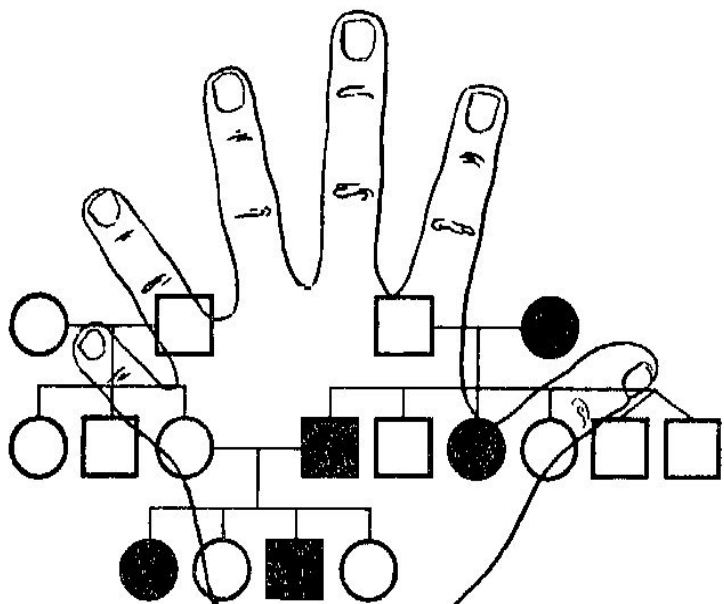
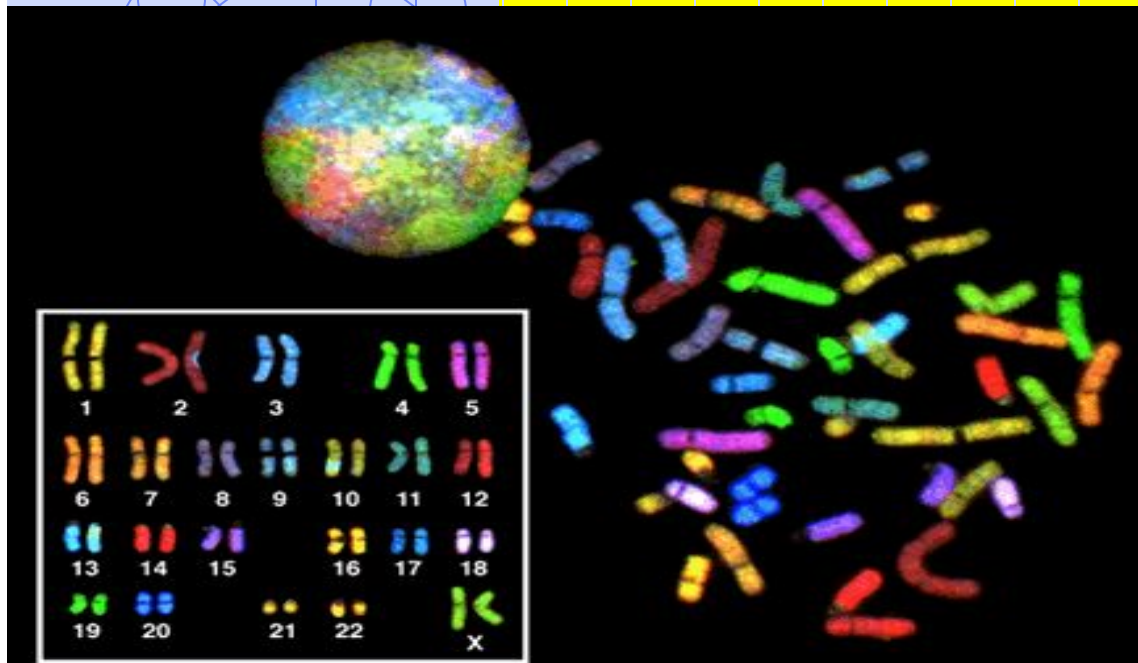


МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Доцент кафедры биологии медицинской Демиденко Л.А.

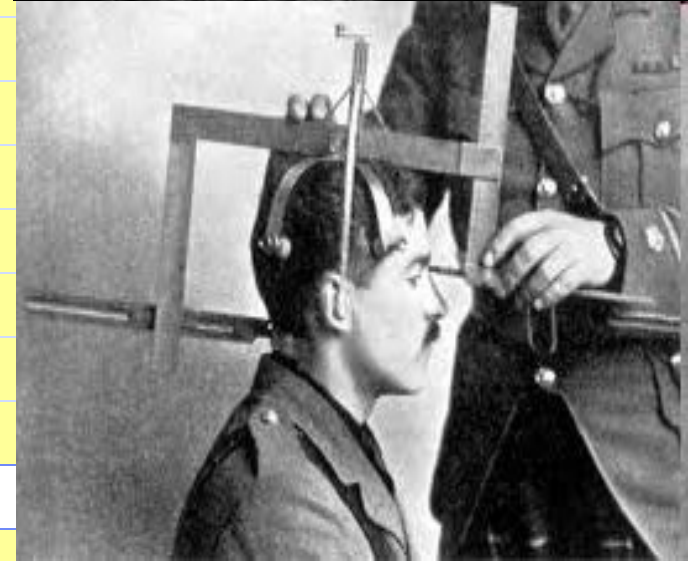
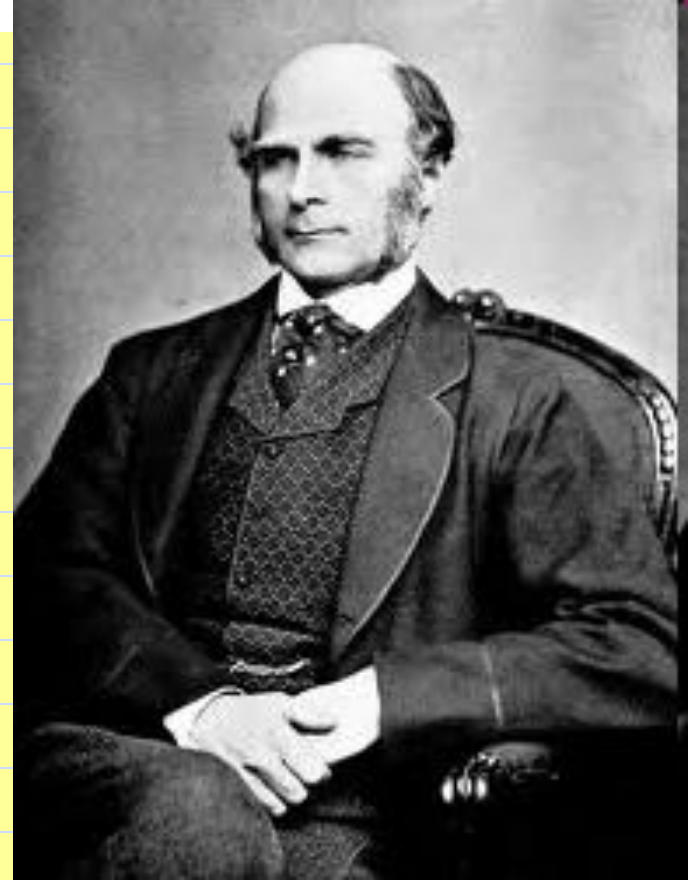


Аутосомно-доминантный тип наследования
(доминантный)



- **АНТРОПОГЕНЕТИКА** – наука, которая изучает наследственность и изменчивость у человека.
- Как самостоятельная наука выделилась **МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА**, которая занимается диагностикой, профилактикой и лечением наследственных заболеваний, а также выяснением патогенетических причин наследственных болезней.

