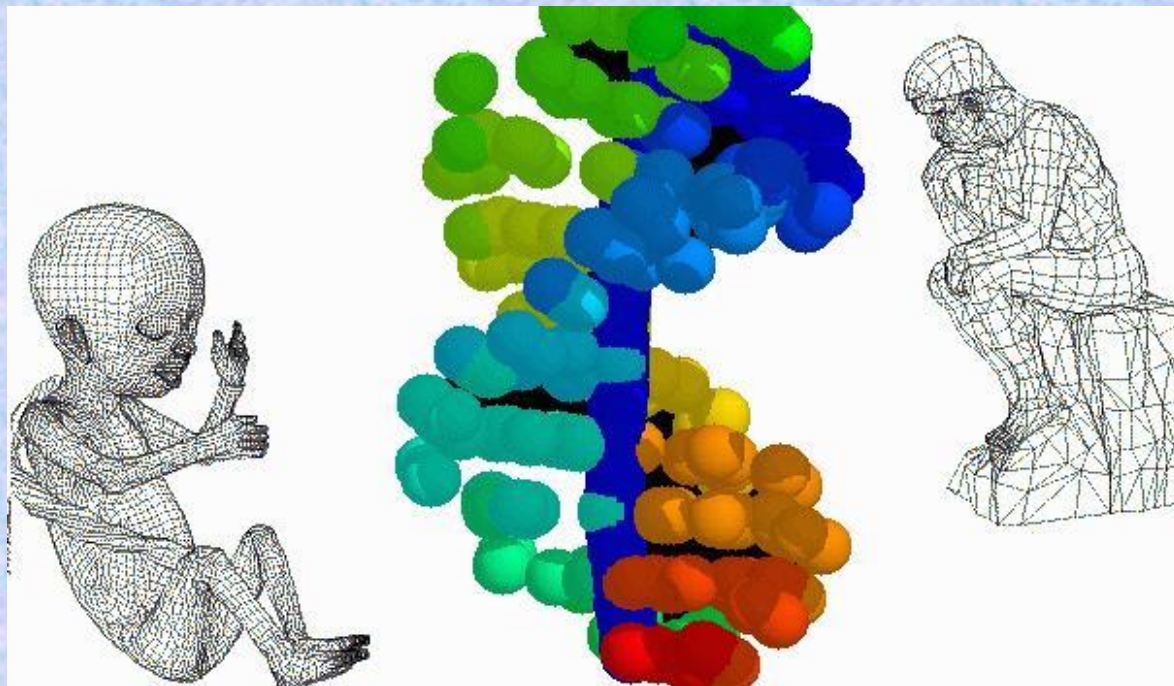


Дисциплина: Генетика человека с основами
медицинской генетики

Лекция 6.

Тема:

***Методы изучения наследственности и
изменчивости человека в норме и патологии.***



**Преподаватель:
Козырева Лариса Николаевна**

Основной метод генетики - гибридологический

- В чем смысл гибридологического метода?
- Свободное скрещивание особей, отличающихся определенными признаками, и анализ полученного потомства.
- Возможно ли применение данного метода к изучению наследования признаков у человека?
- **НЕТ!**
 - Этические нормы (подбор супругов);
 - Малое число потомков (нет расщепления);
 - Длительный период между поколениями.

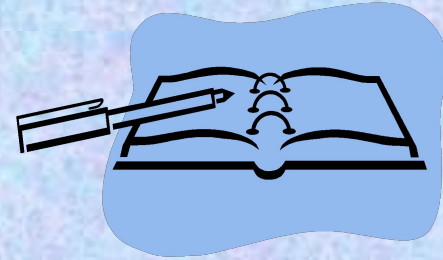
План лекции

- 1. Особенности человека, как объекта генетических исследований.**
- 2. Методы изучения генетики человека.**
- 3. Диагностика, профилактика и лечение наследственных заболеваний**
- 4. Медико-генетическое консультирование.**

Особенности человека, как объекта генетических исследований

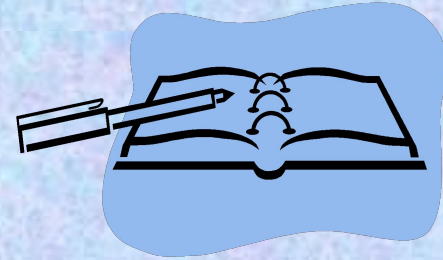
Биологические особенности:

- Позднее половое созревание
- Малочисленное потомство у одной пары родителей, в основном моноплодная беременность (исключение близнецы)
- Большой срок беременности, медленная смена поколений (20-25 лет)
- Особенности кариотипа (большое число хромосом, групп сцепления, сложная структура гена), фенотипический полиморфизм



Особенности человека, как объекта генетических исследований

Социальные особенности:



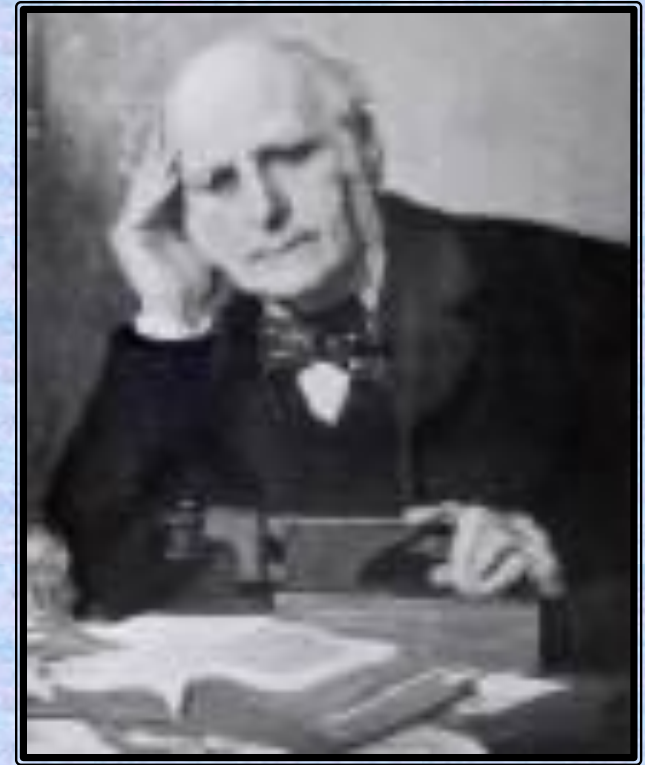
- Невозможность направленного скрещивания в интересах исследователя (постановки специального исследования)
- Отсутствие точной регистрации наследственных признаков (проводится не всегда и не везде)
- Невозможность создания одинаковых условий жизни для всех людей

Изучение наследственных признаков человека по родословным.

Предложен в конце XIX века Ф. Гальтоном.

Доказано наследование диабета, глухоты, шизофрении, слепоты и других признаков.

- ◆ **1. Клинико-генеалогический метод** (составление родословных, предложил в 1865 г. Ф.Гальтон).
- ◆ **2. Близнецовый метод** (предложил в 1875 г. Ф.Гальтон).
- ◆ **3. Дерматоглифический метод** (предложил в 1892 г. Ф.Гальтон).



**Ф.
Гальтон.**

Классификация методов

Основные

Генеалогический

Близнецовый

Цитогенетический

Популяционно-статистический

Дерматоглифики

Непрямые

Обследования

(акушерско-генекологическое
медико-генетическое и т.д.)

