

The background features a warm orange gradient with faint, overlapping silhouettes of leaves and branches, creating a naturalistic and textured backdrop for the text.

Методы изучения генетики человека

Медицинская генетика

**изучает генетические основы
болезней человека,
этиологию, патогенез,
диагностику, лечение и
профилактику
наследственных болезней и
вопросы медико-
генетического
консультирования**

Наследственные болезни – болезни обусловленные мутациями

Классификация наследственных болезней

- **Хромосомные болезни**
- **Моногенные болезни**
- **Мультифакториальные болезни**

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Методы основаны на изучении кариотипа человека. Позволяют определить изменения числа и структуры хромосом.

Это основной метод диагностики хромосомных болезней

К цитогенетическим методам относятся:

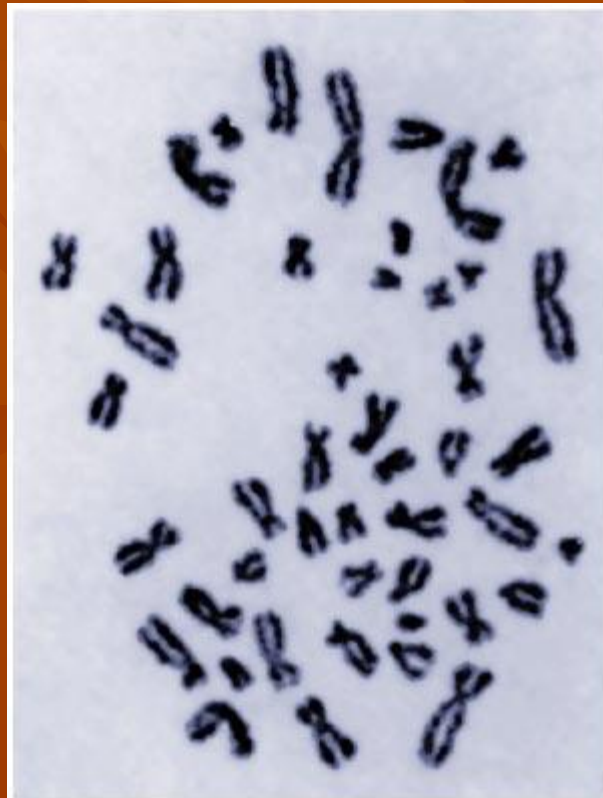
- **Кариотипирование;**
- **Молекулярно-цитогенетические методы;**
- **Определение полового хроматина.**

Показания к цитогенетическому исследованию

- Подозрение на хромосомную болезнь по клинической симптоматике (для подтверждения диагноза).
- Множественные врожденные пороки развития и умственная отсталость у детей.
- Задержка и аномалии полового развития.
- Невынашивание беременности (более двух спонтанных абортов), мертворождения, бесплодие.
- Оценка мутагенных воздействий (радиационных или химических).

Метод кариотипирования

Позволяет изучить
число и структуру
хромосом.

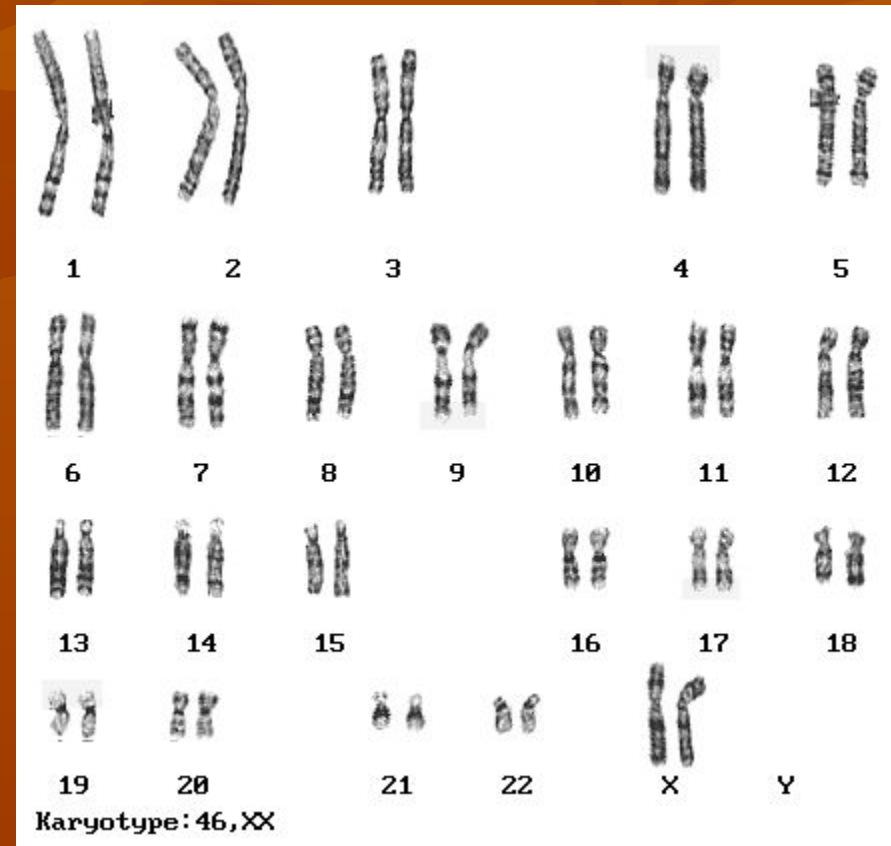


Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | **Genetics**

Дифференциальное окрашивание позволяет получить более детальную картину структуры хромосом.

Хромосомы изучают на стадии метафазы (400 сегментов на гаплоидный геном) и прометафазы (до 850 сегментов на гаплоидный геном).

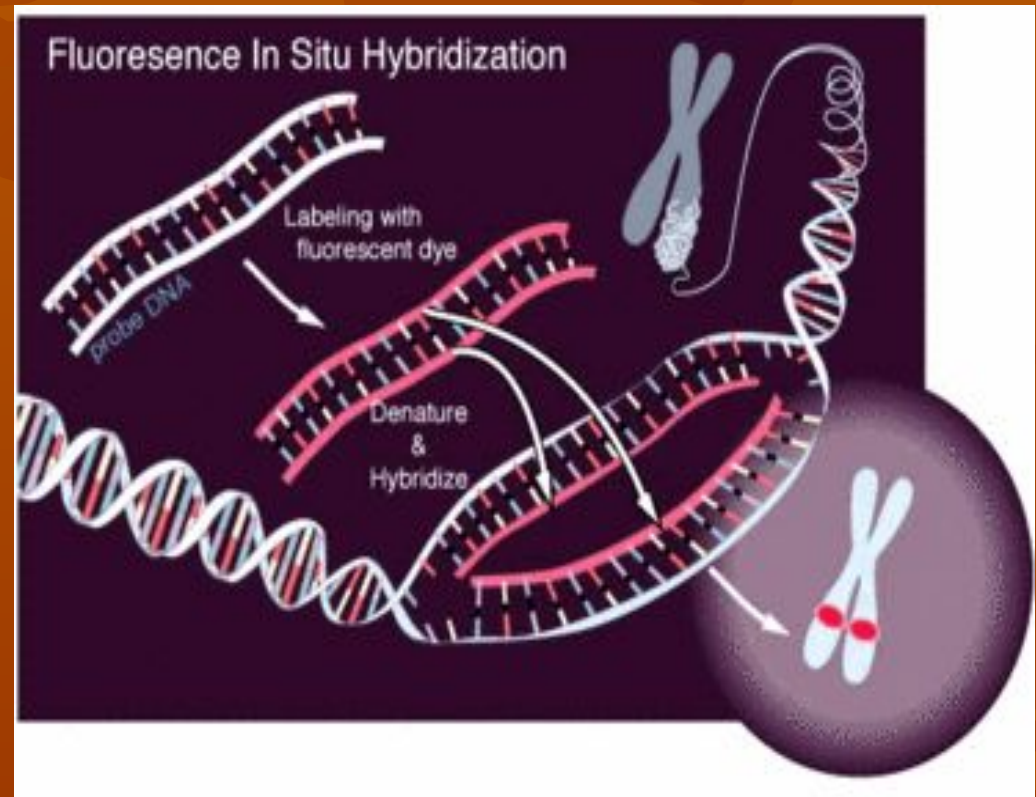
Дифференциальное окрашивание позволяет определить межхромосомные и внутрихромосомные перестройки по изменению порядка расположения сегментов.