- Как наука **антропогенетика** была оформлена английским антропологом и психологом Френсисом Гальтоном (1822-1911).
- Он впервые применил математические подходы к оценке параметров человека.

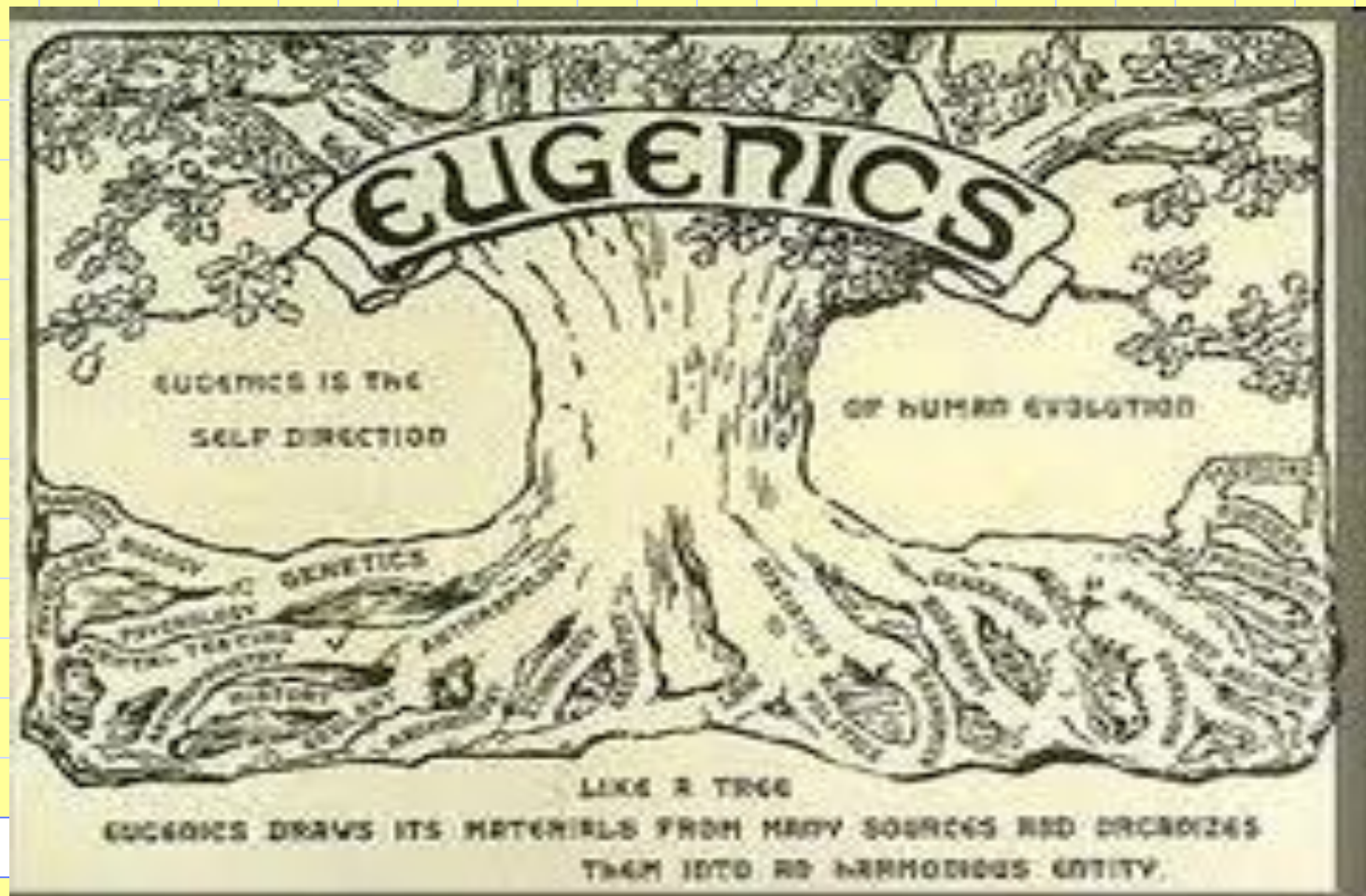


- Френсис Гальтон создал самостоятельную область науки об изменчивости – **биометрию**.
- **Предложил генетические методы:** анализ родословных, метод анализа близнецов, дерматоглифический метод.
- Он также применил статистический анализ для решения проблемы наследственности у человека.

Ф. Гальтоном были сформулированы положения о наследственном здоровье человека и путях его улучшения.

- Это направление в генетике он назвал термином – **евгеника**.
- Термин **евгеника** (гр. eugenes — хороший род) впервые предложил **Ф. Гальтон** в 1869 г. в книге «Наследственность таланта».

В дальнейшем он выступал со статьями и докладами на темы евгеники и выделял ее как особую науку об изучении человеческого рода.



- Ф. Гальтон считал необходимым не только избавление от патологических генов, но, главным образом, **повышение количества «хороших» генов**, называемых им «генами талантности», «генами гениальности». С этой целью, по его мнению, необходимо предоставлять условия для продления рода таких индивидуумов и **введение ограничительных законов в системе браков.**



Сам Гальтон в своих работах не высказывался за антигуманные методы улучшения человеческой природы, однако его **ошибочные исходные положения были использованы в дальнейшем.** Так в ряде стран начали проводить евгенические мероприятия в виде государственных законов.



В 1915-1916 годах в 25 американских штатах были приняты законы о принудительной стерилизации психически больных, преступников, наркоманов.



- Подобные законы существовали и в странах Скандинавии, в Эстонии. Своего апогея негативная евгеника достигла в фашистской Германии.
- В 1933 году, например, в Германии было стерилизовано 56244 психически больных.
- **Описанные мероприятия не только антигуманны, но и не имеют научного обоснования.**

Данные популяционной генетики в дальнейшем убедительно показали всю беспочвенность таких евгенических подходов, предполагающих снижение наследственных заболеваний путем стерилизации больных.

Передовые генетики всегда выступали против использования евгеники в политических целях. Например, в резолюции Международного генетического конгресса, происходившего в Эдинбурге в 1939 г., было записано требование о предоставлении всем людям равных и полных возможностей для развития независимо от расы и нации.

- **В настоящее время** задачи по ограничению передачи наследственных болезней будущим поколениям, улучшению наследственных свойств человека и наиболее разумные средства их достижения включены в
 - **медицинскую генетику.**

- **Генетика человека** изучает явления наследственности и изменчивости в популяциях людей, особенности наследования нормальных и патологических признаков, зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и факторов среды. **Задачей медицинской генетики является выявление и профилактика наследственных болезней.**

- **Генетика человека** — одна из важнейших теоретических основ современной медицины.
- **Академик И.П. Павлов**, признавая важное значение генетики для физиологии и медицины, писал:
«Наши врачи должны как азбуку знать законы наследственности ...
Воплощение в жизнь научной истины о законах наследственности поможет избавить человечество от многих скорбей и горя».

- Одним из основоположников медицинской генетики является выдающийся невропатолог **Сергей Николаевич Давиденков** (1880—1961). Он начал свою плодотворную работу в двадцатых годах XX века.



- Он впервые применил идеи генетики в клинике, дал анализ ряда наследственных заболеваний, часть из которых была описана им впервые.



