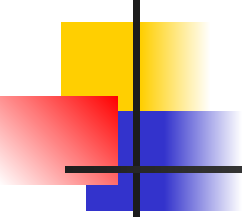


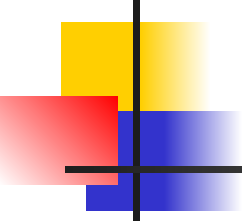
Организация медико- генетической службы Медико-генетическое консультирование

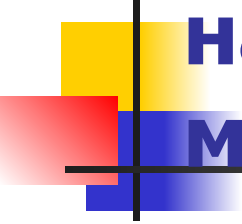
Занятие №1

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**

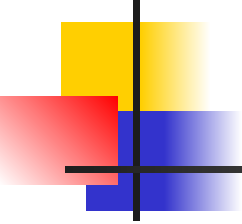
Основные задачи медицинской генетики:

- 
-
- **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, ауtosомные болезни)**

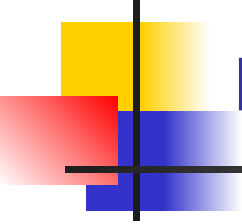
Методы изучения генетики человека

- ◆ **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)

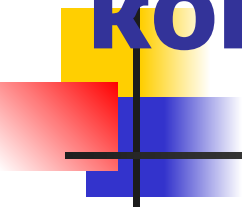


Федеральные центры:

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



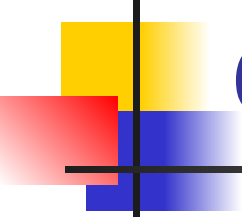
- Это специализированный вид медицинской помощи населению, наиболее распространенный вид профилактики наследственных болезней
- Рабочий комитет Американского общества по генетике человека (1974г.) определил МГК как «... коммуникативный процесс, связанный с решением проблем относительно появления или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



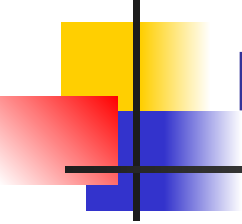
Цели и задачи медико-генетических консультаций:

- 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:

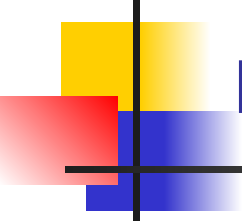
- а) путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях, с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики
- б) с помощью эмпирических данных для мультифакториальных и хромосомных болезней
- в) при структурных перестройках эмпирические данные комбинируются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

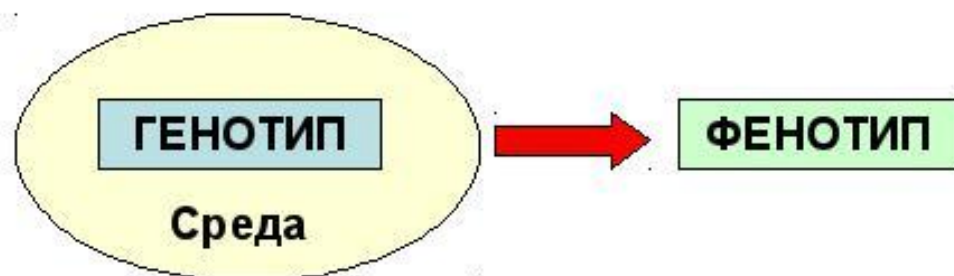
Генетический риск оценивается по следующим критериям:



- - 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 свыше 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**.



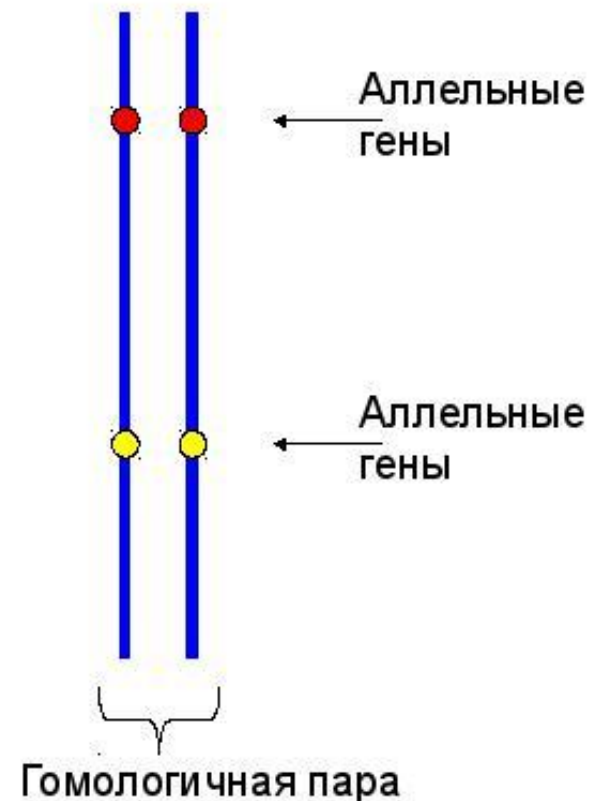
Грегор Мендель
(1822-1884)

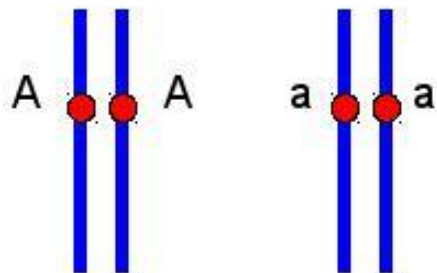
Что такое менделирующие признаки?

