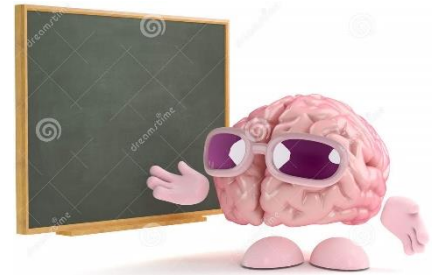


ЛЕКЦІЯ № 4

Тема: ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ

План:

1. Основні наукові напрямки розвитку сучасної генетики людини
2. Людина як об'єкт дослідження
3. Методи генетики людини
4. Класифікації спадкових захворювань людини
5. Кровне споріднення



Основні поняття та терміни: цитогенетика, популяційна генетика, біохімічна генетика, імунологічна генетика, фармакологічна генетика, гібридологічний метод, метод близнюків, генеалогічний метод, аутосомно-домінантний тип успадкування, аутосомно-рецесивний тип успадкування, Х-зчеплений домінантний тип успадкування, Y-зчеплений тип успадкування, мітохондріальний тип успадкування, цитоплазматичний метод, каріотип, групи хромосом, тільце Барра, конкордантність, дискордантність, медична генетика, спадкові захворювання, кровне споріднення

1. ОСНОВНІ НАУКОВІ НАПРЯМКИ РОЗВИТКУ СУЧАСНОЇ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ

Цитогенетика вивчає хромосоми людини, їх структурно-функціональну організацію, картування, розробляє методи хромосомного аналізу. Досягнення цитогенетики застосовуються для діагностики хромосомних захворювань людини.

Популяційна генетика досліджує генетичну структуру людських популяцій, частоту алелей окремих генів (нормальних і патологічних) у популяціях людей, прогнозує і оцінює генетичні наслідки забруднення довкілля, вплив антропогенних чинників середовища на біологічні процеси, що перебігають у людських популяціях (мутаційний процес). Ці дослідження дозволяють прогнозувати частоту деяких спадкових захворювань у поколіннях і планувати профілактичні заходи.

Біохімічна генетика вивчає шляхи реалізації генетичної інформації від гена до ознаки біохімічними методами. За допомогою біохімічних методів розроблені експрес-методи діагностики ряду спадкових захворювань, у тому

числі методи пренатальної (допологової) діагностики.

Розробка системи захисту генофонду людей від іонізуючої радіації – одне з основних завдань **радіаційної генетики**.

Імунологічна генетика (імуногенетика) вивчає генетичну обумовленість імунологічних ознак організму, імунних реакцій.

Фармакологічна генетика (фармакогенетика) досліджує генетичну обумовленість реакцій окремих людей на лікарські засоби та дію останніх на спадковий апарат.

2. ЛЮДИНА ЯК ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ

На відміну від класичних об'єктів генетики, людина – специфічний і складний об'єкт генетичного аналізу. Специфічність людини полягає в тому, що вона поєднує в собі закони органічної еволюції і закони соціального життя. **Гібридологічний метод**, основу якого становить система експериментальних схрещувань, для людини неприйнятний.

Експериментальні шлюби для людини неможливі. Генетичні експерименти на людях заборонені. Існують й інші особливості, які створюють труднощі при вивченні спадковості і мінливості людини.

Основні з них такі:

1. неприйнятність направлених схрещувань для генетичного аналізу;
2. неможливість експериментального отримання мутацій;
3. пізній строк статевого дозрівання у людини;
4. повільна зміна поколінь (приблизно через 25-30 років). Тривалість життя людини, як об'єкта спостережень, може перевищувати тривалість життя дослідника.
5. мала чисельність нащадків;
6. неможливість створення однакових умов для розвитку нащадків від різних шлюбів та умов, які суворо контролюються;
7. недостатня точність реєстрації спадкових ознак та невеликі родоводи;
8. складний каріотип, який включає 46 хромосом (24 групи зчеплення – 22 пари аутом, X-, Y-хромосоми). Для порівняння – у дрозофіли 8 хромосом (4 групи зчеплення).
9. людині властивий значний генотиповий поліморфізм, що, поряд з різними екологічними і соціальними умовами, обумовлює високу ступінь фенотипового поліморфізму.