- Важной заслугой С. Н. Давиденкова является **разработка методов медико-генетического консультирования и его первое практическое применение в нашей стране.**

Особенности генетики человека:

- 1. Исследование генетики человека связано с большими трудностями, причины которых связаны с **невозможностью экспериментального скрещивания, медленной сменой поколений, малым количеством потомков в каждой семье.**
- 2. В отличие от классических объектов, изучаемых в общей генетике, у человека **сложный кариотип, большое число групп сцепления.**

- 3. Невозможность экспериментального скрещивания компенсируется тем, что исследователь, наблюдая обширную человеческую популяцию, может выбрать из тысяч брачных пар те, которые необходимы для генетического анализа.
- 4. Метод гибридизации соматических клеток позволяет экспериментально изучать локализацию генов в хромосомах, проводить анализ групп сцепления.

- **В медицинской генетике используются следующие методы:**

- генеалогический,
- близнецовый,
- цитогенетический,
- биохимический,
- дерматоглифический,
- ДНК-диагностика,
- амниоцентез,
- популяционно-статистический

- **ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД** — метод медицинской генетики, основанный на составлении и анализе родословных.
- **Анализ родословных позволяет:**
 - 1) **решить, является ли данное заболевание наследственным или фенокопией.** Фенокопия — заболевание, сходное по клиническим симптомам с наследственным, но имеющее другую этиологию. Если заболевание передается в ряду поколений, следует предположить его наследственный характер;

- 2) установить **тип наследования** заболевания (доминантный, рецессивный, сцепленный с полом);
- 3) **определить гомо- и гетерозиготность** различных членов семьи;
- 4) вычислить **вероятность генетически обусловленных событий.**

- С помощью стандартных символов делают графическое изображение и проводят анализ.

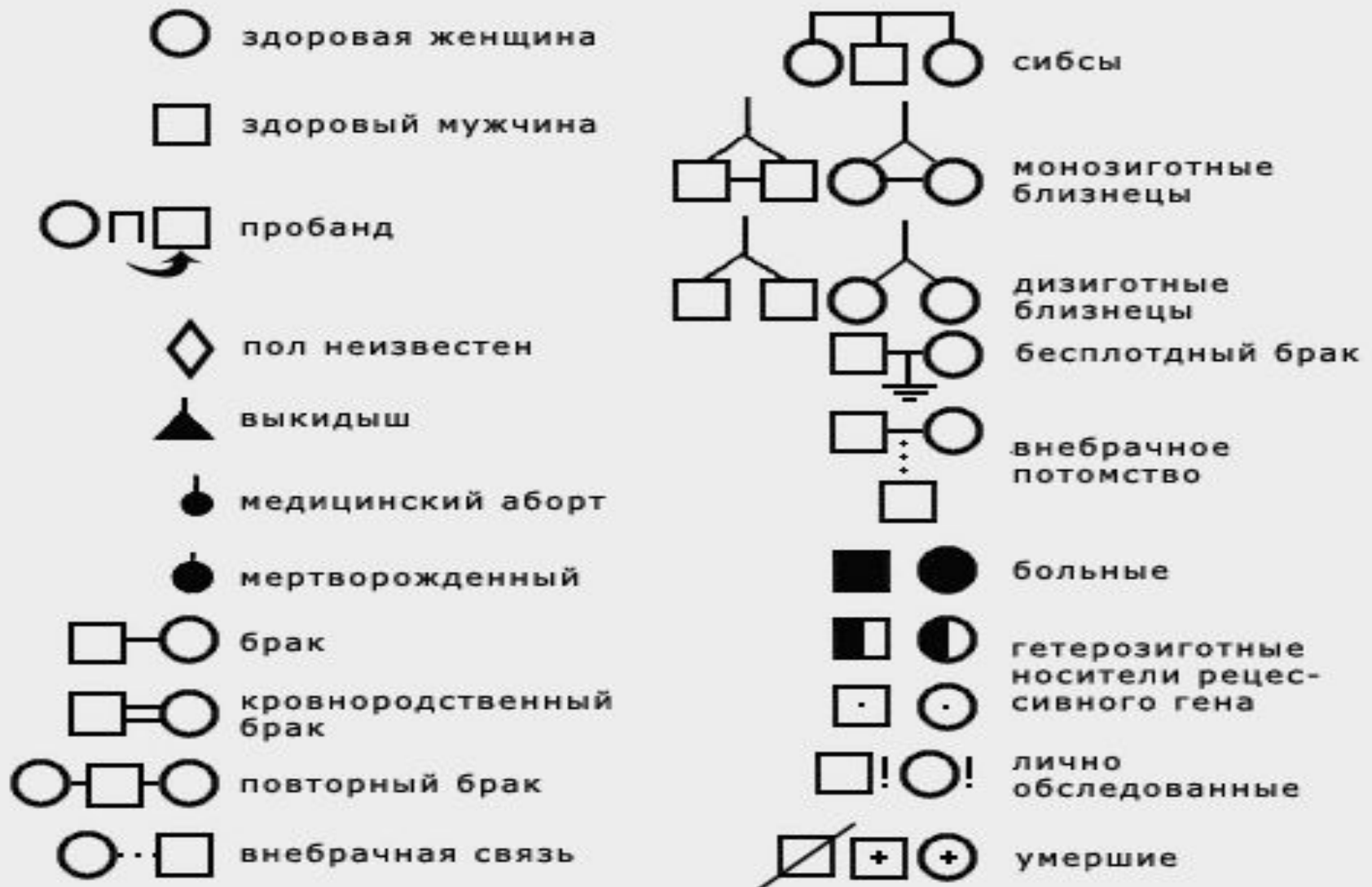
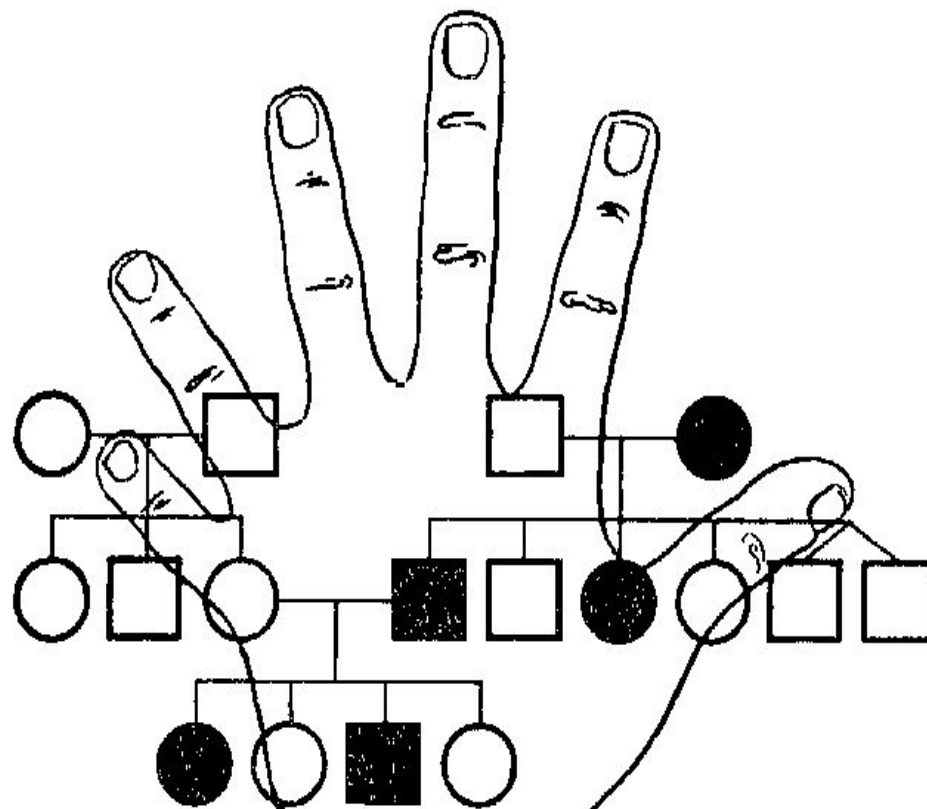


Рис. 7.6
Символы, используемые при составлении родословных

- Для составления родословной должны быть собраны данные не менее чем о трех поколениях.
- Сбор сведений начинается с **пробанда** - человека, который обратился к врачу.