Молекулярно-цитогенетические методы

FISH метод

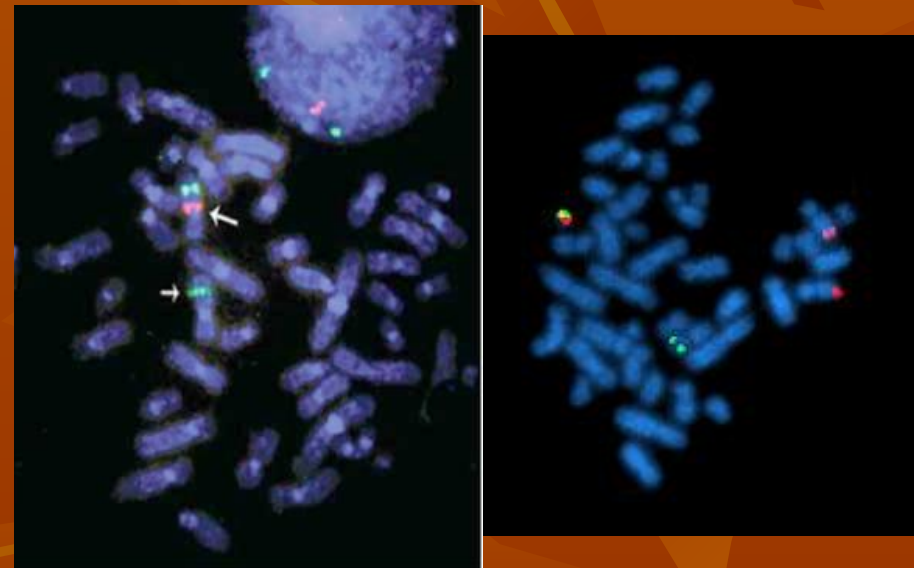
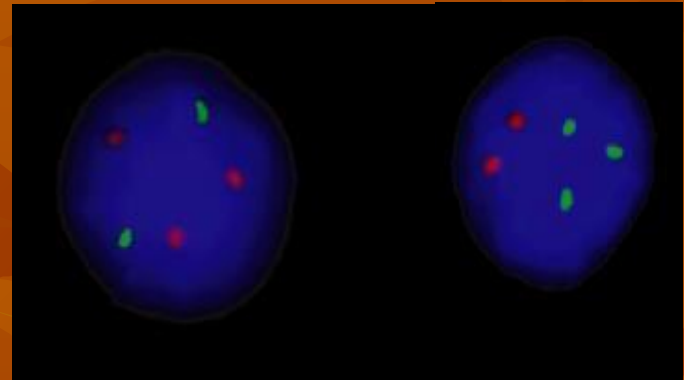
(флюоресцентная *in situ* гибридизация)
основан на
связывании
определенных
участков хромосом с
флюоресцентно
меченым ДНК-
зондом



FISH метод позволяет изучить хромосомы интерфазного ядра

Метод используют для

- Быстрой диагностики хромосомных болезней, связанных с изменением числа хромосом (красный – зонд к 21 хромосоме, зеленый - к 13)
- Определения микроделеций и микродупликаций
- Определения сложных хромосомных перестроек



Определение полового хроматина

X- хроматин (тельце Барра) —
спирализованная X-хромосома

Теория М.Лайон (1961 г)

- Одна из X-хромосом женского организма инактивируется и спирализуется
- Инактивация происходит на 16-19 сутки эмбрионального развития
- Процесс инактивации носит случайный характер
- После инактивации у всех потомков данной клетки инактивируется та же хромосома

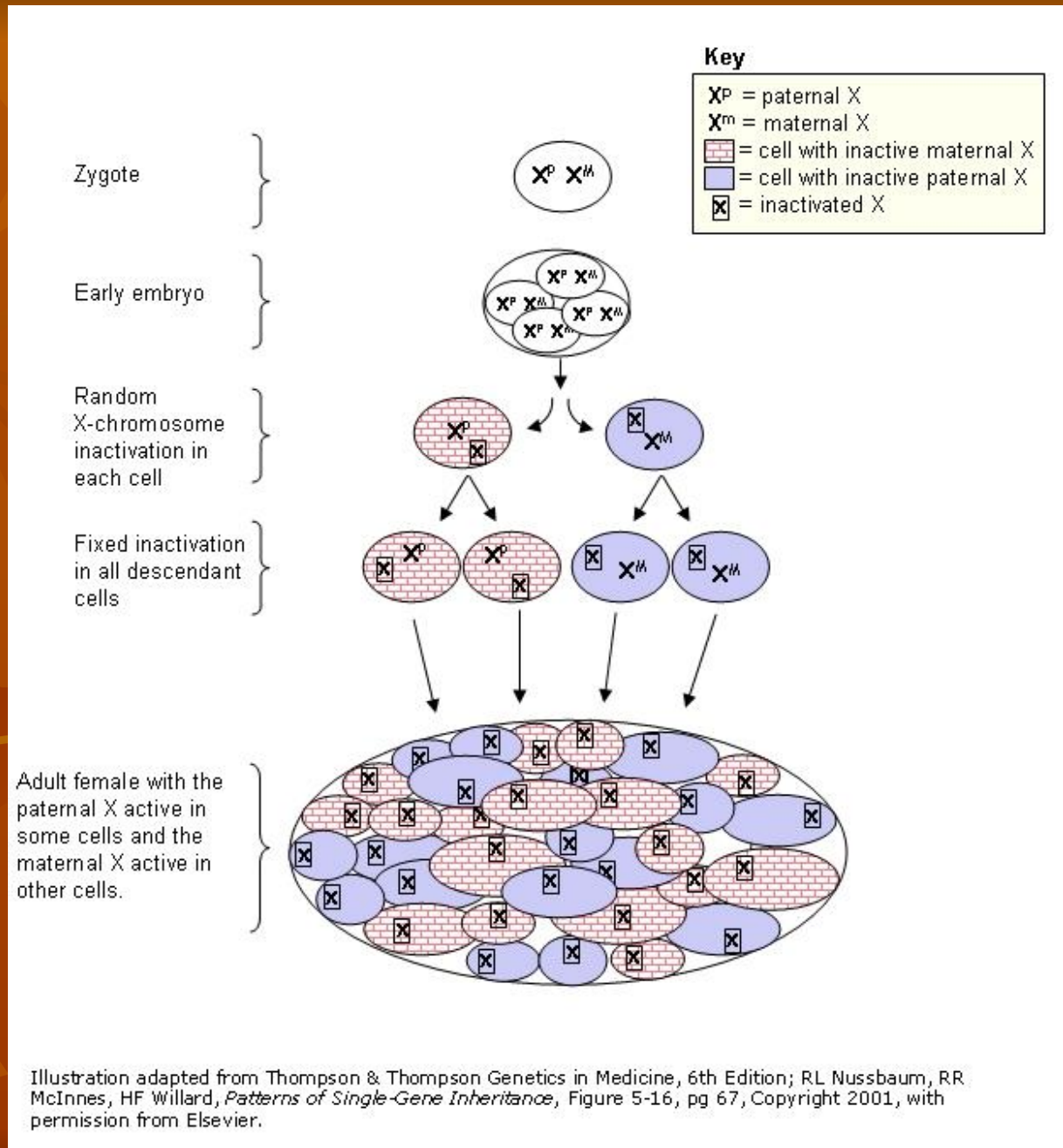
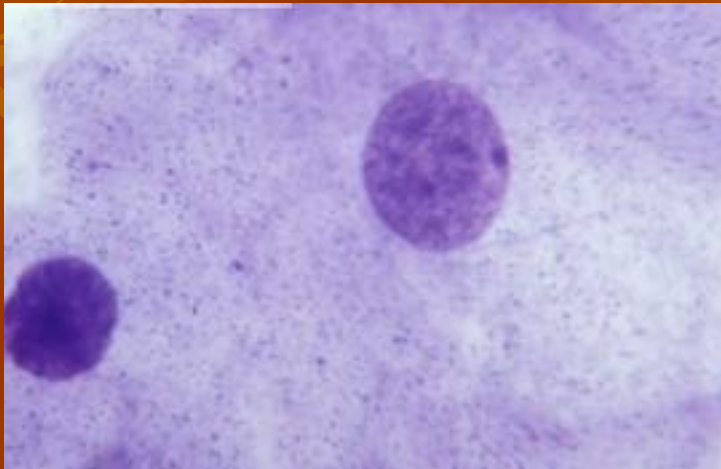