3. МЕТОДИ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ

До основних методів, які використовуються в генетиці людини, належать:

- генеалогічний;
- цитогенетичний;

- близнюковий;
- популяційний;
- молекулярно-генетичні методи.

Генеалогічний метод дозволяє подолати складнощі, які виникають у зв'язку з неможливістю постановки цілеспрямованого схрещування. Якщо є родоводи, то можна, використовуючи сумарні дані декількох родин, визначити тип успадкування ознаки (домінантний, рецесивний, зчеплений зі статтю, аутосомний), а також її моногенність або полігенність.

Генеалогічний метод застосовується:

- 1) для встановлення спадкового характеру ознаки;
- 2) при визначенні типу успадкування та пенетрантності гена;
- 3) при аналізі зчеплення генів і картуванні хромосом;
- 4) при вивченні інтенсивності мутаційного процесу;
- 5) при розшифровці механізмів взаємодії генів;
- 6) при медико-генетичному консультуванні.

Типи моногенного успадкування, які виявляються за допомогою генеалогічного методу:

1. Аутосомно-домінантний тип успадкування:

- захворювання спостерігається у кожному поколінні, тобто прослідковується у родоводі за вертикаллю (окрім випадків нової мутації);
- мутантний ген, пов'язаний з аутосоמוю, проявляє свою дію як у гомозиготному, так і гетерозиготному стані;
- ризик народження хворої дитини, якщо хворий один з батьків, складає 50%;
- здорові індивіди мають здорових нащадків;
- у хворого індивіда хворий один з батьків, окрім випадків нової мутації;
- обидві статі уражуються з однаковою частотою.

Захворювання: синдром Марфана, синдром Реклінгхаузена, ахондроплазія.

2. Аутосомно-рецесивний тип успадкування:

- при шлюбі двох гетерозиготних носіїв одного й того ж рецесивного гена мутанта в середньому 50% дітей фенотипово можуть бути здоровими, але є носіями рецесивного мутантного гена;
- 25% дітей отримують рецесивний ген від обох батьків і будуть уражені спадковим рецесивним захворюванням (гомозиготи);
- 25% будуть здорові фенотипово та генотипово;
- обидві статі уражуються однаково;
- в родоводі при такому успадкуванні захворювання може прослідковуватися за горизонталлю, повторюватися через одне або декілька поколінь;
- у хворого батька народжуються здорові діти;
- в разі кровно-родинних шлюбів між батьками пробанда спостерігається збільшення числа хворих у родоводі.

Захворювання: АГСгалактоземія, муковісцидоз, таласемія, серповидно-клітинна анемія, хвороба Тея-Сакса, альбінізм та ін.

3. Х-зчеплений доміантний тип:

- у хворого пробанда обов'язково хворий один з батьків;
- у хворого батька всі доньки хворі, а сини здорові;
- у хворої матері однакова ймовірність народження хворої доньки та хворого сина;

- в здорових батьків всі діти будуть здорові;
- хворих жінок в 2 рази більше, ніж хворих чоловіків.

Захворювання: фосфатдіабет, синдроми Ретта, Коффіна-Лоури, Гольца та ін.

4. Х-зчеплений рецесивний тип:

- захворювання спостерігається в чоловіків – родичів пробанда за материнською лінією;

- сини ніколи не успадковують захворювання батька;

- у хворого батька всі його доньки здорові та є гетерозиготними носіями патологічного гена;

- якщо жінка є гетерозиготним носієм патологічного гена, то половина її синів хворі, а всі доньки здорові, причому половина доньок – гетерозиготи носії патологічного гена.

Захворювання: нецукровий діабет, дефіцит глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, м'язова дистрофія Дюшена, гемофілія А, В, іхтіоз, синдром Аарського-Скотта та ін.