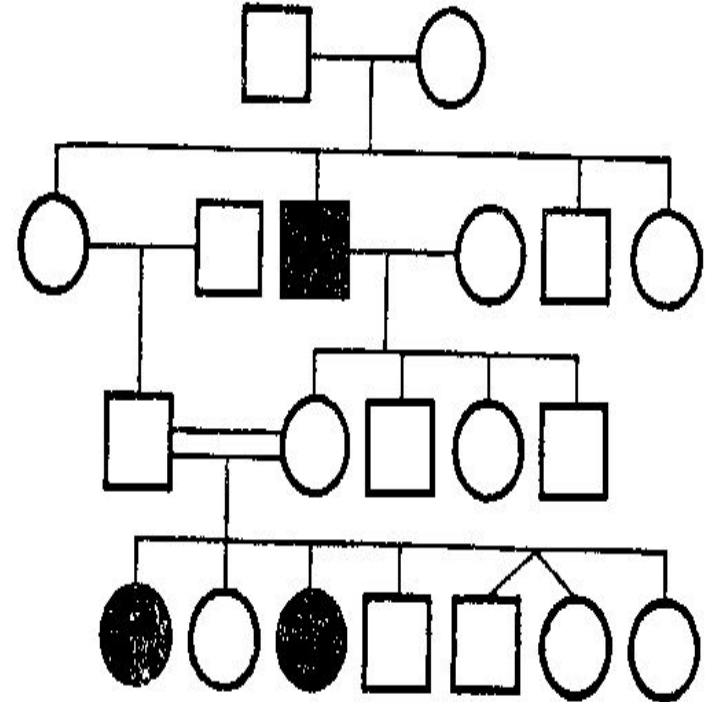
- тип наследования заболевания
доминантный

- Наследуется в каждом поколении
- Передается не зависимо от пола
- Болеет 50%



Аутосомно-доминантный тип наследования
(полидактилия)

- тип наследования заболевания **рецессивный**
- Передается через поколение
- Передается не зависимо от пола
- Болеет 25%



Аутосомно-рецессивный тип наследования
(фенилкетонурия)

- Признак **сцепленный с полом**
- Признак, контролируемый У-половой хромосомой, всегда передается только по мужской линии.
- **Наследование, сцепленное с X-хромосомой, может быть доминантным и рецессивным** (чаще рецессивным).
- X - сцепленное рецессивное наследование - **гемофилия** (нарушение свертывания крови), **дальтонизм**.

- По генам, локализованным в половых хромосомах, женщина может быть гомозиготной или гетерозиготной.
- Мужчина имеет только одну X-хромосому, поэтому ген даже в рецессивном состоянии сразу проявится.
- Носитель гемофилии **королева Виктория** была гетерозиготной и передала мутантный ген сыну Леопольду и двум дочерям.
- Эта болезнь проникла в ряд королевских домов Европы и попала в Россию.

- **Близнецовый метод** основан на изучении близнецов, сравнивая которых можно судить о влиянии среды и наследственности на развитие того или иного признака.
- Близнецов делят на две группы:
- **однояйцевые (монозиготные) и двуяйцовые (дизиготные).**

- **Монозиготные близнецы**

развиваются из разъединившихся бластомеров одной оплодотворенной яйцеклетки и имеют одинаковый генотип.



- Если произошло **оплодотворение двух яйцеклеток двумя сперматозоидами**, то рождаются **дизиготные близнецы**.
- Они могут быть разного пола.
- Наличие у близнецов одинаковых признаков носит название **конкордантности**,
- различие в признаках - **дискордантности**.



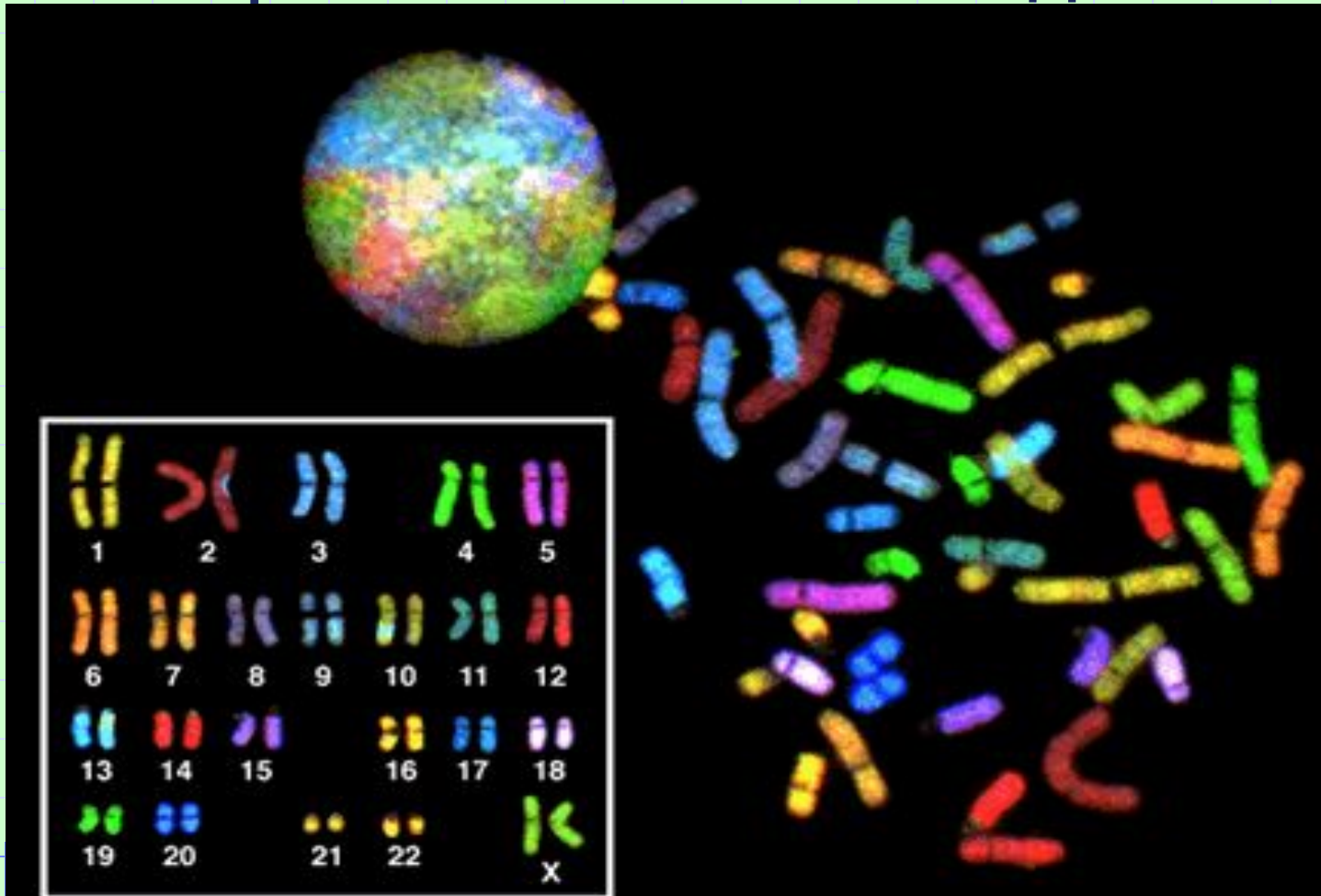
- **Монозиготные близнецы конкордантны** по большинству признаков: они имеют одинаковый пол, цвет глаз, группу крови, строение белков.
- С помощью близнецового метода удалось установить роль генетического
- **фактора в проявлении эпилепсии, шизофрении заболеваний скелета, сахарного диабета и др.**

- Однако внешние признаки могут зависеть от субъективности исследований и влияния внешней среды на наследственность.
- Немецкий генетик К. Хольцингер предложил формулы, определяющие коэффициент наследуемости (H) и коэффициент влияния среды (E):
- $$H = \frac{CMZ - CDZ}{100 - CDZ}$$
- $E = 100\% - H,$
- где CMZ и CDZ — конкордантность моно- и дизиготных близнецов в процентах.

