

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Лекція 2.

Тема: Генетика людини

План:

1. Основні наукові напрямки розвитку сучасної генетики людини
2. Людина як об'єкт дослідження
3. Методи генетики людини
4. Каріотип людини

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 біохімічними методами шляхи реалізації генетичної інформації від гена до ознаки. 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.

Медична генетика вивчає роль спадкових чинників у виникненні патологічних симптомів і ознак в організмі людини, закономірностей успадкування спадкових захворювань, методи

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



діагностування, профілактики та лікування спадкових захворювань, а також захворювання зі спадковою схильністю.

Клінічна генетика – практична складова медичної генетики.

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 аутосом, 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.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



3. МЕТОДИ ГЕНЕТИКИ ЛЮДИНИ

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

- генеалогічний;
- цитогенетичні методи;
- близнюковий;
- популяційний;
- метод прийомних дітей;
- біохімічні методи;
- молекулярно-генетичні методи.

Генеалогічний метод – складання родоводів та дослідження успадкування певних ознак у низці поколінь. Він 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.

Генеалогічний метод передбачає такі етапи дослідження: збирання даних про всіх родичів обстежуваного, складання родоводу, аналіз родоводу та висновки.

Цитогенетичні методи – вивчення клітин під мікроскопом з метою визначення кількості хромосом та їх будови у нормі та патології, а також локалізація генів у хромосомі. Вони дозволяють 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. До цитогенетичних методів належать аналіз каріотипу і гібридизація соматичних клітин.

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

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Близнюковий метод – обстеження близнюкових пар з метою визначення ролі спадковості та середовища у розвитку ознак. Він 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 нерозрізнимі, то дизиготні можуть мати як однакову, так і різну стать. Зустрічаються дизиготні близнюки, які дуже різняться за зовнішніми ознаками, як особини, які виникли внаслідок самотійних 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.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Популяційний метод – сукупність математичних засобів для визначення частоти генів у популяціях людини та прогнозування динаміки ознак, які контролюються цими генами, у наступних поколіннях. Дослідженнями спадкової структури населення займається демографічна статистика, даними якої користуються генетики для визначення частоти окремих генів або хромосомних аномалій у людських популяціях. Популяційний метод дає можливість аналізувати поширення спадкових захворювань людини та прогнозувати їх частоту в наступних поколіннях, оцінювати наслідки споріднених шлюбів, визначати вплив генетичних і чинників середовища на фенотипічну мінливість людини за певними ознаками, а також окреслювати генетичну історію окремої людської популяції.

Для приблизного визначення співвідношення кількості різних генотипів та фенотипів у популяції користуються формулами закону Харді-Вайнберга.

Метод прийомних дітей – обстеження прийомних дітей, їх біологічних та прийомних батьків з метою визначення впливу спадковості та середовища на розвиток ознак.

Дослідження прийомних дітей дає можливість розмежувати вплив генетичних чинників та чинників середовища. Зіставлення прийомних дітей з їх біологічними та прийомними батьками здійснюють за допомогою коефіцієнтів кореляції.

Біохімічні методи – визначення наявності певних речовин (переважно первинних продуктів генів – ферментів та патологічних метаболітів) з метою діагностування спадкових захворювань. Ці методи дуже трудомісткі, потребують спеціального обладнання, і тому їх не можна використовувати для масових популяційних досліджень. Біохімічні методи також застосовують для виявлення гетерозиготних носіїв спадкових аномалій які фенотипово проявляються невиразно.

Молекулярно-генетичний метод – використання біохімічних реакцій, які здійснюються за допомогою відповідних ферментів, з метою визначення структури генів, їх ідентифікації та локалізації, а також характеру мутацій. Цей метод дозволяє аналізувати фрагменти ДНК, знаходити та ізолювати окремі гени і їх сегменти та визначати в них послідовності нуклеотидів. Він успішно застосовується для ідентифікації генних мутацій, а також вивчення геному людини в цілому.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



4. КАРІОТИП ЛЮДИНИ

Каріотип людини відносно великий. Диплоїдний набір хромосом людини – 46 хромосом. Це було встановлено у 1956 році у роботі І. Тіо та А. Левана. До цього часу вважалось що кількість хромосом людини дорівнює кількості хромосом шимпанзе та становить 48 хромосом. Вперше хромосоми людини було класифіковано ще до відкриття диференціального фарбування на основі двох критеріїв – довжини хромосоми та центромерного індексу (відношення довжини короткого плеча хромосоми до її загальної довжини).

Кожна соматична клітина людини містить 46 хромосом. Для жінки запис каріотипу становить 44, XX, для чоловіка 44, XY. На конференціях у Денвері у 1960 та у Лондоні у 1963 році 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.

На основі розмірів і форми у людини можна ідентифікувати лише 4 аутосоми (1, 2, 3, 16) та Y-хромосому. Усі хромосоми були ідентифіковані після застосування методу диференційованого фарбування. На Паризькій конференції по стандартизації та

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



номенклатурі хромосом людини у 1971 році були прийняті правила опису та позначення хромосом людини, які дійсні і донині. Ці правила було закріплено в стандарті **International systems for human cytogenetics nomenclature (ISCN 1978)**.

В характеристиці каріотипу спочатку вказують загальну кількість хромосом та статевий набір хромосом. Потім (за наявності) вказують геномні, а потім хромосомні мутації. Велике діагностичне значення для ідентифікації хромосом мають так звані хромосомні маркери – смужки які найбільш чітко виділяються при диференціальному фарбуванні та поділяють хромосоми на райони. Нумерують райони, а також смужки в середині району за напрямом від центромери до теломери. На деяких смужках вдається локалізувати певні гени генетичної карти хромосоми.

При зменшенні ступеня спіралізації хромосом на стадії прометафази багато смужок (блоків) розпадається на кілька субблоків і тоді додається ще 3-й рівень нумерації.

Різні види хромосомних аберацій мають свої символічні позначення, що дуже зручно саме для клінічної практики. Найбільш важливі з них:

del – делеція;

dup – дуплікація;

inv – інверсія;

t – транслокація;

rob – робертсонівська транслокація

+ - додатковий генетичний матеріал;

g (gap) – пробіл.

Використані джерела:

1. Запорожан В. М. Та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с. ISBN 966-7733-66-1
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
3. Коджебаш В. Ф. Методичні рекомендації до практичних занять з дисципліни «Медична генетика» для здобувачів вищої освіти спеціальності 222 Медицина / укладач: В. Ф. Коджебаш. Одеса : Університет Ушинського, 2022. 63 с.
4. Помогайбо В.М. Генетика людини : навч. посіб. Київ : ВЦ «Академія», 2014. 280 с.