

Медицинская генетика – наука о наследственной патологии человека

План лекций

1. Генетика: общая генетика, генетика человека, медицинская и клиническая генетика
2. Краткая история развития медицинской генетики
3. Структура медицинской генетики, ее дифференциация на отдельные дисциплины
4. Аксиомы медицинской генетики
5. Значения генетики для медицины
6. Генетический груз: понятие, размеры, структура
7. Медико-генетическая служба

1. Генетика: общая генетика, генетика человека, медицинская и клиническая генетика

- Генетика – наука о наследственности и наследственной изменчивости, которые являются фундаментальными свойствами живого и присущи всем живым организмам



Общая генетика изучает принципы организации генетической информации, закономерности ее функционирования и передачи в процессе размножения



Генетика человека (антропогенетика), изучает проявления наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях его организации и существования: молекулярном, клеточном, организменном, популяционно-видовом, биогеоценотическом

Медицинская генетика – наука, изучающая проявления наследственности и изменчивости человека под углом зрения патологии

• а)

• **Как фундаментальная дисциплина** изучает:

- Наследственные механизмы поддержания **гомеостаза** организма и здоровья индивида
- Роль наследственных факторов **в этиологии и патогенезе** заболеваний
- Влияние наследственных факторов на клиническую картину, особенности течения и **исход болезней**
- Влияние генотипа на **эффективность проводимого лечения** и индивидуальные реакции пациента на **лекарственные препараты**

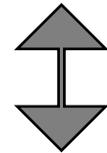
Медицинская генетика – наука, изучающая проявления наследственности и изменчивости человека под углом зрения патологии

• б)

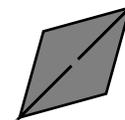
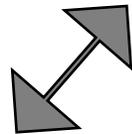
- **Как клиническая дисциплина** изучает и внедряет в практику здравоохранения:
- Современные методы максимально точной **диагностики** наследственных болезней, **лечения и реабилитации** больных
- Мероприятия по профилактике наследственных болезней в отдельных семьях и в популяциях

Схема взаимодействия наук

Генетика
Генетика человека



Медицинская генетика
Клиническая генетика



Фундаментальные науки

Медицина

2. Краткая история развития медицинской генетики

В истории развития медицинской генетики выделяют 3 периода

1. Доменделевский период

до открытия в 1865 году г. Менделем законов наследования

2. Период открытия и переоткрытия законов наследования

С 1865 г. до начала XX века

3. Современный период

С середины XX века по настоящее время

1900 г принято считать годом официального рождения медицинской генетики как науки

3. Структура медицинской генетики, ее дифференциация на отдельные дисциплины

- В рамках современной медицинской генетики сформировались новые научные направления и самостоятельные науки, изучающие вопросы организации и функционирования генетической информации человека в норме и в условиях наследственно и ненаследственной патологии:
- 1. молекулярная и биохимическая генетика изучают биохимию нуклеиновых кислот, белков, ферментов, структуру гена, механизмы реализации генетической информации, химизм реакций, протекающих на уровне клеток и организма, исследует природу наследственных болезней обмена веществ; использует не только методы стандартной биохимии, но и такие методы как электрофорез, жидкостная и газовая хроматография, флюориметрия, рентгеноструктурный анализ и др

3. Структура медицинской генетики, ее дифференциация на отдельные дисциплины

- **Генная инженерия** разрабатывает приемы и методы манипулирования генами, используется в производстве лекарственных препаратов
- **Цитогенетика** изучает особенности морфологии и поведения хромосом, индивидуальные варианты хромосом здоровых людей, а также все разнообразие изменений хромосом, сопровождающих хромосомные болезни и иные нарушения здоровья людей; использует для этого не только методы рутинного и дифференциального окрашивания хромосом, но и современные методы молекулярно-цитогенетического анализа (FISH - анализа)
- **Генетика соматических клеток** изучает механизмы переноса генов на клеточном уровне, разрабатывает методы клонирования не только многих биологических объектов, но и человека и его органов, используя для этого методы гибридизации ДНК

- Генетика размножения и развития исследует особенности образования и структурно-функциональную организацию половых клеток (гамет), генетические механизмы эмбриогенеза и постэмбрионального развития, формирования врожденных пороков и аномалий развития.
- Генетика поведения изучает генетические механизмы поведения здоровых и больных людей, генетические основы интеллекта и познавательных способностей, умственной отсталости и психических расстройств у человека.
- Популяционная генетика изучает генетическую структуру различных популяций людей (состав их генофондов, спектр и частоту встречаемости определенных генов и наследственных болезней), закономерности распределения аллелей во времени и по территории, механизмы этногенеза и расселения народов в процессе их исторического развития.
- Радиационная и экогенетика занимаются исследованием природы, механизмов последствий действия ионизирующих излучений и других мутагенных факторов эндогенного и экзогенного происхождения на организм человека в разные периоды его развития.
- Фармакогенетика изучает генетические основы индивидуальной реакции людей на лекарственные препараты, а также влияние различных лекарственных препаратов на генетические структуры человека.
- Генотерапия – самое молодое направление генетики человека, которое разрабатывает методы коррекции нарушений в генетической программе людей и способы лечения наследственных болезней.

