалидности

Структура медико-генетической службы Российской Федерации



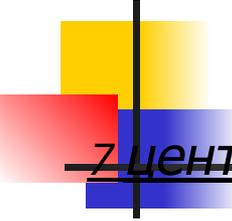
Взаимодействие МГС и других служб



оказания медико-генетической помощи детям в Российской Федерации



- **1-й уровень** - это уровень общей сети лечебно-профилактических учреждений.
- **2-й уровень** - уровень областных лечебно-профилактических учреждений
- **3-й уровень** - это областные (краевые, республиканские) **медико-генетические консультации (МГК)**
- **4-й уровень** - федеральный - специализированные медико-генетические центры (МГЦ)

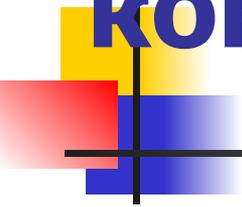


Федеральные центры:

7 центров:

- Республиканский центр наследственных болезней у детей (Московский НИИ педиатрии и детской хирургии)
- Научный медико-генетический центр РАМН (Москва)
- НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск)
- Республиканский центр неонатального скрининга (Москва)
- НИ Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва)
- НПЦ медико-социальной реабилитации больных с врожденной и наследственной патологией (Московский стоматологический институт)
- НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (С.-Петербург)

Медико-генетическое консультирование



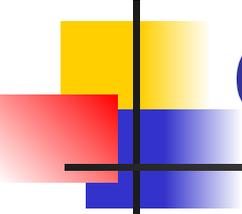
- Это специализированный вид медицинской помощи населению, наиболее распространенный вид профилактики наследственных болезней
- Рабочий комитет Американского общества по генетике человека (1974г.) определил МГК как «... коммуникативный процесс, связанный с решением проблем относительно появления или риска появления генетических болезней в семье...».

Генетика человека



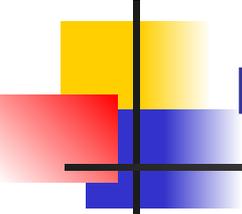
- В 1929 г. советский генетик, neuropatолог С.Н.Давиденко организовал первую в мире медико-генетическую консультацию. Он первым в мире поставил вопрос о необходимости составления каталога генов человека, сформулировал понятие о генетической гетерогенности наследственных болезней человека.

Основная цель МГК – предупреждение рождения больного ребенка



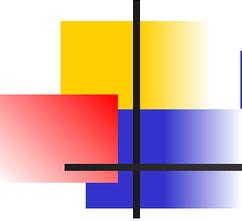
Цели и задачи медико-генетических консультаций:

- Уточнение диагноза наследственного заболевания.
- Определение типа наследования заболевания в семье.
- Прогноз потомства в семье.
- Объяснение в доступной форме смысла медико-генетического заключения и помощь в принятии решения по дальнейшему деторождению.
- Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.



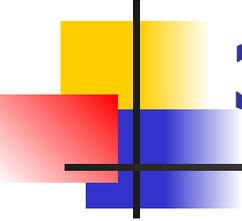
Показания для медико-генетического консультирования:

- 1. Наличие наследственного заболевания или подозреваемая наследственная патология в семье.
- 2. Рождение ребенка с врожденными пороками развития.
- 3. Задержка физического и умственного развития у ребенка.
- 4. Выявление патологии в ходе просеивающих программ.
- 5. Повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения.
- 6. Кровнородственные браки.
- 7. Воздействие известных или возможных тератогенов в первые три месяца беременности.
- 8. Первичное бесплодие супругов.



Выделяют два типа консультирования:

- - **проспективное консультирование** – наиболее эффективно; вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка определяется еще до наступления беременности или на ранних сроках;
- - **ретроспективное консультирование** – в семье родился больной ребенок, определение прогноза его здоровья и риска появления этого заболевания у последующих детей.



Этапы МГК:

1 этап

- Уточнение диагноза наследственного заболевания. На данном этапе проводятся клиническое и генеалогическое исследование; в случае необходимости используются дополнительные методы диагностики (цитогенетическое, биохимическое, молекулярно-генетическое исследование).

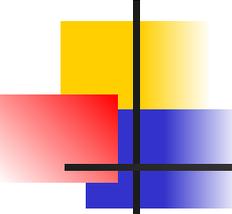
Этапы МГК:

2 этап Определение генетического риска.

Генетический риск – это вероятность появления определенной наследственной патологии у обратившегося за консультацией или у его потомков

Определение его степени осуществляется:

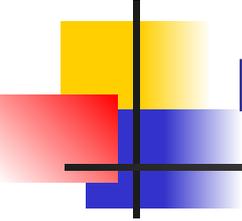
- а) путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях, с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики
- б) с помощью эмпирических данных для мультифакториальных и хромосомных болезней
- в) при структурных перестройках эмпирические данные комбинируются с теоретическими расчетами.



Этапы МГК:

- **3 этап Оценка генетического риска болезни (прогноз потомства)**
- Медико-генетический прогноз включает в себя три элемента:
- определение степени генетического риска
- оценку тяжести медицинских и социальных последствий заболевания
- перспективу применения методов пренатальной диагностики.
- Правильное составление медико-генетического прогноза зависит от: точности диагноза; адекватности применения методов расчета генетического риска: знакомства с новейшими

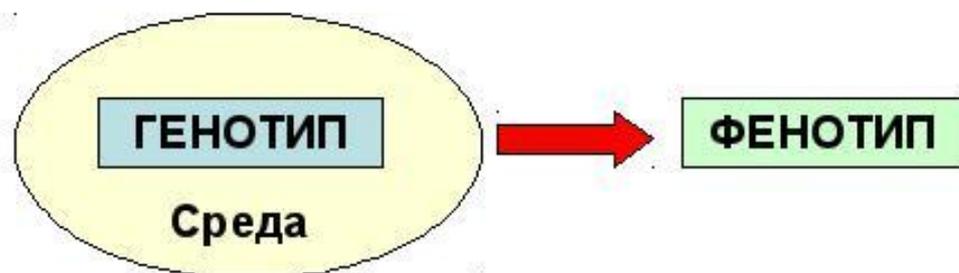
Генетический риск оценивается по следующим критериям:



- - низкий риск, если не достигает 5% (противопоказаний к деторождению нет)
- - средний риск, если равен 6-20% (рекомендации по планированию семьи зависят от величины риска и тяжести медицинских и социальных последствий данного заболевания, а также от возможности провести пренатальную диагностику)
- - высокий риск, если выше 20% (не рекомендуется дальнейшее деторождение в данной семье без обязательного применения методов ПД).

Генотип и фенотип (традиционный взгляд)

- **Генотип** - совокупность генов данного организма. Часто под генотипом понимают одну или несколько пар аллельных генов, которые отвечают за один и тот же признак
- **Фенотип** - совокупность признаков данного организма, фенотип формируется в результате взаимодействия генотипа с внешней средой



До Менделя природа наследственности была загадкой

- Основные закономерности наследования были открыты **Г. Менделем** и сформулированы им в 1865 г. в работе *«Опыты над растительными гибридами»*
- Эти законы были переоткрыты в 1900 г. **Г. де Фризом**, **К. Корренсом** и **Э. Чермаком**.



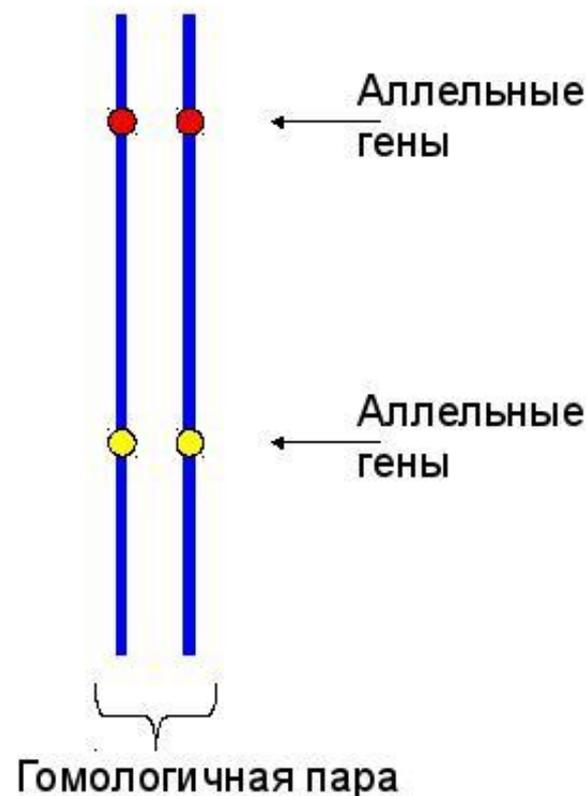
Грегор Мендель
(1822-1884)

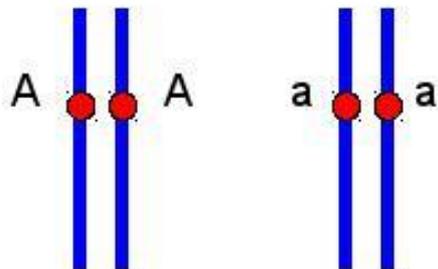
Что такое менделирующие признаки?