Illustration adapted from Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6th Edition; RL Nussbaum, RR McInnes, HF Willard, *Patterns of Single-Gene Inheritance*, Figure 5-16, pg 67, Copyright 2001, with permission from Elsevier.

X-половой хроматин (тельце Барра) определяют в

- В эпителиальных клетках со слизистой оболочки щеки (соскоб). Тельце Барра выглядит в виде темной глыбки возле оболочки ядра. В норме определяется у женщин более чем в 20% клеток.
- Нейтрофильных лейкоцитах (мазок крови). Тельце Барра выглядит в виде “барабанной палочки” В норме определяется у женщин в 1 — 2 % клеток.



Определение X-полового хроматина используют

- для экспресс-диагностики хромосомных болезней, связанных с изменением числа X-хромосом. Число X-хромосом на единицу больше числа глыбок полового хроматина и определяется по формуле:

$$N = n + 1,$$

где N – число X-хромосом, n – число глыбок полового хроматина.

- в судебной медицине для определения половой принадлежности фрагментов трупа человека (тельца Барра хорошо сохраняются в хрящевой ткани).
- как экспресс-метод диагностики пола при гермафродитизме;

Y-половой хроматин

Y-хроматин – это интенсивно флуоресцирующий участок длинного плеча Y-хромосомы в интерфазных ядрах.

Его определяют в буккальном соскобе, лейкоцитах периферической крови. Препарат окрашивают флуоресцентным красителем акрихин-ипритом. Под люминесцентным микроскопом Y-хроматин выявляется в ядре клетки как яркое пятно диаметром 0,3-1,0 мкм. У мужчин в норме одна глыбка Y-хроматина.

Метод используется для экспресс-диагностики синдрома полисомии Y.

Хромосомные болезни -

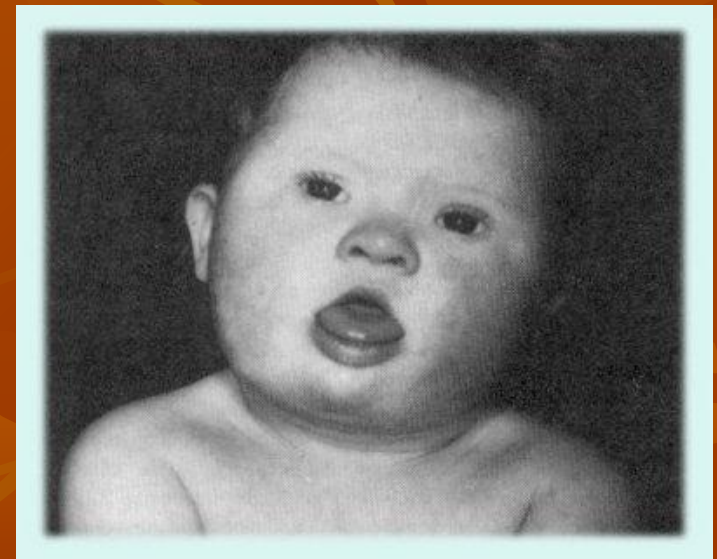
Это наследственные болезни, связанные с изменением числа и структуры хромосом.

1. Болезни, связанные с изменением аутосом.
Характерны множественные аномалии и пороки развития, умственная отсталость. Проявляются с рождения.
2. Болезни связанные с изменением половых хромосом.
Как правило, проявляются нарушением полового развития. Интеллект чаще нормальный

Синдром Дауна

Популяционная частота у новорожденных 1: 700 –1:800. Вероятность рождения больных детей возрастает у женщин после 35 лет

- Кариотип 47,XX,+21 или 47,XY,+21 (полная трисомия). Встречается транслокация (4%) и мозаицизм (2%)
- Специфическая внешность: плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, широкая плоская переносица, макроглоссия. Брахицефальная форма черепа. Микроцефалия.
- Средний рост взрослых больных около 150 см. Мышечный тонус снижен.
- в 50% пороки сердца. Снижение иммунитета. Часто лейкозы.
- Умственная отсталость
- Некоторые больные живут до 50-60 лет.

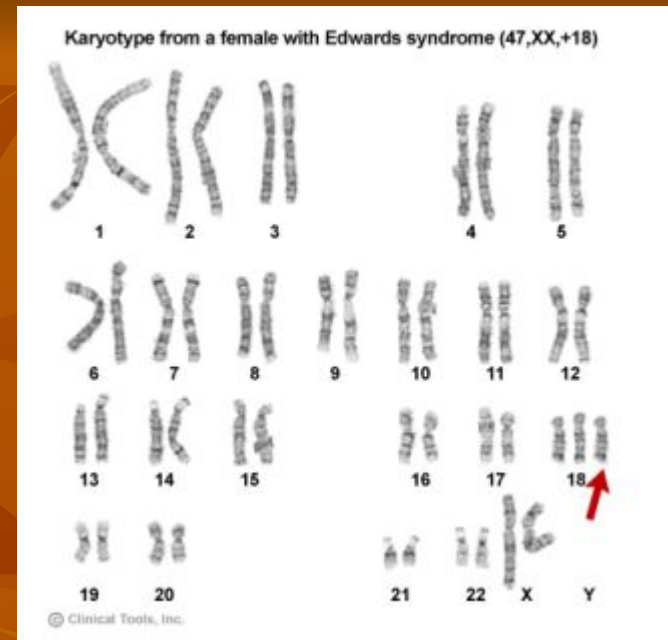




СИНДРОМ ЭДВАРДСА

Популяционная частота
1:5000-1:7000 новорожденных.

- Кариотип: 47,XX, +18 или 47,XY, +18.
- «нависающий» затылок,
- маленькая нижняя челюсть
- характерное наложение пальцев кисти - 2 и 5 пальцы перекрывают 3 и 4;
- множественные врожденные пороки развития.
- 60% больных умирают в возрасте до 3 месяцев, годовалый возраст переживает не более 10% больных. У всех тяжелая умственная отсталость.