Аксиомы медицинской генетики

- Все в организме человека определяется его генетической программой: биохимические, морфологические, физиологические, психологические, поведенческие и иные признаки, свойства и особенности.
- Генетическая информация стабильна, но может изменяться спонтанно или под действием внешних и внутренних факторов. Изменения генетической информации – мутации могут быть нейтральными, полезными (положительными) или вредными (патологическими); могут накапливаться в организме, не проявляясь фенотипически и обуславливая генетический полиморфизм популяции, а могут проявляться вариантами нормальных и/или патологических признаков и болезней.
- Наследственные болезни – это патологические состояния, причиной которых являются изменения генетического материала - мутации. Они являются частью наследственной изменчивости человека.

Аксиомы медицинской генетики

- Любой наследственный признак (нормальный или патологический)
 - есть результат взаимодействия генотипа и внешней среды. Среда может оказывать модифицирующее влияние как на сам факт формирования признака (пенетрантность) , так и на степень его проявления (экспрессивность).
 - В природе не существует людей с абсолютно «нормальной» генетической информацией и популяций с «идеальным» генофондом. Любой здоровый человек может обладать от 1 до 10 патологических мутаций. Любая популяция содержит некоторый набор патологических генов в своем генофонде.
 - Человечество в целом отягощено весомым «генетическим грузом», размеры которого могут увеличиваться под влиянием неблагоприятных мутагенных факторов внешней и внутренней среды.

5. Значение генетики для медицины.

Генетический груз: понятие, размеры, структура

- Вклад генетических технологий в решение трудных вопросов медицины и здравоохранения.

- **Теоретическая область медицины**
Углубление «инвентаризации» болезней по нозологическому принципу.
Расшифровка патогенеза болезней.
Причины клинического полиморфизма.
Причины хронического течения болезней.
Фармакогенетика.

- **Клиническая область медицины**
Диагностика наследственных и инфекционных болезней.
Патогенетическое лечение наследственных болезней.
Генотерапия наследственных, вирусных и онкологических заболеваний.
Производство лекарств на основе генной инженерии.
Все виды профилактики наследственных болезней.

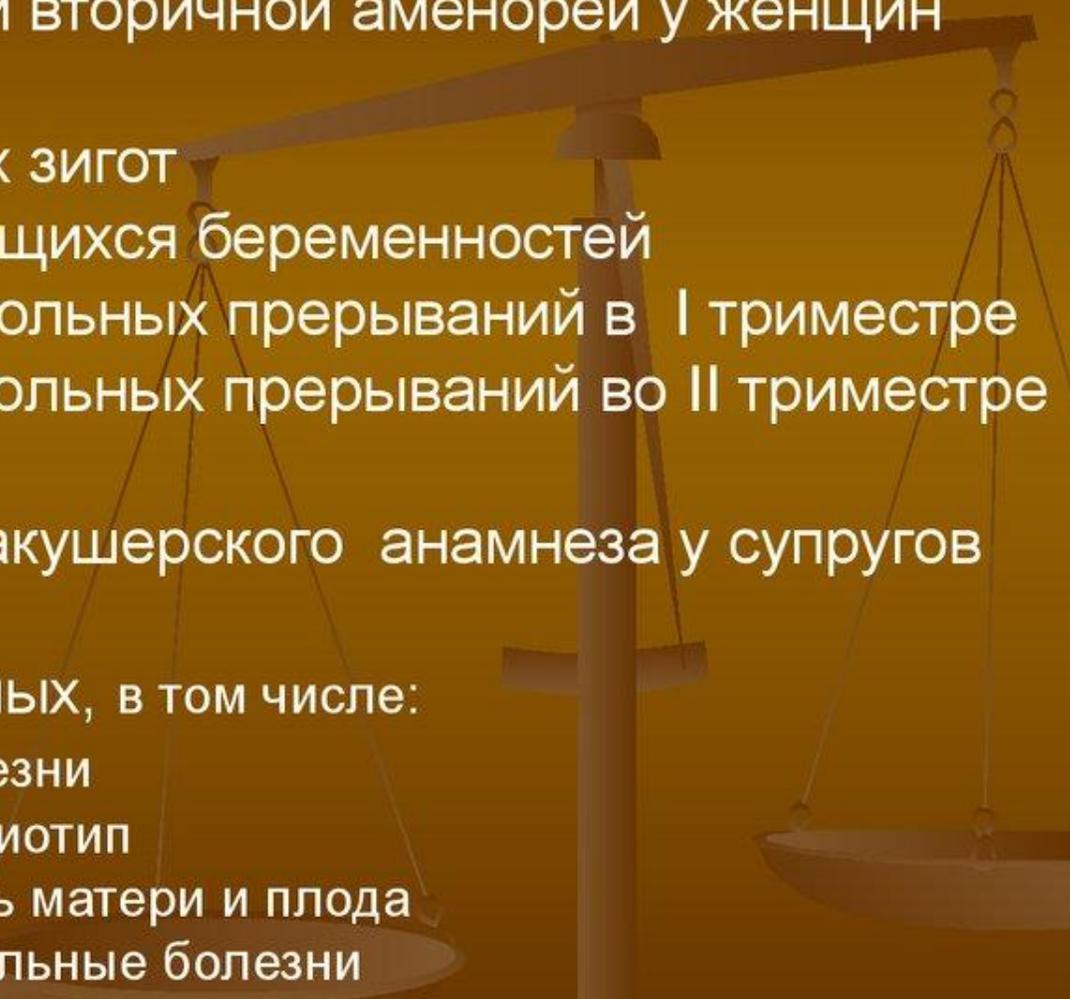
Профилактическая область медицины
Генетико-гигиеническое нормирование факторов окружающей среды.
Предупреждение мутагенных, тератогенных и канцерогенных эффектов.
Создание новых вакцин.