- **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**

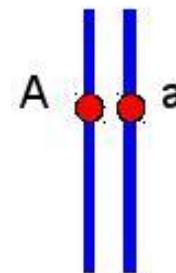




AA

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

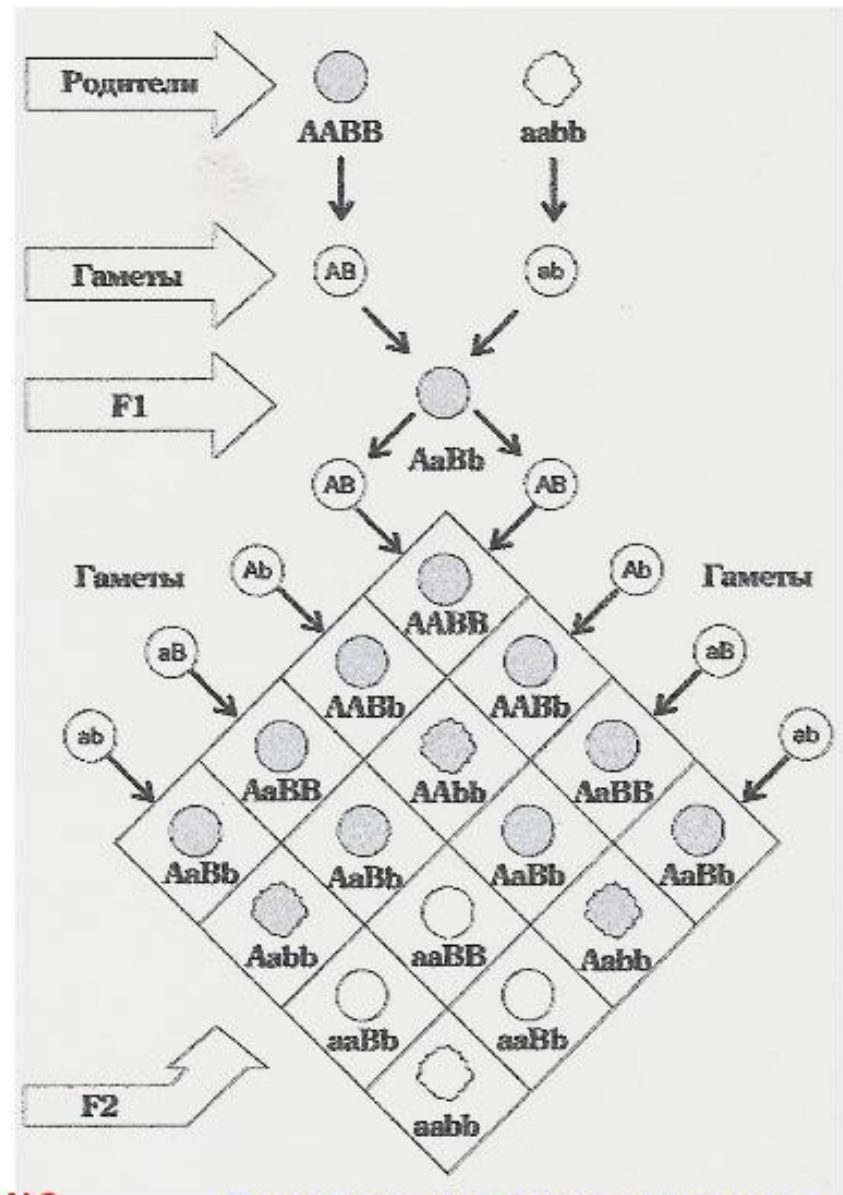
2. Закон расщепления на фенотипические классы гибридов второго поколения. При скрещивании гибридов первого поколения между собой (т.е. гетерозиготных особей) получается следующий результат

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

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.

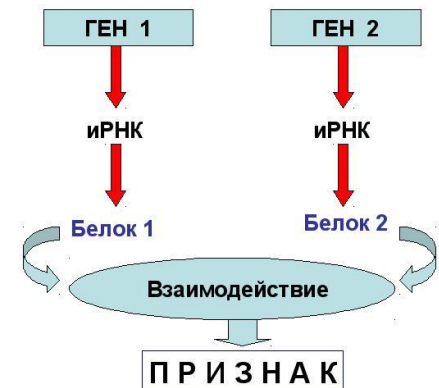


$$9:3:3:1 = (3:1)^2$$

Дигибридное скрещивание

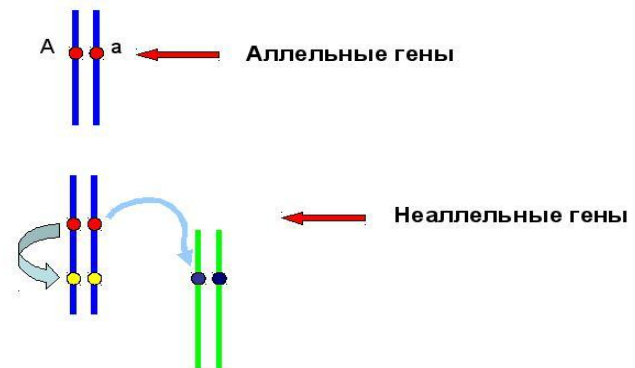
Механизм взаимодействия генов

- 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

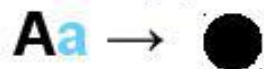
- Все типы наследования – это результат **взаимодействия генов**
- Гены бывают:
 - **аллельные** (находятся в одинаковых локусах гомологичных хромосом)
 - **неаллельные** (находятся в разных локусах гомологичных хромосом или в разных хромосомах)



Взаимодействие генов

Аллельных генов

1. Полное доминирование



2. Неполное доминирование



3. Кодоминирование



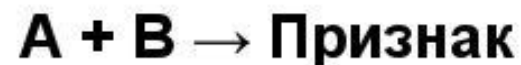
4. Сверхдоминирование



5. Аллельное исключение

Неаллельных генов

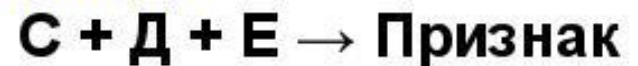
1. Комплементарность



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

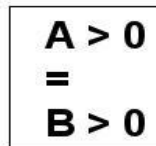
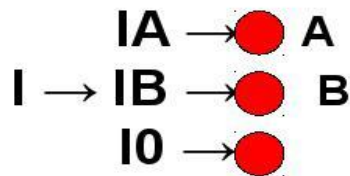
Неполное доминирование

- **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

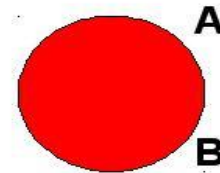
Группы крови в системе АВ0



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

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

$I^A I^B$




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

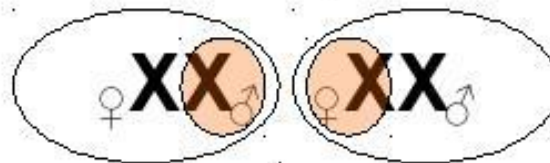
- 
- *Сколько бы аллелей не существовало в популяции, признак в конкретном организме определяется сочетанием только двух из них*
 - Явление множественного аллелизма определяет фенотипическую гетерогенность человеческих популяций, это одна из основ разнообразия генофонда человека
 - В основе этой множественности 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