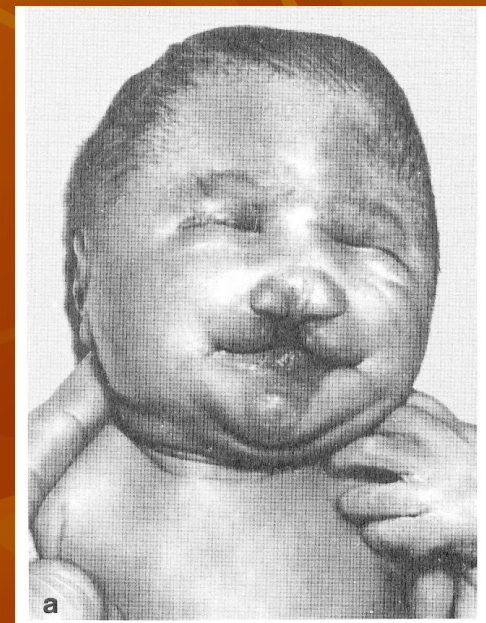
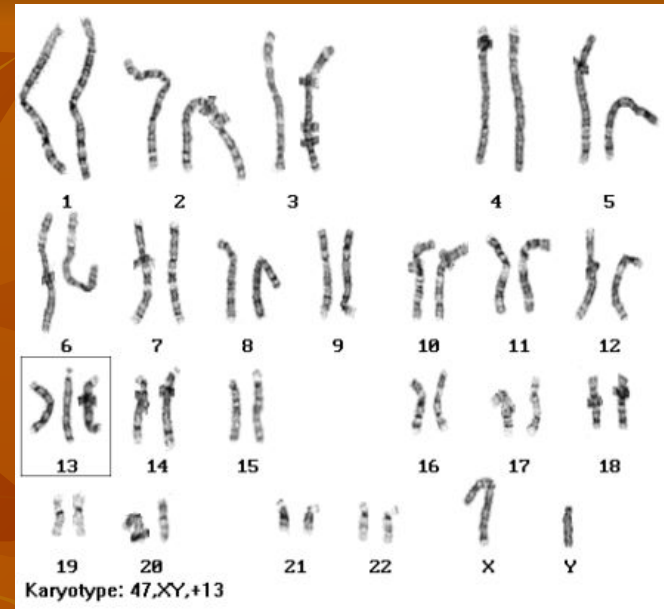




Синдром Патау

Популяционная частота 1:
5000-1:7000
новорожденных.

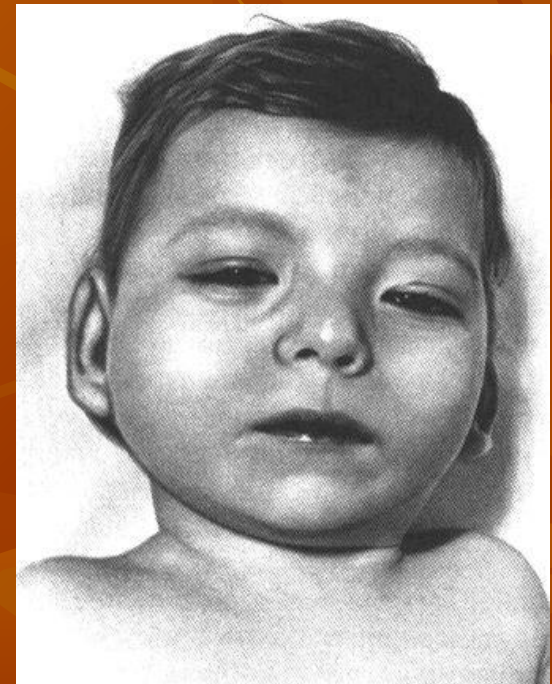
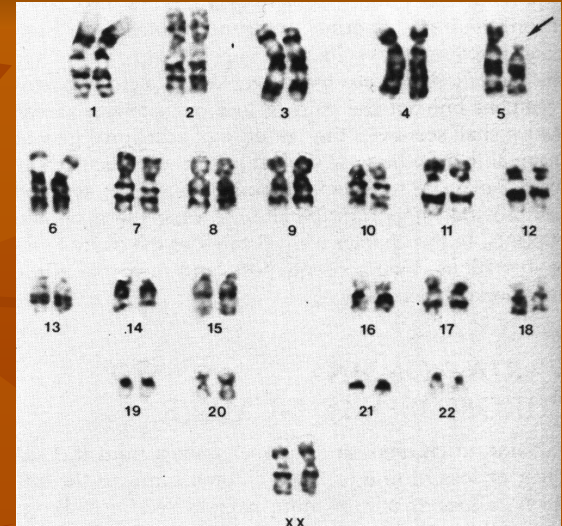
- Кариотип: 47,XX,+13 или 47,XY,+13.
- Изменения лица и черепа: микроцефалия, расщелины губы и неба,
- полидактилия

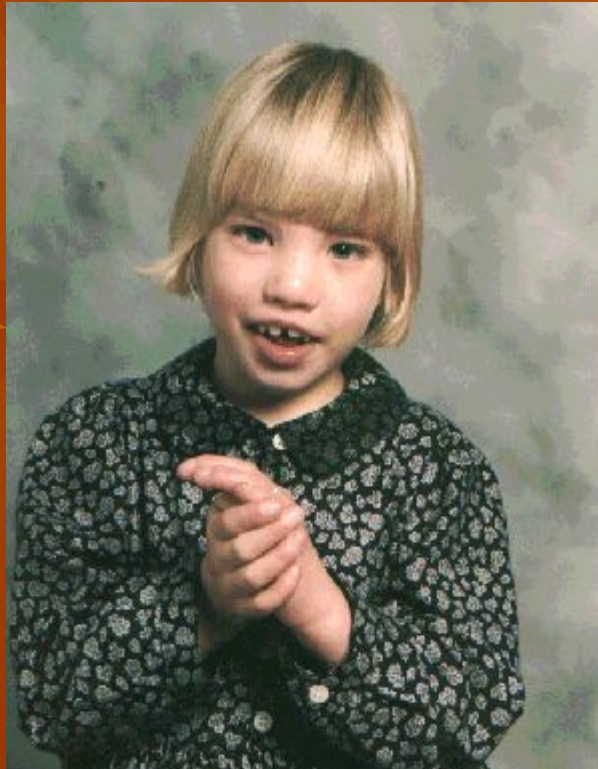
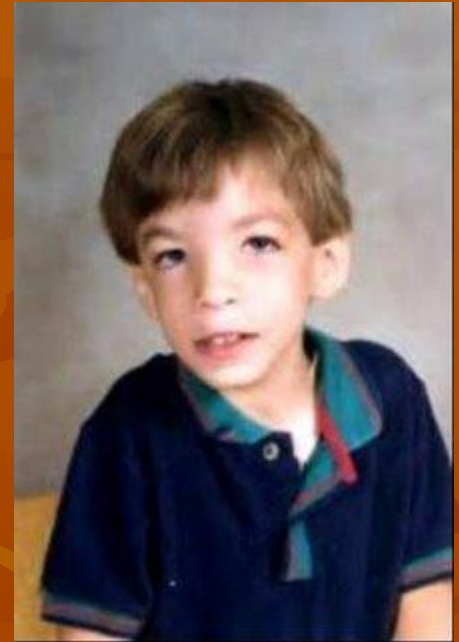




СИНДРОМ «КОШАЧЬЕГО КРИКА»

- Популяционная частот 1:45000 — 1:50000.
- Синдром обусловлен делецией короткого плеча 5 хромосомы. Кариотип: 46,XX, del 5p или 46,XY,del 5p.
- специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье или крик. Он обусловлен изменением гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки). С возрастом этот симптом исчезает;