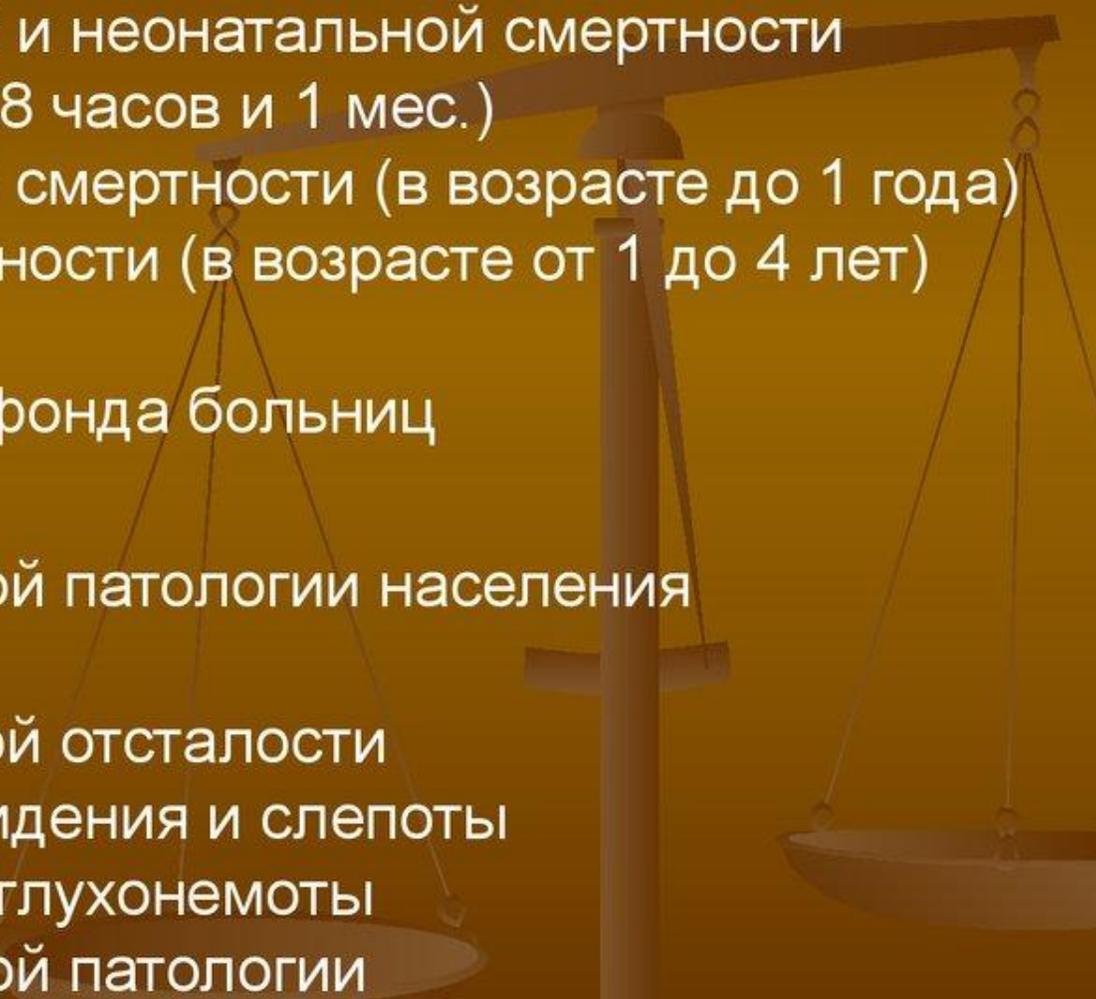
Значение для медицины и здравоохранения

- XX и XXI век отличаются повсеместным ростом частоты врожденной и наследственно обусловленной патологии в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения, что объясняется рядом факторов:
- **Во-первых**, относительным снижением в уровня инфекционных и алиментарных заболеваний;
- **Во-вторых**, повышением возможностей лабораторной и инструментальной медицины по диагностике патологических изменений в организме больного, более точная нозологизация патологии человека: в настоящее время описано более 4000 нозологических форм наследственных болезней и синдромов;
- **В-третьих**, достижениями генетики человека и медицинской генетики в области разработки специальных методов диагностики нарушений генетической информации на уровне отдельных генов и хромосом;
- **В-четвертых**, повышением информированности врачей по проблемам наследственных болезней, ростом выявляемости этой группы патологии, достижениями в области терапии этих болезней, возросшей выживаемостью больных;
- **В-пятых**, изменением среды обитания человека, высоким уровнем нагрузок социального и экологического характера (избыток негативной информации, высокий уровень эмоционального напряжения и стресса, загрязнение окружающей среды, изменение состава воды, пищи, фальсификация лекарственных препаратов и др.).