- Если H – от 0 до 0,5 – определяющую роль играют факторы среды;
- H – от 0,5 до 1 – признак определяется наследственным компонентом;
- $H=0,5$ – в равной степени влияет среда и наследственный фактор

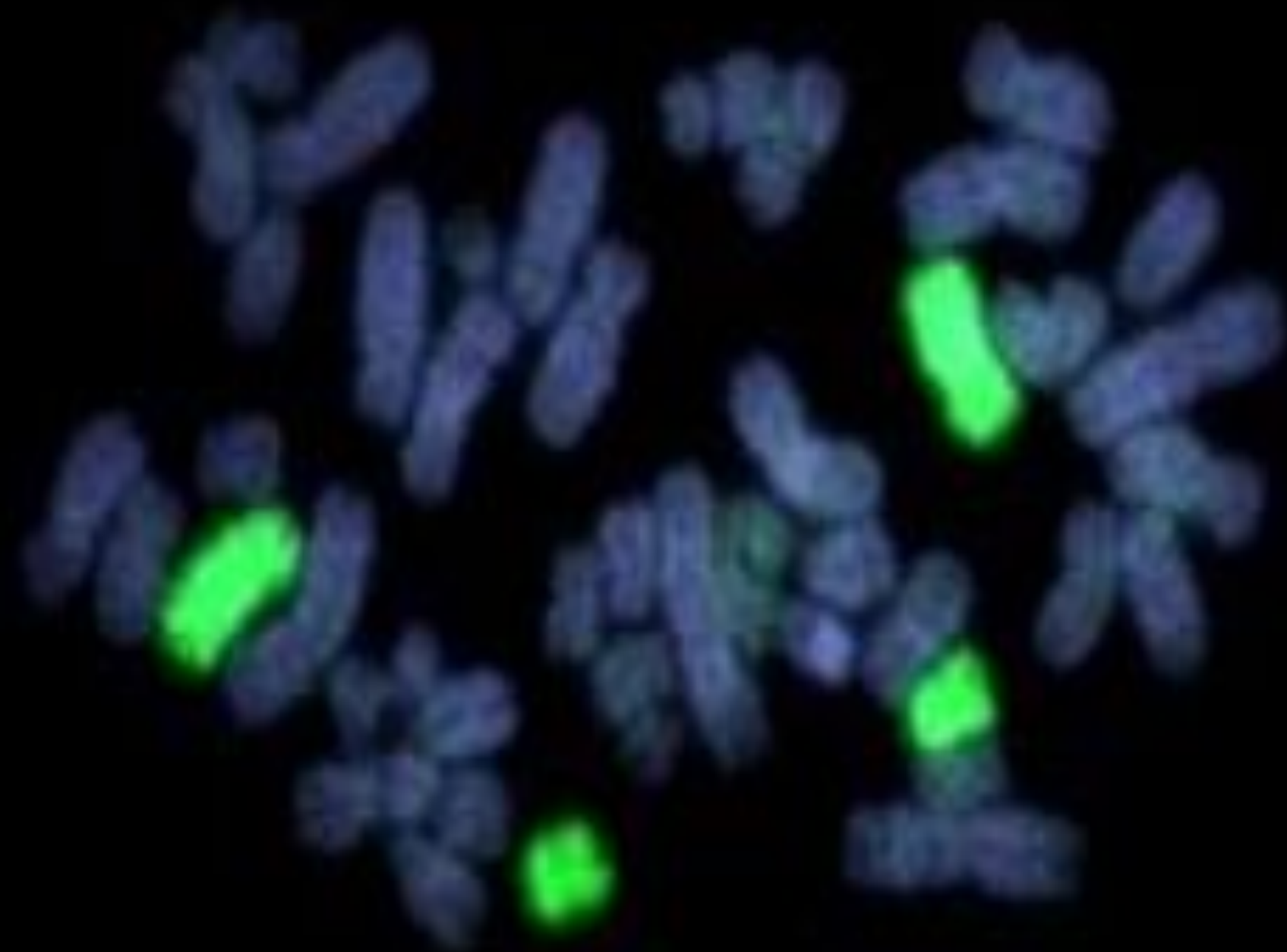
- **Цитогенетический метод** является одним из основных в генетике человека.
- Он **заключается в микроскопическом изучении хромосом**. Обычно хромосомы в клетках наблюдают во время митоза на стадии метафазной пластинки.
- В 1956 году шведские ученые Дж. Тийо и А. Леван впервые определили, что нормальный кариотип человека состоит из 46 хромосом, из них 22 пары – это аутосомы и *одна* пара - половые хромосомы.

- Последующее изучение в люминесцентном микроскопе показало, что хромосомы не дают равномерного свечения по длине.

