

Медицинская генетика

Учебное пособие для студентов
медицинских вузов по специальности
«Стоматология»

Под редакцией О.О. Янушевича

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебного
пособия для студентов образовательных организаций высшего
профессионального образования, обучающихся по направлению
подготовки «Стоматология» по модулю «Медицинская генетика»
дисциплины «Детская стоматология»

Регистрационный номер рецензии 041 от 18 февраля 2015 года
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

Занятие 1

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

Цель занятия: формирование представлений о роли медицинской генетики в структуре медицинских дисциплин, об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и классификации врожденных и наследственных болезней, овладение навыками использования клинко-генеалогического метода.

Студент должен знать

1. Роль и задачи медицинской генетики в общей системе здравоохранения.
2. Причины возникновения наследственной и врожденной патологии.
3. Классификацию мутаций как причин наследственных болезней.
4. Классификацию наследственных болезней.
5. Основы тератогенеза, классификацию ВПР.
6. Роль оценки морфогенетических вариантов развития в диагностике наследственной патологии.
7. Основы клинко-генеалогического метода.

Студент должен уметь

1. Распознать наследственный характер заболевания.
2. Оценить значимость морфогенетических вариантов развития.
3. Оценить характер наследственного заболевания у пробанда.
4. Составить и проанализировать родословную.

1. ПРЕДМЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1.1. Введение в медицинскую генетику

Среди биологических дисциплин генетика занимает особое положение. Она изучает универсальные для всех живых существ законы наследственности и изменчивости, раскрывая сущность воспроизводства всех живых форм в следующих поколениях.

Генетика человека не только изучает закономерности наследственности и изменчивости на всех уровнях организации и существования

(молекулярном, клеточном, организменном, популяционном), но и стремится найти способы управления ими.

Началом развития генетики как науки принято считать 1900 г., когда три ботаника — Х. де Фриз (Голландия), К.Э. Корренс (Германия) и Э. Чермак-Зейзенегг (Австрия) независимо друг от друга подтвердили важнейшие закономерности наследования признаков в потомстве, установленные за 35 лет до них чешским естествоиспытателем Г. Менделем.

Историю генетики условно можно подразделить на три основные эпохи.

1. Эпоха классической генетики (1900–1930). В этот период были созданы теория гена, хромосомная теория наследственности, разработано учение о взаимодействии генов, фенотипе и генотипе.

2. Эпоха неоклассической генетики (1930–1953). В этот период была открыта возможность искусственного получения изменений в генах и хромосомах (экспериментальный мутагенез); обнаружено, что ген — сложная система, дробимая на части; обоснованы принципы генетики популяций и эволюционной генетики; создана биохимическая генетика и доказано, что молекулы ДНК служат основой генетической информации.

3. Эпоха синтетической генетики (с 1953 г. по настоящее время). В этот период была раскрыта структура ДНК; показана ее генетическая значимость; установлено точное число хромосом у человека; возникла новая дисциплина — клиническая цитогенетика; получила дальнейшее развитие теория гена и мутаций; получены новые данные в области биохимической, эволюционной, экологической, иммунологической, онкологической генетики; создана технология рекомбинантных ДНК (генная инженерия). Биологические свойства человека в этот период становятся центральным объектом генетических исследований. Их объединение с молекулярной генетикой и молекулярной медициной обеспечило синтетический подход к проблеме наследственности.

Современная генетика тесно взаимодействует с фундаментальными науками — физикой, химией, математикой, биологией, экологией и др. Благодаря этой взаимосвязи в середине прошлого века появились самостоятельные специализированные разделы генетики: генетика человека, популяционная генетика, цитогенетика, иммуногенетика, онкогенетика, фармакогенетика. Относительно недавно в обиход нашей жизни стали входить такие понятия и термины, как геном, молекулярная цитогенетика, экологическая генетика, геномика и протеомика, молекулярная медицина.