- **Менделирующие признаки** – это признаки, подчиняющиеся основным законам наследования, установленным Г. Менделем
- Всем эукариотическим организмам присущи открытые Г. Менделем общие закономерности наследования признаков

Основные понятия и термины генетики

- **Главный постулат Менделя:** *каждый признак определяется парой наследственных задатков (аллельных генов)*
- **Аллельные гены** находятся в **одинаковых локусах гомологичных хромосом** и кодируют **один и тот же признак**

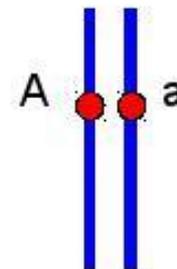




AA

aa

Особи с одинаковыми аллельными генами **гомозиготны по данному признаку**



Aa

Особь, имеющая разные аллельные гены – **гетерозигота**



Доминантные и рецессивные признаки (гены)

- Г. Мендель ввел понятия **доминантных и рецессивных признаков (генов)**
- Аллель, определяющий фенотип гетерозиготы - **ДОМИНАНТНЫЙ**.
Например, ген **A** в гетерозиготе **Aa**.
- Другой аллель, не проявляющий себя у гетерозиготы – **рецессивный (a)**.

Основные законы наследования признаков по Менделю

1. Закон единообразия гибридов первого поколения

P: AA x aa
G: (A) (a)
F₁: Aa

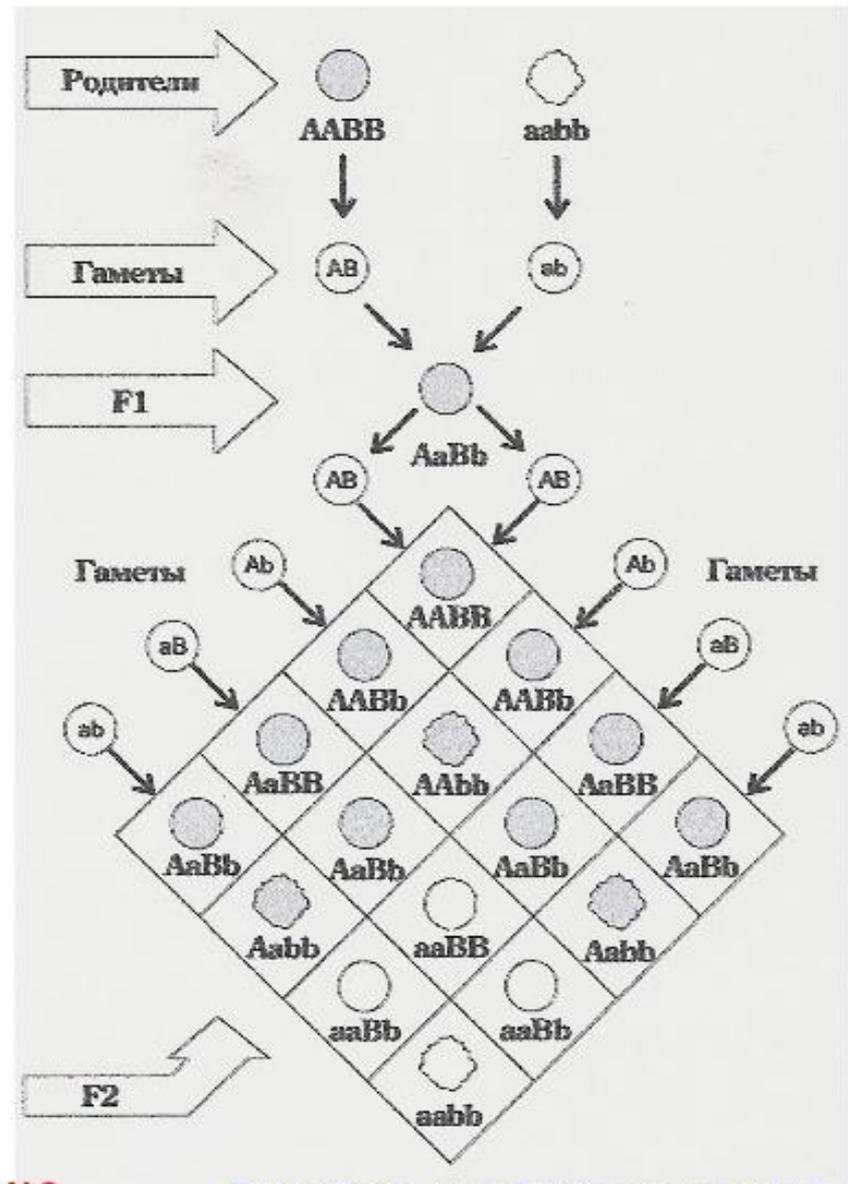
2. Закон расщепления на фенотипические классы гибридов второго поколения. При скрещивании гибридов первого поколения между собой (т.е. гетерозиготных особей) получается следующий результат

$P(F_1): Aa \times Aa$
 $G: \begin{array}{c} \text{A} \quad \text{a} \quad \text{A} \quad \text{a} \\ \text{---} \quad \text{---} \quad \text{---} \quad \text{---} \end{array}$
 $F_2: AA, Aa, Aa, aa$

Расщепление по генотипу: 1AA:2Aa:1aa по фенотипу: 3:1

3. Закон независимого комбинирования генов.

При дигибридном скрещивании каждая пара признаков в потомстве дает расщепление независимо от другой пары.



$$9:3:3:1 = (3:1)^2$$

Дигибридное скрещивание

Механизм взаимодействия генов

- Взаимодействие генов имеет биохимическую основу
- Гены непосредственно не взаимодействуют между собой (за исключением случаев конъюгации и кроссинговера)
- **Взаимодействие генов – это взаимодействие продуктов генов в цитоплазме.** Именно это определяет формирование признака.



Типы взаимодействия генов

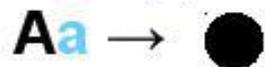
- Все типы наследования – это результат **взаимодействия генов**
- Гены бывают:
 - **аллельные** (находятся в одинаковых локусах гомологичных хромосом)
 - **неаллельные** (находятся в разных локусах гомологичных хромосом или в разных хромосомах)



Взаимодействие генов

Аллельных генов

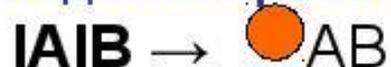
1. Полное доминирование



2. Неполное доминирование



3. Кодоминирование



4. Сверхдоминирование



5. Аллельное исключение

Неаллельных генов

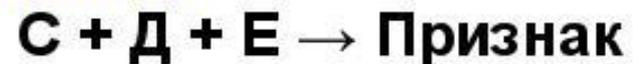
1. Комплементарность



2. Эпистаз



3. Полимерия



4. Эффект положения

- **Полное доминирование** - один аллель гена в гетерозиготе полностью скрывает присутствие второго аллеля (один из двух взаимодействующих ферментов значительно активнее). Именно поэтому все гибриды первого поколения единообразны и по фенотипу и по генотипу.



Aa

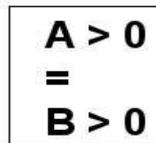
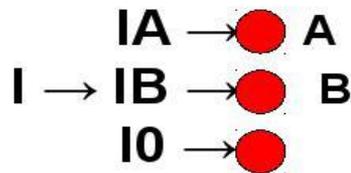
Неполное доминирование

- **Неполное доминирование** связано с промежуточным проявлением признака при гетерозиготном состоянии аллелей (Aa).
- По типу неполного доминирования у человека наследуются
 - величина носа
 - выпуклость губ
 - размеры рта и глаз
 - расстояние между глазами...
- **Неполное доминирование** проявляется во многих признаках и тех случаях, когда взаимодействующие ферменты незначительно отличаются по своей активности



оказываются и работают вместе два доминантных гена одновременно, то есть каждый аллель детерминирует свой признак

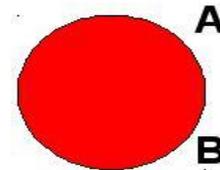
Группы крови в системе АВ0



Аллельные гены, определяющие группы крови, находятся в девятой паре хромосом человека

I	II	III	IV
$I^0 I^0$	$I^A I^A$	$I^B I^B$	$I^A I^B$
	$I^A I^0$	$I^B I^0$	$I^B I^A$

$I^A I^B$



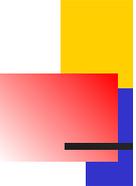
IV группа крови

Люди с четвертой группой крови - пример кодоминирования



Множественный аллелизм

- Наследование по типу кодоминирования тесно связано с проблемой **множественного аллелизма**
- Фенотипическое проявление каждого менделирующего признака основано на **взаимодействии в генотипе двух аллельных генов**. Однако количество аллелей в человеческая популяциях далеко не всегда равно двум

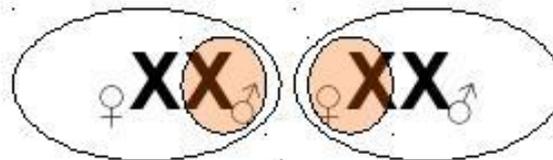
- 
- *Сколько бы аллелей не существовало в популяции, признак в конкретном организме определяется сочетанием только двух из них*
 - Явление множественного аллелизма определяет фенотипическую гетерогенность человеческих популяций, это одна из основ разнообразия генофонда человека
 - В основе этой множественности лежат генные мутации (полезные, нейтральные, вредные), изменяющие последовательность азотистых оснований молекулы ДНК в участке, соответствующем данному гену

Сверхдоминирование

- **Сверхдоминирование** — проявляется в том случае, когда доминантный аллель в гетерозиготном состоянии проявляется сильнее, чем в гомозиготном (**$Aa > AA$**)
- Это *понятие коррелирует с эффектом гетерозиса* и связано с такими сложными признаками, как **жизнеспособность, общая продолжительность жизни** и др.