По данным ВОЗ

генетические факторы являются причинами

- **10 - 15%** мужского бесплодия
10 - 50% первичной и вторичной аменореи у женщин
 - **20 - 30%** аномальных зигот
80% неразвивающихся беременностей
50 - 60% самопроизвольных прерываний в I триместре
10% самопроизвольных прерываний во II триместре
 - **5%** отягощенного акушерского анамнеза у супругов
 - **5 - 5,5%** новорожденных, в том числе:
 - 1% - моногенные болезни
 - 0,5-1% - аномальный кариотип
 - 0,5% - несовместимость матери и плода
 - 3-3,5% - мультифакториальные болезни
 - 0,5% - соматические нарушения
- 

- 
- **5-7% - 20-25%** - новорожденных с ВПР и ВАР
 - **30%** - перинатальной и неонатальной смертности (в сроке до 168 часов и 1 мес.)
 - **25%** - младенческой смертности (в возрасте до 1 года)
 - **23%** - детской смертности (в возрасте от 1 до 4 лет)
 - **25 - 40%** - коечного фонда больниц
 - **1-2%** - суммарной патологии населения
 - **30%** - умственной отсталости
 - **50%** - слабого зрения и слепоты
 - **> 50%** - глухоты и глухонемые
 - **50%** - врожденной патологии

- Врожденные и наследственные болезни проявляются поражением разных органов и систем организма, а потому встречаются в практике врачей всех без исключения специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, невропатологов, эндокринологов, окулистов, ЛОР, гастроэнтерологов, нефрологов, урологов, хирургов, патоморфологов, рентгенологов, лаборантов и т.д.

Изменение спектра наследственной патологии с возрастом

При рождении – большинство хромосомных болезней

Детский возраст - большинство наследственных нарушений обмена веществ, которые в отсутствие точной диагностики и адекватного лечения (если таковое разработано) приводят к летальности.

Пубертатный возраст – большинство наследственных нарушений полового развития и системные заболевания (болезни нервной, эндокринной и других систем, болезни соединительной ткани ...).

После 20-30 лет - болезни с наследственным предрасположением (более 90% хронических неинфекционных заболеваний человека – злокачественные новообразования, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь, некоторые формы сахарного диабета и патологии щитовидной железы, остеопороз, ревматизм, псориаз, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, шизофрения и многие другие).

Роль медицинской генетики в профилактической медицине

- Диагноз наследственного заболевания больному – это нередко диагноз генетического неблагополучия для его семьи, часть членов которой может оказаться носителями патологических генов и аномальных хромосом.

Своевременная информация о носительстве патологической генетической информации – это возможность профилактики новых случаев патологии в семье.

- Главная задача медицинской генетики – профилактика врожденных и наследственных заболеваний в семьях и популяциях.

- Популяция - относительно изолированная совокупность индивидов, характеризующихся общностью происхождения (эволюции и истории), местообитания (ареала) и образующих целостную генетическую систему. Человеческие популяции различаются и по численности и характеру организации. Встречаются разнообразные сообщества: 1) простейшие, сравнительно изолированные, самообеспечивающиеся группы, которые соответствуют в животном мире дему (естественной популяции); 2) крупные комплексы демонов, организованные в трибы и ассоциации триб; 3) на высшем уровне - национальные и наднациональные организации.
Генофонд популяции – это набор генов (нормальных и патологических), характерных для особей данной популяции.
Генетический груз – это набор патологических генов в генофонде данной популяции. Генетический груз популяции в значительной своей части представлен мутациями, унаследованными в процессе эволюции от далеких и близких предков, и в меньшей степени – мутациями, возникшими заново (*de novo*) в половых клетках людей.
Одна популяция отличается от другой составом ее генофонда, размерами и структурой генетического груза, т.е. количеством патологических генов, их составом и частотами отдельных генов.

Общая генетика. Законы менделеля.