Дополнительные

1. Биохимический

2. Микробиологический

3. Иммунологический

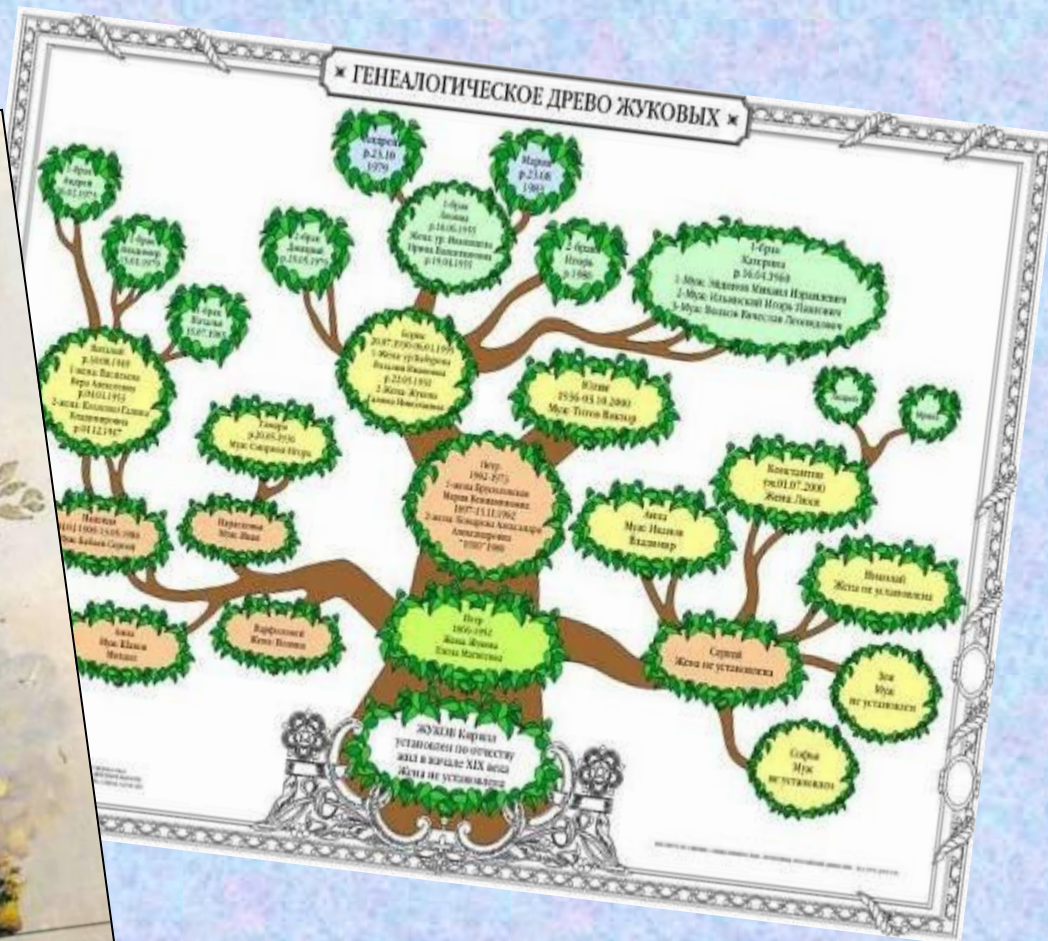
Прямые

Неинвазивные (УЗИ, рентгенография,
электрокардиография)

Инвазивные (получение плодного
материала: хореонбиопсия,
амниоцентез, фетоскопия)

Генеалогический метод

Позволяет проследить наследование признаков в семьях.



Примеры родословных

Родословная - это графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях.

Пробанд – лицо, от имени которого составляется родословная.

(в клинике это больной или умерший человек, из-за которого и составляется конкретная родословная).

Собирается подробная информация о развитии и течении заболевания у пробанда, проводится его клиническое и лабораторное обследование.

Сибсы — это братья и сестры, т.е. дети из одной семьи.

Уточняется информация о возможных неблагоприятных исходах беременностей у женщин (выкидышах, мертворождениях), повторных случаях аналогичного заболевания среди родственников.

Лично обследованные врачом члены семьи обозначаются знаком — «!».

Методы составления родословной:

1. Опрос

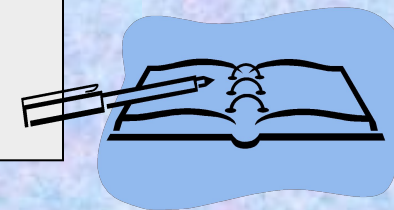
2. Анкетирование

- Сбор информации о родственниках по матери, затем по отцу.

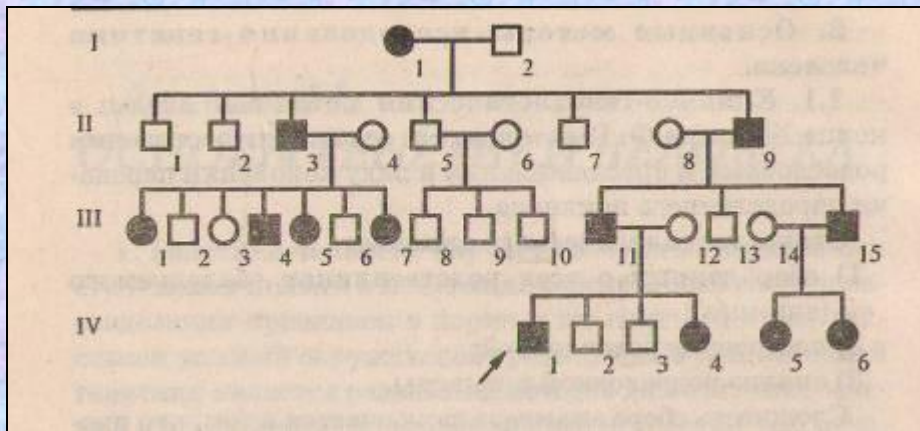
Сведения для родословной

- Ф.И.О. Для женщины указывают девичью фамилию.
- Возраст - для живых - год рождения, а для умерших - возраст, в котором наступила смерть, иногда указывают дату рождения и дату смерти.
- Национальность.
- Место жительства семьи, место жительства предков.
- Профессия.
- Наличие хронических заболеваний у родственников, для умерших родственников - указывается причина смерти, в том числе и насильственная.
- Адреса родственников

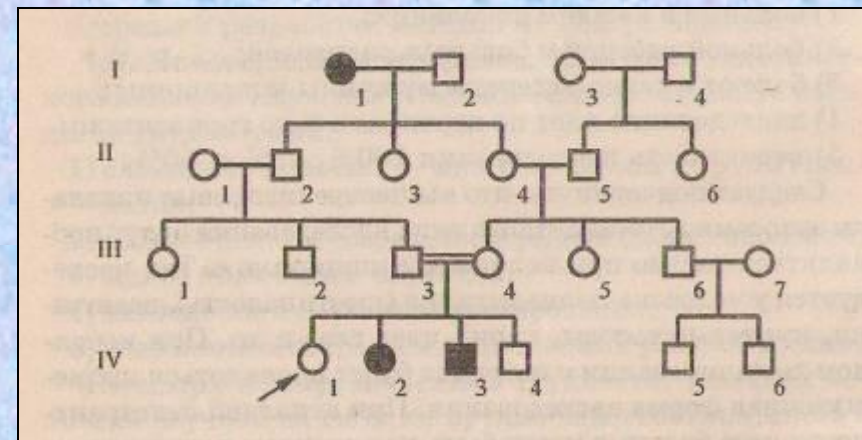
Символы, используемые при составлении родословных