Аллельное исключение

- **Аллельное исключение** - это результат исключения одного из аллелей в результате инактивации одной из гомологичных хромосом
- Примером этого вида взаимодействия генов является инактивация одной из X-хромосом в женском организме, что приводит в соответствие содержание аллелей X-хромосом у мужчин и женщин
- Инактивация X-хромосомы происходит на ранних стадиях эмбриогенеза женской особи и при этом инактивируются разные хромосомы (или отцовские, или материнские) в разных частях эмбриона
- Это приводит к тому, что в разных органах и тканях взрослого организма активны разные аллели X-хромосом. **Поэтому женщины являются мозаиками**, т.е. разные части тела могут обладать вариантами проявления того же признака, передаваемого через X-хромосому



Взаимодействие неаллельных генов:

Эпистаз

- **Эпистаз** — это такой тип взаимодействия неаллельных генов, при которой одна пара аллельных генов подавляет действие другой пары

Доминантный эпистаз

B

или ~~**A**~~ → Признак

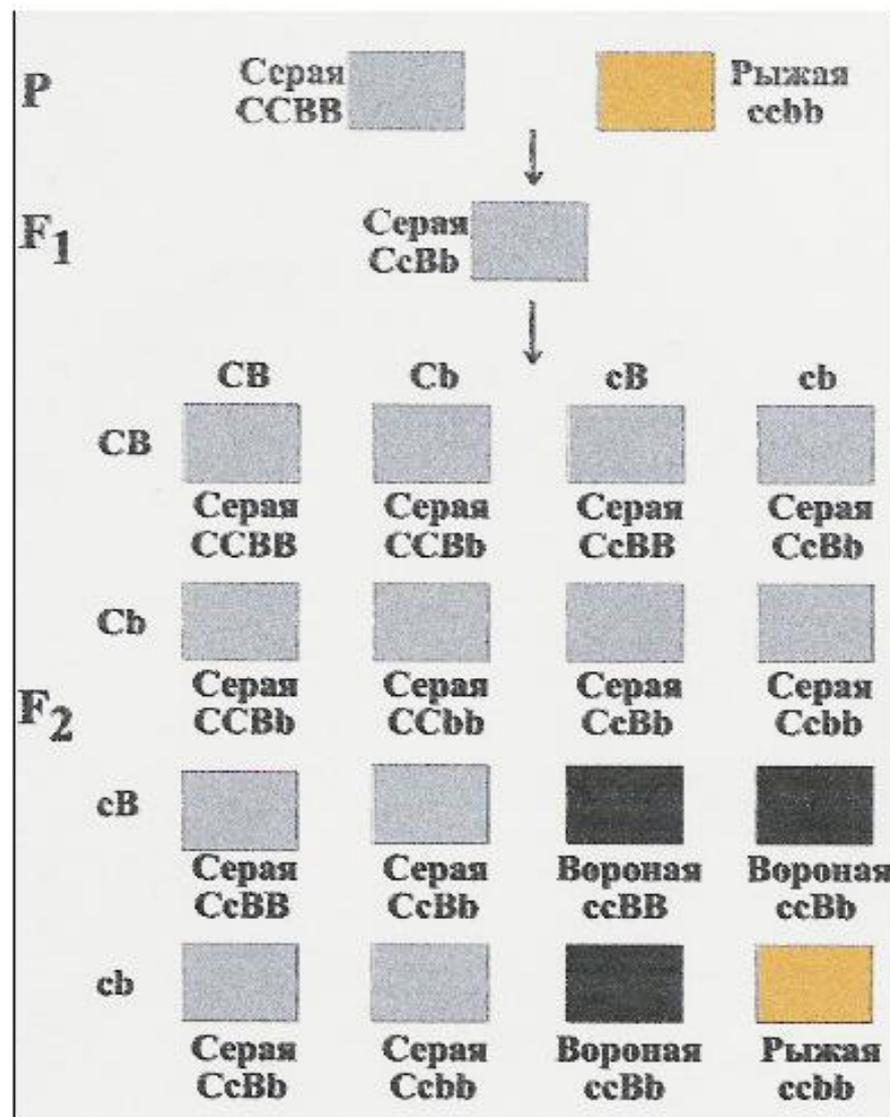
Рецессивный эпистаз

b

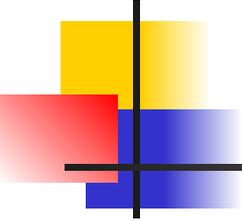
Супрессоры или ингибиторы

Гипостатический ген

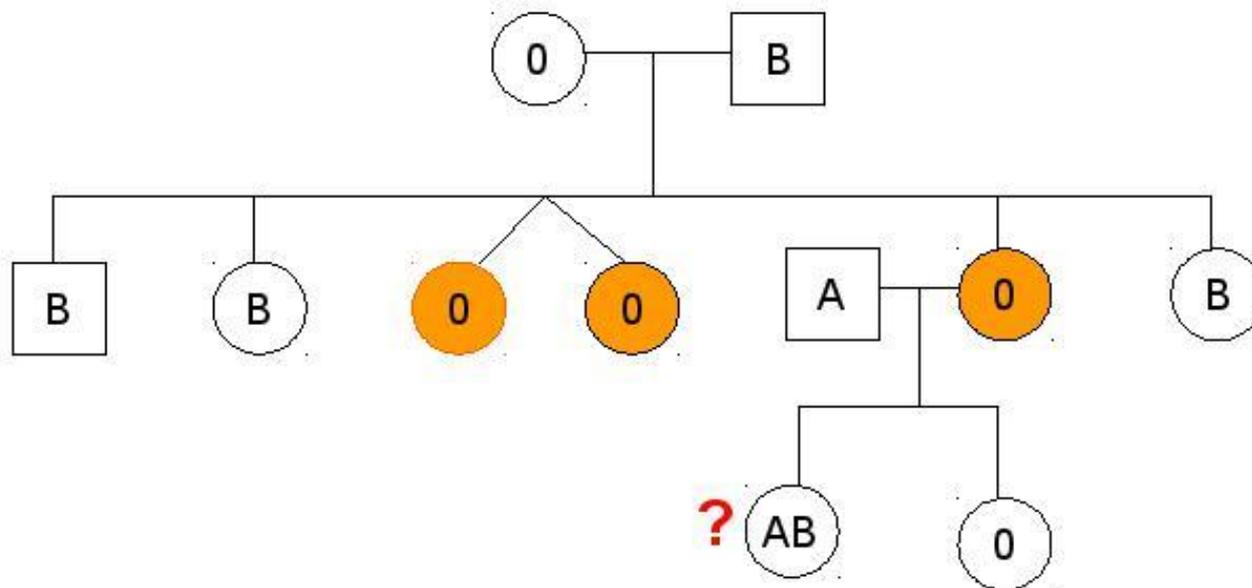
- Явление эпистаза открыто при анализе наследования масти лошадей
- Известно, что вороная окраска определяется доминантным аллелем **B**, рыжая – рецессивным аллелем **b**, доминантный аллель **C** из-за раннего посеждения волоса дает серую масть. Нормальный аллель – **c**.
- Гомо- и гетерозиготы по **C** – всегда серые, независимо от аллелей гена **B**



12:3:1

- 
-
- **Эпистаз у человека наиболее характерен для генов, участвующих в регуляции онтогенеза и иммунных систем человека**

«Бомбейский феномен» - пример эпистаза

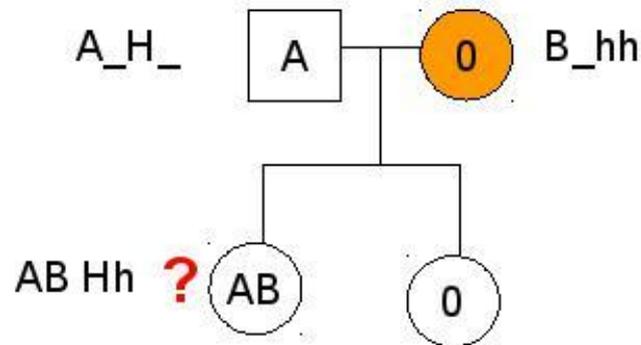


- В Индии была описана семья, в которой родители имели вторую (АО) и первую (ОО) группу крови, а их дети — четвертую (АВ) и первую (ОО). Чтобы ребенок в такой семье имел группу крови АВ, мать должна иметь группу крови В, но никак ни О.

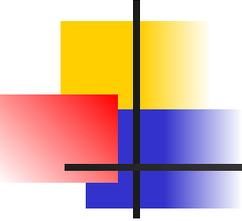
Позже было выяснено, что в системе групп крови АВО имеются рецессивные гены-модификаторы, которые в гомозиготном состоянии подавляют экспрессию антигенов на поверхности эритроцитов

~~**B**~~ _ hh \Rightarrow фенотип группы крови 0

Ген-супрессор *h* в гомозиготном состоянии подавляет действие аллеля **B**



- Локус гена-супрессора не сцеплен с локусом АВО
- Гены-супрессоры наследуются независимо от генов, определяющих группы крови АВО

- 
-
- **Бомбейский феномен имеет частоту 1 на 13 000 среди индусов, говорящих на языке махарати и живущих в окрестностях Бомбея**
 - **Он распространен также в изоляте на острове Реюньон**
 - **По-видимому, признак детерминирован нарушением одного из ферментов, участвующих в синтезе антигена**

Комплементарность

- **Комплементарность** — это такой тип взаимодействия, при котором за признак отвечают несколько неаллельных генов, причем разное сочетание доминантных и рецессивных аллелей в их парах изменяет фенотипическое проявление признака

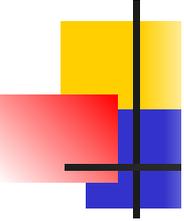
Например,

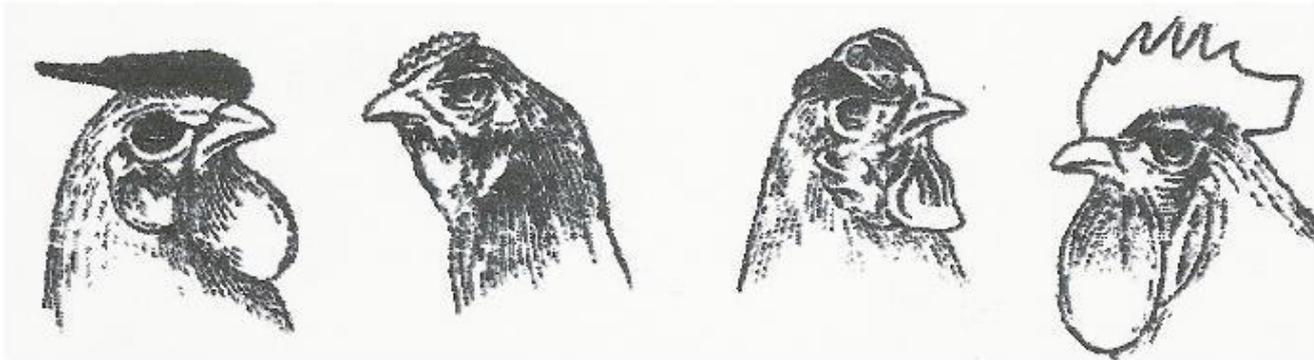
$A_bb \rightarrow$ признак 1

$aaB_ \rightarrow$ признак 3

$A_B_ \rightarrow$ признак 2

$aabb \rightarrow$ признак 4

- 
- Комплементарное взаимодействие генов было обнаружено в начале 20-го столетия при анализе формы гребня у кур



Розовидный
A_bb

Гороховидный
aaB_

Ореховидный
A_B_

Листовидный
aabb

P: AAbb x aaBB
роз. горох.