- 1. Закон единообразия гибридов первого поколения (все гибриды первого поколения были похожи на одного из родителей)
- 2. Закон расщепления признаков (во втором поколении при самоопылении гибридов появлялись растения, как с доминантным, так и с рецессивным признаком, в среднем, в соотношении 3:1)
- 3. Закон независимого комбинирования признаков (справедлив далеко не для всех признаков, определяемых одним наследственным фактором. Он соблюдается только в том случае, если эти наследственные факторы находятся в разных хромосомах)

Хромосомная теория наследственности

- Клеточный цикл делится на стадии, ярчайшей из которых в морфологическом отношении является митоз или собственно деление клетки. Период между митозами называется интерфазой. Ключевая роль в митозе принадлежит хромосомам – таким структурам в ядрах клеток, которые в период деления отчетливо видны при световой микроскопии и использовании специфических методов окрашивания. Окрашивающееся вещество хромосом называется хроматином. Впервые существование хромосом было показано Флемингом в 1882 году. Термин хромосома впервые введен Валдеером в 1888 году (греч.: chroma - окраска; soma - тело). Набор хромосом одной клетки называется кариотипом

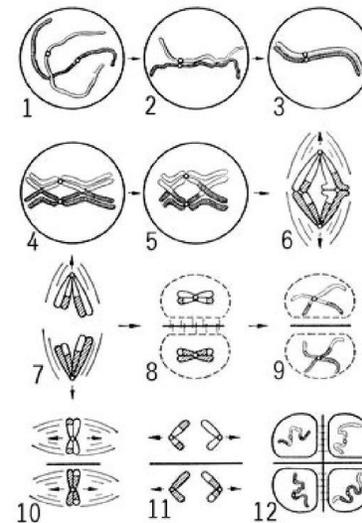
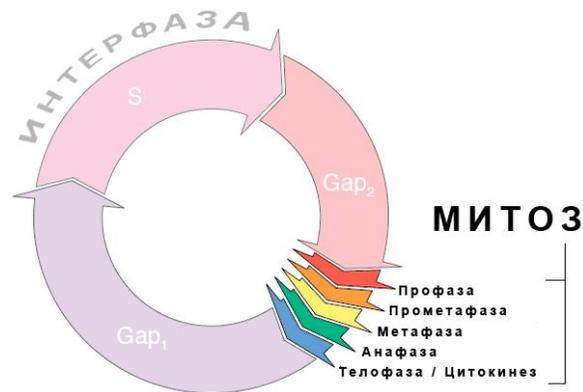


Схема мейоза
(показана одна пара гомологичных хромосом):
Первое деление:
1 — лептонема;
2 — зигонема;
3 — пахинема;
4 — диплонема;
5 — диакинез;
6 — метафаза I;
7 — анафаза I;
8 — телофаза I;
9 — интеркинез;
Второе деление:
10 — метафаза II;
11 — анафаза II;
12 — телофаза II