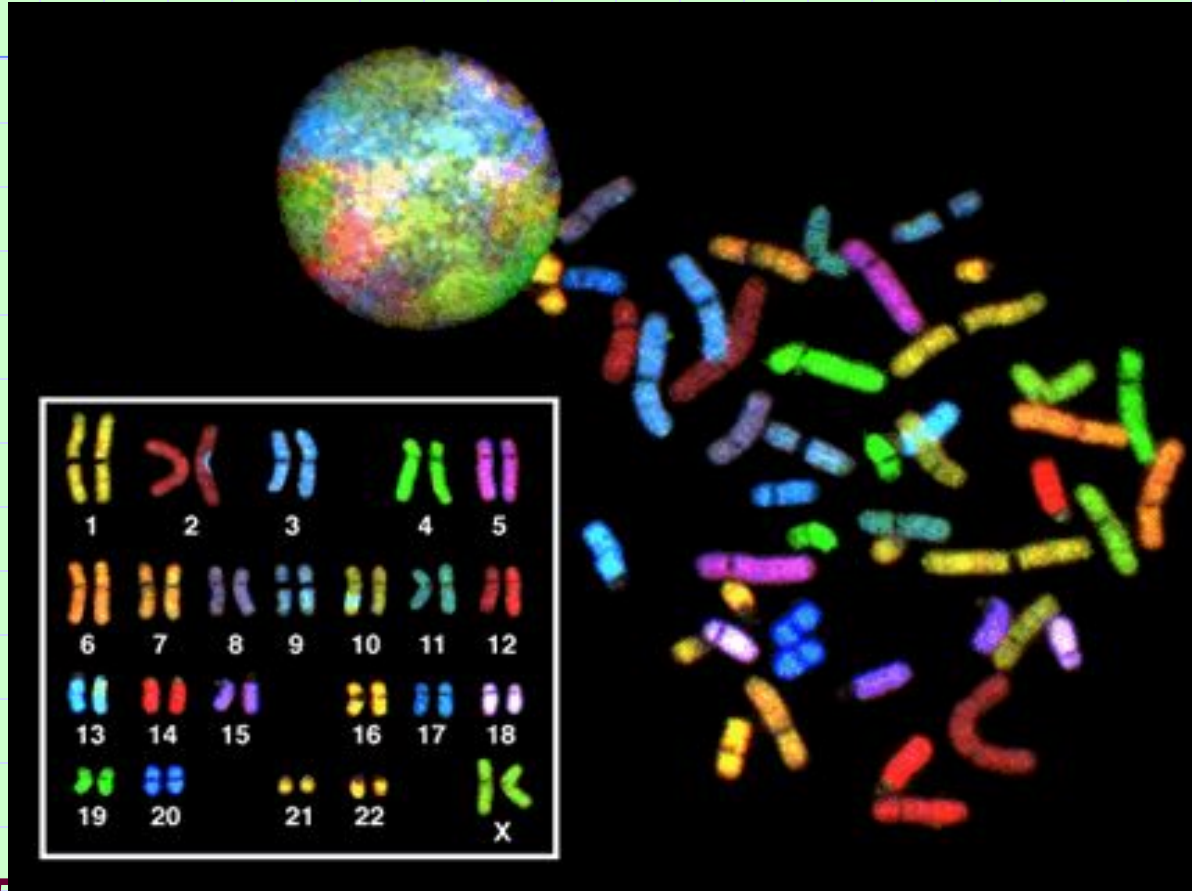


При изучении многих видов млекопитающих оказалось, что способностью к акрихиновой флюоресценции обладают хромосомы человека, гориллы и шимпанзе.

В интерфазных ядрах этим методом выявляется **У-хромосома**, которая имеет вид очень ярко светящегося зеленоватого тельца.



После соответствующей подготовки ДНК в хромосомах выявляется четкая дифференцировка на темноокрашенные и светлые полосы — ДИСКИ.



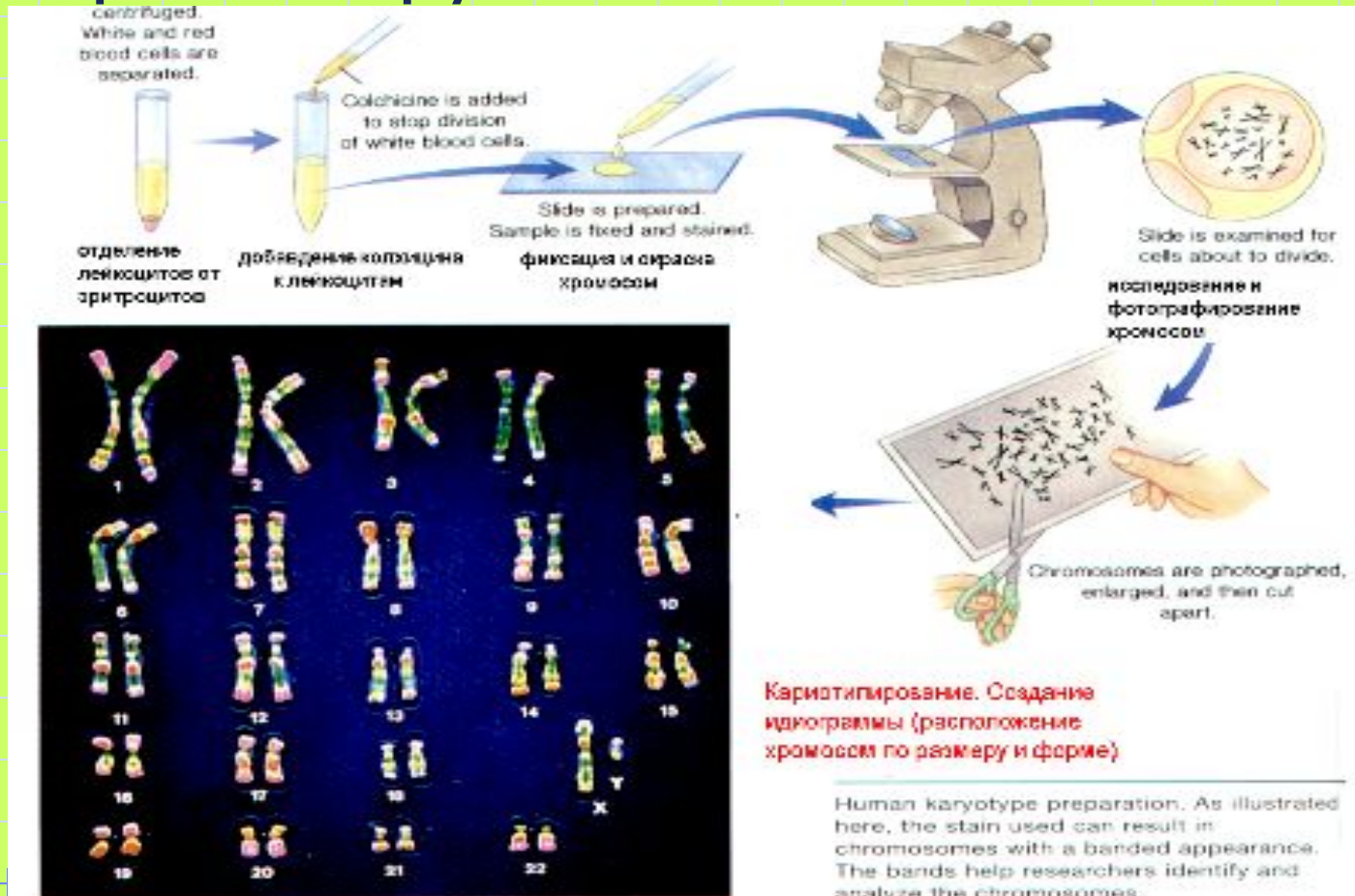
- Последовательность расположения ЭТИХ дисков, их рисунок строго специфичен для каждой хромосомы.

Установлено, что при некоторых наследственных заболеваниях **меняется количество аутосом и половых хромосом**

- **болезнь Дауна, синдромы: Патау, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, Трисомии-X,**
- **а также структура хромосом** (укорочение 21-й хромосомы - миелоблейкоз, делеция плеча в 5 паре – синдром «кошачьего крика»).
- Все эти наследственные заболевания **диагностируют с помощью цитогенетического метода.**

Для этого исследуют клетки костного мозга, лимфоциты периферической крови.

- С помощью специальной методики клетки культивируют, затем хромосомы окрашивают и микроскопируют.

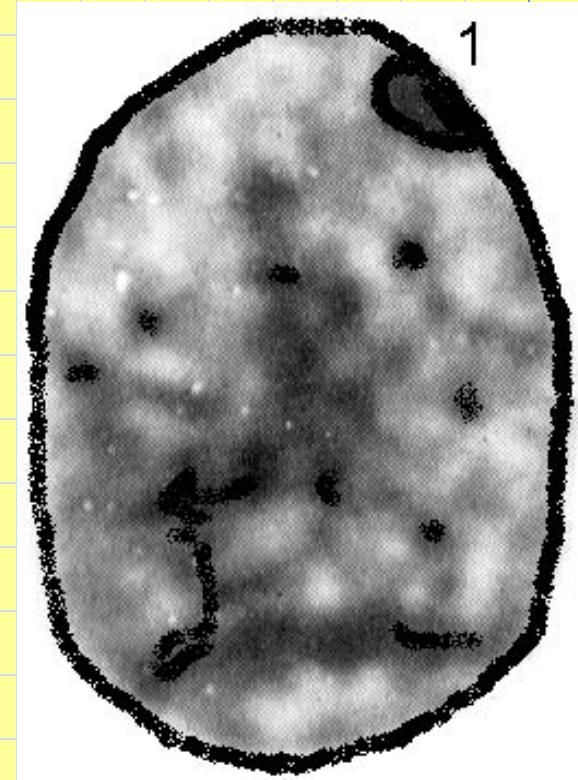


Karyotype: Chromosomes are paired by matching banding and arranged by size and shape.