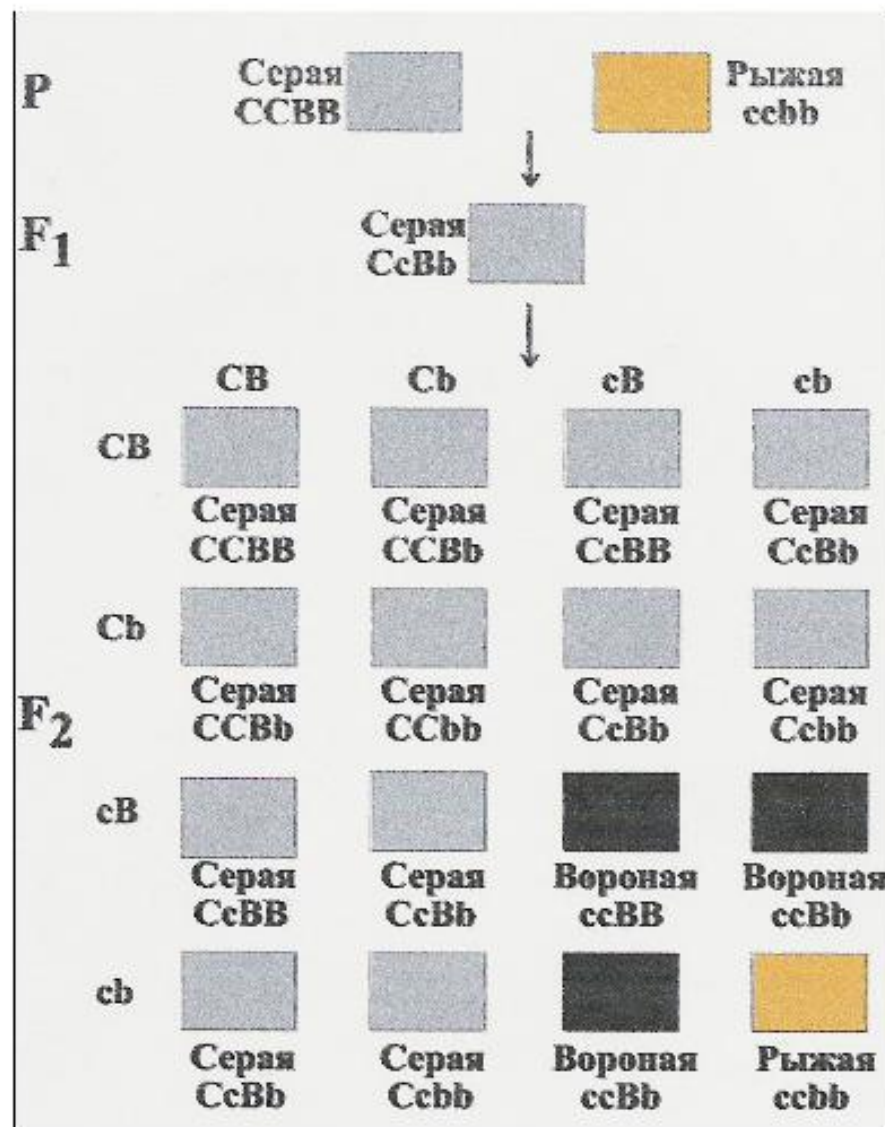
Рецессивный эпистаз

b

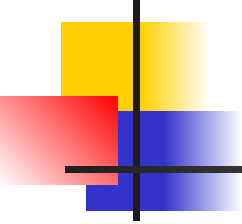
Супрессоры или ингибиторы

Гипостатический ген

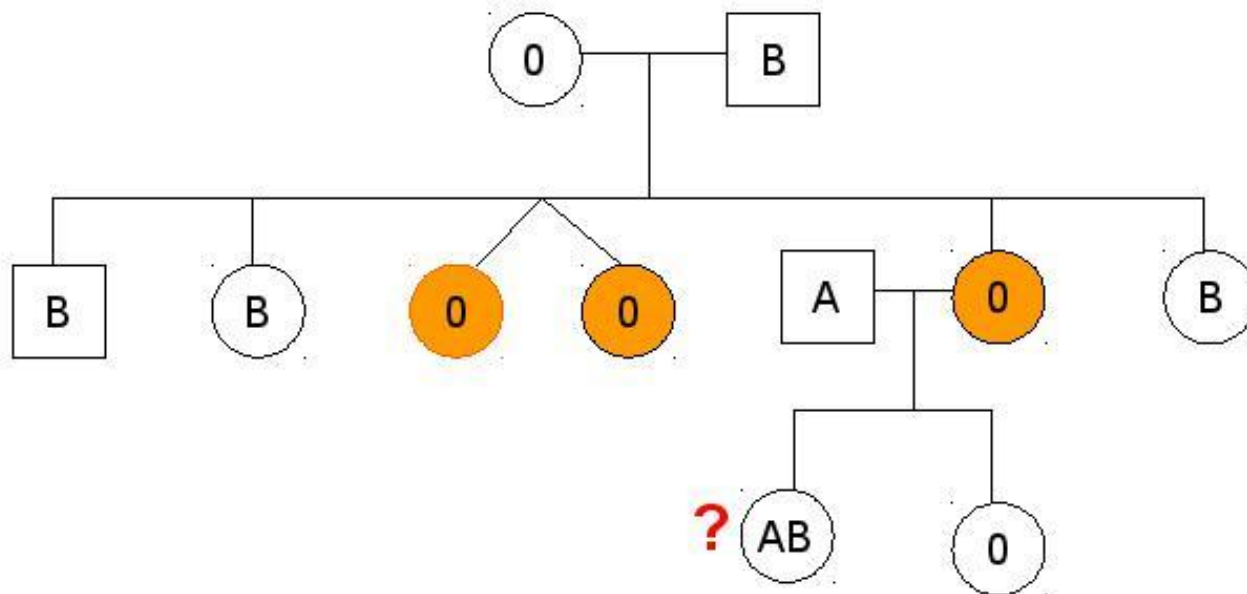
- Явление эпистаза открыто при анализе наследования масти лошадей
- Известно, что вороная окраска определяется доминантным аллелем **B**, рыжая – рецессивным аллелем **b**, доминантный аллель **C** из-за раннего поседедения волоса дает серую масть. Нормальный аллель – **c**.
- Гомо- и гетерозиготы по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

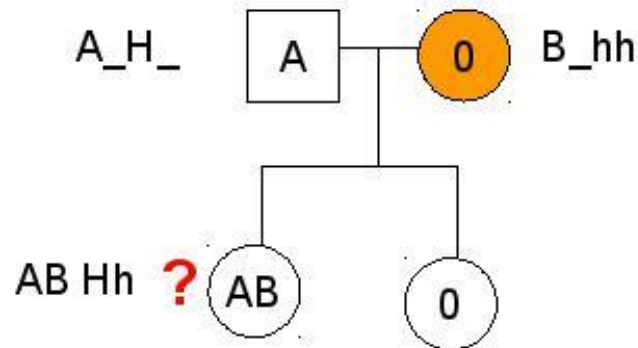


- В Индии была описана семья, в которой родители имели вторую (АО) и первую (ОО) группу крови, а их дети — четвертую (АВ) и первую (ОО). Чтобы ребенок в такой семье имел группу крови АВ, мать должна иметь группу крови В, но никак ни О.

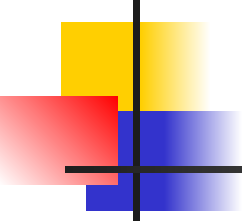
Позже было выяснено, что в системе групп крови АВО имеются рецессивные гены-модификаторы, которые в гомозиготном состоянии подавляют экспрессию антигенов на поверхности эритроцитов