Медицинская генетика — составная часть генетики человека. Она изучает закономерности наследственности и изменчивости с точки зрения патологии человека.

Особый раздел медицинской генетики представляет клиническая генетика, исследующая вопросы патогенеза, клинических проявлений, диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней.

Задачи медицинской генетики

1. Изучение роли генетических и внешних факторов в развитии наследственной патологии.
2. Изучение характера наследования и проявления патологических генов.
3. Разработка принципов классификации, диагностики и профилактики наследственных заболеваний.
4. Изучение характера наследственной патологии на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.
5. Выявление распространения наследственных болезней и врожденных пороков развития.
6. Совершенствование методов генной инженерии с целью генотерапии и получения новых лекарственных веществ.
7. Широкое и повсеместное внедрение медико-генетического консультирования.
8. Разработка методов профилактики наследственных болезней.

Как объект генетических исследований человек чрезвычайно сложен. Это связано в первую очередь с особенностями его генетической организации и сложным характером наследования многих признаков. У человека по сравнению с другими представителями животного и растительного мира очень большой геном, состоящий из около 18–22 тыс. генов, имеющих около 3,3 млрд пар нуклеотидов. Общая длина молекул ДНК в каждой клетке человека составляет около 2 м.

Из общего количества генов человека в настоящее время идентифицировано более 20 тыс. и около половины их картированы на индивидуальных хромосомах.

1.2. Мутации как этиологический фактор наследственных болезней

Основные источники возникновения наследственных болезней — мутации (от лат. *mutatio* — изменение). Мутации — количественные и качественные изменения в наследственных структурах (генах, хромосомах). Мутации возникают внезапно, наследуются, постоянны в своем проявлении, достаточно редки, могут быть вредными, полезными и

нейтральными. Появляются мутации в результате действия биологических, химических и физических факторов.

Биологические факторы: вирусы, бактерии, мобильные генетические элементы, некоторые ферменты и др.

Химические факторы: чужеродные ДНК и РНК, аналоги азотистых оснований нуклеиновых кислот, многие алкилирующие соединения, пестициды, некоторые лекарственные препараты, биополимеры и др.

Физические факторы: ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, высокие и низкие температуры, высокочастотные токи и др.

Выделяют следующие типы мутаций.

1. Генные (изменения в составе гена).
2. Хромосомные (изменение структуры хромосом).
3. Геномные (изменение числа хромосом).
4. Цитоплазматические (изменения неядерных генов).

Основная часть мутаций, возникающих у человека, относится к генным мутациям. Они служат причиной большинства наследственных заболеваний и возникают на всех стадиях онтогенеза. Генные мутации в подавляющем большинстве затрагивают один или несколько нуклеотидов (нуклеотид включает азотистое основание, углевод пентозу и остаток фосфорной кислоты).

На молекулярном уровне механизмы генных мутаций могут быть представлены в виде замен, вставок, выпадения и перемещения нуклеотидов в пределах отдельных генов, ведущих к качественному и количественному изменению соответствующих белковых продуктов. Генные мутации приводят к изменению генотипа и фенотипа и могут передаваться из поколения в поколение.

Каждый человек уникален, а его уникальность связана с полиморфизмом генов — изменениями отдельных нуклеотидов в молекуле ДНК, приводящими к изменению свойств гена. Полиморфными принято называть гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями — **аллелями**. Большинство известных полиморфизмов выражаются либо в заменах одного нуклеотида, либо в изменении числа повторяющихся фрагментов ДНК.

Гены в организме представлены двумя аллелями, один унаследован от отца, другой — от матери. Если оба аллеля идентичны, то организм **гомозиготен**, если разные — **гетерозиготен**. Генетические полиморфизмы у человека встречаются гораздо чаще, чем мутации. Ген считается полиморфным, если его самый распространенный аллель встречается менее чем у 99% людей. Отличие мутаций от генетических полиморфизмов носит скорее количественный, чем качественный, характер.