Кроссинговер

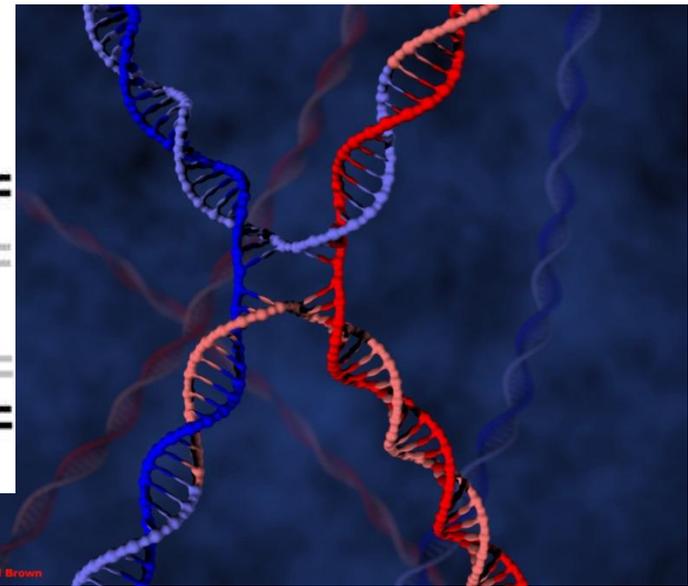
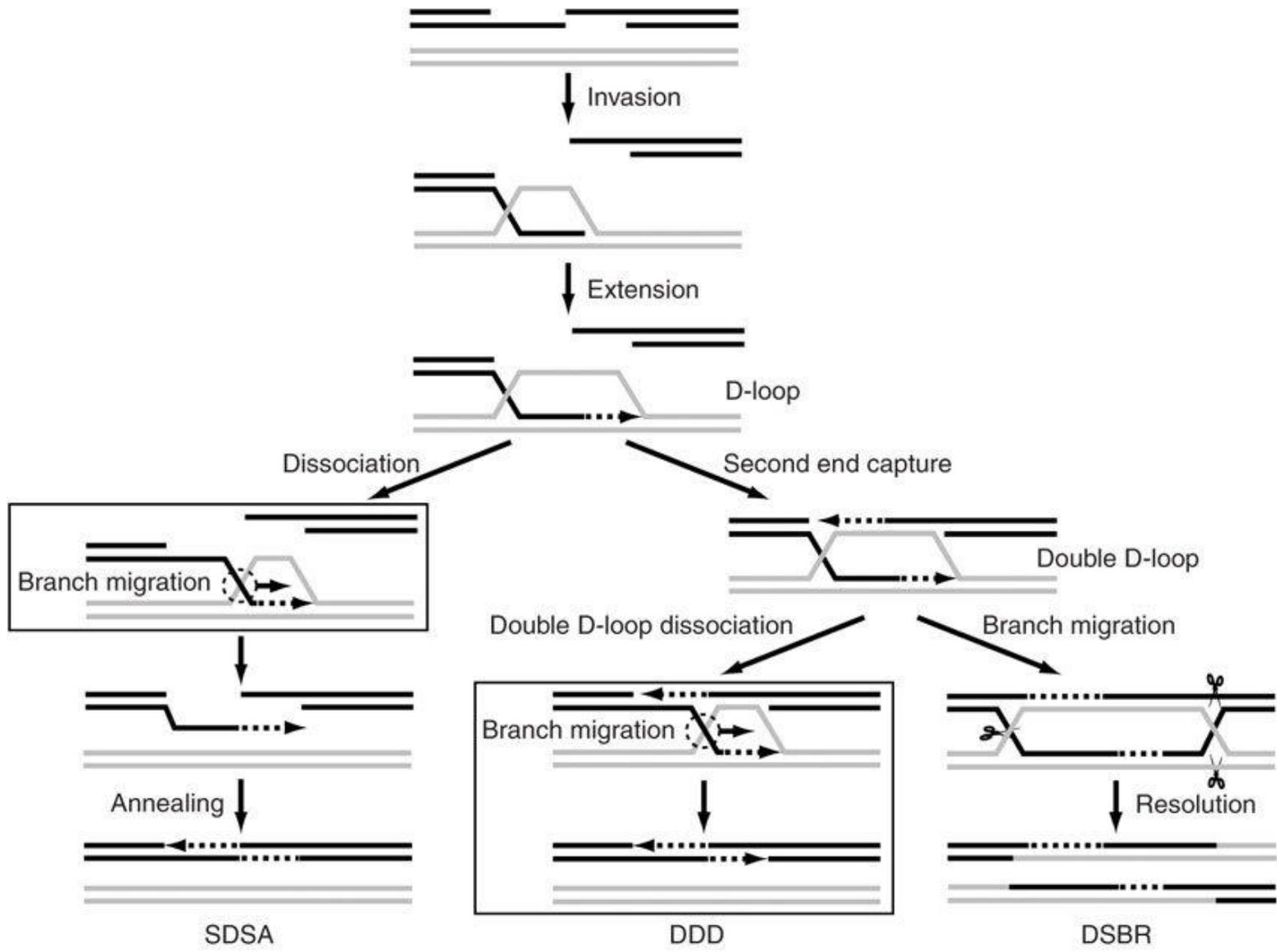
Кроссинговер (crossing-over): обмен генетического материала между хромосомами, как результат "разрыва" и соединения хромосом; процесс обмена участками хромосом при перекресте хромосом. Во время пахитены (стадия толстых нитей), гомологичные хромосомы находятся в состоянии конъюгации длительный период: у дрозофилы - четверо суток, у человека больше двух недель. Все это время отдельные участки хромосом находятся в очень тесном соприкосновении. Если в таком участке произойдет разрыв цепочек ДНК одновременно в двух хроматидах, принадлежащих разным гомологам, то при восстановлении разрыва может получиться так, что ДНК одного гомолога окажется соединенной с ДНК другой, гомологичной хромосомы. Этот процесс носит название кроссинговера (англ. crossing-over - перекрест)



Кроссинговер - обмен частями между гомологичными хромосомами (отцовскими и материнскими) происходит в профазе I мейоза.

Кроссинговер

- Кроссоверные обмены с ошибками воссоединения хроматид называются U-обменами. U-обмены обнаружены у многих видов растений и животных. Наиболее подробно они изучены у ржи (Jones, Brumpton, 1971). Частота U-конфигураций у ржи может достигать 30-40% на клетку, или 4-5% на бивалент . Частота несестринских U-обменов значительно выше, чем сестринских. Неправильное воссоединение хроматид может быть одним из факторов, приводящих к образованию несбалансированных гамет.
- Имеются многочисленные и убедительные экспериментальные доказательства того, что кроссинговер происходит на стадии 4-х хроматид. В качестве одного из таких доказательств можно привести результаты тетрадного анализа у хлебной плесени - *Neurospora crassa*. Тетрадный анализ возможен на тех видах, у которых продукты одного мейотического деления остаются жизнеспособными и не перемешиваются. Это происходит благодаря тому, что веретена двух мейотических делений ориентированы одинаково. Так организован мейоз у многих грибов и печеночных мхов.