F1: AaBb (орех)

P (F1): AaBb x AaBb

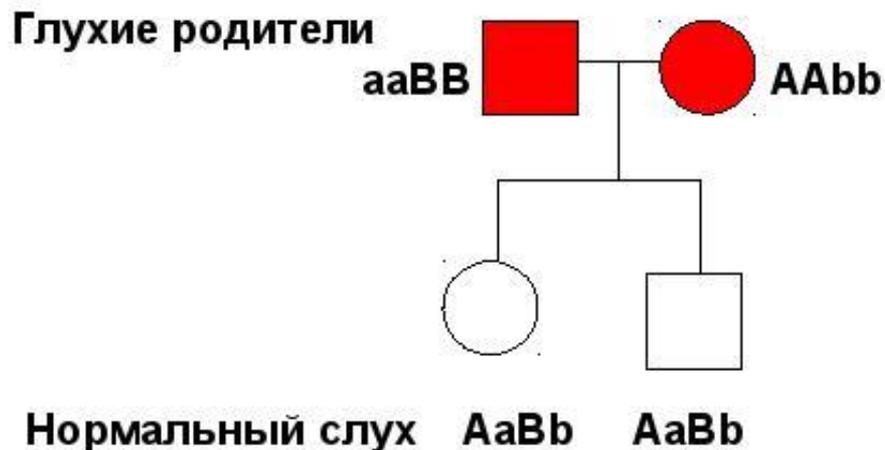
F2

♂ \ ♀	AB	Ab	aB	ab
AB	Орех. AABB	Орех. AABb	Орех. AaBB	Орех. AaBb
Ab	Орех. AABb	Розов. AAbb	Орех. AaBb	Розов. Aabb
aB	Орех. AaBB	Орех. AaBb	Горох. aaBB	Горох. aaBb
ab	Орех. AaBb	Розов. Aabb	Горох. aaBb	Листов. aabb

9:3:3:1

Еще один пример:

- $A_V_ \rightarrow$ нормальный слух
- $aa_ _ \rightarrow$ глухота
- $_ _ bb \rightarrow$ глухота



Моногенные и полигенные признаки

- Фенотипические признаки по особенностям проявления бывают двух типов: **качественные и количественные**
- **Качественные признаки (моногенные)** - это отчетливые признаки - развитие и проявление которых зависит от экспрессии генов одной аллельной пары. Это **классические менделевские альтернативные признаки**. Эти признаки могут касаться **размера, цвета, структуры, пола и др.**
- **Количественные признаки (полигенные)** - это измеряемые признаки, которые не имеют двух четких альтернативных форм, демонстрируют **широкий спектр фенотипов**, имеющих много промежуточных форм. Они обычно контролируются **более чем одной парой генов** и **могут модифицироваться факторами окружающей среды**.
- Количественные признаки включают **рост, вес, цвет кожи, размер органов, форма лица, восприимчивость к заболеваниям и др.**

Полимерия

- **Полимерия** — обусловленность определенного признака несколькими парами неаллельных генов, обладающих одинаковым действием. Такие **гены называются полимерными**

- По типу полимерных генов наследуется пигментация кожи у человека. Например, в потомстве у чернокожего и белой женщины рождаются дети с промежуточным цветом кожи - мулаты
- У супружеской пары мулатов рождаются дети, по цвету кожи всех типов окраски, от черной до белой, что определяется комбинацией двух пар аллелей полимерных генов



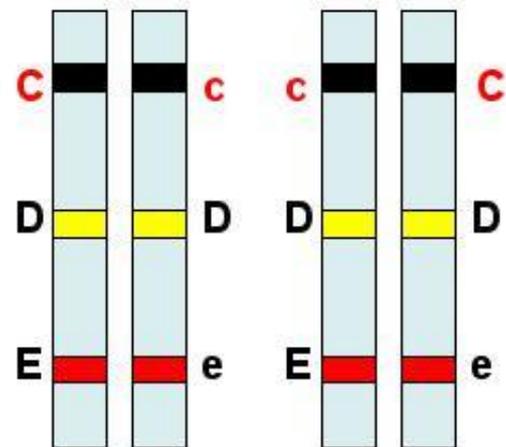
- Цвет кожи и волос человека, а также цвет радужной оболочки глаз обеспечивает пигмент меланин.
- Существует два типа меланинов: **эумеланин** (черный и темно-коричневый) и **феумеланин** (желтый и рыжий).

- **Все цвета волос, за исключением рыжих, составляют непрерывный ряд от темного до светлого (соответственно уменьшению концентрации меланина) и наследуются полигенно по типу кумулятивной полимерии**
- Эти различия обусловлены количественными изменениями в содержании эумеланина
- Цвет рыжих волос зависит от наличия феумеланина
- Окраска волос обычно меняется с возрастом и стабилизируется с наступлением половой зрелости

Эффект положения

- Эффект положения — взаимное влияние генов одной хромосомы, занимающих ее близлежащие локусы.
- Антиген «резус-фактор» (Rh+) обусловлен действием трех генов C, D, E.
- При одинаковом генотипе CcDDEe, но разном взаимном расположении генов в хромосомах синтезируется разное количество антигена:

CDE/cDe — много антигена E, но мало C;
CDe/cDE — наоборот, мало E и много C.

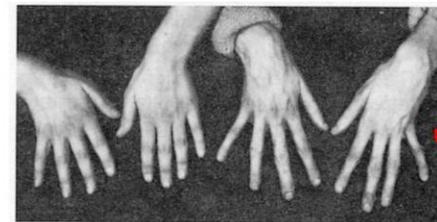


Плейотропия

- Считается, что конкретный ген определяет развитие одного определенного признака
- Однако, **известны гены**, которые влияют не только на признаки, связанные с ними, но также **могут оказывать влияние на развитие других признаков**
- Такой ген вызывает проявление своего специфического признака (основной эффект) и связанных с ним других признаков (вторичный эффект)
- Зависимость нескольких признаков от одного гена называется **плейотропией**, а ген, имеющий множественное фенотипическое воздействие, называется **плейотропным геном** (гр. pleios - полный, tropos - способ)

→ Признак 1
Плейотропный ГЕН → Признак 2
→ Признак 3

- Наиболее ярким примером плейотропного действия гена у человека является **синдром Марфана**. Арахнодактилия ("паучьи" пальцы) — один из симптомов синдрома Марфана. Другие симптомы: высокий рост из-за сильного удлинения конечностей, гиперподвижность суставов, ведущий к близорукости подвывих хрусталика, аневризма аорты
- Синдром с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин
- В основе лежит **дефект развития соединительной ткани**, возникающий на ранних этапах онтогенеза и приводящий к множественным фенотипическим проявлениям.



Синдром Марфана

Первичная и вторичная плейотропия

- При **первичной плейотропии** ген проявляет свой **множественный эффект**
- Например, при болезни Хартнупа мутация гена вызывает нарушение всасывания триптофана в кишечнике и его реабсорбцию в почечных канальцах
- При этом поражаются и мембраны эпителиальных клеток кишечника, и почечных канальцев с соответствующими нарушениями

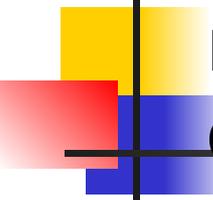
- **При вторичной плейотропии** имеется одно первичное фенотипическое проявление гена, вслед за которым развивается ступенчатый процесс вторичных изменений, приводящий ко множественным эффектам
- Примером является серповидноклеточная анемия: анемия, спленомегалия, поражение кожи, сердца, печени и почек – *это вторичные эффекты. Первичный эффект – аномалия гемоглобина*
- Вторичная плейотропия более распространена, чем первичная

Первичная плейотропия



Вторичная плейотропия





Под генетической гетерогенностью наследственных болезней понимают феномен, когда клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в разных генах *ЛОКУСНАЯ гетерогенность*

Или, когда мутации в одном гене обуславливают разные клинические формы одного заболевания, или разные заболевания *аллельная гетерогенность*

