

## Генетика человека

### Содержание

1. Особенности наследственности и изменчивости у человека
2. Методы изучения наследственности и изменчивости человека. Типы наследования признаков
3. Наследование голландрического признака
4. Наследственные болезни человека
5. Медико-генетическое консультирование

1. Особенности наследственности и изменчивости у человека

Человечество принадлежит к одному виду - *Homo sapiens* - Человек разумный. К человеку приложимы в полной мере все закономерности биологических процессов, осуществляющихся на разных уровнях организации живого. В то же время социальная эволюция человека накладывает отпечаток на проявление биологических и в том числе генетических закономерностей. Изучение генетики человека имеет большое значение для медицины, так как около 5 % новорожденных появляются на свет с теми или иными генетически обусловленными отклонениями в развитии. В настоящее время уже известно около 3 000 форм генетически обусловленных болезней.

Вскрытие механизмов наследственности и изменчивости у вирусов, бактерий, растений и животных позволило выяснить и у человека сущность передачи по наследству признаков внешнего сходства, состояния здоровья, ряда болезней и ответить на вопросы, касающиеся предупреждения наследственных заболеваний, причин вредности родственных браков, схожести близнецов и многие другие.

Вопросы наследственности человека затрагивались уже в древности. Так, в Талмуде указывалось на опасность обрезания у мальчиков, если их дяди по материнской линии страдали кровотечением.

По мере накопления сведений относительно генетических закономерностей у человека раздел генетики, изучающий особенности наследования его признаков, выделился в самостоятельные дисциплины:

- собственно генетику человека, которая рассматривает особенности наследования признаков в норме;
- медицинскую генетику, которая исследует характер наследственных болезней, особенности их передачи из поколения в поколение, меры профилактики и лечения.

При изучении наследственности человека исследователи сталкиваются с определенными трудностями, связанными с особенностями человека, как объекта генетического анализа:

- жизненный цикл человека сравнительно продолжителен;
- большая длительность интервала от момента рождения до начала репродуктивного периода;
- исключена возможность проводить контролируемые скрещивания;
- невозможность создания одинаковых условий жизни для реализации многих признаков у разных особей;
- большое количество хромосом ( $2n=46$ ) и соответственно групп сцепления (23 группы) затрудняет определение локализации генов.

Следует особо подчеркнуть, что человек является продуктом природы и общества, в связи с чем у него развитие признаков и свойств детерминируется не только биологическими, но и социальными факторами.

## 2. Методы изучения наследственности и изменчивости человека. Типы наследования признаков

Генетика человека имеет свои специфические методы исследования, отличающиеся от методов общей генетики. В зависимости от целей исследования были разработаны генеалогический, близнецовый, онтогенетический, популяционно-статистический, цитогенетический и другие методы. Кроме того, генетика человека использует такие методы, как гибридизация соматических клеток, генная инженерия и др.

Генеалогический (клинико-генеалогический) метод был предложен Ф. Гамильтоном в конце XIX в. Основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака. Метод позволяет установить:

- 1) является ли данный признак наследственным (по проявлению его у родственников);
- 2) тип и характер наследования (доминантный или рецессивный, аутосомный или сцепленный с полом);
- 3) зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозигота);

Генеалогический анализ проводится в три этапа:

- 1) сбор данных обо всех родственниках обследуемого (анамнез);
- 2) построение родословной;
- 3) анализ родословной и выводы

Для построения родословной применяют условные обозначения:

Основой родословной является пробанд - лицо, с которого начинается исследование семьи; он помечается значком ?.

При аутосомно-доминантном наследовании ген реализуется в признак как в гомо-, так и в гетерозиготном состояниях. При условии полного доминирования. При наличии хотя бы у одного родителя доминантного признака, последний с равной вероятностью проявится во всех следующих поколениях. Признак в равной степени проявляется у мужчин и у женщин. Проявление признака наблюдается в вертикальной части родословной (рис. 2). Так наследуются у человека полидактилия (шестипалость), веснушки, курчавость волос, карий цвет глаз и др. (табл. 1).