~~**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,

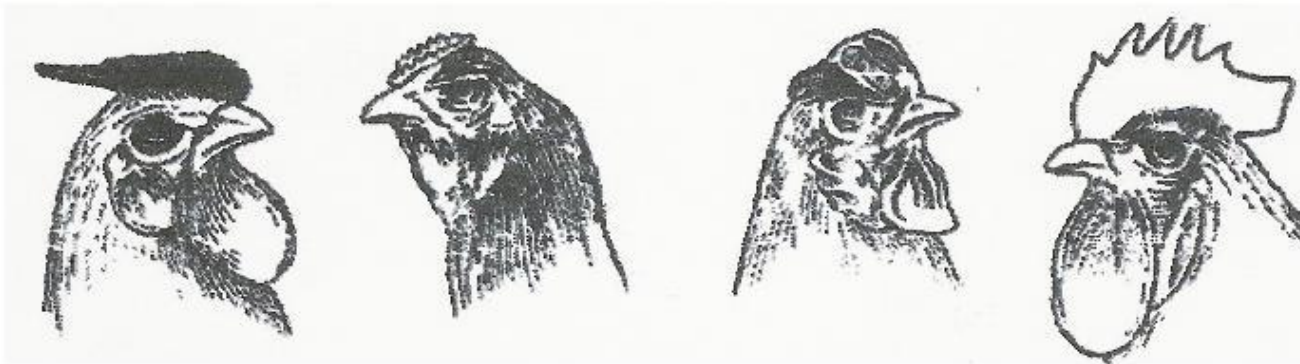
$A_bb \rightarrow$ признак 1

$aaB_ \rightarrow$ 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

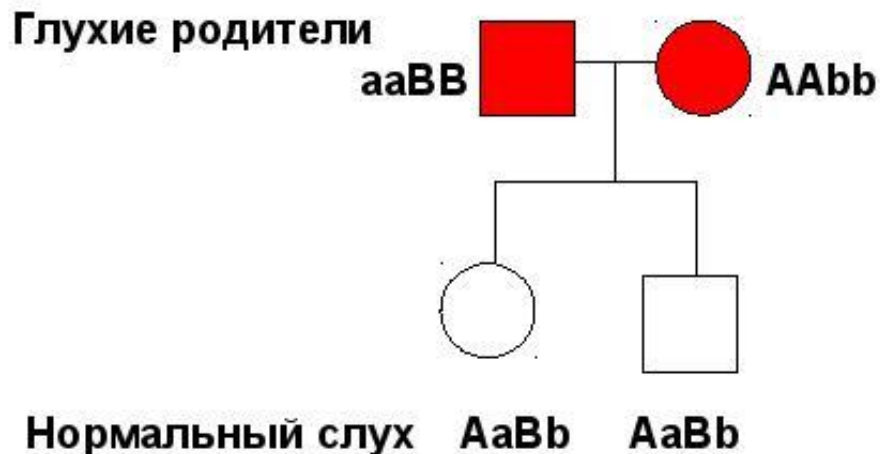
F2

| ♂ \ ♀ | 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



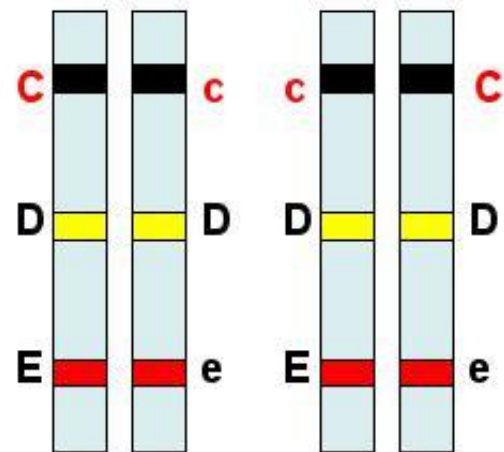
- Цвет кожи и волос человека, а также цвет радужной оболочки глаз обеспечивает пигмент меланин.
- Существует два типа меланинов: **эумеланин** (черный и темно-коричневый) и **феумеланин** (желтый и рыжий).

- **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.

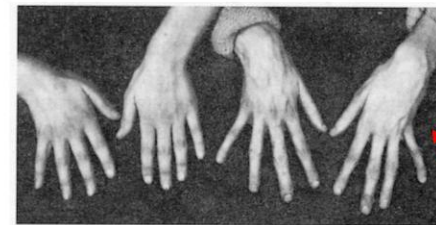


Плейотропия

- 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 подвижных 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.



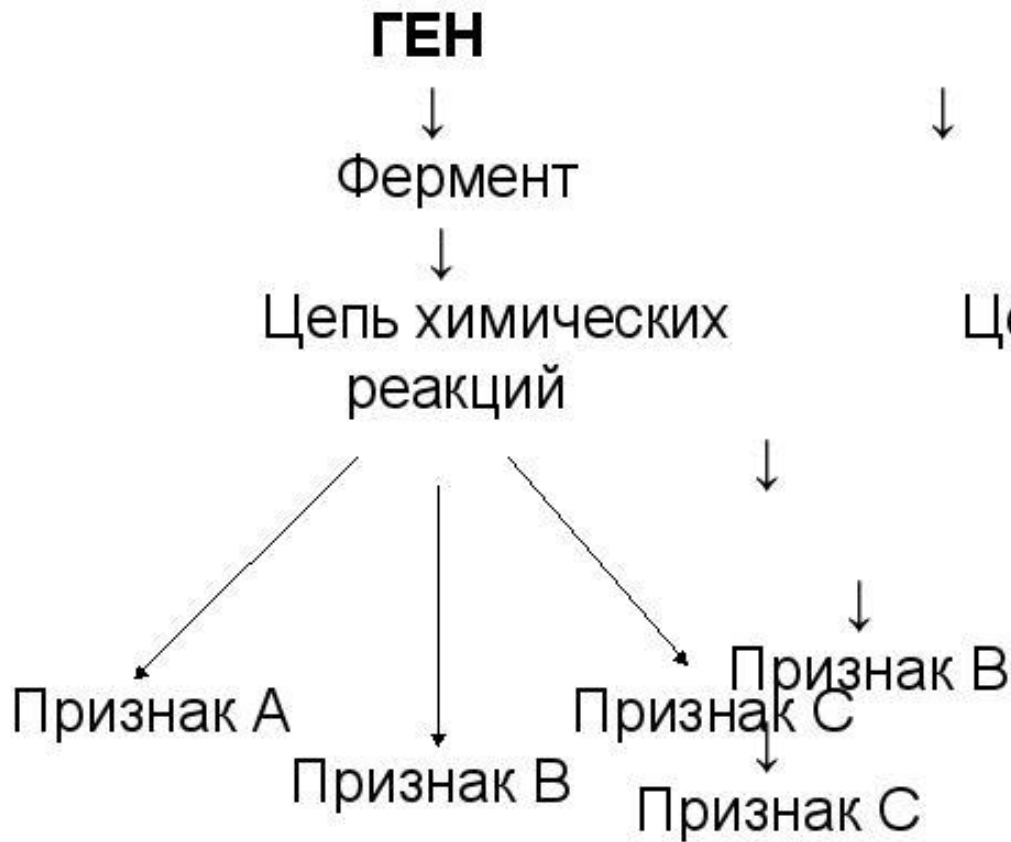
Синдром Марфана

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

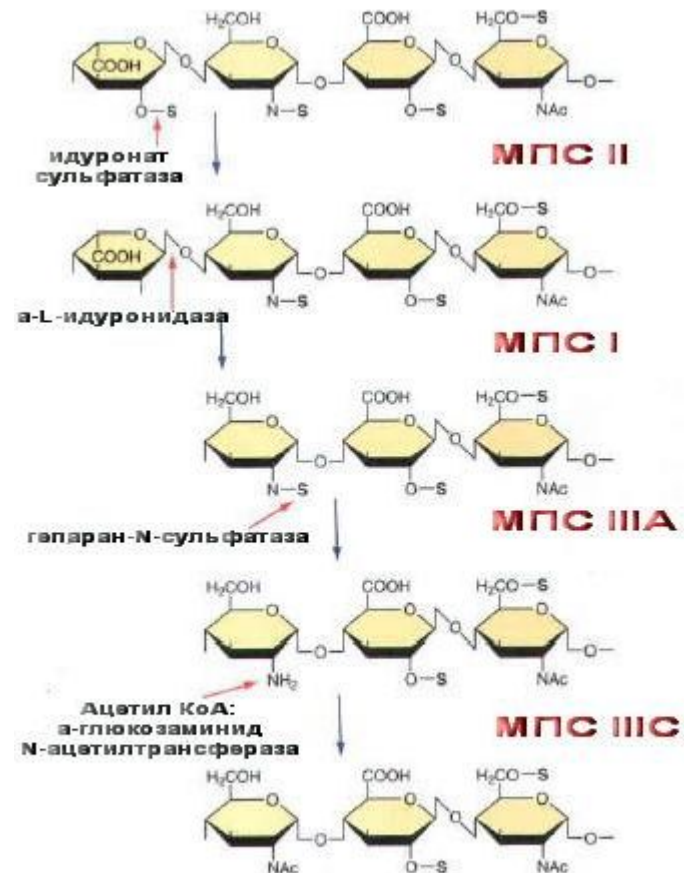




Под генетической гетерогенностью наследственных болезней понимают феномен, когда клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в разных генах *ЛОКУСНАЯ гетерогенность*