Типы родословных

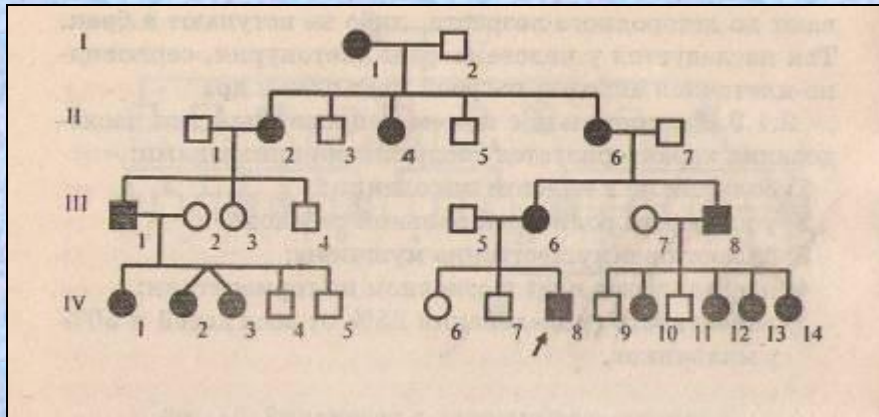


аутосомно-доминантного типа

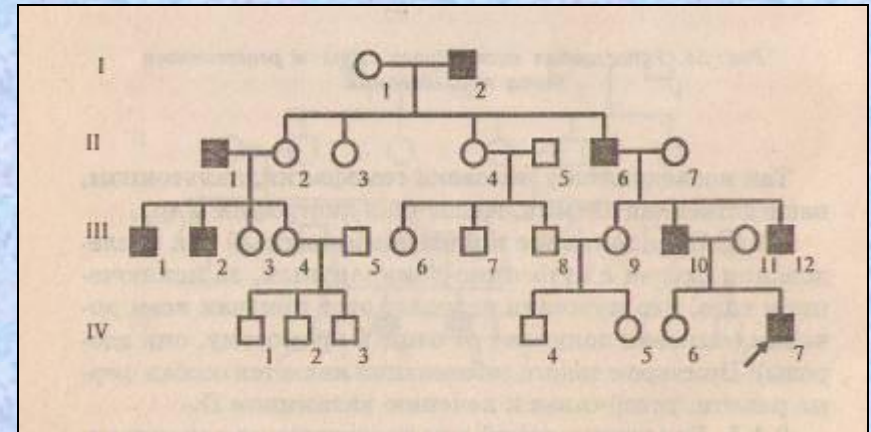


аутосомно-рецессивного типа

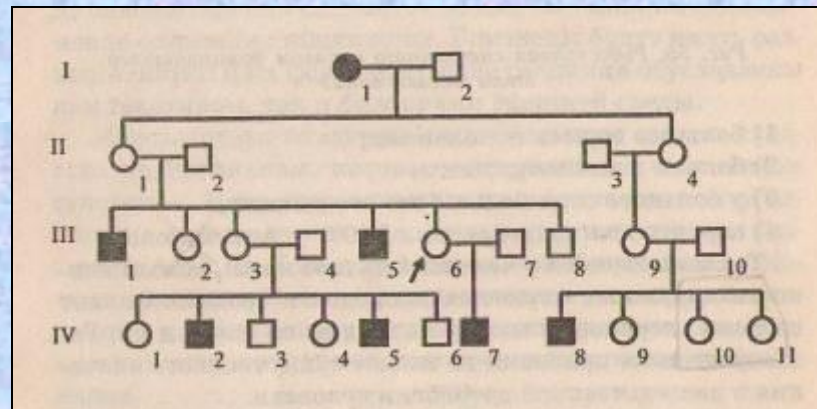
Типы родословных



сцепленного с полом доминантного типа



голандрического типа



сцепленного с полом рецессивного типа

Аутосомно-

доминантный тип

1. признак в каждом поколении
2. у детей и родителей одинаковый признак
3. признак в равной степени проявляется у мужчин и женщин
4. наследование по вертикали и горизонтали
5. вероятность наследования 100%, 75%, 50%
6. полидактилия, веснушки, курчавые волосы, карие глаза

Аутосомно-

рецессивный тип

1. признак не в каждом поколении
2. у родителей признак отсутствует, а у детей проявляется
3. признак в равной степени проявляется у мужчин и у женщин
4. наследование по горизонтали
5. вероятность наследования 25%, 50%, 100%
6. фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия, голубые глаза, леворукость

Сцепленный с полом тип

Доминантный

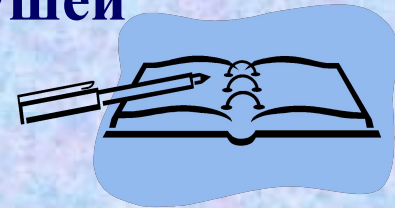
- мужчина передает заболевание всем дочерям
- рахит, устойчивый к витамину Д

Рецессивный

- болеют преимущественно мужчины
- вероятность наследования 25% от всех детей и 50% у мужчин
- гемофилия, дальтонизм, наследственная анемия, мышечная дистрофия

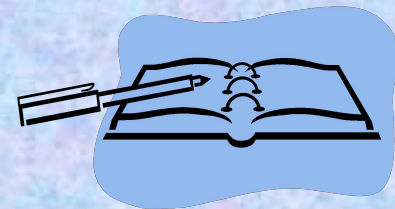
Голандрический

- больные во всех поколениях
- болеют только мужчины
- у больного отца болеют все его сыновья
- вероятность наследования 100% у мужчин
- ихтиоз кожи, перепонки между пальцами, обволошение ушей



Генеалогический метод позволяет установить

- является ли признак наследственным**
- тип и характер наследования**
- вероятность наследственной патологии**
- зиготность лиц родословной**
- пенетрантность гена**

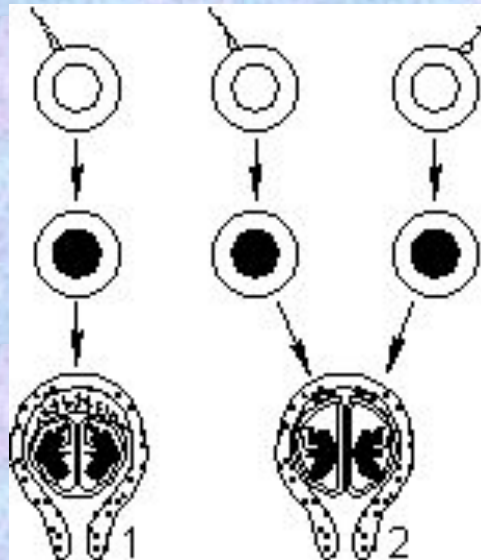


Близнецовый метод

Близнецовый метод, заключающийся в анализе и сравнении изменчивости признаков в пределах различных групп близнецов, позволяет оценить относительную роль генотипа и внешних условий в наблюдаемой изменчивости.



Монозиготные близнецы
(однойяйцевые)



Дизиготные близнецы
(двухяйцевые)

- Конкордантность — развитие признака у обоих близнецов.
- Дискордантность — не сходство по признакам.