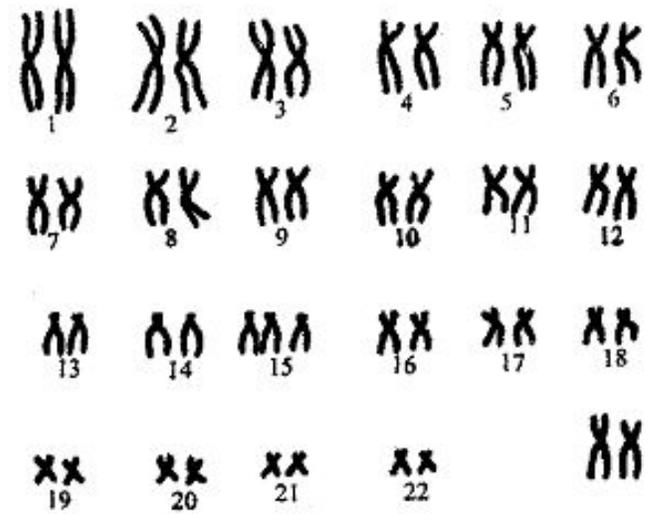


Законы наследования

- Прямые доказательства локализации генов в хромосомах были получены позднее Т. Морганом (1910) и К. Бриджесом (1916) в опытах на дрозофиле.
- Хромосомы высших организмов состоят из **эухроматина** и гетерохроматина, сохраняющего свое компактное положение на протяжении всего клеточного цикла. Именно гетерохроматин виден в интерфазных ядрах в виде окрашенных гранул. Большое количество гетерохроматина локализовано в области центромеры и на концах хромосом, которые называются теломерами.
- Впервые детальное морфологическое описание десяти наиболее крупных хромосом человека и различных групп более мелких хромосом представлено в работах ведущих отечественных цитологов М. С. Навашина и А. Г. Андреса в середине 30-х годов прошлого века.

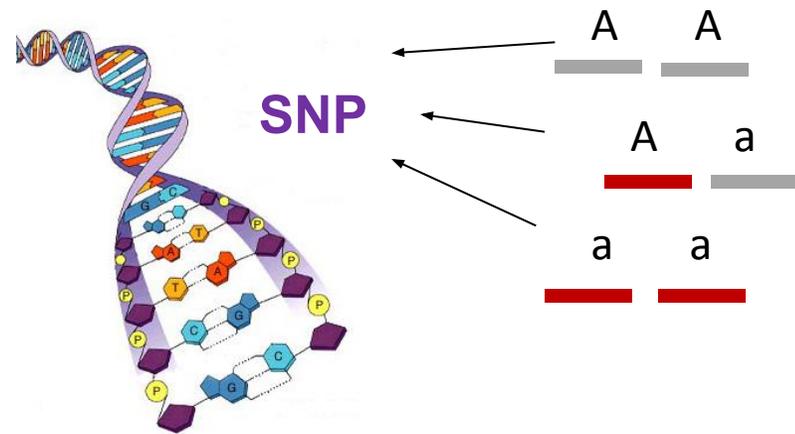
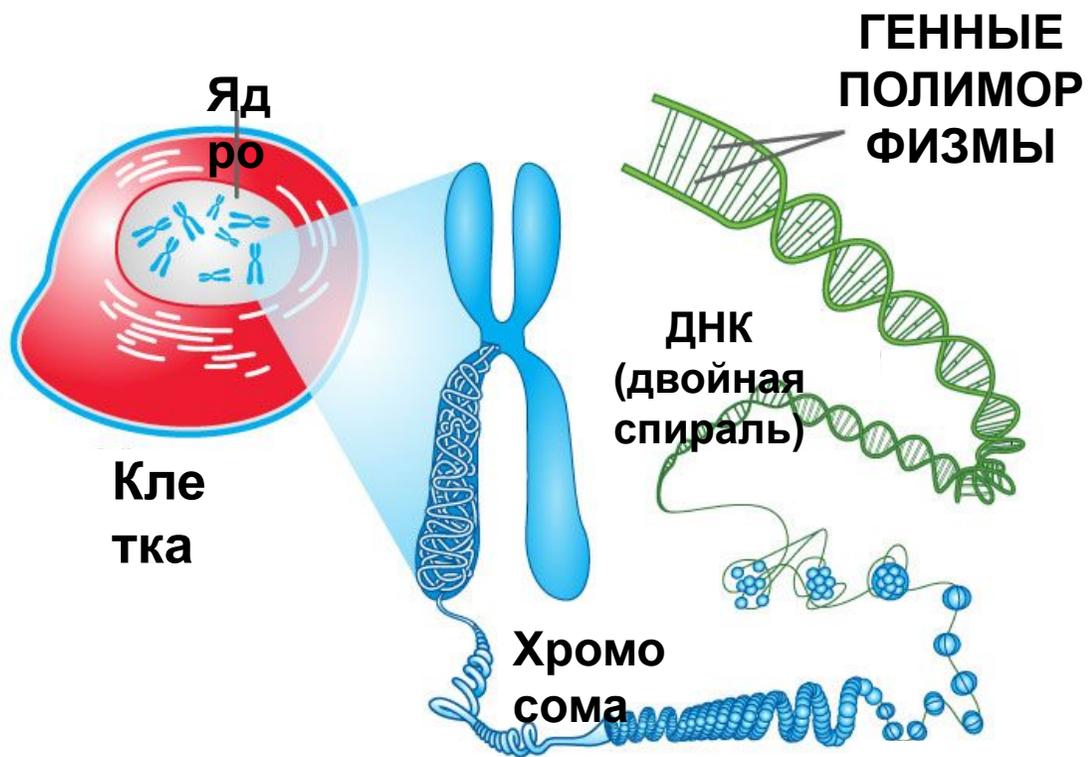