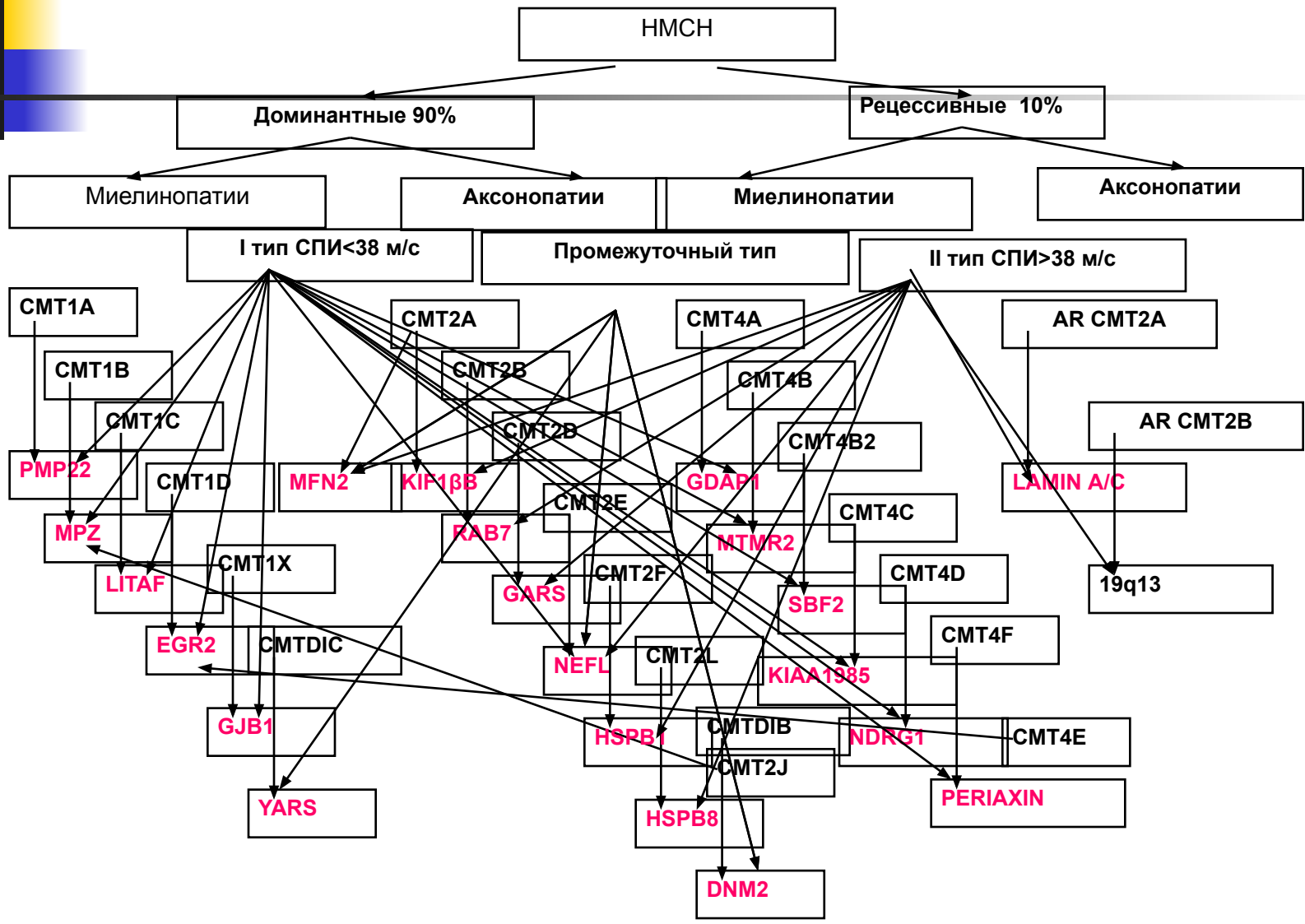
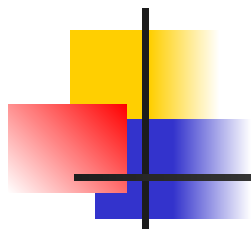
Или, когда мутации в одном гене обуславливают разные клинические формы одного заболевания, или разные заболевания *аллельная гетерогенность*

I генетическая гетерогенность мукополисахаридозов



**СХЕМА ДЕГРАДАЦИИ ГЕПАРАНСУЛЬФАТА
В ЛИЗОСОМАХ**

CMT



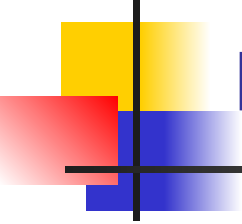


ЛОКУСНАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

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

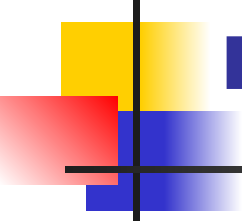
Такой анализ является инструментом функциональной геномики