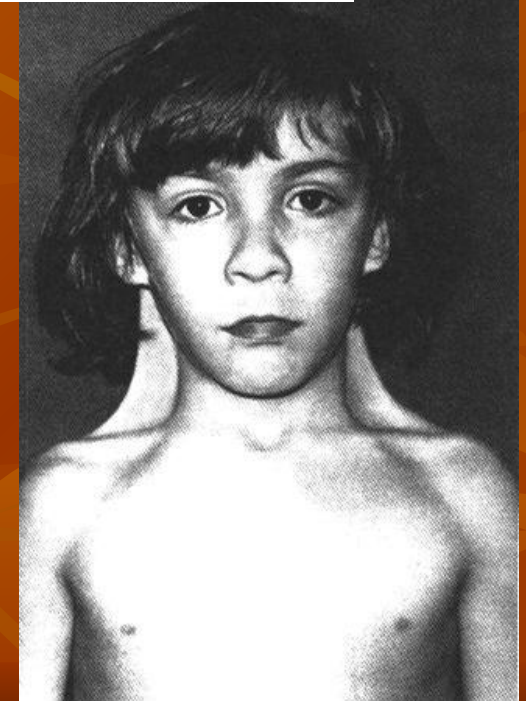
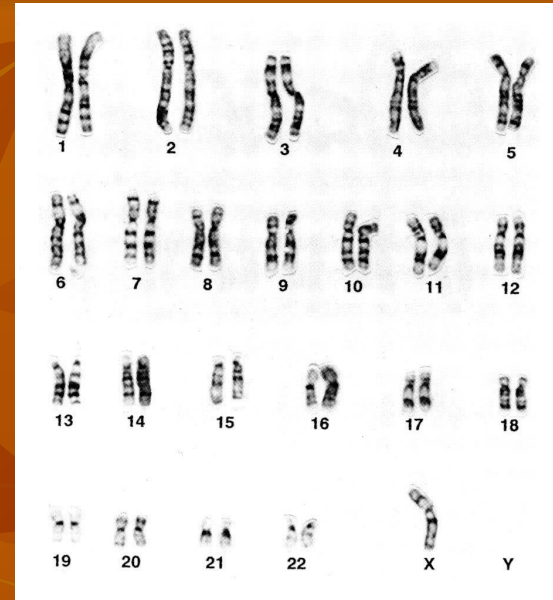


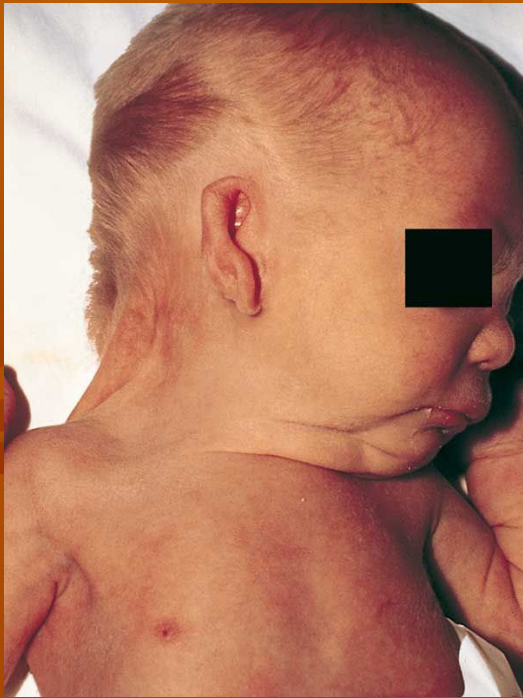


Синдром Шерешевского-Тернера

Частота синдрома 1:3000-3500 новорожденных девочек.

- Кариотип 45,X. В клетках нет глыбок полового хроматина.
- У новорожденных характерные симптомы: короткая шея с избытком кожи, лимфатические отеки стоп и кистей.
- Отставание в росте, средний рост взрослых больных 140 см.
- Крыловидные складки на шее
- Недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков
- Врожденные пороки сердечно-сосудистой и др. систем органов встречаются у 25% больных.





Трисомия X

Частота патологии 1:1000 - 1:1200 девочек.

- Чаще встречается трисомия – кариотип 47,XXX. В клетках обнаруживаются две глыбки полового хроматина
- в основном нормальное физическое и психическое развитие
- У 1/3 женщин нарушение репродуктивной функции
- Может быть небольшое снижение интеллекта



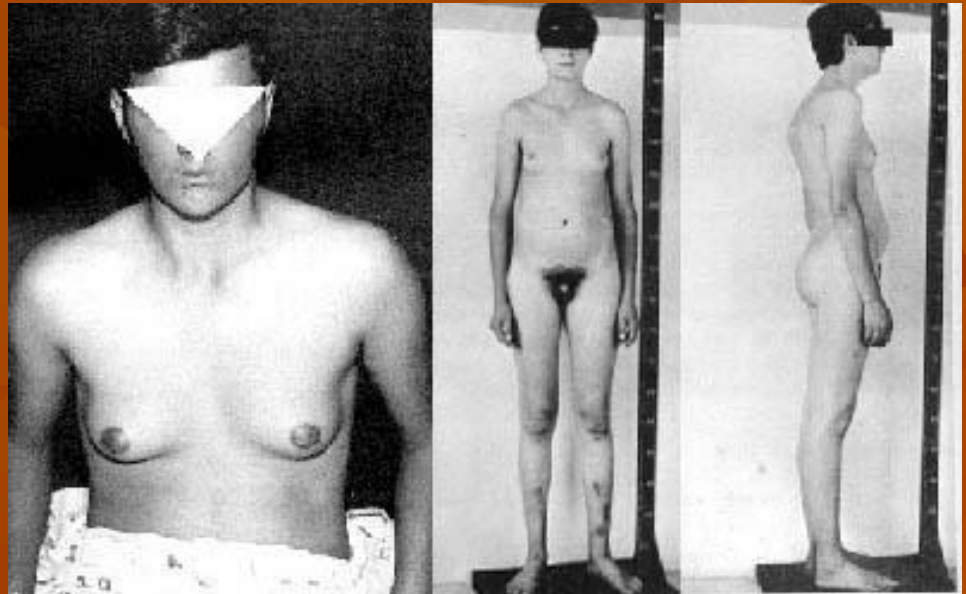
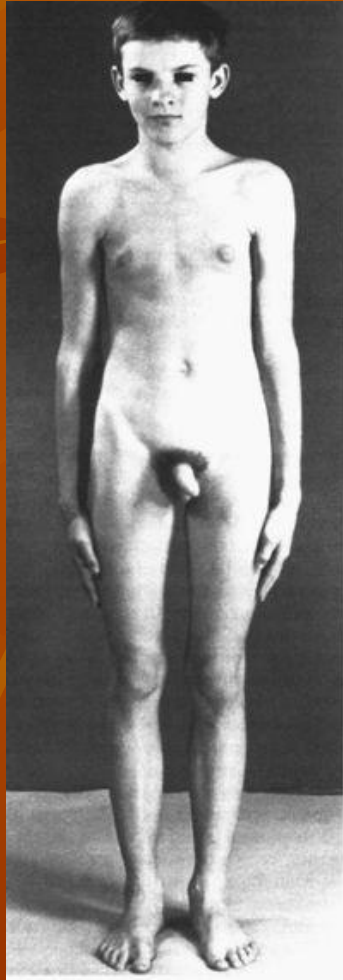


Синдром Клайнфельтера

Популяционная частота 1:1000
мальчиков

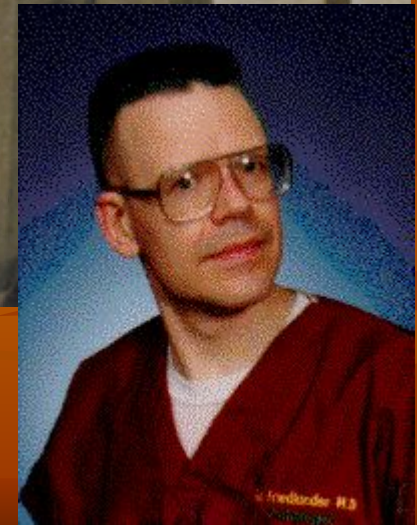
- кариотип 47,XXY. В клетках больных с обнаруживаются одну глыбку полового хроматина
- высокий рост с диспропорционально длинными конечностями, евнухоидным телосложением, оволосением по женскому типу
- гинекомастия (развитие молочных желез)
- бесплодие





Синдром полисомии У – хромосомы

- 1:1000 новорожденных мальчиков и 1:10 среди мужчин с ростом более 2 м.
- Кариотип больных 47, ХУУ В клетках 2 глыбки У-хроматина.
- Высокий рост. Каждая У- хромосома увеличивает рост примерно на 15 см. Иногда увеличение нижней челюсти, кистей, стоп, грубые черты лица, выступающие надбровные дуги
- У 30-40% больных легкая умственная отсталость, снижение критики, агрессивность, взрывчатость.