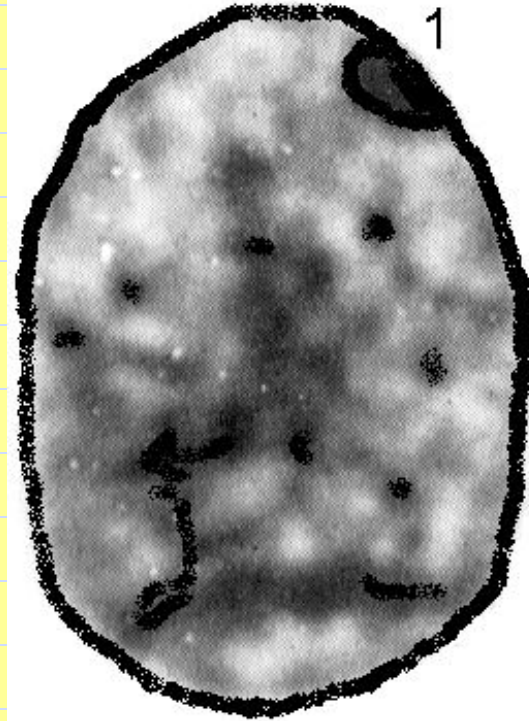
Каритипирование. Создание идиограммы (расположение хромосом по размеру и форме)

Human karyotype preparation. As illustrated here, the stain used can result in chromosomes with a banded appearance. The bands help researchers identify and analyze the chromosomes.

- Наряду с изучением митотических хромосом ценную информацию получают и при наблюдении интерфазных клеток.
- В частности, мужчин и женщин различают по наличию в интерфазном ядре так называемого **тельца Барра, или полового хроматина.**
- Он есть у женщин и отсутствует у мужчин.



- **Половой хроматин** представляет собой результат гетерохроматизации одной из двух X-хромосом, инактивируемой у женщин.
- Исследования полового хроматина в клетках соскоба слизистой оболочки рта широко применяется для определения генетического пола пациентов в практике медицинской генетики, а также спортивной медицине.



Успехи, достигнутые в последние годы в молекулярной биологии, привели к созданию молекулярно-генетических методов исследования генома человека.

ДНК-диагностика

- **С помощью ДНК-диагностики можно решать следующие задачи, которые часто не удастся решить другими методами:**
- **1. подтверждение клинического диагноза** или дифференциальная диагностика у пациента;

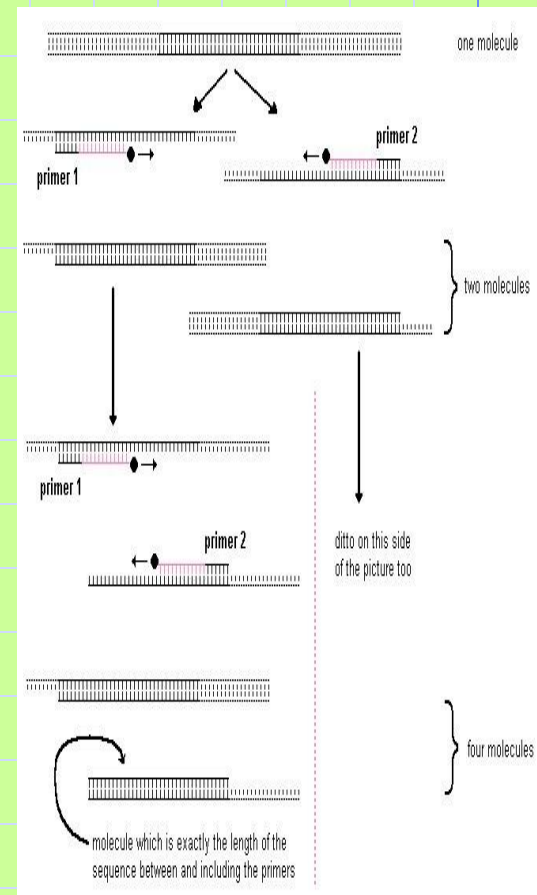
- **2. пресимптоматическая диагностика**
- когда клинические признаки заболевания с поздним развитием отсутствуют;
- **3. пренатальная диагностика** по ДНК плодного материала (ворсины хориона, клетки амниотической жидкости, кровь плода);
- **4. преимплантационная диагностика** по ДНК клеток дробящейся яйцеклетки, оплодотворенной *in vitro*.

- **Для ДНК-диагностики в постнатальном периоде (у больных) обычно** используются ядросодержащие клетки крови.
- **Для дородовой диагностики** чаще всего используются клетки ворсин хориона, амниотической жидкости, кровь плода.
- **МЕТОДЫ АНАЛИЗА ДНК** - совокупность биохимических исследований, позволяющих определить последовательность нуклеотидов в нуклеиновой кислоте, а также произвести многократное редуплицирование ДНК.

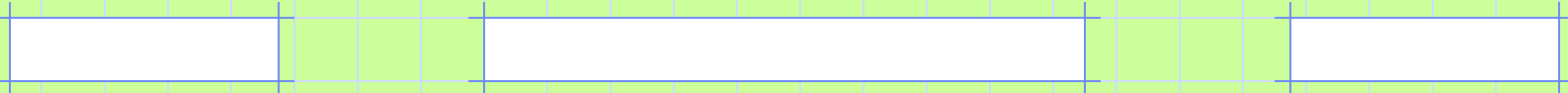
К ним относятся:

- **секвенирование,**
- **олигонуклеотидное зондирование,**
- **клонирование молекул ДНК,**
- **полимеразная цепная реакция (ПЦР).**

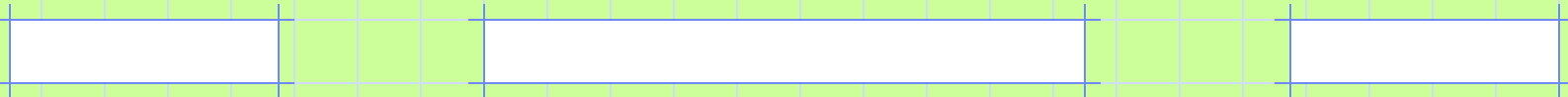
- **Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** – метод, имитирующий естественную репликацию ДНК.
- Достаточно небольшого объема материала ворсин хориона или других клеток плода, чтобы дать ответ о наличии или отсутствии у будущего ребенка мутантного аллеля в гомо- или гетерозиготном наборе.



- **Секвенирование** (от лат. sequentia — последовательность) — метод анализа ДНК, при котором **определяется точная последовательность расположения нуклеотидов в отдельных участках молекулы ДНК.**
- Этот метод применяется совместно с



- **Олигонуклеотидным зондированием** — изучение структуры фрагментов ДНК с помощью олигонуклеотидных зондов, имеющих радиоактивные метки; гибридизация зондов с анализируемой ДНК позволяет точно определить расположение нуклеотидов в исследуемой нуклеиновой кислоте по правилу комплементарности и
- **клонированием участков ДНК** — размножение анализируемых фрагментов молекул ДНК.