Степень различия (дискордантность) по ряду нейтральных признаков у близнецов

Признаки, контролируемые небольшим числом генов	Частота (вероятность) появления различий, %		Наследуемость, %
	однойяйцевые	разнойяйцевые	
Цвет глаз	0,5	72	99
Форма ушей	2,0	80	98
Цвет волос	3,0	77	96
Папиллярные линии	8,0	60	87
<i>среднее</i>	< 1 %	≈ 55 %	95 %
Биохимические признаки	0,0	от 0 до 100	100 %
Цвет кожи	0,0	55	
Форма волос	0,0	21	
Форма бровей	0,0	49	
Форма носа	0,0	66	
Форма губ	0,0	35	

Формула Хольцингера

$$H = (\% \text{ сходства ОБ} - \% \text{ сходства ДБ}) / (100 - \% \text{ сходства ДБ}),$$

где:

H - коэффициент наследственности

ОБ – однояйцевые близнецы

ДБ – двуяйцевые близнецы



При **H = 1** признак полностью определяется наследственным компонентом

При **H = 0** признак определяется влиянием среды

При **H = близкий к 0,5** признак определяется примерно одинаковым влиянием наследственности и среды

Конкордантность монозиготных близнецов по массе тела составляет 80%, а дизиготных – 30%. Каково соотношение наследственных и средовых факторов в формировании признака?

Решение:

По формуле Хольцингера рассчитаем коэффициент наследуемости:

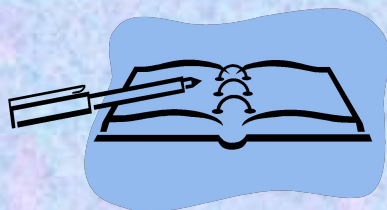
$H = (\% \text{ сходства ОБ} - \% \text{ сходства ДБ}) / (100 - \% \text{ сходства ДБ}),$

$H = (80\% - 30\%) / (100\% - 30\%) = 0,71$

Так как коэффициент наследуемости равен 0,71, то в формировании признака большую роль играет генотип.

Близнецовый метод позволяет установить

- влияние среды на реализацию генотипа
- вклад среды и генотипа в развитие данного признака



Лабораторные методы

Цитогенетический метод.

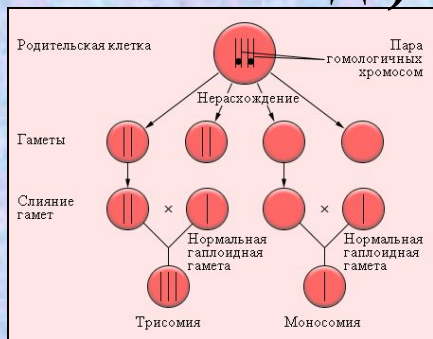
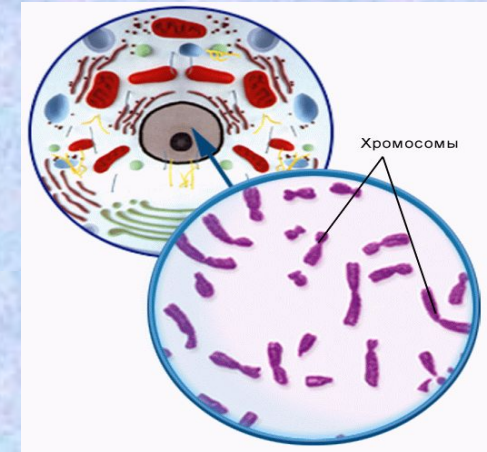
Экспресс-методы

Методы пренатальной диагностики:

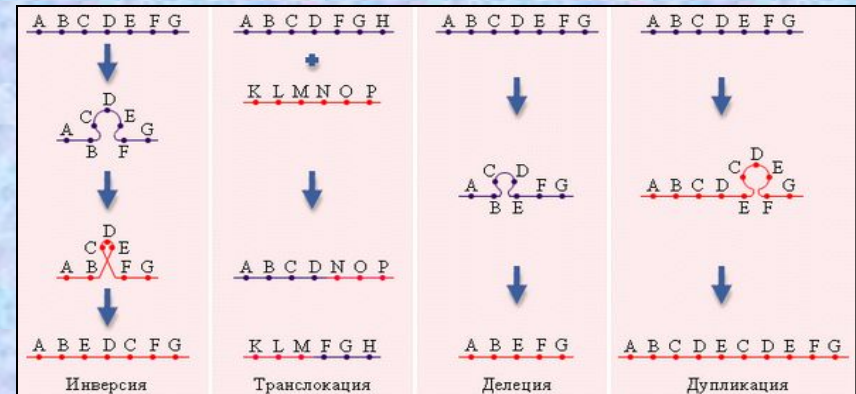
*Просеивающие, неинвазивные,
инвазивные*

Цитогенетический метод

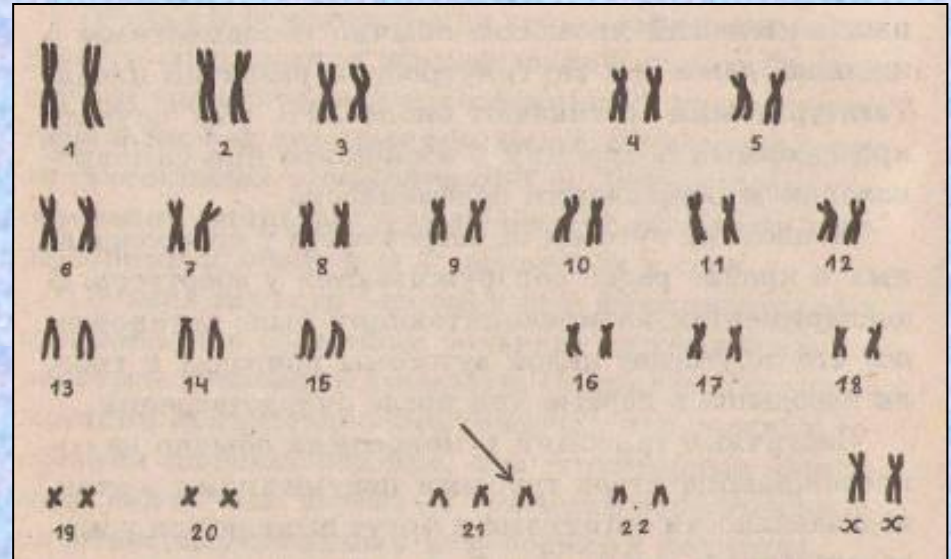
Заключается в цитологическом анализе генетических структур и явлений, с целью сопоставления генетических явлений со структурой и поведением хромосом и их участков (анализ хромосомных и геномных мутаций, построение цитологических карт хромосом, цитохимическое изучение активности генов и т. д.).