При аутосомно-рецессивном наследовании аллель реализуется в признак в

гомозиготном состоянии. Проявление признака наблюдается в горизонтальной части родословной, в восходящей части он обычно не наблюдается. Признак в равной степени проявляется и у мужчин и у женщин. Вероятность наследования признака 25% (если оба родителя гетерозиготны), 50% (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному аллелю) и 100% (если оба родителя рецессивные гомозиготы). По аутосомно-рецессивному признаку у человека наследуются фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия, голубой цвет глаз, прямые волосы и т. д.

При X-сцепленном доминантном наследовании наблюдаются те же признаки, что и при аутосомно-доминантном. Но, отец передает признак дочерям. Примером является устойчивая к витамину D форма рахита.

При X-сцепленном рецессивном наследовании признак проявляется не в каждом поколении, и, как правило, у мужчин. Признак проявляется преимущественно в горизонтальной части родословной. Вероятность наследования признака - 25% всех детей, в том числе у 50% мальчиков. Больной ребенок рождается у здоровых родителей. Так наследуются гемофилия, дальтонизм, наследственная анемия, мышечная дистрофия Дюшена и др.

При Y-сцепленном (голандрическом) наследовании признак проявляется во всех поколениях и только у мужчин. Признак передается от отца к сыновьям, т. е. вероятность наследования у мальчиков 100% (рис. 5). Так наследуются ихтиоз кожи, гипертрихоз ушной раковины, наружного слухового прохода и средних фаланг пальцев, синдактилия 3-го и 4-го пальцев стопы.

наследственность голандрический генетический гемофилия

3. Наследование голандрического признака

Таблица 1. Типы наследования некоторых признаков у человека

Аутосомный

X-сцепленный

Голандрический

Рецессивный

Доминантный

Рецессивный

Доминантный

Голубые глаза

Карие глаза

Дальтонизм

Нормальное цветоощущение

YNA- ген, определяющий развитие гонады

Прямые волосы

Курчавые волосы

Гемофилия

Нормальное свертывание крови

Ихтиоз

Рыжие волосы

Русые волосы

Отсутствие зубов

Нормальный рост зубов

Гипертрихоз ушной раковины, наружного слухового прохода и средних фаланг пальцев

Нормальный рост волос

Лысость

Атрофия потовых желез

Нормальное развитие потовых желез

Синдактилия 3-4 пальцев стопы

Пятипалость

Шестипалость

Нормальный цвет эмали зубов

Потемнение эмали зубов

Леворукость

Праворукость

Нормальное развитие скелета

Устойчивая к витамину D форма рахита

Нормальная длина пальцев

Короткопалость (брахидактилия)

Ихтиоз

Нормальное развитие кожи

Альбинизм

Нормальный синтез пигмента

Нормальный рост

Карликовость

Rh-

Rh+

Фенилкетонурия

Нормальный метаболизм фенилаланина

Веснушки

Нормальная пигментация кожи

Нормальное зрение

Близорукость

Недоразвитие улитки

Нормальное развитие улитки



## Атрофия слухового нерва

## Нормальное развитие слухового нерва

Близнецовый метод введен в медицинскую практику в 1876 г. Ф. Гамильтоном. Близнецы могут быть однояйцевые или разнаяйцевые.

Монозиготные (одноййцевые) близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки. Образуются на ранних стадиях дробления, когда из двух (реже из большего числа) бластомеров развиваются генетически полноценные организмы. Однояйцевые близнецы имеют совершенно одинаковый генотип, но могут отличаться по фенотипу, что обусловлено воздействием факторов внешней среды.

Ди- (поли)зиготные (разнаяйцевые) близнецы развиваются после оплодотворения двух и более созревших яйцеклеток. Разнаяйцевые близнецы похожи между собой как братья и сестры, рожденные в разное время. Их фенотипические различия обусловлены разными генотипами.