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

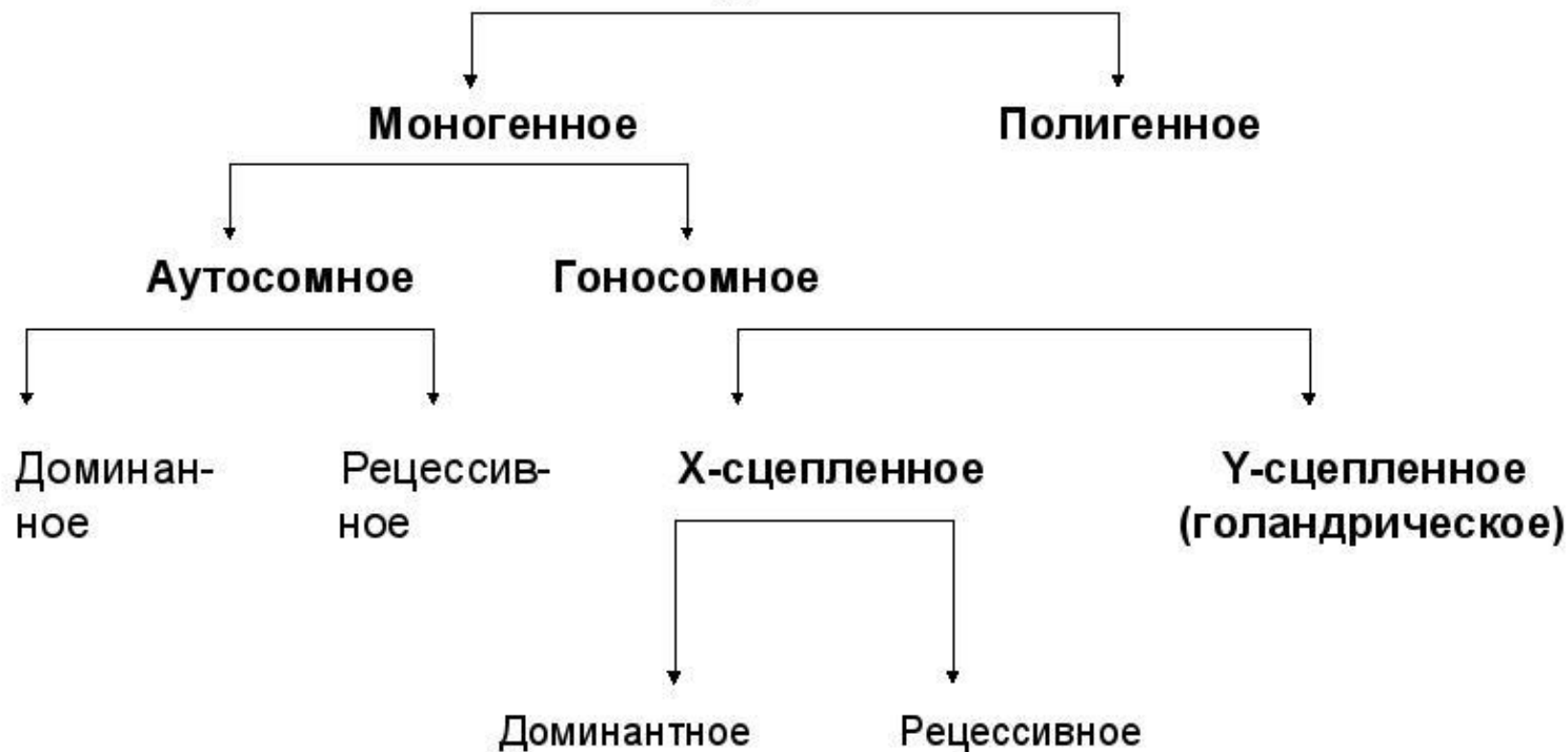
- Таким образом, у человека, как и у остальных эукариот, известны все типы взаимодействия аллельных генов и большое количество менделирующих признаков, определяемых этими взаимодействиями.
- Используя менделевские законы наследования, можно рассчитать вероятность рождения детей с теми или иными менделирующими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



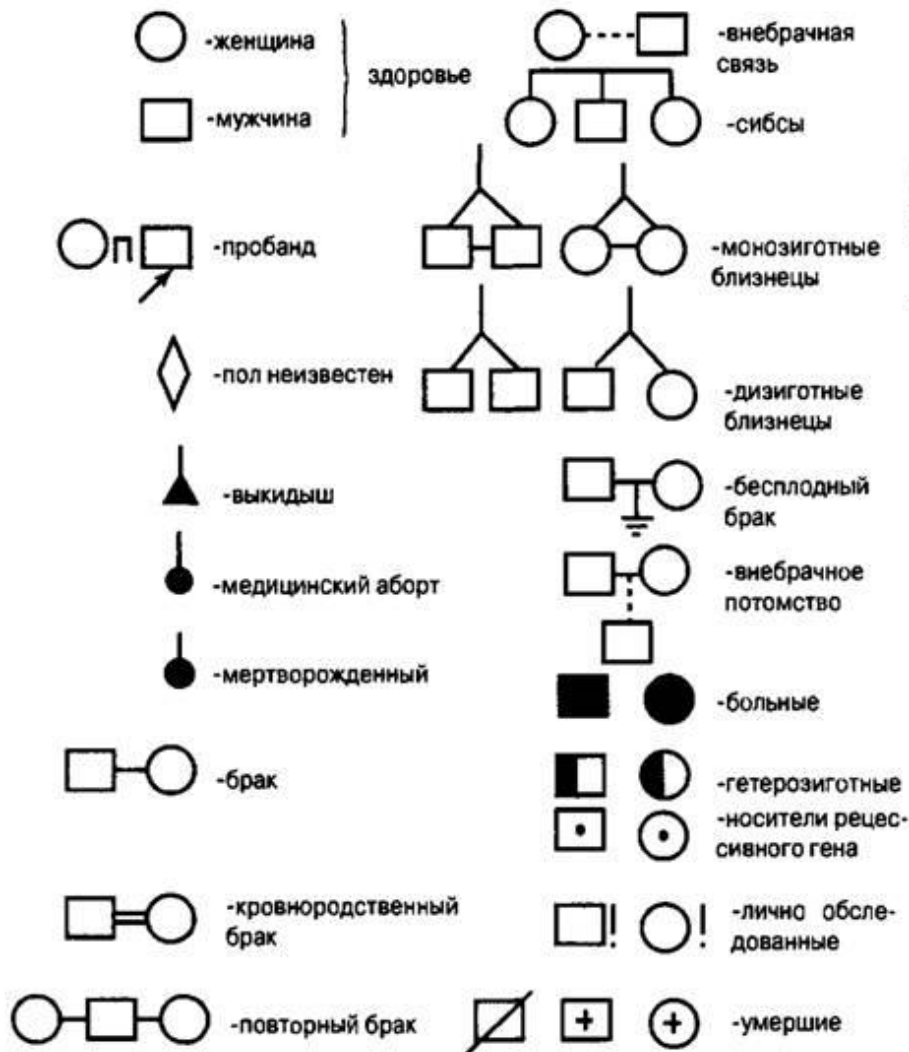
Наиболее удобным методическим подходом к анализу наследования признаков в нескольких поколениях является **генеалогический метод**, основанный на построении родословных

□ Мужчина
○ Женщина
◇ Пол
неизвестен

□ ○ Непораженные
■ ● Пораженные
◻ ◉ Носители

□ ○ Близко-
родственный брак
□ □ Близнецы
◻ ◉ Умершие

Основные символы родословных



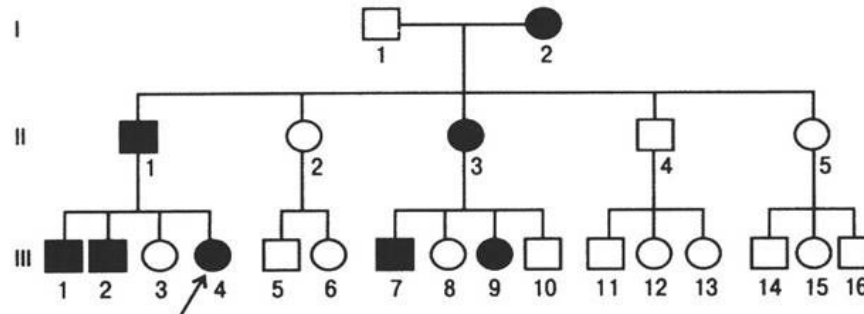
- Сбор данных начинается с **пробанда** - человека, родословную которого нужно составить. Братья и сестра его называются **сисбы**.
- Для составления родословной применяют условные обозначения и делают графические изображения