5. Y-зчеплений тип:

- в Y-хромосомі знаходяться гени, які детермінують розвиток сім'яників, відповідають за сперматогенез, контролюють інтенсивність росту тіла, кінцівок і зубів, визначають обволосіння вухної раковини;

- ознака передається всім хлопчикам;

- ознака виявляється лише в осіб чоловічої статі;

- патологічні мутації, які зачіпають формування сім'яників або сперматогенез, успадковуватися не можуть, такі індивіди стерильні.

6. Мітохондріальний тип:

- мітохондрії передаються з цитоплазмою яйцеклітин (у кожній яйцеклітині – 25 000 мітохондрій, які містять кільцеву хромосому);

- генні мутації у мітохондріальній ДНК виявлені при атрофії зорового нерву Лебера, мітохондріальних міопатіях, доброякісній пухлині (онкоцитомі), при прогресуючих офтальмоплегіях;

- хвороба передається лише від матері;

- хворіють і дівчатка, і хлопчики;

- хворий батько не передає хвороби ані донькам, ані синам.

Цитогенетичний метод дозволяє встановити хромосомний набір за кількістю та будовою, а також виявити аномалії генома за допомогою диференційного забарвлення хромосом. Для забарвлення та отримання каріотипу людини зазвичай використовують лейкоцити периферійної крові.

Людина, як об'єкт дослідження генетики має декілька особливостей, які значно ускладнюють вивчення її генетики. **Каріотип** людини відносно великий. Кожна соматична клітина людини містить 46 хромосом. Для жінки запис каріотипу становить 44, XX, для чоловіка 44, XY. Всі хромосоми людини

за розмірами та їх формою поєднано у 7 великих груп які позначаються великими латинськими літерами:

1. **Група А** включає хромосоми 1, 2 та 3 – це метацентричні та субметацентричні хромосоми. Хромосома 1 – найбільша метацентрична хромосома у каріотипі. Хромосома 2 є найбільшою субметацентричною хромосомою. Метацентрична хромосома 3 майже на 1/5 відрізняється за розмірами від хромосоми 1.

2. **Група В** містить хромосоми 4 та 5 – великі субметацентричні. Відрізнити їх одна від одної при звичайному фарбуванні неможливо.

3. **Група С** представлена хромосомами з 6 по 12 та сюди ж належить статеві Х-хромосома. Всі вони метацентричні середнього розміру.

4. **Група D** містить хромосоми 13, 14, 15, всі вони акроцентричні середньої довжини, містять вторинну перетинку.

5. До **групи Е** належать короткі метацентричні та субметацентричні хромосоми з 16 по 18. Хромосома 16 метацентрична її довжина сягає 1/3 довжини хромосоми 1. Хромосоми 17 та 18 майже однакової довжини.

6. **Група F** об'єднує дві маленькі метацентричні хромосоми 19 та 20.

7. **Група G** містить маленькі акроцентричні хромосоми 21 та 22, а також статеву Y-хромосому.

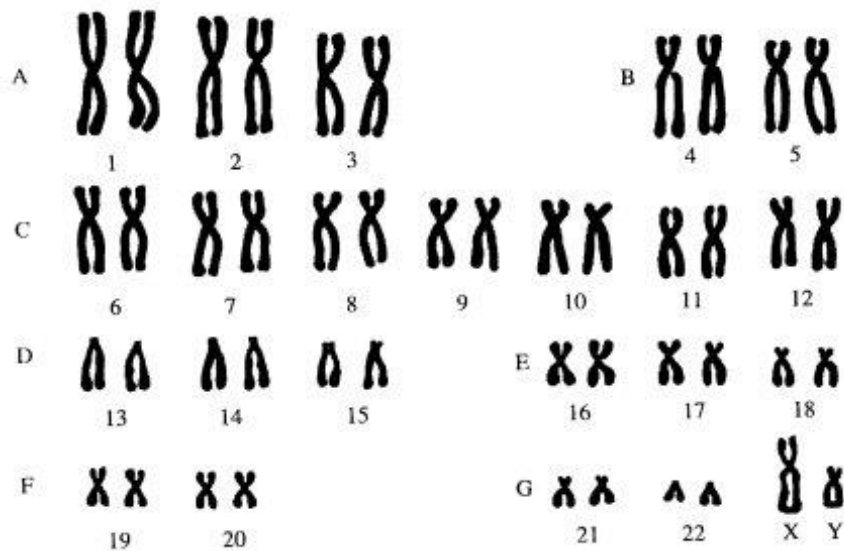


Рисунок 15 – Хромосоми людини за групами

Цитологічний контроль застосовують при діагностиці ряду спадкових захворювань, які пов'язані з явищами анеуплоїдії та різними хромосомними абераціями.