Типы
хромосом



Кариограмм
а

- В первой половине XX века хромосомная теория наследственности получила значительное развитие. Было показано, что гены расположены в хромосомах линейно.
- Гены одной хромосомы образуют группу сцепления и наследуются вместе. Новые сочетания аллелей генов **одной хромосомы могут образовываться за счет кроссинговера, причем вероятность этого события возрастает с увеличением расстояния между генами.**
- Были введены единицы измерения генетического расстояния – сантиморганы или морганиды, названные так в честь основоположника хромосомной теории наследственности – Томаса Моргана.
- Считается, что два гена одной хромосомы находятся на расстоянии 1 сантиморган (сМ), если вероятность кроссинговера между ними в процессе мейоза составляет 1%. Конечно, сантиморганы не являются абсолютными единицами измерения расстояния в хромосомах. Они непосредственно зависят от кроссинговера, который с разной частотой может происходить в разных участках хромосом. В частности, в области гетерохроматина кроссинговер проходит менее интенсивно
- **Закон Т. Моргана можно сформулировать следующим образом: гены, находящиеся в одной хромосоме, образуют группу сцепления и часто наследуются совместно, при этом частота совместного наследования зависит**



Пример

Residue	Amino Acid	Nucleotide Substitution	Frequency of Nucleotide Substitution		NCBI Identification Number	Reference in Addition to SwissProt
			Homozygous	Heterozygous		
7	Pro	CCG	0.60	0.29	rs10305420	Tokuyama et al., 2004
	Leu	CTG	0.11			
20	Arg	AGG	0.99	0.01	rs10305421	
	Lys	AAG	Unknown			
44	Arg	CGC	0.99	0.01	rs2295006	Tokuyama et al., 2004
	His	CAC	Unknown			
131	Arg	CGA	0.92	0.08	rs3765467	Tokuyama et al., 2004
	Gln	CAA	Unknown			
149	Thr	ACG	Unknown	Unknown	112198	Tokuyama et al., 2004
	Met	ATG	Unknown			
168	Gly	GGC	0.76	0.2	rs6923761	
	Ser	AGC	0.04			
260	Phe	TTC or TTT	0.31 ^a	0.56	rs1042044	Tokuyama et al., 2004
	Leu	TTA	0.13			
316	Ala	GCC	0.98	0.02	rs10305492	
	Thr	ACC	Unknown			
333	Ser	TCC	0.99	0.01	rs10305493	
	Cys	TGC	Unknown			
421	Arg	CGG	0.99	0.01	rs10305510	
	Gln	CAG	Unknown			

^a No global information for TTT nucleotide variant.

Спонтанный и индуцированный мутагенез

- Успеху в разработке хромосомной теории наследственности способствовало создание коллекций генетических линий многих видов микроорганизмов, растений и животных, в первую очередь дрозофилы и мыши.
- Генетическая линия – это совокупность сходных по фенотипу и генотипу особей одного вида, устойчиво размножающихся в условиях искусственного разведения.
- Большинство генетических линий – это мутантные гомозиготы по одному из генов, хотя наряду с этим созданы такие линии, в которых особи оказываются мутантными сразу по нескольким генам.
- В том случае, если мутантные гомозиготы оказываются нежизнеспособны или стерильны, генетические линии поддерживают путем скрещивания гетерозигот. При создании генетических линий часто используют близкородственное разведение или **инбридинг**.
- Работами М. Демереца, М. Дельбрюка, Н. В. Тимофеева-Ресовского, Н. П. Дубинина был показан мутагенный эффект **ультрафиолетового облучения**.
- Спустя два десятилетия было обнаружено мутагенное действие некоторых **химических соединений**, таких как иприт, этиленмин, формальдегид и др

Терминология

- **Нозология** — учение о болезнях, позволяющее решать основную задачу частной патологии и клинической медицины: познание структурно-функциональных взаимосвязей при патологии, биологические и медицинские основы болезней. Нозология отвечает на следующие вопросы: **что такое болезнь, и чем она отличается от здоровья, каковы причины и механизмы развития болезни, выздоровления или смерти.**
- Нозологию составляют следующие учения и понятия:
- **Этиология** — учение о причине возникновения болезней;
- **Патогенез** — механизмы возникновения и развития болезни;
- **Патоморфогенез** — морфологические изменения, возникающие при развитии болезней;
- **Патоморфоз** — учение об изменчивости болезней под влиянием различных факторов;
- **Врачебные ошибки и ятрогении** — болезни и патологические состояния, вызванные действием медицинского персонала.
- ***Пенетрантность** - частота или вероятность проявления аллеля определенного гена у разных особей родственной группы организмов (степень проявления аллеля у...

- МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Горбунова В. Н. УЧЕБНИК для студентов медицинских вузов и слушателей последипломного образования

http://gpma.ru/structure/chair/med_gen/med_gen.pdf