Частота появления близнецов у людей составляет 1% (1/3 одноййцевых; 2/3 разнаяйцевых); подавляющее большинство близнецов являются - двойнями.

С помощью близнецового метода на основании данных о частоте сходства и различий близнецов проводится анализ характера взаимодействия генотипа и среды в процессе развития человека.

Цитогенетический метод используют для изучения кариотипа в норме и при диагностике наследственных заболеваний (хромосомных и геномных). Этот метод применяется также при исследовании мутагенного действия различных веществ. Исследование проводят в несколько этапов:

- 1) культивирование клеток человека (чаще лимфоцитов) на искусственных питательных средах;
- 2) стимуляция митозов;
- 3) остановка митозов на стадии метафазы колхицином, который разрушает нити веретена деления;
- 4) обработка клеток гипотоническим раствором, в результате клеточная оболочка

разрушается, хромосомы «рассыпаются» и лежат свободно;

5) окрашивание хромосом;

6) изучение под микроскопом и фотографирование;

7) построение идиограммы.

При цитогенетических исследованиях интерфазных ядер соматически х клеток (буккальный эпителий слизистой оболочки щеки), окрашенных ацеторсеином, можно обнаружить половой хроматин, или тельца Барра. В норме половой хроматин обнаруживается только у женщин и отсутствует у мужчин, поскольку представляет собой результат гетерохроматизации (сильной спирализации) одной из двух Х-хромосом у женщин. Этот метод позволяет идентифицировать половую принадлежность и выявлять аномальное количество хромосом.

Биохимический метод основан на изучении активности ферментных систем либо по активности самого фермента, либо по количеству конечных продуктов реакции, катализируемой данным ферментом. Хроматографические, флуорометрические, радиоиммунологические и некоторые другие методы позволяют выявлять генные мутации - причины болезней обмена веществ. Наследственные дефекты обмена можно диагностировать посредством определения структуры измененного белка или его количества, выявления дефектных ферментов или обнаружения промежуточных продуктов обмена веществ во внеклеточных жидкостях организма (крови, моче, поте и др.). Так, анализ аминокислотных последовательностей мутационно измененных белковых цепей гемоглобина при серповидно-клеточной анемии у человека позволил установить, что аномальный гемоглобин отличается от нормального только заменой одной аминокислоты - глутаминовой кислоты на валин.

Популяционно-статистический метод основан на использовании закона Харди-Вайнберга и позволяет установить частоту генов и генотипов в популяциях людей. Например, гомозиготы по гену HbS в Белоруссии практически не встречается, а в странах Западной Африки частота варьирует от 25% в Камеруне до 40% в Танзании. Изучение распространения генов среди различных географических зон дает возможность установить центры происхождения разных этнических групп и их миграцию, определить степень риска появления наследственных болезней у отдельных индивидуумов.

Метод рекомбинантной ДНК позволяет анализировать фрагменты ДНК, находить и изолировать отдельные гены и их сегменты и устанавливать в них последовательность нуклеотидов.

Методы пренатальной диагностики основаны на получении околоплодной жидкости с клетками плода и последующее биохимическое и цитологическое определение возможных наследственных аномалий. Это позволяет поставить диагноз на ранних сроках беременности и принять решение о ее продолжении или прерывании.

#### 4. Наследственные болезни человека

Наследственные болезни человека можно разделить на две группы: генные

заболевания и хромосомные, связанные с нарушением их числа и структуры. Генные болезни. Генные мутации являются причиной большинства (описано более 1 500) наследственных заболеваний человека. Они выражаются в изменении биохимических реакций и обычно их называют биохимическими мутациями или наследственными дефектами обмена веществ. Примерами могут служить:

- сахарный диабет;
- галактоземия - неспособность усваивать молочный сахар из-за отсутствия фермента лактозы;
- ксантомадоз - жировое перерождение клеток ретикулярной ткани, приводящее к гибели;
- фенилкетонурия;
- гепатолентикулярная дегенерация обусловлена нарушением минерального обмена, проявляется в виде цирроза печени, изменений в головном мозге; приводит к гибели;

Кроме нарушений обмена веществ, генные мутации способны вызвать морфологические изменения - короткопалость, полидактилию, анэнцефалию, ахондроплазию. Генные заболевания могут быть доминантными (врожденная анозмия, атаксия Фридрейха: полая стопа, атрофия зрительного нерва; глухота, болезнь Меньера, брахи- и полидактилия, варикозное расширение вен, глаукома, липоматоз, мигрень, миопатия, хорей Гентингтона, раннее поседение, некоторые формы эпилепсии), рецессивными (альбинизм, глухонмота, анэнцефалия, амавротическая идиотия, сахарный диабет, фенилкетонурия), сцепленными с полом (гемофилия, дальтонизм).

Фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу; больные - гомозиготы (aa); частота встречаемости в Беларуси - 1:6 000.

Фенилаланин (незаменимая аминокислота) для синтеза белков используется частично; основное его количество окисляется до тирозина, ферментом фенилаланингидроксилазой. Если фермент неактивен, то фенилаланин накапливается в сыворотке крови в больших количествах в виде фенилпировиноградной кислоты, которая выделяется с мочой и потом, вследствие чего от больных исходит «мышинный» запах. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но уже в первые недели жизни у них развиваются клинические проявления: повышаются возбудимость и тонус мышц, развиваются гиперрефлексия, тремор (дрожание), судорожные припадки. Позже присоединяются нарушения высшей нервной деятельности, умственная отсталость, микроцефалия. У больных наблюдается слабая пигментация кожи вследствие нарушения синтеза меланина. Диагностируется заболевание биохимическими методами: определением в моче фенилпировиноградной кислоты, а в крови - высокого содержания фенилаланина.

Лечение - диетотерапию (кормление ребенка пищей с низким содержанием фенилаланина) - нужно начинать с первых недель жизни и постоянно (обычно в течение 7-10 лет) следить за содержанием фенилаланина в крови. Лечение не обязательно проводить в течение всей жизни, так как мозг взрослого человека

устойчив к высоким концентрациям фенилпировиноградной кислоты.

Гемофилия наследуется как X-сцепленное рецессивное заболевание, встречается с частотой 1:2500 новорожденных мальчиков.

Заболевание распознается обычно на 2-3 году жизни, а в тяжелых случаях - при рождении (кровотечения из пупочного канатика, внутрикожные излияния). Для него характерны множественные гематомы. Преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, локтевые, голеностопные), подкожные, внутри- и межмышечные гематомы, кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах, наличие крови в моче. Кровоизлияния в полость суставов приводят к развитию стойкой их тугоподвижности из-за остеоартрозов - развития соединительной ткани в суставах.

Хромосомные болезни подразделяются на две группы: количественные хромосомные аномалии и структурные повреждения хромосом.

Нарушения числового баланса хромосом по типу полиплоидии и гетероплоидии вызывают значительные фенотипические изменения, часто столь глубокие, что приводят к внутриутробной гибели. Известны всего несколько случаев рождения детей-триплоидов ( $3n=69$ ), которые погибли сразу после рождения. Дети с гетероплоидией рождаются чаще и относительно более жизнеспособны.

Синдром Дауна описан Дж. Дауном (1866). В 1959 г. Ж. Лежен у больных с синдромом Дауна обнаружил трисомию по 21-й хромосоме (21+). Это самая частая форма хромосомной патологии у человека - 1:750. Чаще всего дети с синдромом Дауна рождаются у родителей в зрелом возрасте: у матерей 41-46 лет вероятность рождения больного ребенка возрастает до 4,1%.