Разом з вивченням мітотичних хромосом корисну інформацію отримують і при спостереженні інтерфазних клітин. Зокрема, чоловіків і жінок розрізняють за наявністю в інтерфазному ядрі так званого **тільця Барра**, або статевого хроматину. Він є у жінок і відсутній у чоловіків. Статевий хроматин являє собою результат гетерохроматинізації однієї з двох Х-хромосом, що інактивується у жінок. Ідентифікація статевого хроматину у клітинах слизової

оболонки роту широко використовується для визначення генетичної статі пацієнтів у практиці медичної генетики, а також у спортивній медицині.

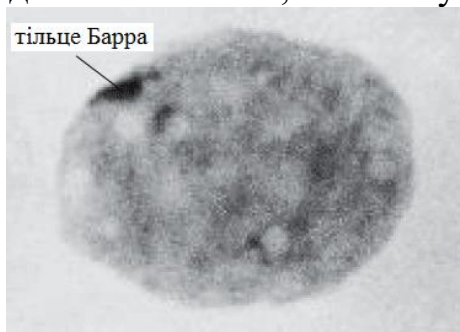


Рисунок 16 – Тільце Барра

Близнюковий метод використовується для виявлення ступеня спадкової обумовленості ознак, які досліджуються. Явище поліембріонії відомо у деяких тварин. Воно характеризується появою декількох ідентичних або однайцевих близнюків – гомозиготних (монозиготних) близнюків. Поряд з такими монозиготними існують різнояйцеві або дизиготні близнюки, які народжуються при заплідненні двох одночасно дозріваючих яйцеклітин. Якщо монозиготні як результат клонового розмноження одної заплідненої яйцеклітини завжди ідентичні за статтю та дуже схожі фенотипово, часто майже нерозрізними, то дизиготні можуть мати як однакову, так і різну стать. Зустрічаються дизиготні близнюки, які дуже різняться за зовнішніми ознаками, як особини, які виникли внаслідок самостійних випадків запліднення.

Близнюковий метод оснований на трьох положеннях:

- монозиготні близнюки мають ідентичні генотипи, а дизиготні – різні генотипи;
- середовище, в якому розвиваються близнюки та під дією якого з'являються відмінності ознак у монозиготних близнюків, може бути однаковим і неоднаковим для однієї й тієї ж пари монозиготних близнюків;
- усі властивості організму визначаються взаємодією тільки двох чинників: генотипу та середовища.

Ці положення дозволяють порівнювати вплив генотипу та середовища на розвиток ознак.

Монозиготні та дизиготні близнюки зазвичай порівнюють за рядом показників на великій кількості матеріалу. На основі отриманих даних підраховують показники **конкордантності** (рівня схожості) та **дискордантності** (рівня відмінності). У монозиготних близнюків конкордантність значно вища, ніж у дизиготних, однак ступінь схожості для різних ознак варіює. Це дозволяє дати оцінку ролі генотипу та середовища у їх прояві. Запропоновано декілька способів кількісного вираження частки спадковості у розвитку ознаки.

Таким чином, використання близнюкового методу показує, що такі генетично детерміновані ознаки, як, наприклад, показники обміну речовин,

можуть сильно піддаватися модифікаційній мінливості. Це треба враховувати, наприклад, при описанні симптомів спадкових захворювань, що має велике значення в медичній генетиці.