Генетическая гетерогенность мукополисахаридозов

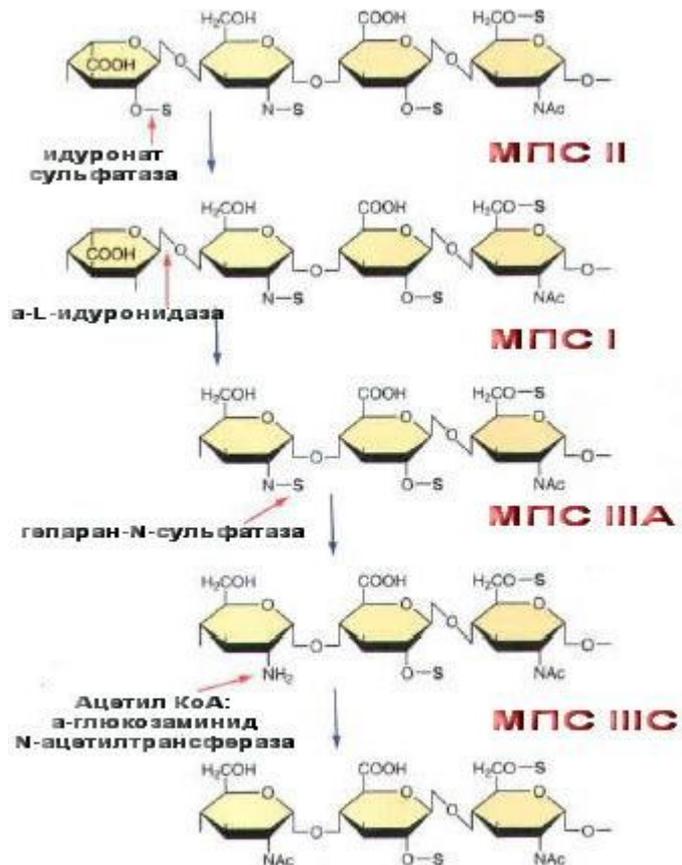
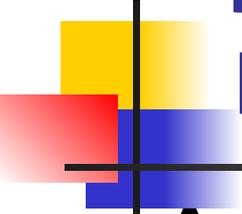


СХЕМА ДЕГРАДАЦИИ ГЕПАРАНСУЛЬФАТА
В ЛИЗОСОМАХ

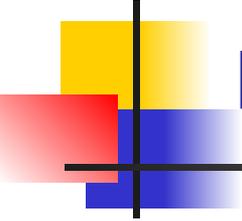


ЛОКУСНАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Анализ локусной генетической гетерогенности теоретически позволяет выявлять комплексы генов и кодируемые ими молекулярные комплексы, осуществляющие элементарные физиологические функции

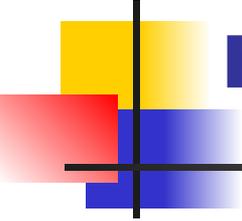
Такой анализ является инструментом функциональной геномики

Аллельная генетическая гетерогенность наследственных болезней



- Аллельная гетерогенность наследственных болезней, обусловленная мутациями в одном гене, выявляет разнообразие функций этого гена и его продуктов во времени и пространстве и их участие в разных метаболических сетях

Ламинаопатии – пример аллельной гетерогенности наследственных болезней

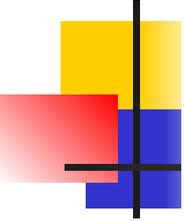


- Ламинаопатии – группа заболеваний, обусловленных мутациями в гене ламина А/С, которые приводят к изменению структуры и функции ламинов А и С. Эти белки составляют основу тонкой ядерной пластинки, составляющей внутренний слой ядерной оболочки.

Наследственные болезни, обусловленные мутациями в гене ламина А/С

- Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса
- Поясно-конечностная мышечная дистрофия
- Дилатационная кардиомиопатия
- Липодистрофия семейная, частичная
- Прогерия Гетчинсона-Гилфорда
- Атипичный синдром Вернера
- Шарко-Мари-Тус болезнь, тип 2В1
- Рестриктивная дерматопатия и т.д.
- Всего 11 нозологических форм

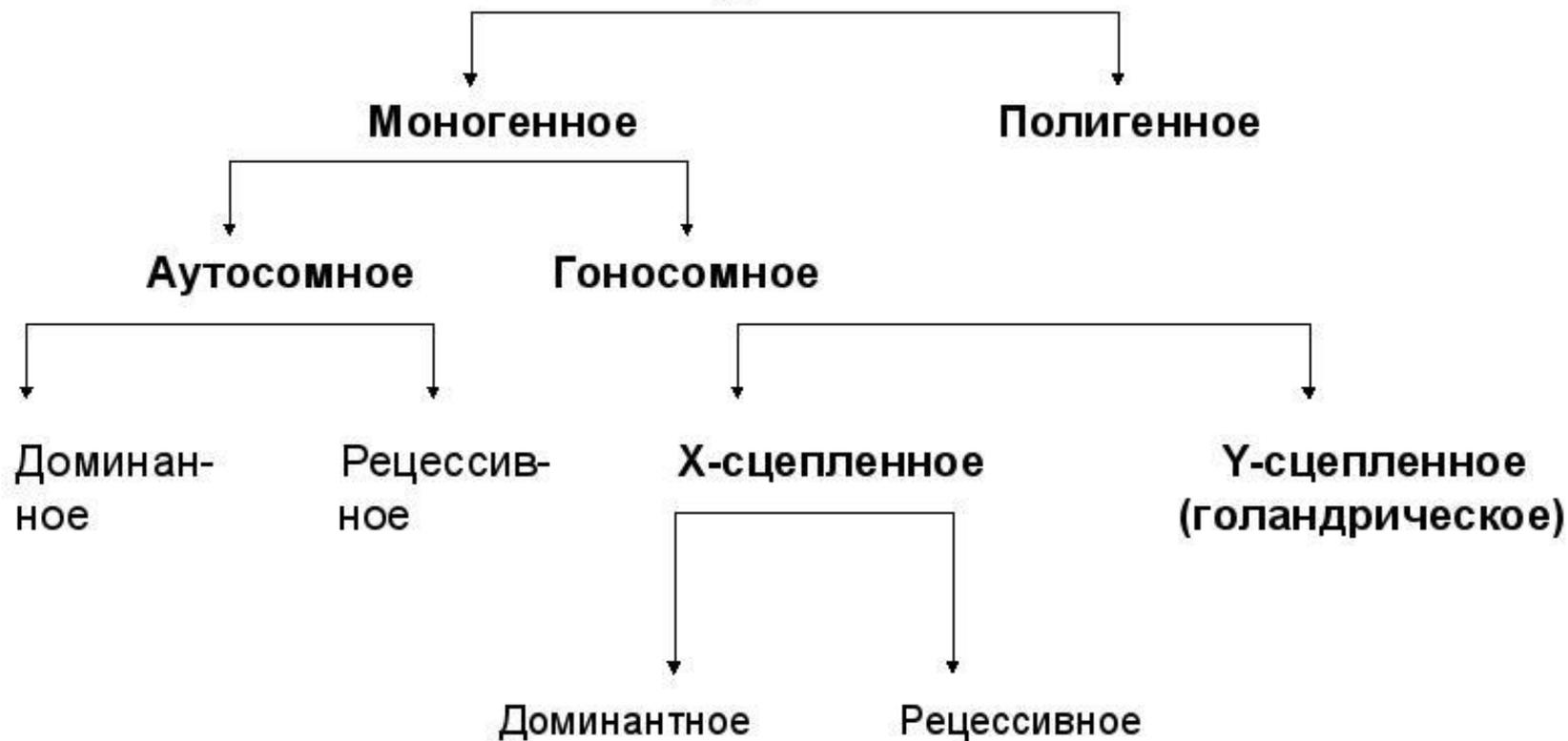
- Таким образом, у человека, как и у остальных эукариот, известны все типы взаимодействия аллельных генов и большое количество менделирующих признаков, определяемых этими взаимодействиями.
- Используя менделевские законы наследования, можно рассчитать вероятность рождения детей с теми или иными менделирующими признаками



Типы наследования

- Для человека, как и для других эукариот, характерны **все типы наследования**:
 - *аутосомное,*
 - *наследование признаков, сцепленных с половыми хромосомами (гоносомное),*
 - *наследование при взаимодействии неаллельных генов*

Наследование



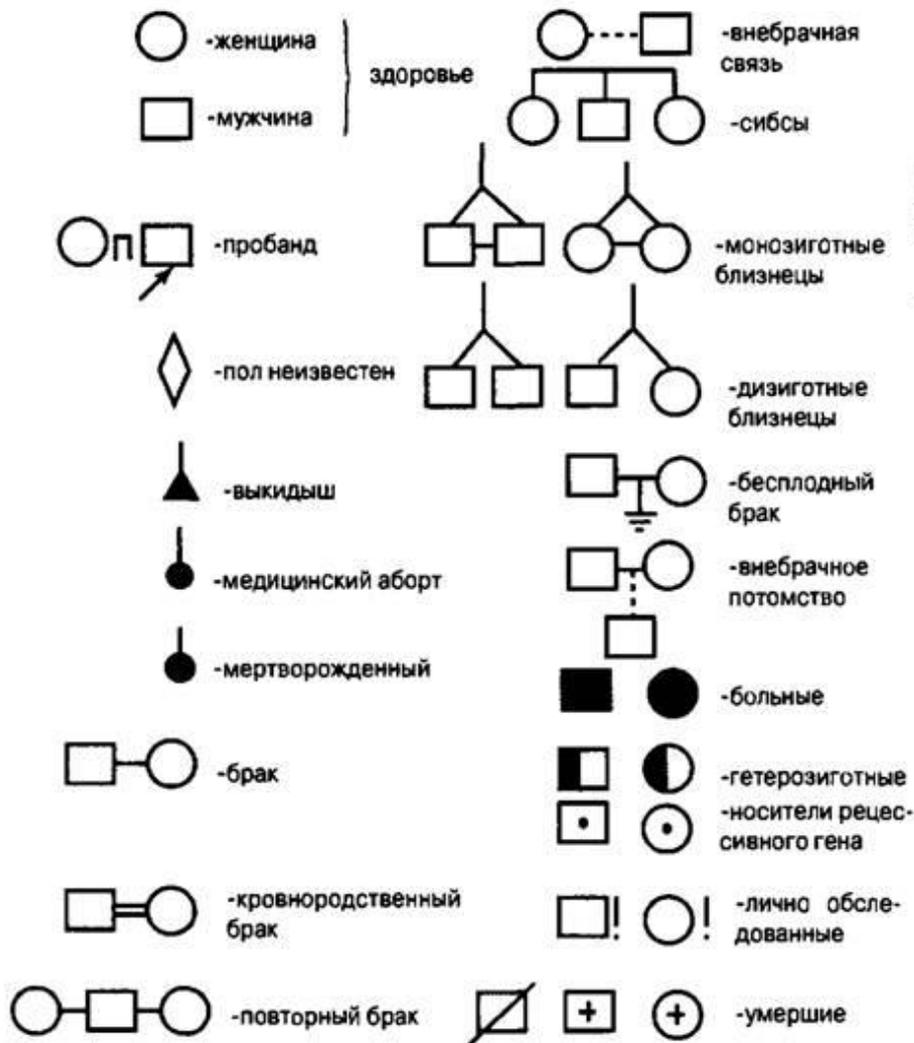
Наиболее удобным методическим подходом к анализу наследования признаков в нескольких поколениях является **генеалогический метод**, основанный на построении родословных