Аутосомно-доминантное наследование

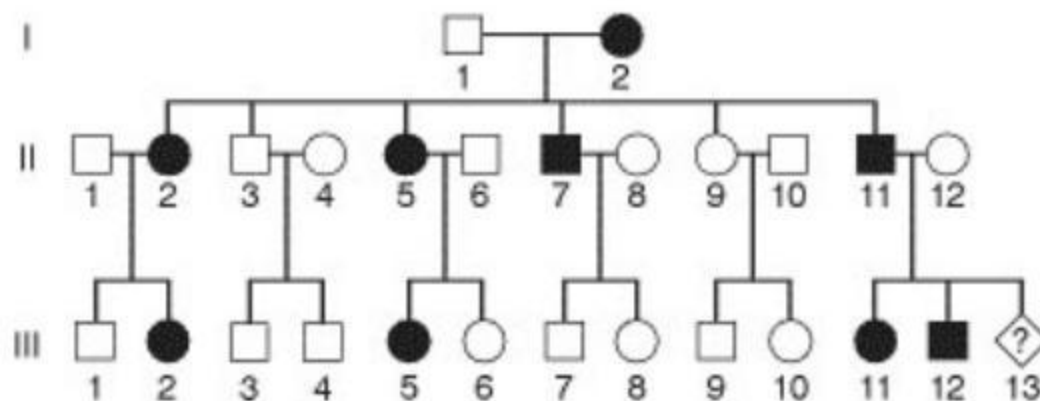
- Первое описание **аутосомно-доминантного наследования** аномалий у человека дано в **1905 г. Фараби**. Родословная была составлена для семьи с **короткопалостью (брахидактилией)**. У больных укорочены и частично редуцированы фаланги пальцев рук и ног, кроме того, в результате укорочения конечностей,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

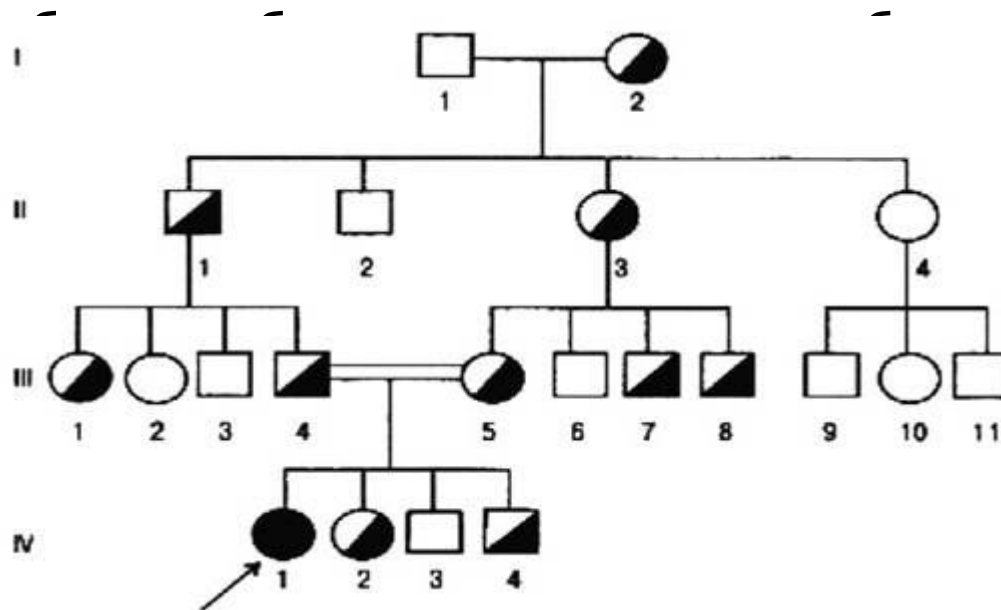
Микросомия

- **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**



Аутомно-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.

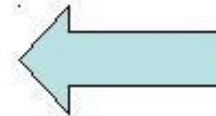


Аутосомно-рецессивное наследование

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 заболеваниях!

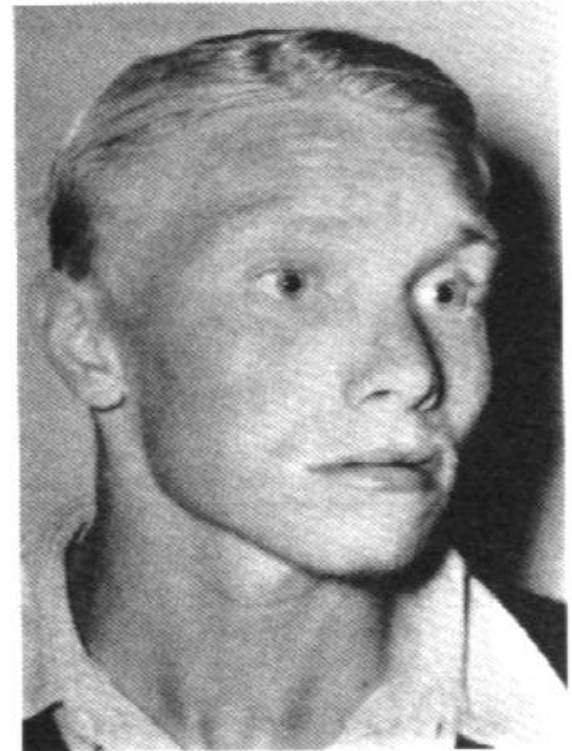


Аутосомно-рецессивные признаки у человека

- **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

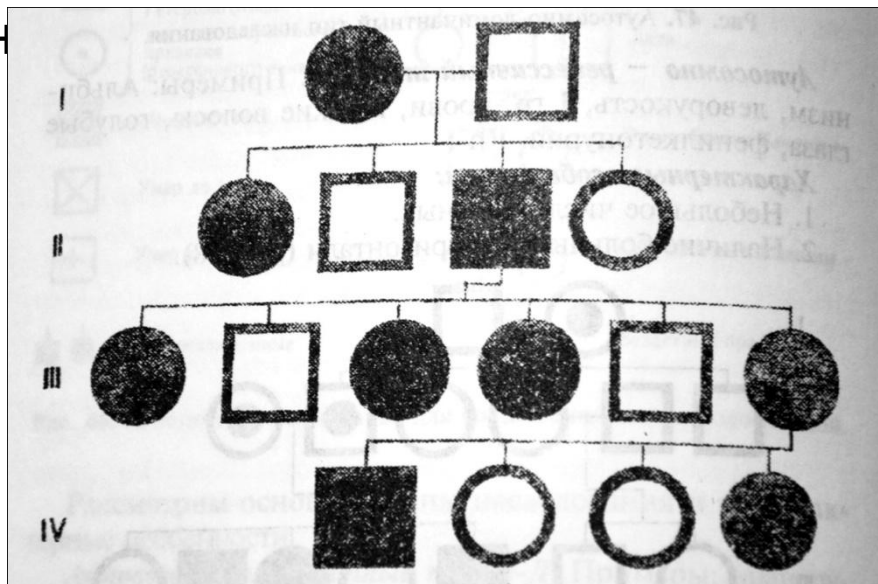


X-сцепленный доминантный тип:

- 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 все дочери и половина сыновей больных мужчин