Мутации хромосом

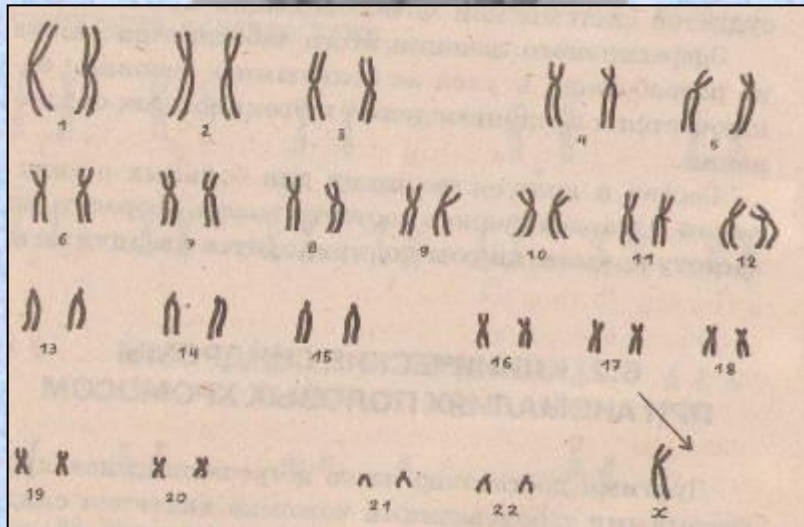


Синдром Дауна

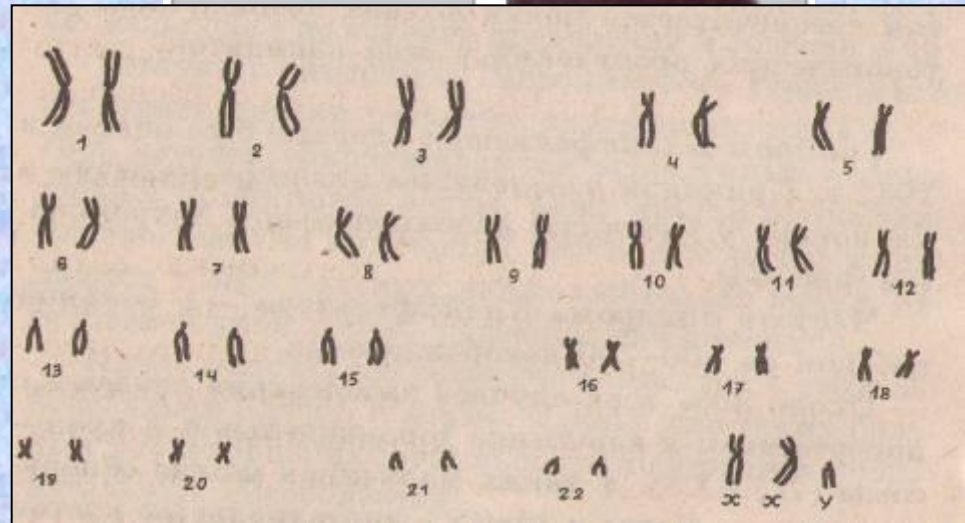


Кариотип девочки с синдромом Дауна

Синдром Шеришевского –Тернера



Синдром Клайнфельтера



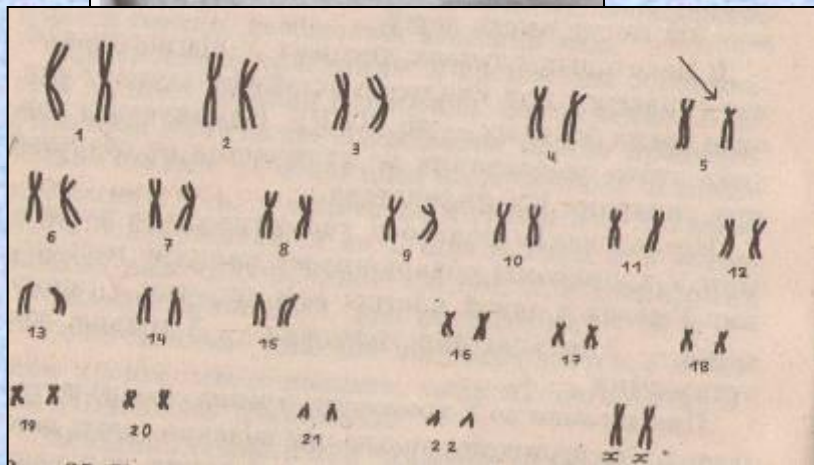
Кариотип девочки с синдромом Тернера

Кариотип мальчика с синдромом
Клайнфельтера

Синдром «кошачьего крика»



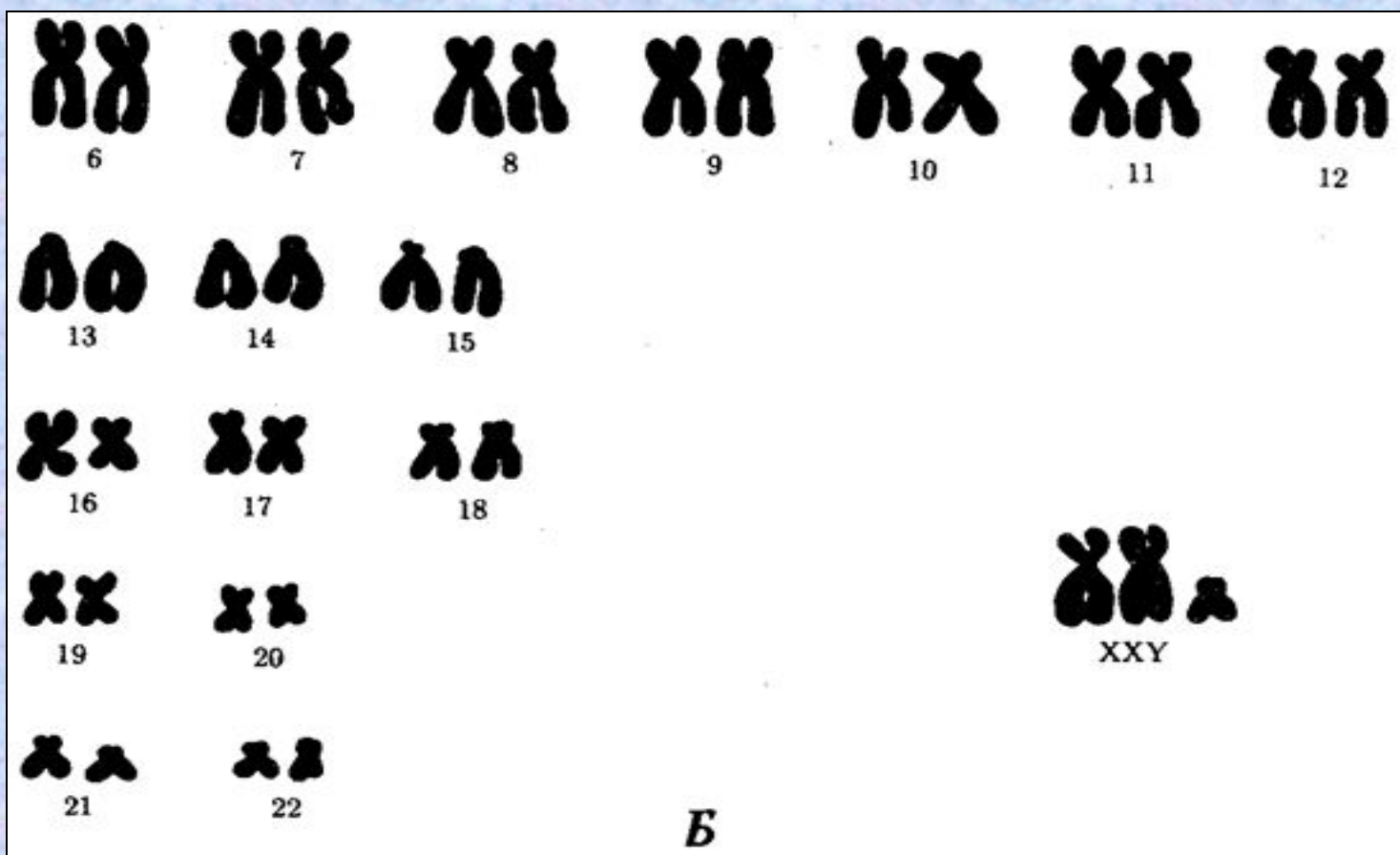
«Заячья губа»



Кариотип девочки с синдромом
«кошачьего крика»