□ Мужчина
○ Женщина
◇ Пол
неизвестен

□ ○ Непораженные
■ ● Пораженные
□ ● Носители

□ ○ Близко-
родственный брак
□ □ Близнецы
□ / □ Умершие

Основные символы родословных



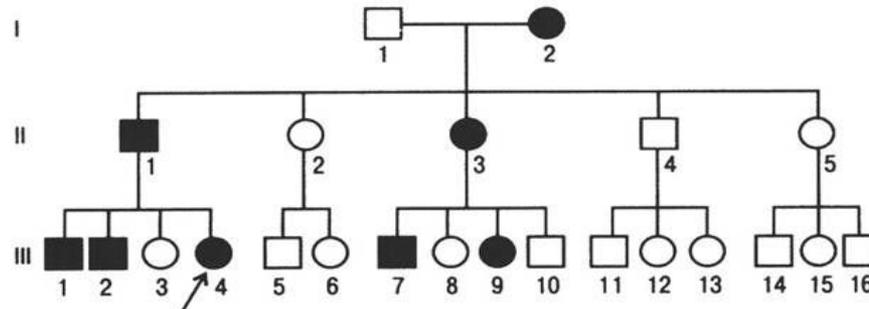
- Сбор данных начинается с **пробанда** - человека, родословную которого нужно составить. Братья и сестра его называются **сисбы**.
- Для составления родословной применяют условные обозначения и делают графические изображения

Аутосомно-доминантное наследование

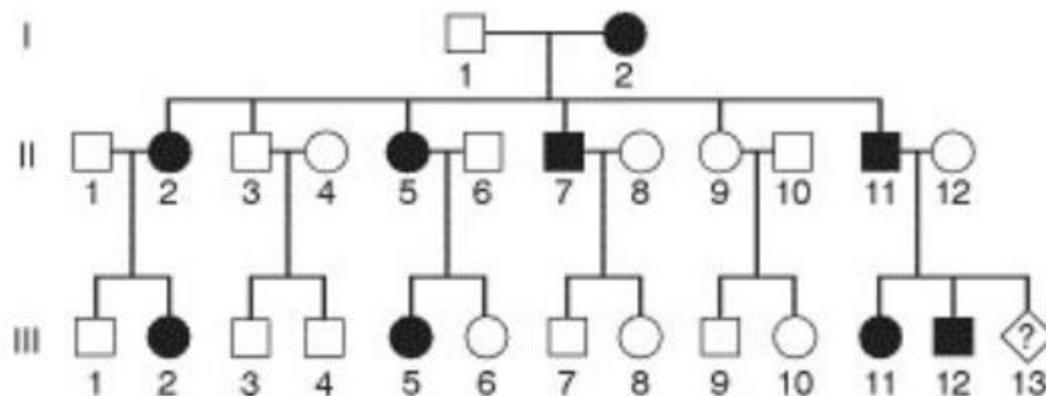
- Первое описание **аутосомно-доминантного наследования** аномалий у человека дано в **1905 г. Фараби**. Родословная была составлена для семьи с **короткопалостью (брахидактилией)**. У больных укорочены и частично редуцированы фаланги пальцев рук и ног, кроме того, в результате укорочения конечностей, для них характерен низкий рост.



Аутомно-доминантный тип наследования (АД)



- Болезнь встречается в каждом поколении родословной.
- Соотношение больных мальчиков и девочек равное.
- Вероятность рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равна 50%.
- Могут быть пропуски в поколениях из-за малой экспрессивности и низкой пенетрантности или наличия эпистатического гена



- Признаки **аутосомно-доминантного наследования**:
 - Пораженный человек имеет, по крайней мере, одного пораженного родителя
 - Поражаются потомки обоих полов
 - Передается лицом любого пола
 - Вероятность ребенка быть пораженным составляет 50% (если пораженный родитель является гетерозиготой)

Аутосомно-доминантные признаки у человека

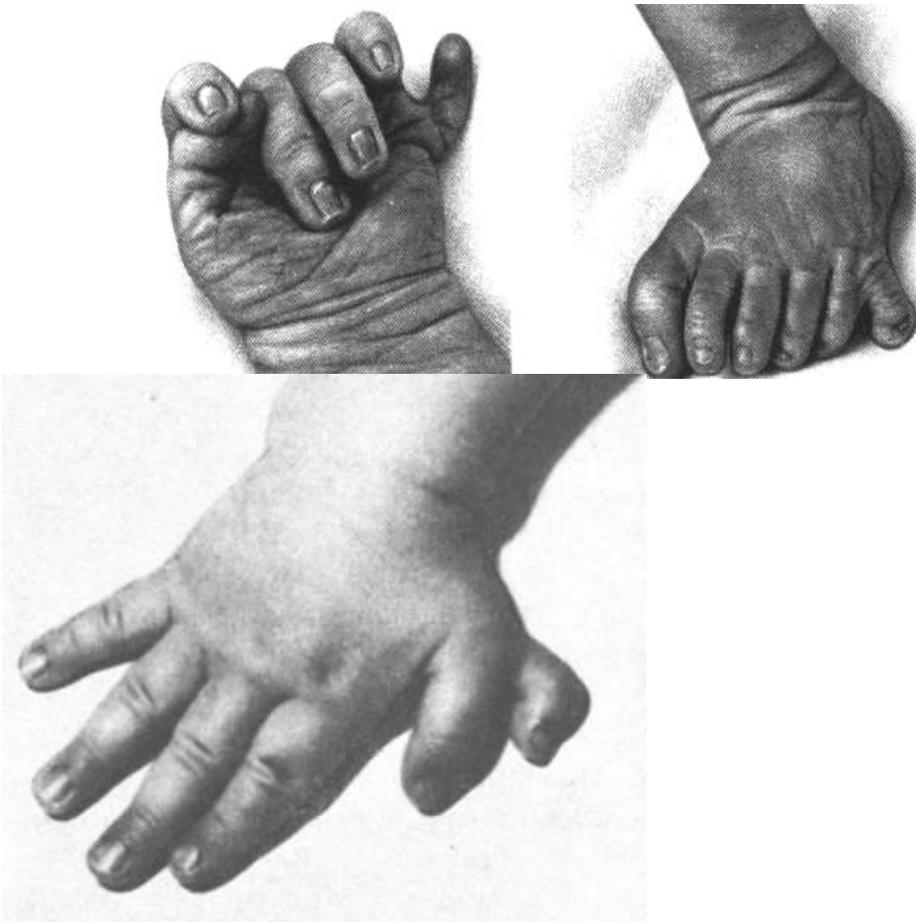
- **Нормальные признаки:**

- темный цвет глаз
- вьющиеся волосы
- переносица с горбинкой
- прямой нос (кончик носа смотрит прямо)
- ямочка на подбородке
- раннее облысение у мужчин
- праворукость
- способность свертывать язык в трубочку
- белый локон надо лбом...

- **Патологические признаки**

- полидактилия или многопалость (на руке или ноге имеется от 6 до 9 пальцев)
- синдактилия (сращение мягких или костных тканей фаланг двух и более пальцев)
- брахидактилия
- арахнодактилия ("паучьи" пальцы, один из симптомов синдрома Марфана)
- некоторые формы близорукости...