Биохимический метод

Основан на изучении
биохимических показателей

Используется для диагностики
моногенных болезней –
врожденных нарушений обмена
веществ (ферментопатий)

Врожденные нарушения метаболизма

- Ген



- Белок



- признак

мутация



нарушения
метаболизма



болезнь

Ферментопатии

- Аутосомно-рецессивные заболевания, связанные с дефектом фермента, который обеспечивает превращение одних веществ (субстратов) в другие (продукты)

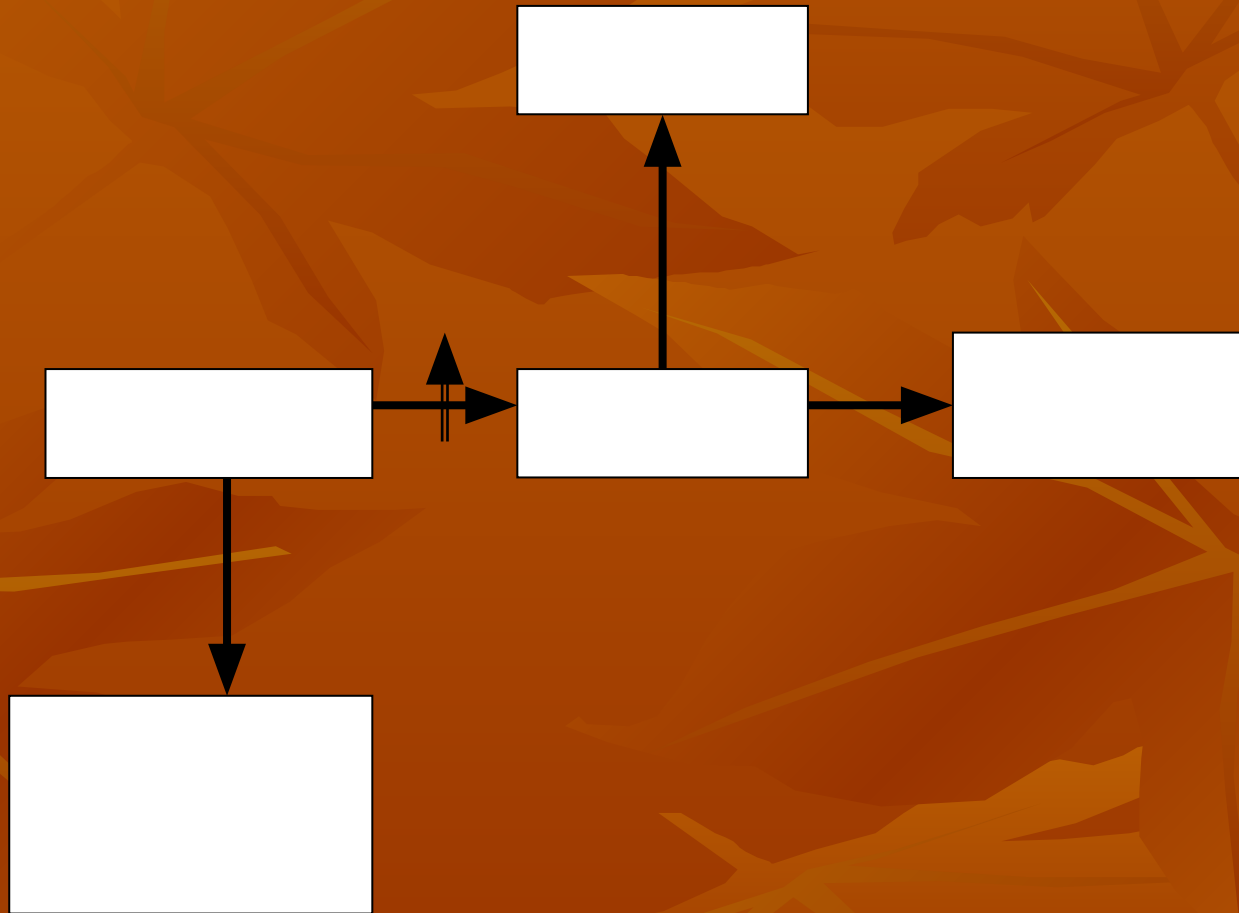
Проблемы связаны с

- Накоплением субстрата и его метаболитов
- Недостатком конечных продуктов

Классификация ферментопатий

- Аминоацидурии (фенилкетонурия, алкаптонурия, альбинизм);
- Нарушения метаболизма углеводов (галактоземия, фруктозурия, гликогенозы);
- Нарушения липидного метаболизма (семейная гиперхолестеринемия);
- Нарушения синтеза гормонов (врожденный гипотиреоз)

Фенилкетонурия





Boy with untreated PKU

Because a child with PKU lacks the normally functioning enzyme necessary to break down phenylalanine (PHE), it accumulates in the blood and body tissues.

This excess PHE can prevent normal brain development and result in mental retardation.

- Массовый скрининг – обследование всех новорожденных для обнаружения болезни до клинических проявлений и своевременного лечения.



**В Украине скринируются
Фенилкетонурия и гипотиреоз**

При наследственных болезнях возможна пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика — это диагностика заболеваний у плода (до рождения).

Основные показания к пренатальной диагностике:

Подозрения на хромосомную болезнь у плода после ультразвукового обследования и биохимического обследования матери.

Возраст матери более 35 лет.

Рождение ребенка с хромосомной патологией.

Один из родителей - носитель хромосомной аберрации.