Сучасні тенденції в структурі захворюваності свідчать про зростання внеску генетичної компоненти. За даними світової статистики більше 5% немовлят мають той чи інший генетично обумовлений дефект. На сьогодні відомо вже понад 2500 нозологічних форм генетично обумовлених захворювань, які торкаються усіх органів, систем і функцій організму людини.

Сучасні погляди на етіологію і патогенез багатьох мультифакторіальних захворювань (онкогематологія, ішемічна хвороба серця, група нервово-психічних розладів, ендокринна патологія та ін.) свідчать про велике значення генетично детермінованої схильності до реалізації захворювання, урахування якої на основі генетичних маркерів сприяє не тільки ранній діагностиці патологічного процесу, але і мінімізації наслідків захворювання і, навіть, профілактики виникнення.

Сучасний світогляд на загальні закономірності розвитку фізіологічного статусу індивіда свідчить про взаємодіючі механізми декількох складових, серед яких велике значення посідають саме генетично детерміновані процеси. На тлі несприятливих екзогенних чинників одна і та сама комбінація генетичних чинників може виступати як в ролі індукторів, так і протекторів розвитку патології.

З генетики людини виділяється самостійний розділ – медична генетика. **Медична генетика** – галузь генетики людини, яка вивчає залежність захворювань людини від спадкових чинників, причини їх виникнення і розробляє заходи запобігання дії мутагенних чинників на організм людини. Вона вивчає характер спадкових захворювань на різних рівнях біологічної організації: молекулярному, клітинному, органному, організменному завдяки різним сучасним та класичним методам.

4. КЛАСИФІКАЦІЇ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

Існує два типи класифікації спадкових патологій. Перший тип – **клінічний**. За цією класифікацією захворювання поділяються на чотири групи.

Група 1 – безпосередньо спадкові захворювання – хромосомні та генні захворювання (синдром Едвардса і Патау, фенілкетонурія, муковісцидоз та інші).

Група 2 – захворювання з помітною спадковою схильністю до прояву (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, подагра).

Група 3 – захворювання, що визначаються переважно чинниками зовнішнього середовища, але в патогенезі яких грають роль спадкові чинники (глаукома, атеросклероз, рак молочних залоз).

Група 4 – захворювання до яких спадковість не має відношення.

Друга система класифікацій захворювань – **генетична** – більше застосовується за кордоном. За нею захворювання поділяють на 5 груп:

Група 1 – генні захворювання, що визначаються мутаціями окремих генів.

Група 2 – хромосомні захворювання (геномні та хромосомні мутації).

Група 3 – захворювання зі спадковою схильністю до прояву, в патогенезі яких відіграють роль чинники середовища та спадкові чинники.

Група 4 – генетичні захворювання соматичних клітин.

Група 5 – захворювання генетичної несумісності матері та плоду.

Таблиця 1 – Спадкові захворювання, що викликані змінами кількості хромосом

№	Назва захворювання	Каріотип хворого	Частота виникнення
1	Синдром Дауна	47, XX+21; 47, XY+21	1 на 700
2	Синдром Едвардса	47, XX+18; 47, XY+18	1 на 7000
3	Синдром Патау	47,+13	1 на 14000 або 1 на 7000
4	Синдром Варкані	46/47, + 8	1 на 5000
5	Синдром Шершевського-Тернера	45, X	1 на 15000
6	Синдром потрійної X-хромосоми	47, XXX	1 на 700
7	Синдром Клайнфельтера	47, XXY; 48, XXYY, 48, XXXY; 49, XXXXY; 49, XXXYY	1 на 500 – 700
8	Синдром додаткової Y-хромосоми	47, XYY	1 на 500

Кількість X хромосом	А	Б	Каріотип
Одна X - хромосома			Чоловік - 46, XY Жінка - 45, XO (синдром Тернера Шерешевського)
Дві X - хромосоми			Жінка - 46, XX Чоловік - 47, XXY (синдром Клайнфельтера)
Три X - хромосоми			Жінка - 47, XXX (трисомія X) Чоловік - 48, XXXY (синдром Клайнфельтера)
Чотири X хромосоми			Жінка - 48, XXXX (тетрасомія X) Чоловік - 49, XXXXY (синдром Клайнфельтера)