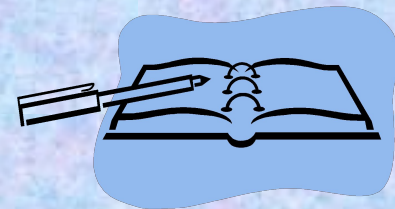
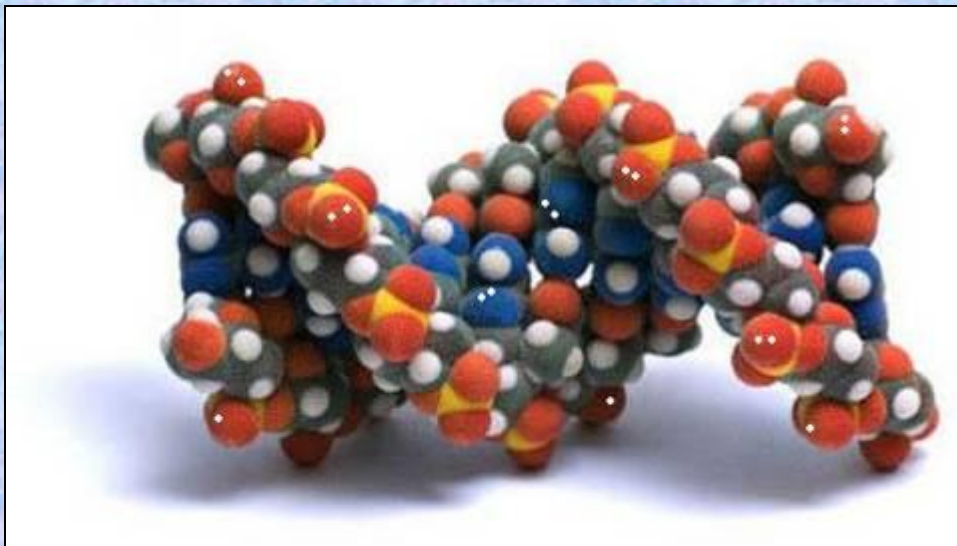


Какое заболевание у ребенка
с представленным кариотипом?
Каков его пол?



Цитогенетический метод позволяет установить

- нарушение количества хромосом
- изменение структуры хромосом
- в каком поколении появилась мутация
- причину наследственной патологии



Экспресс – методы и методы пренатальной диагностики

- в семье наследственные заболевания
- возраст матери старше 35 лет, отца – 40
- гетерозиготность матери по X-сцепленному рецессивному заболеванию
- беременность женщин с тяжелой предыдущей беременностью
- структурные перестройки хромосом у одного из родителей
- синдром ломкой X- хромосомы
- беременные в зоне неблагоприятных условий среды



Биохимический метод

A female scientist with blonde hair, wearing a white lab coat and white gloves, is holding a multi-well plate (microplate) in a laboratory setting. She is looking at the plate with a focused expression. The background shows laboratory equipment, including a computer monitor and various glassware.

Заключается в определении в крови или моче активности ферментов или содержания продуктов метаболизма.

С его помощью выявляют нарушения в обмене веществ, возникающие при различных патологических состояниях.

Молекулярно-генетический Метод



Представляет собой биохимическое и физико-химическое изучение структуры и функции генетического материала. Направлен на выяснение этапов пути «ген → признак» и механизмов взаимодействия различных молекул на этом пути.

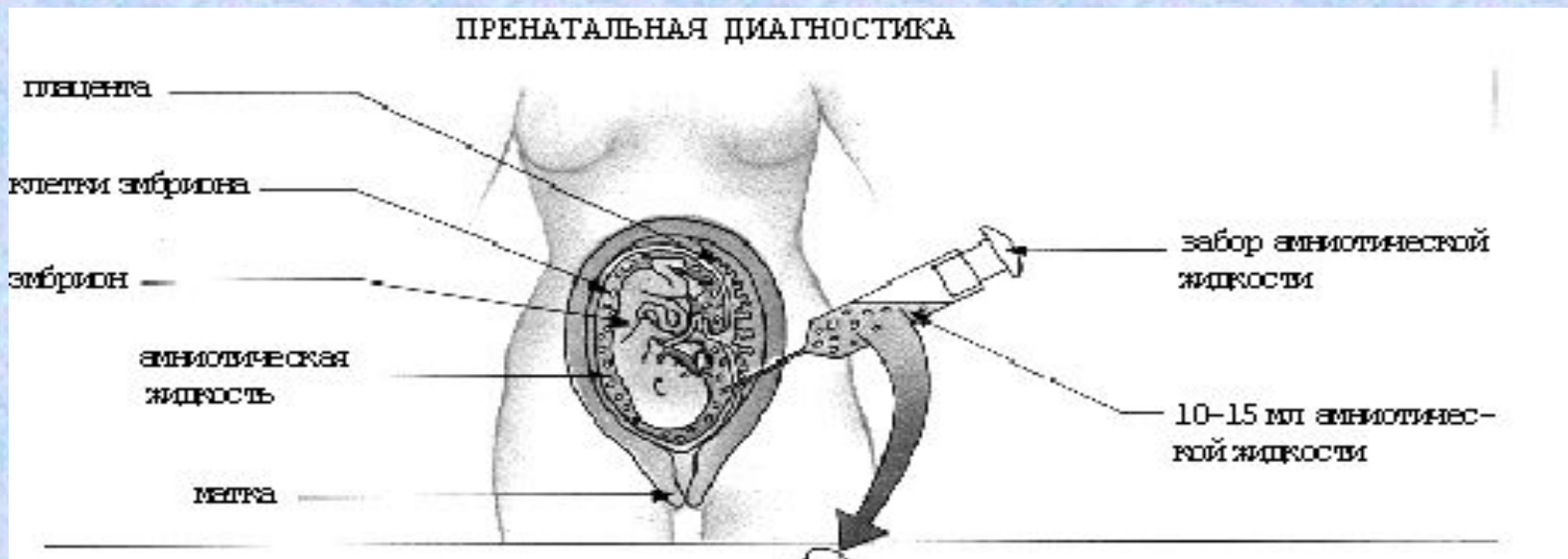
Иммуногенетический метод

Ситуации резус-конфликта, определяются исключительно генотипами родителей, хотя важное значение имеет и степень тяжести развивающейся реакции. В некоторых случаях резус-конфликт протекает почти незаметно, в других может стать причиной гибели ребенка.



Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика имеет исключительно важное значение при медико-генетическом консультировании, поскольку она позволяет перейти от вероятного к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с генетическими осложнениями.



методы дородовой диагностики

**Предимплантационная
диагностика (ЭКО)**

Неинвазивные методы:

Ультразвуковое
исследование (во все
сроки)

Исследование сыворотки
крови матери (ХГЧ, альфа-
фетопротеин и эстриол в
крови матери (1 и 2
триместры)

Просеивающие

Инвазивные методы (есть риск прерывания беременности):

Биопсия хориона (10-11 нед.)