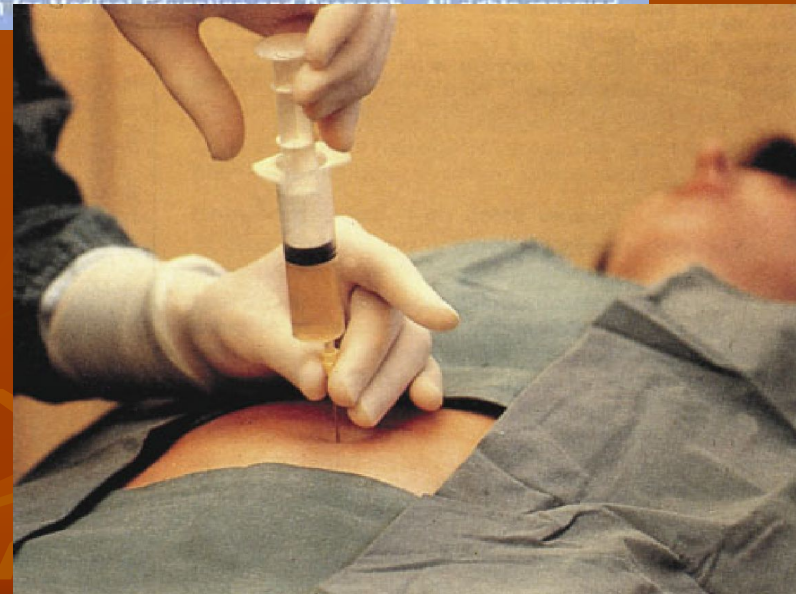
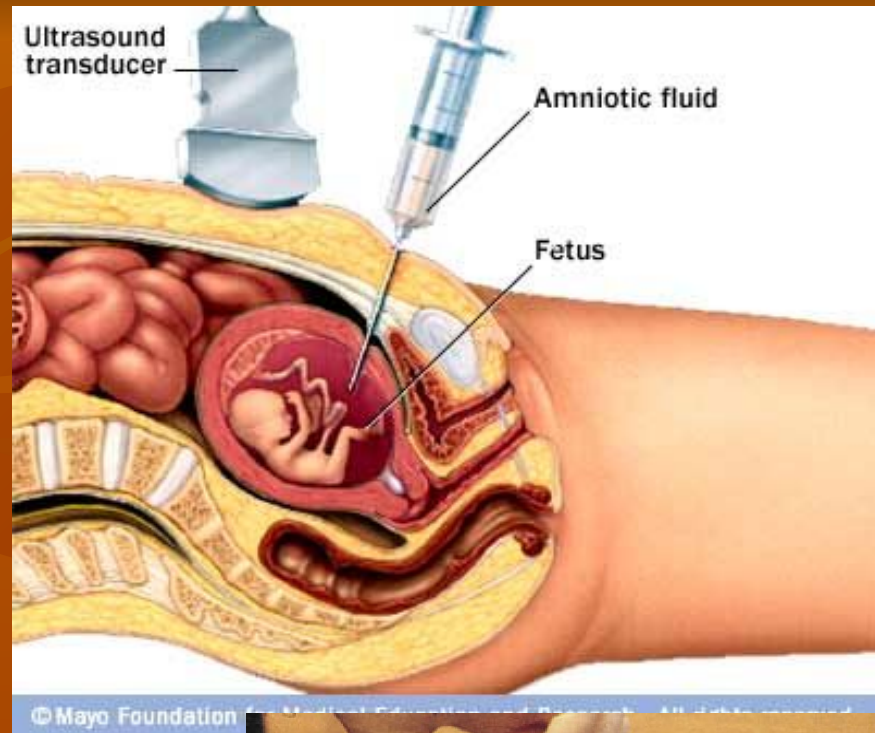
Наличие в семье детей с ферментопатиями

Основные методы пренатальной диагностики

- **биопсия ворсин хориона (хориоцентез)** - получение ткани хориона. Рекомендуют проводить при сроке беременности 10-14 недель.
- **плацентоцентез** – получение ткани плаценты, проводится с 14-й недели беременности.
- **Амниоцентез**- получение околоплодной жидкости, в которой находятся слущенные клетки плода и амниона. Проводится на при сроке беременности 16-20 (лучше 16) недель

Полученные клетки
исследуют

- Цитогенетическими
методами
(подозрение на
хромосомные
болезни)
- Молекулярно-
генетическими и
биохимическими
методами (подозрение
на моногенные
болезни)



Дерматоглифический метод (Френсис Гальтон, 1892)

Основан на изучении рисунка кожи на пальцах, ладонях и подошвах.

- Закладка узоров – на 3м – 4м месяце эмбрионального развития, в течение жизни узор не меняется.
- Изучение узоров на подушечках пальцев называется **дактилоскопией**, на ладонях - **пальмоскопией**, на подошвах - **плантоскопией**.

Эпидермальные выступы – **гребни** (папиллярные линии).

Папиллярные линии могут сближаться, образуя

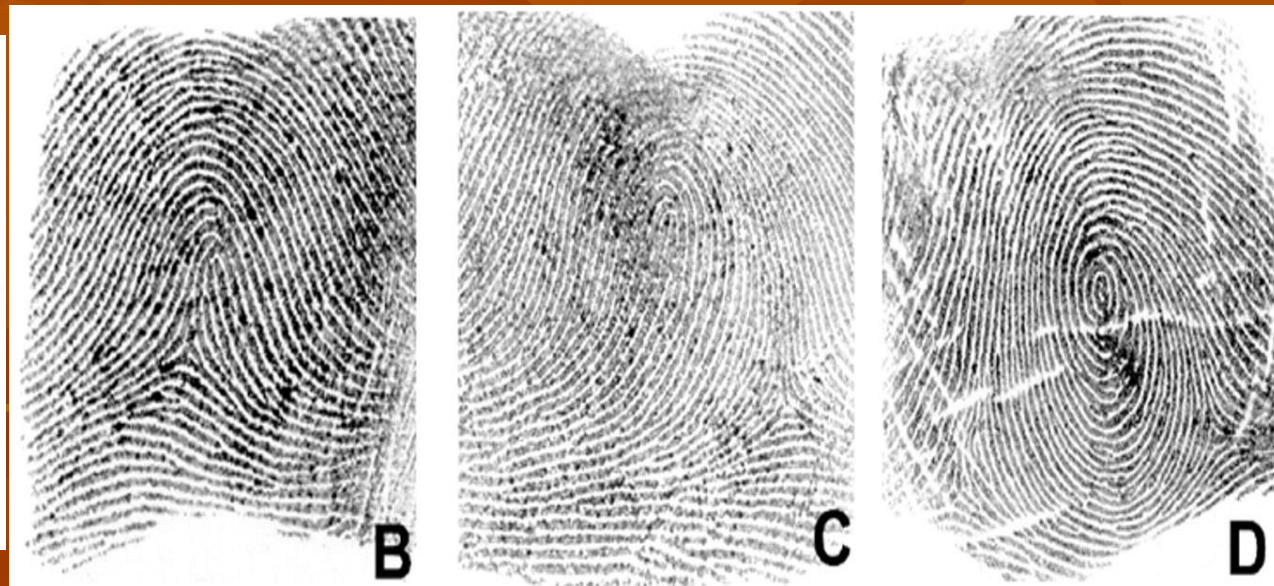
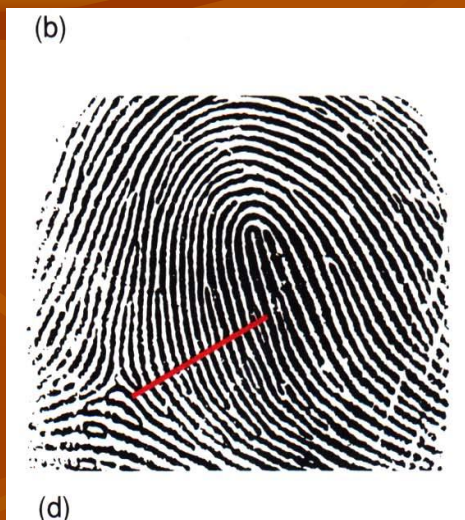
трирадиусы (дельты)

Три основных типа узоров на пальцах

Петли (L) 60%

Арки (A) 6%

Завитки (W) 34%

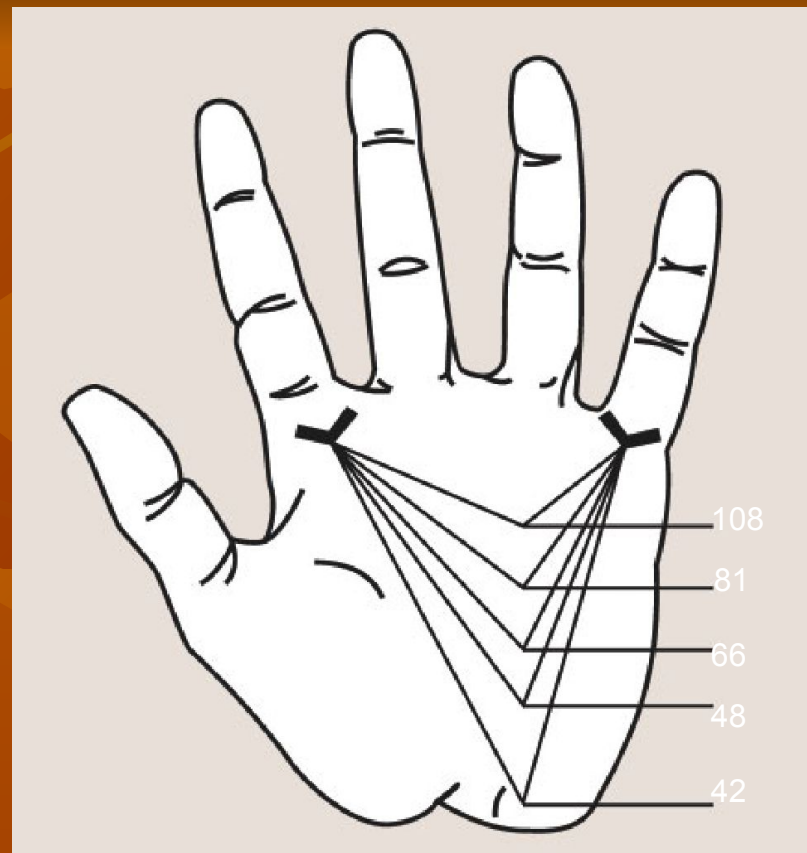


Гребневой счет – число папиллярных линий между дельтой и центром узора. В среднем – 15 – 20.