Полидактилия



- ◆ **Клинические признаки:** существует два варианта:
- ◆ **тип А**, при котором дополнительный палец функционален, и **тип В**, когда дополнительный палец недоразвит и представляет собой кожный вырост.
- ◆ **Тип наследования: АД**
- ◆ **Популяционная частота** – от 1:3000 до 1:650



Полидактилия

На картине Рафаэля «Сикстинская мадонна» видно, что у Папы Римского Сикста II на правой руке шесть пальцев





Синдактилия

- Большинство носителей аутосомно-доминантной аномалии являются **гетерозиготами**
- Многие случаи из медицинской практики указывают на то, что **гомозиготы** по доминантным аномалиям поражены **тяжелее, чем гетерозиготы**

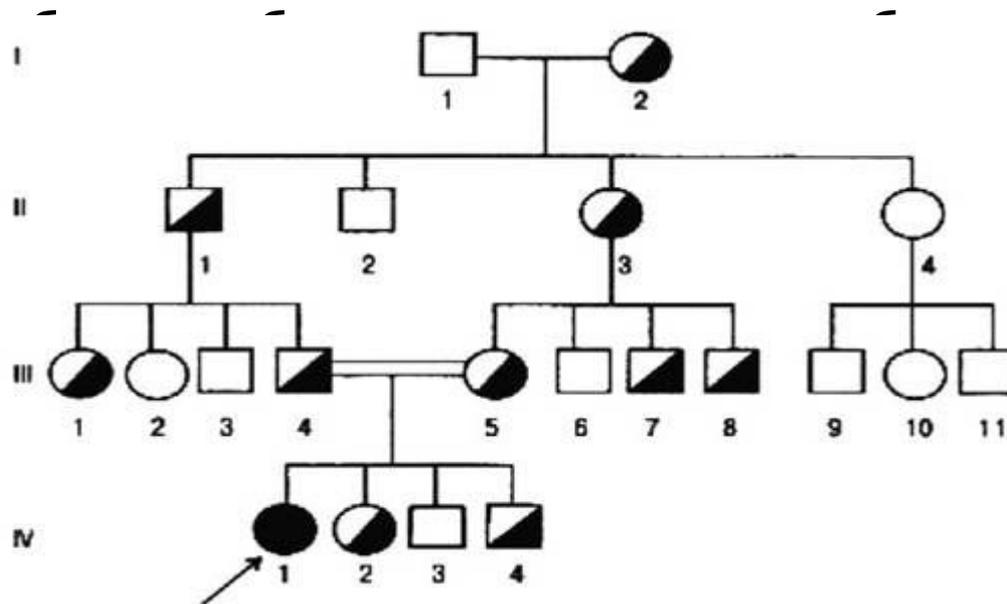
Микросомия

- **Синдром первой жаберной дуги.**
- **Клинические признаки:**
односторонняя аномалия ушной раковины и гипоплазия нижней челюсти; аномалии глаз; лицо асимметрично, нарушение прикуса.
- **Тип наследования: АД**
- **Популяционная частота неизвестна**



Аутосомно-рецессивный тип наследования (АР)

- Больной ребенок рождается у клинически здоровых родителей.
- Болеют сибсы, т.е. братья и сестра.
- Оба пола поражаются одинаково.
- Чаще встречается при кровно-родственных браках.
- Если родители здоровы, то их дети будут здоровыми.

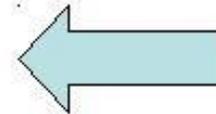


Аутосомно-рецессивное наследование

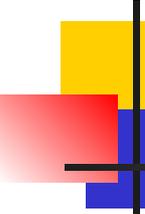
1) P: ♀ Aa x ♂ Aa
G: A, a A, a
F1: AA, Aa, Aa, aa 25%

2) P: ♀ aa x ♂ aa
G: a a
F1: aa 100%

3) P: ♀ Aa x ♂ aa
G: A, a a
F1: Aa, aa 50%



Чаще
всего
при
заболе-
ваниях!

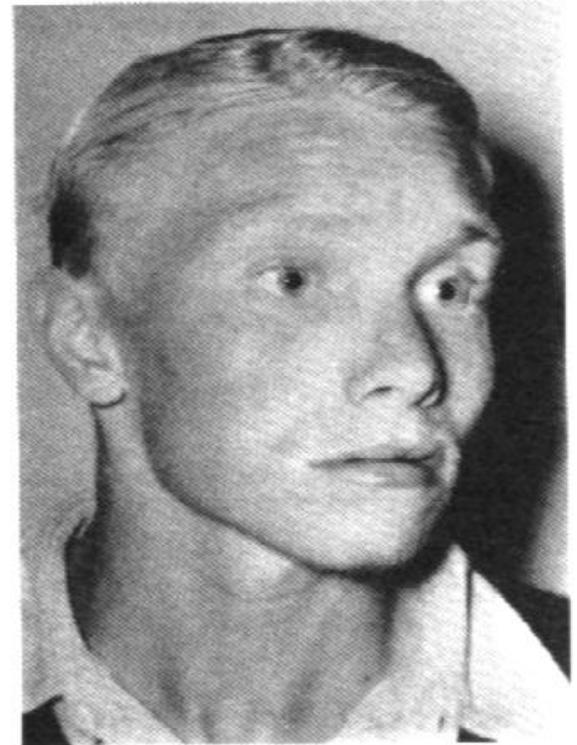


Аутосомно-рецессивные признаки у человека

- **Нормальные признаки:**
 - мягкие прямые волосы
 - курносый нос
 - светлые глаза
 - тонкая кожа ...
- **Патологические признаки**
 - многие болезни обмена веществ: фенилкетонурия, галактоземия, гистидинемия ...

Фенилкетонурия

- **Фенилкетонурия** – болезнь аминокислотного обмена. Описана в 1934 г. А. Фелингом. Патология связана с недостаточностью печеночного фермента фенилаланингидроксилазы, что нарушает превращение фенилаланина в тирозин (нарушается формирование миелиновых оболочек вокруг аксонов ЦНС).
- **Клинические признаки:** повышенная возбудимость и тонус мышц, тремор, эпилептиформные припадки, «мышиный» запах, умственная отсталость, снижение образования меланина. **Ранняя профилактика и лечение** – искусственная диета.
- **Тип наследования: АР**
Популяционная частота - 1 : 10000

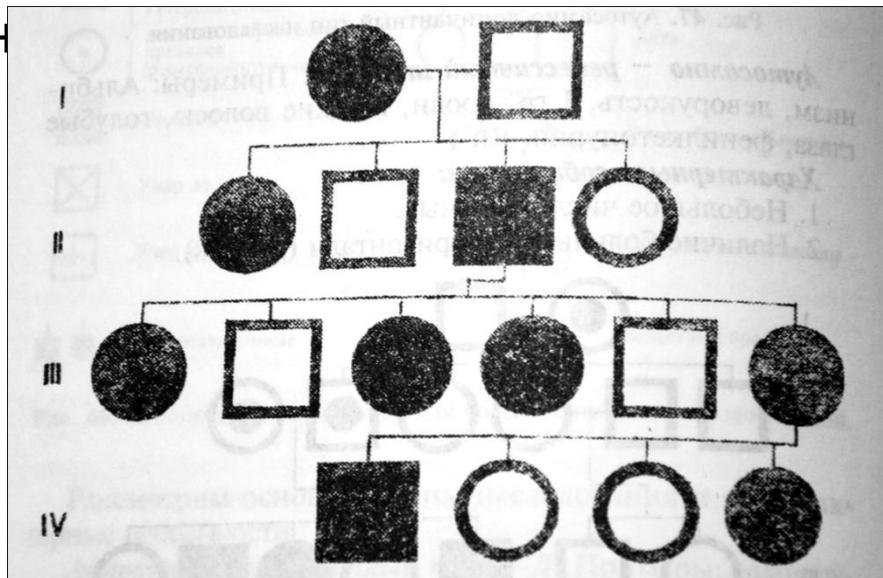


X-сцепленный доминантный тип:

- 1. Если в X-хромосоме локализуется доминантный ген, то такой тип наследования X-сцепленный доминантный.
 - 2. Заболевание прослеживается в каждом поколении.
 - 3. Болеют как мужчины, так и женщины, однако больных женщин в два раза больше, чем больных мужчин.
 - 4. Если болен отец, то все дочери его будут больными, а все сыновья здоровыми, так как сыновья получают от отца Y-хромосому.
 - 5. Больные женщины в среднем передают патологический ген 50% сыновей и 50% дочерей.
 - 6. Больными дети будут, если болен один из родителей.
-
- По X-сцепленному доминантному типу наследуются фосфат-диабет, коричневая окраска эмали зубов, синдром Ретта и др.

X – сцепленный доминантный тип наследования (X-Д)

- Если отец болен – болеют все дочери, все сыновья здоровы.
- Если болен один из родителей – болеют дети.
- У здоровых родителей все дети здоровые
- Мать больна – вероятность болезни у детей независимо от пола – 50%
- Больны только женщины



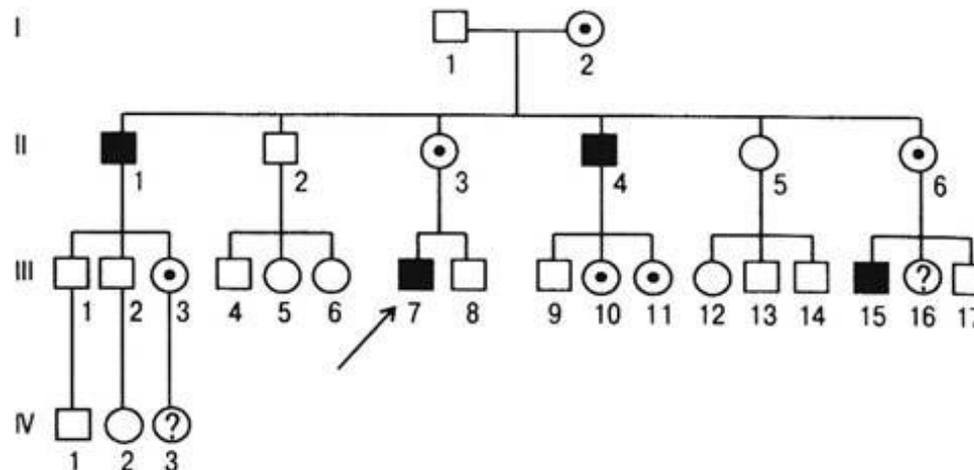
больных мужчин

X-сцепленный рецессивный тип:

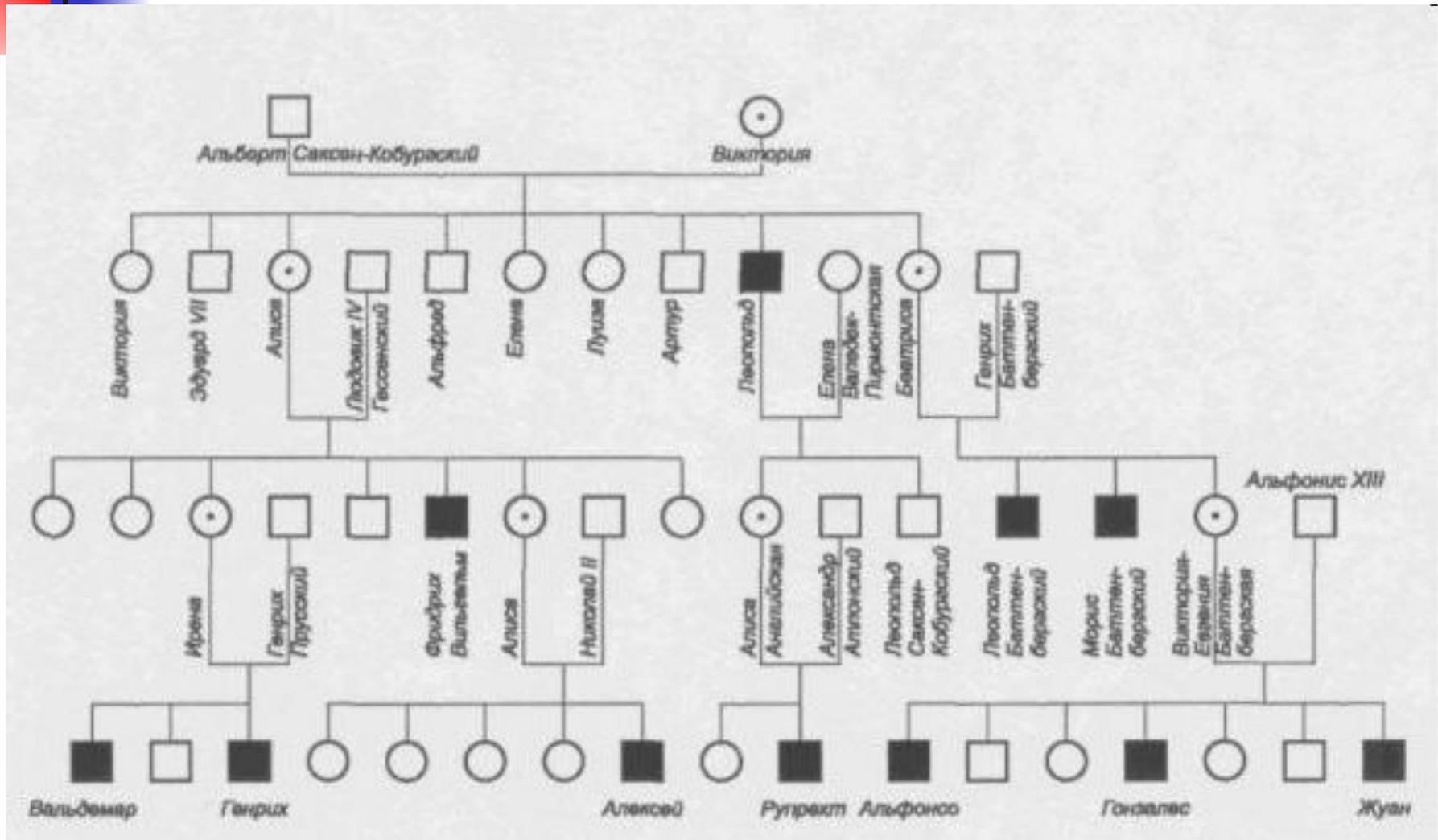
- 1. Если в X-хромосоме локализуется рецессивный ген, то такой тип наследования X-сцепленный рецессивный.
- 2. Болеют преимущественно лица мужского пола.
- 3. От здоровых родителей могут родиться больные дети (если мать гетерозиготна по мутантному гену).
- 4. Признак всегда передается через гетерозиготных матерей, которые фенотипически здоровы.
- 5. Пораженные мужчины никогда не передают заболевание своим сыновьям.
- 6. Все дочери пораженных мужчин являются гетерозиготными носительницами.
- 7. Женщины-носительницы передают заболевание половине своих сыновей (50%), все дочери матерей-носительниц будут здоровы, но половина из них также окажется носительницами мутантного гена.
- 8. Если в брак вступают здоровый мужчина и женщина-носительница патологического гена, то вероятность рождения больного мальчика составит 50% от всех мальчиков и 25% от всех детей.

X – сцепленный рецессивный тип наследования (X-P)

- Гемизиготность у мужчин
- Заболевают преимущественно мужчины
- Сын никогда не наследует заболевание отца
- Если пробанд женщина, то ее отец обязательно болен.
- Гетерозиготная носительница – мать передает мутантный ген половине дочерей и сыновей.

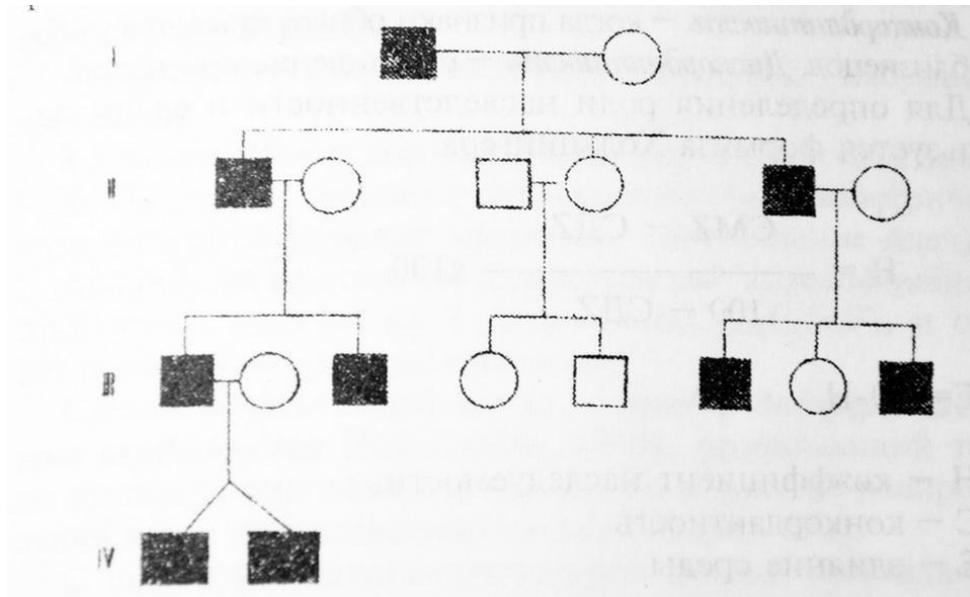


Наследование гемофилии



Y – сцепленный тип наследования

- Голандрический тип наследования
- Передача только по мужской линии



Мультифакторные заболевания (МФБ)

Болезни с наследственной предрасположенностью, б.
«взрослой жизни»

Гены, полиморфные аллели которых участвуют
в формировании НП - гены-кандидаты или
гены предрасположенности

(набор генов-кандидатов - от неск. 10 или 100)

Для реализации МФБ нужен фактор или комплекс
факторов среды, «запускающих» формирование
мутантного фенотипа

(аддитивность - суммирование, накопление факторов
риска)

Большинство хронических болезней человека, ряд ИБ

Критерии полигенного наследования:

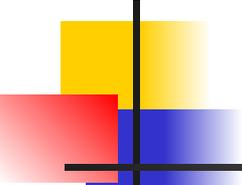
- - Сегрегация признака (заболевания) в семьях (семейных родословных): различие популяционных и семейных частот заболеваний
- При мультифакториальной патологии если заболевание в популяции встречается часто, то семейное накопление относительно меньше, а при редких заболеваниях оно будет выражено чаще
Например, при шизофрении популяционная частота составляет 1%, а семейная – 10% (у родственников I степени родства), т.е. десятикратное накопление
- - зависимость риска заболевания от числа больных в семье. Чем больше больных родственников, тем выше риск, если оба родителя пробанда здоровы, риск – 5-10%, если болен один из родителей – 10-20%, если больны оба родителя, то риск достигает 40%

Критерии полигенного наследования:

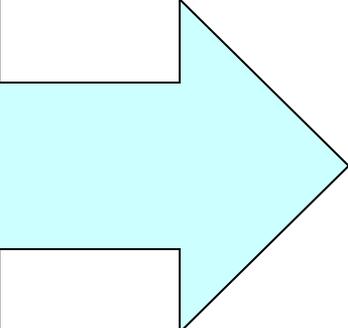
- зависимость риска от тяжести течения болезни – чем тяжелее течение болезни, тем больше вероятность заболевания у родственников

- - роль полового дисморфизма (*эффектом Картера*) - если пробанд относится к редко поражаемому полу, то семейное накопление будет выше, и наоборот, если пробанд относится к часто поражаемому полу, то меньше
- - зависимость от наследуемости заболевания - чем выше, тем больше риск (больше генов обуславливают заболевание)
- - близнецовый критерий – если конкордантность (сходство) монозиготных близнецов по какому-то признаку в 4 раза выше конкордантности по тому признаку у дизиготных близнецов, то это характерно для полигенного наследования
- - если доля больных sibсов в семьях с одним больным родителем выше в 2,5 раза, чем доля больных sibсов в семьях с двумя здоровыми родителями, то предпочтительно полигенное наследование, если меньше 2,5, то нет

Митохондриальная наследственность (цитоплазматическая)



Митохондриальная
наследственность



- Не подчиняется законам Менделя
- Болезнь передается только от матери
- Больны и девочки, и мальчики
- Больные отцы не передают болезнь ни дочерям, ни сыновьям

Митохондриальное наследование