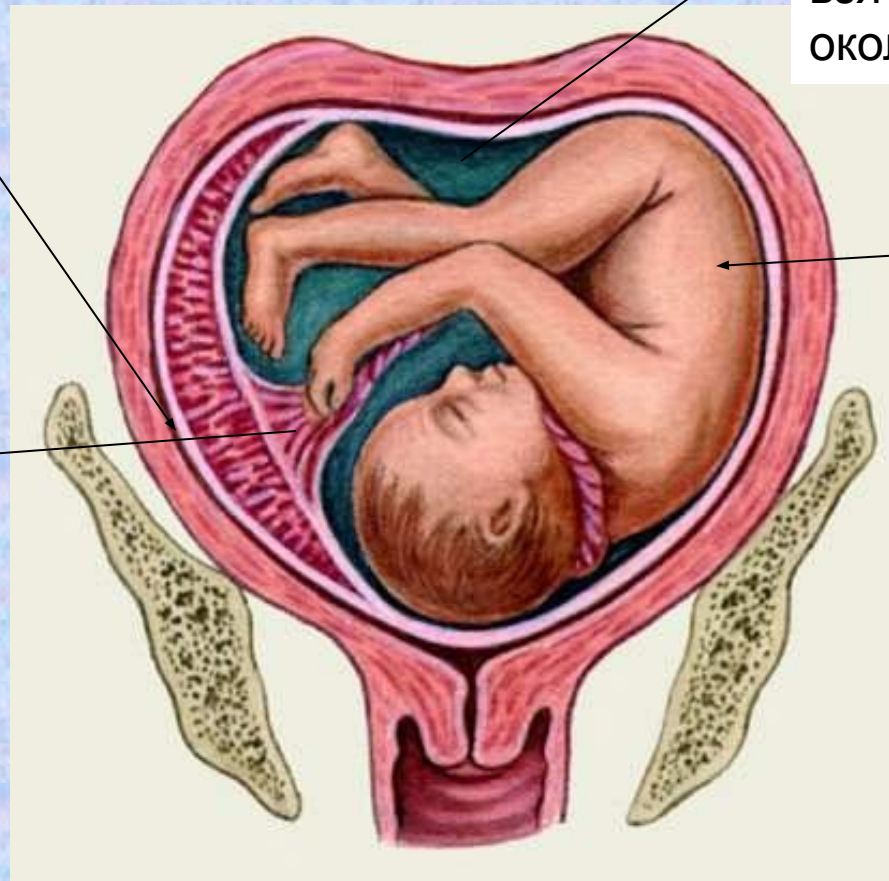
Амниоцентез (16 – 17 нед.)

Кордоцентез и
плацентоцентез (после 20
нед.)

- Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности
- Во втором триместре беременности проводится

Плацентоцентез –
биопсия ткани
плаценты

Кордоцентез –
взятие крови
из пупочной
вены



Амниоцентез –
взятие
околоплодных вод

Биопсия
кожи

Таблица 53-1. Некоторые наиболее тяжёлые пороки развития, определяемые методом ультразвукового сканирования во II триместре беременности

ЦНС	Скелет	Мультисистемные нарушения	Органы брюшной полости и таза	Грудная клетка	Голова и лицо
Анэнцефалия Энцефалоцеле Аринэнцефалия Гидроцефалия	Ахондроплазия Несовершенный остеогенез Танатофорная дисплазия Полигидрамнион	Задержка роста Водянка Олигогидрамнион	Омфалоцеле Почечная агенезия Гастрошизис Желудочно-кишечная атрезия Почечный кистоз Гидронефроз	Врождённые пороки сердца Диафрагмальная грыжа	Заячья губа с волчьей пастью или без неё Микрофтальмия

Таблица 53-2. Методы пренатальной диагностики и связанный с ними риск

Срок беременности	Оптимальное время	Риск выкидыша	Доступность
Предимплантационный период			
Биопсия эмбриона	6–10-клеточная стадия	Не определён, метод считают безопасным	Ограниченная
I триместр (0–13 недель)			
Биопсия ворсин хориона:			Специализированное оборудование
транспервикальная	9–12 недель	0,5–2,0%	
трансабдоминальная	9–13 недель	0,5–2,0%	
Материнский кровоток	С 6-й недели	Безопасен	Специализированное оборудование
II триместр (14–26 недель)			
Трансабдоминальная биопсия плаценты	14–40 недель	0,5–2,0%	Специализированное оборудование
УЗИ	16–18 недель	Безопасен	Широко применяют
Амниоцентез	16–18 недель	0,5%	Широко применяют
Кордоцентез	18–40 недель	1%	Специализированное оборудование
Фетоскопия	18–20 недель	3%	Широко применяют
Биопсия тканей плода	18–20 недель	3%	Узко специализированное оборудование

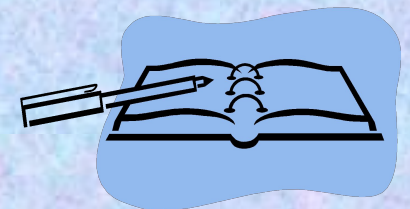
Примечание. В случае если необходимо культивирование эмбриональных тканей, диагноз может быть отложен на 2–4 недели.

Экспресс-методы позволяют

- **выявить биохимические нарушения у новорожденных**
- **определить зиготность близнецов**
- **идентифицировать личность**
- **определить отцовство**

Методы пренатальной диагностики позволяют

- **предотвратить рождение ребенка с тяжелыми наследственными заболеваниями**
- **снизить частоту наследственной патологии новорожденных**



Дерматоглифический метод

изучает папиллярные линии и узоры, позволяет на основе отпечатков узоров ладоней, пальцев, а также стоп диагностировать некоторые наследственные заболевания.



Дерматоглифика подразделяется на:

- **дактилоскопию** — изучение рисунка пальцев,
- **пальмоскопию** — изучение особенностей узоров ладоней,
- **плантоскопию** — особенности узоров на стопах ног.

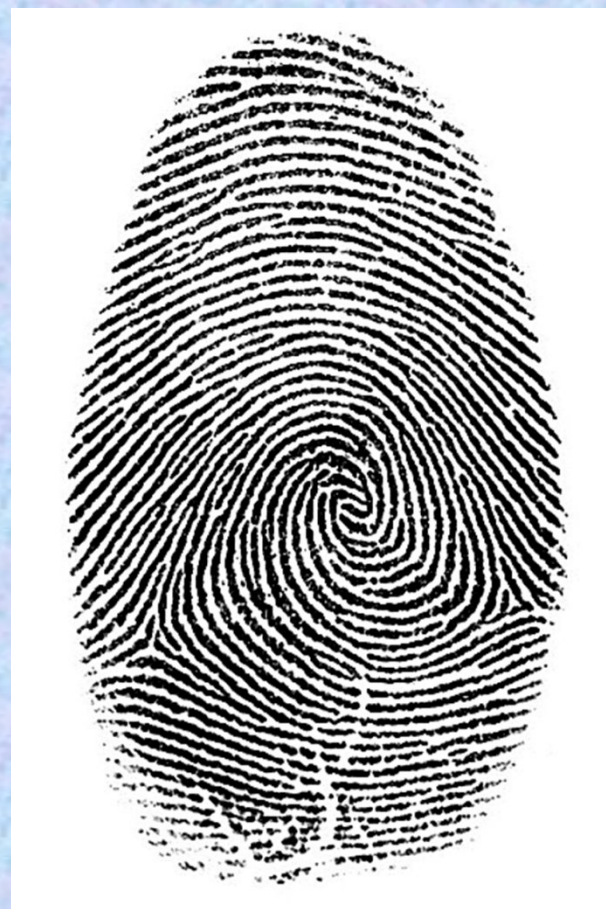
Дактилоскопия. Среди узоров, отмечаемых на пальцах, выделяют три типа. Гальтон описал их как завиток (W — whorl), петля (L — loop) и дуга (A — arch). В настоящее время выделяют:

дуги

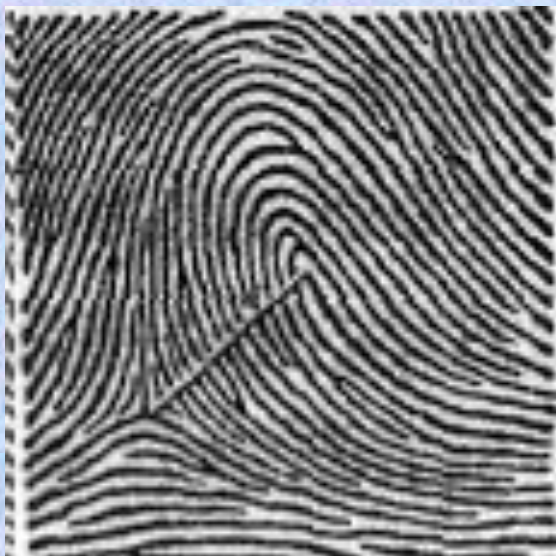


Самый редкий пальцевый узор. Дуги могут быть простыми-плоскими либо высокими — шатровыми. Спецификой этого узора является отсутствие трирадиуса. Узор состоит из непересекающихся гребней и проходит через всю пальцевую подушечку поперек;

Трирадиус или дельта - это точка, где сходятся три системы линий.