Масса новорожденных с синдромом Дауна в среднем 3167г. Для больных характерны определенные фенотипические признаки:

- голова округлой формы с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое, плоское лицо;
- типичны эпикант, запавшая спинка носа, косой (монголоидный) разрез глаз, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), толстые губы;
- уплощенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта;
- маленькие, округлой формы, низко расположенные ушные раковины со свисающим завитком;
- недоразвитая верхняя челюсть, высокое нёбо, неправильный рост зубов;
- короткая шея;
- пороки внутренних органов - дефекты сердечно-сосудистой системы (межжелудочковой и межпредсердной перегородок и др.), органов пищеварения (атрезии и стенозы различных отделов);
- нередко аномалии скелета - короткие пальцы кистей и стоп, синдактилия, многопалость;
- типичны изменения ладонно-пальцевого рисунка - глубокая поперечная складка на ладони.

У маленьких детей резко выражена мышечная гипотония, а у детей старшего возраста часто обнаруживается катаракта. Характерна умственная отсталость.

Средняя продолжительность жизни - 36 лет.

Атрезия - полное отсутствие канала или естественного отверстия (например, анального).

Стеноз - сужение канала или отверстия (например, привратника).

Синдром Шерешевского-Тернера - моносомия X (X0). Частота встречаемости 1:2 000-1:3 000. Кариотип 45,X. Фенотип женский.

Это бесплодные, вследствие недоразвития яичников, женщины маленького роста (135-145 см) с резко замедленным половым развитием. У них короткая шея с крыловидной складкой, идущей от затылка к плечам, - «шея сфинкса»; низкое расположение ушных раковин, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, первичная аминорея. В 15% случаев имеются пороки сердца и почек. Низкая линия роста волос на затылке. Пороки развития костной системы. Как правило, значительно выражено слабоумие. Эффективно раннее лечение слабоумия.

Синдром Клайнфельтера встречается 1:500. Кариотипы - 47, XXY, 48, XXXY и др. Фенотип мужской.

Женский (евнухоидный) тип телосложения, гинекомастия. Высокий рост, относительно длинные руки и ноги. Слабо развит волосяной покров. Семенники неразвиты (размером с зерно фасоли), слабо развиты первичные и вторичные половые признаки, нарушено течение сперматогенеза. Половые рефлексы сохранены. Интеллект снижен, причем чем больше в наборе X-хромосом, тем значительно снижен интеллект. Иногда эффективно раннее лечение мужскими половыми гормонами.

## 5. Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование - это отрасль профилактической медицины, которая занимается предупреждением рождения детей с наследственной патологией.

Медико-генетическое консультирование решает ряд задач:

- 1) профилактика наследственных болезней путем консультирования семей и больных с наследственной патологией;
- 2) установление степени генетического риска в обследуемой семье и разъяснение супругам в доступной форме способов предупреждения наследственной патологии;
- 3) пренатальная (дородовая) диагностика наследственных заболеваний;
- 4) диспансерное наблюдение семей с наследственной патологией;
- 5) пропаганда медико-генетических знаний среди населения;

Для решения этих задач используются методы: клинико-генеалогический, пренатальной диагностики (определение альфа-фетопротеинов - АФП, ультрасонографии, хорионбиопсии, амниоцентеза).

Семья направляется в медико-генетическую консультацию по следующим показателям:

- наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;
- возраст матери старше 37 лет;
- носительство матерью гена X-сцепленного рецессивного заболевания;

- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей;
- беременность женщины из зоны с повышенным радиоактивным фоном.

Ключевые термины и понятия:

Аутосомно-доминантное наследование

Аутосомно-рецессивное наследование

Биохимический метод

Близнецовый метод

Генеалогический метод

Генетический груз

Закон Харди-Вайнберга

Кариотип человека

Медико-генетическое консультирование

Наследственные дефекты обмена

Однояйцевые и разнаяйцевые близнецы.

Полиморфизм популяций

Половой хроматин

Популяционный метод

Сцепленное с полом наследование

X-сцепленное наследование

Y-сцепленное наследование

Цитогенетический метод