Рисунок 17 – Порушення кількості X хромосом та їх наслідки

За характером порушення гомеостазу виділяють наступні типи захворювань:

1. Захворювання амінокислотного обміну
2. Захворювання обміну вуглеводів
3. Порушення ліпідного обміну.
4. Спадкові захворювання пуринового та пиримідинового обмінів.
5. Порушення обміну сполучної тканини.
6. Порушення циркуляторних білків.
7. Порушення обміну речовин у еритроцитів.
8. Спадкові захворювання обміну металів.
9. Порушення всмоктування у кишковому тракті.
10. Гормональні порушення.

Серед спадкових захворювань одними з найважчих є захворювання, що викликані зміною кількості хромосом у каріотипі.

5. КРОВНЕ СПОРІДНЕННЯ

Діти від шлюбу між родичами частіше є гомозиготними по багатьом алелям, у порівнянні з дітьми від звичайних шлюбів. У деяких народів шлюб між родичами заохочувався, але у більшості людських співтовариств звичаї і закони забороняють шлюби між близькими родичами. Проте деякі родинні шлюби, наприклад, шлюби між двоюрідними братами та сестрами визнаються.

Загальна частота шлюбів між родичами варіює від 1% до 10%. Частота шлюбів між двоюрідними сібсами у різних країнах наступна:

1. Австрія – 0,53
2. Португалія – 1,40
3. Іспанія (сільське населення) – 4,67
4. Японія (міське населення) – 5,03
5. Японія (сільське населення) – 7,12
6. Індія (каста паріїв) – 12,9
7. Бразилія (сільські регіони) – 19,55
8. Острова Фіджі – 29,7

Розрахунки показують, що теоретичне число предків нині живучих людей за 1000 років складає 2^{30} - 2^{40} людей, тобто приблизно від мільярда до тисячі мільярдів. Однак, реальна чисельність всього людства за 1000 років складає лише деяку частину вказаного теоретичного числа предків, які мав би живучий нині індивід за умов, що серед них не було шлюбів між родичами у попередніх поколіннях.

Гомозиготність за рецесивним геном, що виникає у результаті шлюбів між родичами, підсилює схильність до інфекційних та інших захворювань. Кровна спорідненість між батьками підвищує смертність у середньому на 5%. Шкода інбридингу ще й у тому, що він сприяє прояву летальних генів.

Також на частоту шлюбів між родичами впливають релігійні погляди.

Таблиця 2 – Кровноспоріднені шлюби серед населення Південної Індії,
%

Тип шлюбу	Релігійна належність		
	індуїсти	мусульмани	християни
Дядько та племінниця	18,34	4,28	7,87
Двоюрідні брат та сестра	11,0	16,33	6,62
Троюрідні брат та сестра	2,20	2,86	2,50
Більш далекі ступені спорідненості	2,81	2,06	2,32
Неспоріднені	65,64	74,46	80,69

Розрахунки показують, що у кожної людини є від 2 до 5 патологічних летальних генів, які викликають у гомозиготному стані загибель. Крім того є 4-5 нелетальних шкідливих генів, які обумовлюють анатомічні та інші аномалії. Таким чином, генетичний вантаж у людини перевищує 10 шкідливих генів. Однак, окрім виявлення рецесивних шкідливих генів і появи небажаних фенотипів, інбридинг іноді сприяє появі не тільки звичайних, але і організмів, що виділяються за своїми якостями. Існують рецесивні алелі, які у гомозиготному стані сприяють розвитку видатних здібностей.



Питання для самоперевірки:

- 1. Які основні напрямки розвитку генетики людини?*
- 2. Які особливості людини як об'єкту генетичних досліджень?*
- 3. Перерахуйте та охарактеризуйте методи генетики людини.*
- 4. Які існують типи моногенного успадкування ознак у людини?*
- 5. Охарактеризуйте каріотип людини.*
- 6. Назвіть типи класифікації спадкових захворювань людини.*
- 7. Які ризики містять в собі кровноспоріднені шлюби?*