ПЕТЛИ



ульнарные и радиальные-представляют собой полузамкнутый узор: один конец закругленный (замкнутый), другой — открытый. Получается, что кожные гребни, начинаясь от одного края пальца, идут к другому, но не доходя до него, возвращаются к тому краю, от которого они начинались.

ИСТИННЫЕ ЗАВИТКИ



это концентрический узор, при котором папиллярные линии располагаются концентрически вокруг сердцевины узора. Завитки имеют две дельты (*трирадиуса*).

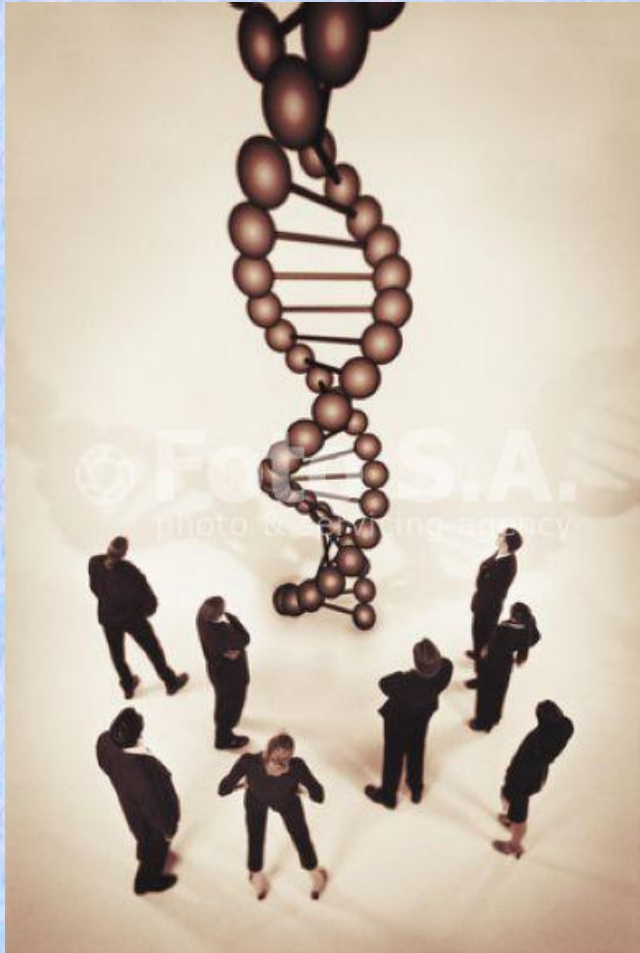
Метод генетики соматических клеток

Соматические клетки несут в себе весь объем генетической информации, что дает возможность изучать на них генетические закономерности всего организма.

Основу метода составляет культивирование отдельных соматических клеток человека и получение из них клонов, а так же их гибридизацию и селекцию.



Популяционно-статистический метод



На основе популяционного метода изучают генетическую структуру популяций различных организмов: количественно оценивают распределение особей разных генотипов в популяции, анализируют динамику генетической структуры популяций под действием различных факторов.

Изучением генетической структуры популяций занимается особый раздел генетики — **популяционная генетика**.

У человека выделяют три типа популяций:

- 1) панмиктические, 2) демы, 3) изоляты, которые отличаются друг от друга численностью, частотой внутригрупповых браков, долей иммигрантов, приростом населения.

Население крупного города соответствует панмиктической популяции.

В генетическую характеристику любой популяции входят следующие показатели:

- 1) **генофонд** (совокупность генотипов всех особей популяции),
- 2) частоты генов,
- 3) частоты генотипов,
- 4) частоты фенотипов, система браков,
- 5) факторы, изменяющие частоты генов.

Для выяснения частот встречаемости тех или иных генов и генотипов используется **закон Харди-Вайнберга**.

Диагностика, профилактика и лечение наследственных заболеваний.

Постановка диагноза происходит в два этапа: общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями и, при подозрении на наследственную болезнь, проведение специализированного дифференциально-диагностического обследования.

Различают следующие виды профилактики наследственной патологии: первичная, вторичная и третичная профилактика.

Под первичной профилактикой понимают такие действия, которые должны предупредить рождение больного ребенка

Вторичная профилактика

осуществляется путем прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни.

Под ***третичной профилактикой*** наследственной патологии подразумевают коррекцию проявления патологических генотипов.

Общие принципы лечения наследственных заболеваний

Принцип индивидуализированного лечения

Симптоматическое лечение

Патогенетическая терапия

*(диетотерапия, плазмаферез,
гемосорбция, метаболическая
ингибиция)*

Ферментотерапия

Генная терапия

Медико-генетическое консультирование.

Специализированный вид медицинской помощи, направленный на предупреждение появления в семьях больных детей

- **Проспективное** консультирование – производится до рождения ребенка
- **Ретроспективное** – после появления в семье больного ребенка

Медико-генетические центры.

Цель: Предупреждение рождения ребенка с тяжелыми наследственными заболеваниями.

Работают во всех крупных городах России.

ЭТАПЫ:

- 1. Изучение родословной.**
- 2. Консультирование и прогноз вероятности рождения больного ребенка.**
- 3. Официальное заключение.**

В ходе консультации семья должна получить ответы на следующие

вопросы:

- Какова природа заболевания?
(Не всякое врожденное заболевание является наследственным)
- Как лечить заболевание?
- Чем оно заканчивается?
- Возможно ли его появление у других детей в семье?

Этапы МГК

Первое посещение

- Сбор генетического анамнеза и построение генеалогического древа
- Осмотр пробанда (и его родственников) - анализ фенотипа
- Работа с литературой и компьютерными базами данных
- Назначения необходимых лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов
- Психологическая поддержка семьи, договоренность о следующей встрече

Второе посещение

- Постановка диагноза
- Расчет риска
- Донесение информации до семьи
- Наблюдение и лечение
- В случае беременности – пренатальная (дородовая) диагностика

Риск развития заболевания

менее 5 % считается низким, от 5 до 10 % — повышенным, от 10 — 20 % — средним, выше 20 % — высоким.*

* Но высокий риск, к примеру, полидактилии, или высокий риск порока сердца – не одно и то же!

Заключительный этап консультирования – сообщение результатов семье

- Сообщается **только родителям**
- На беседу отводится столько времени, сколько потребуется
- Адаптация семьи к диагнозу может занимать от 2-х месяцев до 2-х лет
- Решение о дальнейшем деторождении принимают **только родители**

Домашнее задание

- Конспект лекции №2,
- Н.П.Бочков гл.7,8 стр. 157-213
- Задачи:
 1. Конкордантность монозиготных близнецов по росту составляет 65%, а дизиготных – 34%. Каково соотношение наследственных и средовых факторов в формировании признака?
 - 2.Женщина имеет светлые волосы, ее ребенок также со светлыми волосами. Мать женщины светловолосая, две сестры и два брата – темноволосые. В семье брата – ребенок темноволосый. Составьте родословную. Определите, где возможно, гетерозиготность организмов. Каков тип наследования признака?

Спасибо за внимание