Важная характеристика ладонного рельефа – угол *atd*.

Соединяет трирадиусы у основания II пальца, осевой ладонный трирадиус и трирадиус у основания V пальца.

В норме угол *atd* не превышает 57°



Дерматоглифический метод используется

- как вспомогательный для диагностики хромосомных болезней.

- Четырехпальцевая поперечная ладонная складка.
- На пальцах рук преобладают дуги
- Увеличение угла *atd*.

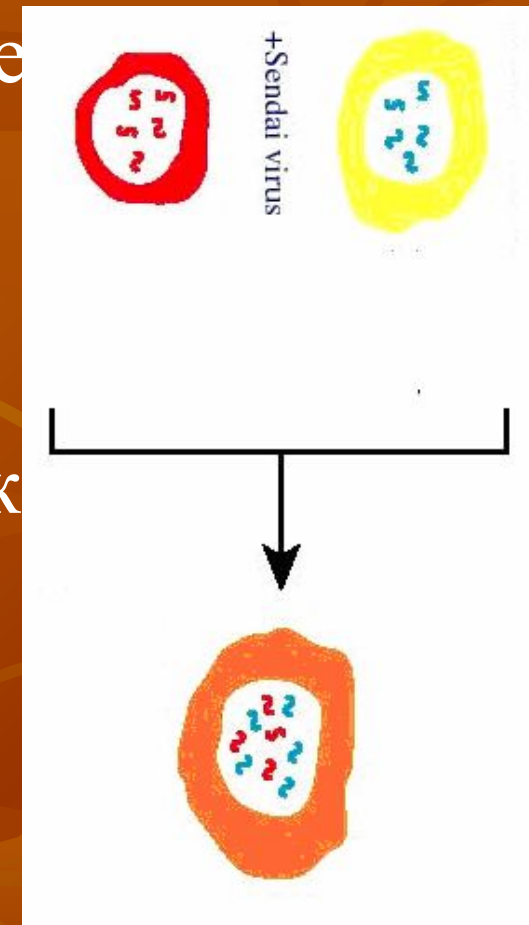


- В определении зиготности близнецов
- В судебной медицине

Гибридизация соматических клеток (Георгий Барский)













Позволяет определять сцепление
генов с определенными
хросмосомами

Основан на исследовании
гибридов соматических клеток
например, человека и мыши.



Ядра клеток сливаются. Затем при культивировании остаются полный хромосомный набор мыши и несколько хромосом человека.

Гены человека картируют, связывая их экспрессию с оставшимися в гибридной клетке хромосомами

| <u>Гибридная</u> <u>клеточная</u> <u>линия</u> | | | | | | | | | Экспрессия генных продуктов | | | |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | A | B | C | D |
| Линия 23 |  |  |  |  | | | | | - | + | - | + |
| Линия 34 |  |  | | |  |  | | | + | - | - | + |
| Линия 41 |  | |  | |  | |  | | + | + | - | + |

ПОПУЛЯЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Предмет популяционно-статистического (популяционно-генетического) метода - изучение частоты генов и генотипов в популяции.

Популяция — группа организмов одного вида, которые обитают на определенной территории длительное время, свободно скрещиваются между собой и размножаются изолированно от других популяций того же вида.

В генетике используют понятие

- идеальных популяций
- реальных популяций

Идеальная популяция характеризуется

- бесконечно большим числом особей;
- свободным скрещиванием (панмиксией);
- отсутствием миграций;
- отсутствием мутаций;
- отсутствием естественного отбора;

Понятие идеальной популяции используют как модель для математических расчетов в генетике популяций.

Природные популяции называют **реальными**. Они являются объектом изучения популяционной генетики.

Генофонд популяции – совокупность генов всех особей популяции

Частота аллельного гена – отношение его количества у всех особей популяции к общей сумме генов в данном локусе

Частота генотипа – доля генотипа среди всех особей в популяции.

Частоту генов и генотипов в идеальной популяции позволяет рассчитать **закон Харди-Вайнберга**

Закон Харди-Вайнберга (1908г)

В ИДЕАЛЬНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЧАСТОТЫ
АЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ И ГЕНОТИПОВ
ОСТАЮТСЯ ПОСТОЯННЫМИ ИЗ
ПОКОЛЕНИЯ В ПОКОЛЕНИЕ



Харди Годфри Харолд (1877–1947)
английский математик



Вайнберг Вильгельм (1862–1937)
немецкий врач

Математическое выражение закона Харди-Вайнберга

Если обозначить частоты генов $A - p$ и $a - q$,

тогда $p+q = 1$

Частота гамет, которые несут аллели A и a составит

pA и qa

При условии панмиксии частота генотипов составит

$p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa = 1$

| | | | |
|---|---|----------|----------|
| | ♂ | pA | qa |
| ♀ | | pA | qa |
| | | $p^2 AA$ | $pq Aa$ |
| | | $pq Aa$ | $q^2 aa$ |

С помощью закона Харди-Вайнберга можно определить

- генетическую структуру популяции (частоты определенных генов и генотипов)
 1. Изучают распространенность признака, интересующего исследователя (непосредственное обследование части популяции, изучение медицинских статистических данных, архивов больниц, анкетирование)
 2. Зная частоту признака определяют генетическую структуру по этому признаку

Изучение популяционной структуры и частоты гетерозигот позволяет прогнозировать распространенность болезней в следующих поколениях

Можно также выяснить

- Является ли признак моногенным
- Определяется ли признак парой аллельных генов или большим их числом
- Степень генетического родства между популяциями

Закон Харди-Вайнберга выполним для **идеальной популяции**.

В **реальной популяции** на частоту аллелей влияют

- Ограничение панмиксии
- Ограничение численности популяции

Дем – популяция численностью 1500 – 4000 человек, частота родственных браков – 80 -90%

Изолят – популяция численностью менее 1500 человек, частота родственных браков больше 90%

Причины изоляции и ограничения панмиксии: географические, национальные, религиозные, социальные

В малых популяциях происходит **ДРЕЙФ ГЕНОВ**

Дрейф генов – процесс случайного
ненаправленного изменения частот аллелей
в поколениях



- ❑ Исчезновение одного из аллелей
- ❑ Повышение гомозиготности популяции
- ❑ Накопление наследственных болезней

Накопление наследственных болезней может быть также связано с

- «эффектом основателя»
- эффектом «бутылочного горлышка»

Основа генетической гетерогенности популяции –
мутации

мутационный груз - совокупность вновь возникших мутаций

сегрегационный груз – совокупность унаследованных мутаций

Частота мутантных генов в популяции может увеличиваться за счет **естественного отбора.**

ХОРОШЕГО ДНЯ !