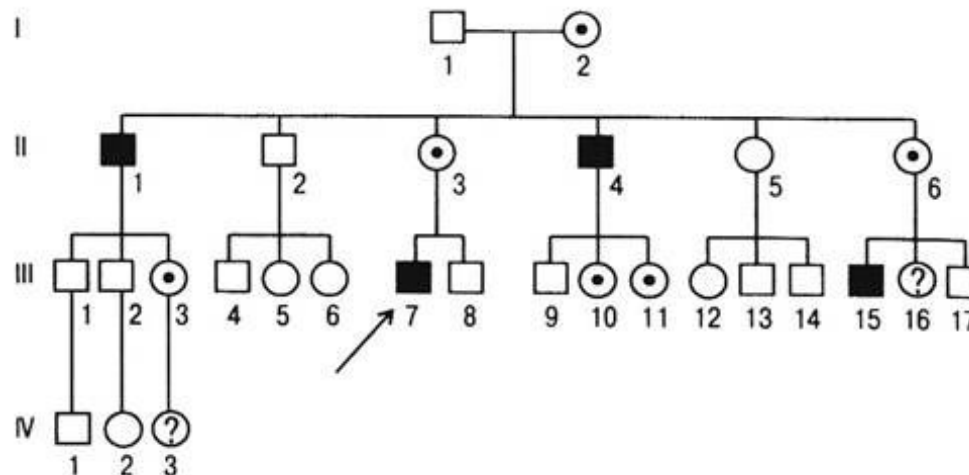


X-сцепленный рецессивный тип:

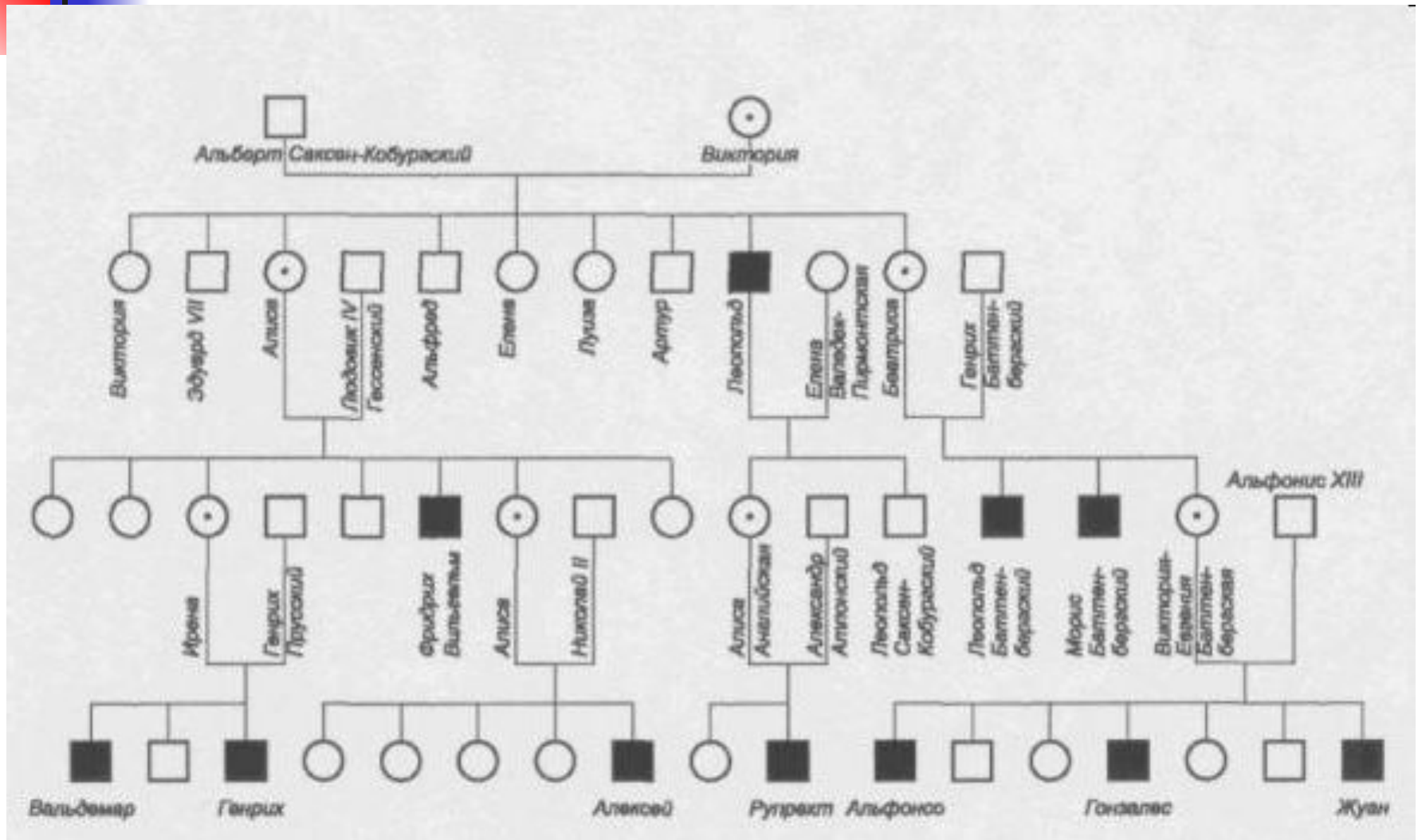
- 1. Если в X-хромосоме локализуется рецессивный ген, то такой тип наследования X-сцепленный рецессивный.
- 2. Болеют преимущественно лица мужского пола.
- 3. От здоровых родителей могут родиться больные дети (если мать гетерозиготна по мутантному гену).
- 4. Признак всегда передается через гетерозиготных 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.

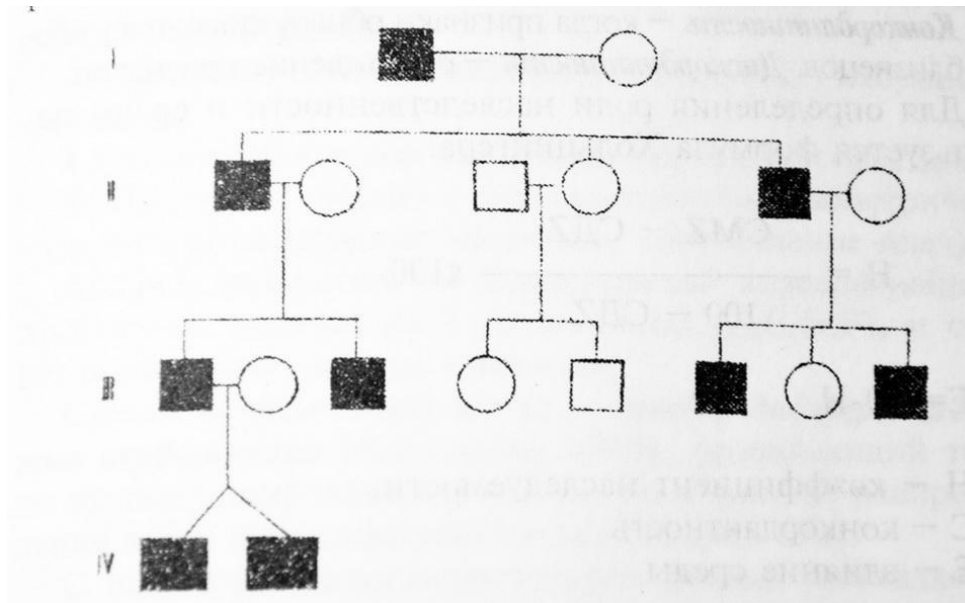


Наследование гемофилии



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