• Дерматоглифический метод

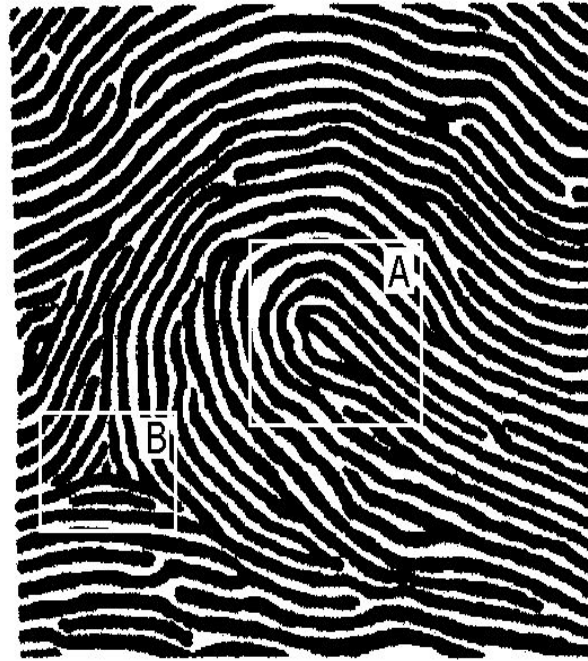
- Дерматоглифика - это изучение рельефа кожи
- на пальцах (дактилоскопия) ,
- ладонях (пальмоскопия) и
- подошвенных поверхностях стоп (плантоскопия).

• Дактилоскопия

- Частота встречаемости форм папиллярных линий:
 - дуговой 10 %,
 - петлевой 60 %,
 - завитковый 30 %.



1



2



3

- **Пальмоскопия**

- **atd** угол (norm и при хромосомных заболеваниях):

- a, b, c, d, t – трирадиусы.

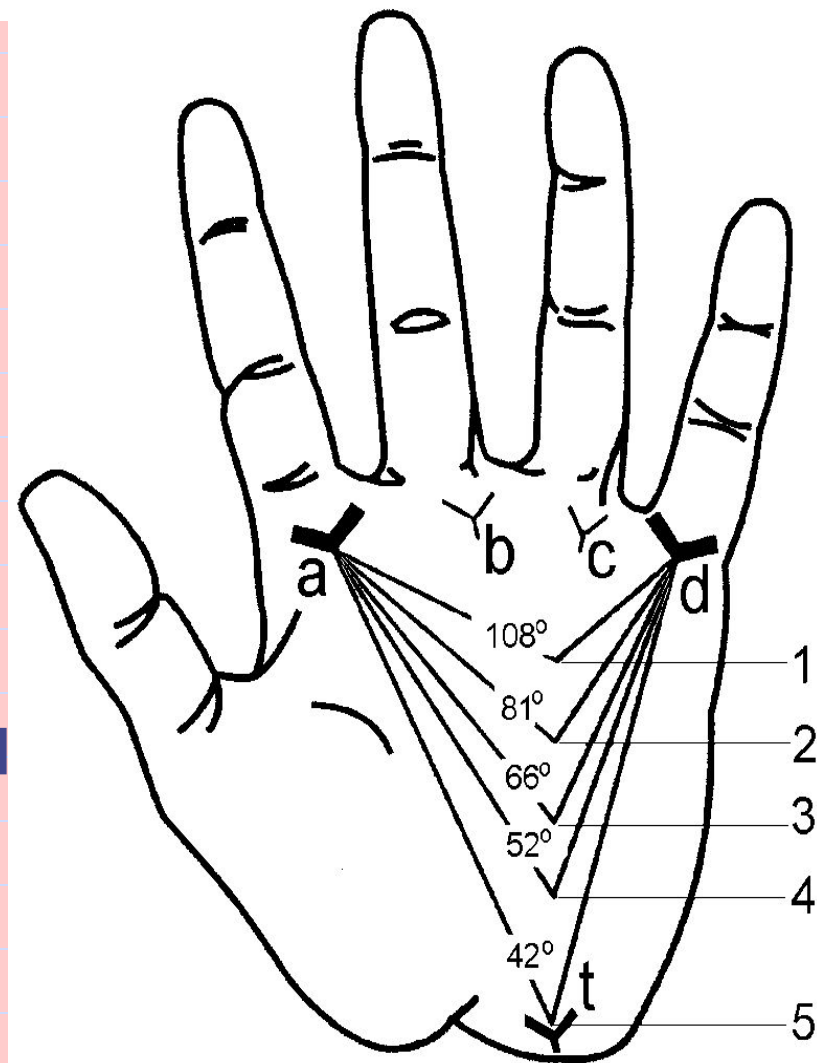
- 1 – Trisomy 13 Патау

- 2 – Trisomy 21 Дауна с-м

- 3 – Тернер syndrome

- 4 – **Norm 52° atd**

- 5 – Клайнфельтера syndrome



- Папиллярные рисунки имеют индивидуальный характер и находятся под генетическим контролем.
- Метод применяется как **вспомогательный тест** при диагностике хромосомных болезней, врожденных уродств и клинически неясных стертых формах заболевания.

- Установлено, что кожные рисунки у каждой личности индивидуальны и совпадают только у однояйцевых близнецов.

- **Сходные изменения кожных рисунков обнаружены у больных сахарным диабетом, проказой, шизофренией, синдромом Дауна.**



- **Биохимические методы**

используются для диагностики наследственных заболеваний, связанных с изменением структуры гена.

- Для диагностики генных заболеваний используют методы бумажной хроматографии, высоковольтного электрофореза, различные микробиологические тесты.

- Наследственные заболевания, которые обусловлены **генными мутациями**, изменяющими структуру или скорость синтеза белков, обычно **сопровождаются** нарушением **углеводного, белкового, липидного и других типов 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 т. д.).
- Например, анализ аминокислотных последовательностей мутационно измененных белковых цепей гемоглобина позволил выявить несколько наследственных дефектов, лежащих в основе ряда заболеваний, — **гемоглобинозов.**

- **Популяционно-статистический метод** позволяет определить частоту распространения отдельных генов в популяциях.
- В основу популяционной генетики положен **закон Дж.Харди-Г. Вайнберга, предложенный в 1908 году.**

- Он гласит, что в популяциях сохраняется постоянное соотношение частот генов и частот генотипов от поколения к поколению.
- Однако такое постоянное соотношение наблюдается только в менделевских популяциях.

- Согласно закону Харди-Вайнберга, частота распространения доминантного гена "А" и его аллели "а" в популяциях равна единице:

- $P + q = 1.$

- Соотношение генотипов в популяции выражается формулой $(p+q)^2$ или
- $p^2 + 2pq + q^2$ (AA + 2Aa + aa).
Следовательно,
- генотип AA встречается с частотой p^2 ,
- частота генотипа Aa равна $2pq$,
- а частота генотипа aa – q^2 .

Таким образом, с помощью закона Харди-Вайнберга можно:

1. вычислить распространение в популяции определенных генов,
2. рассчитать частоты гомо- и гетерозиготных аллелей у людей, а
3. также прогнозировать распространённость в популяциях наследственных болезней.

● Пренатальная диагностика

(амниоцентез) позволяет предотвратить рождение больных детей с тяжелыми наследственными болезнями, такими, как

миодистрофия

Дюшенна миодистрофия

Дюшенна,

муковисцидоз миодистрофия

Дюшенна, муковисцидоз,

миотоническая дистрофия

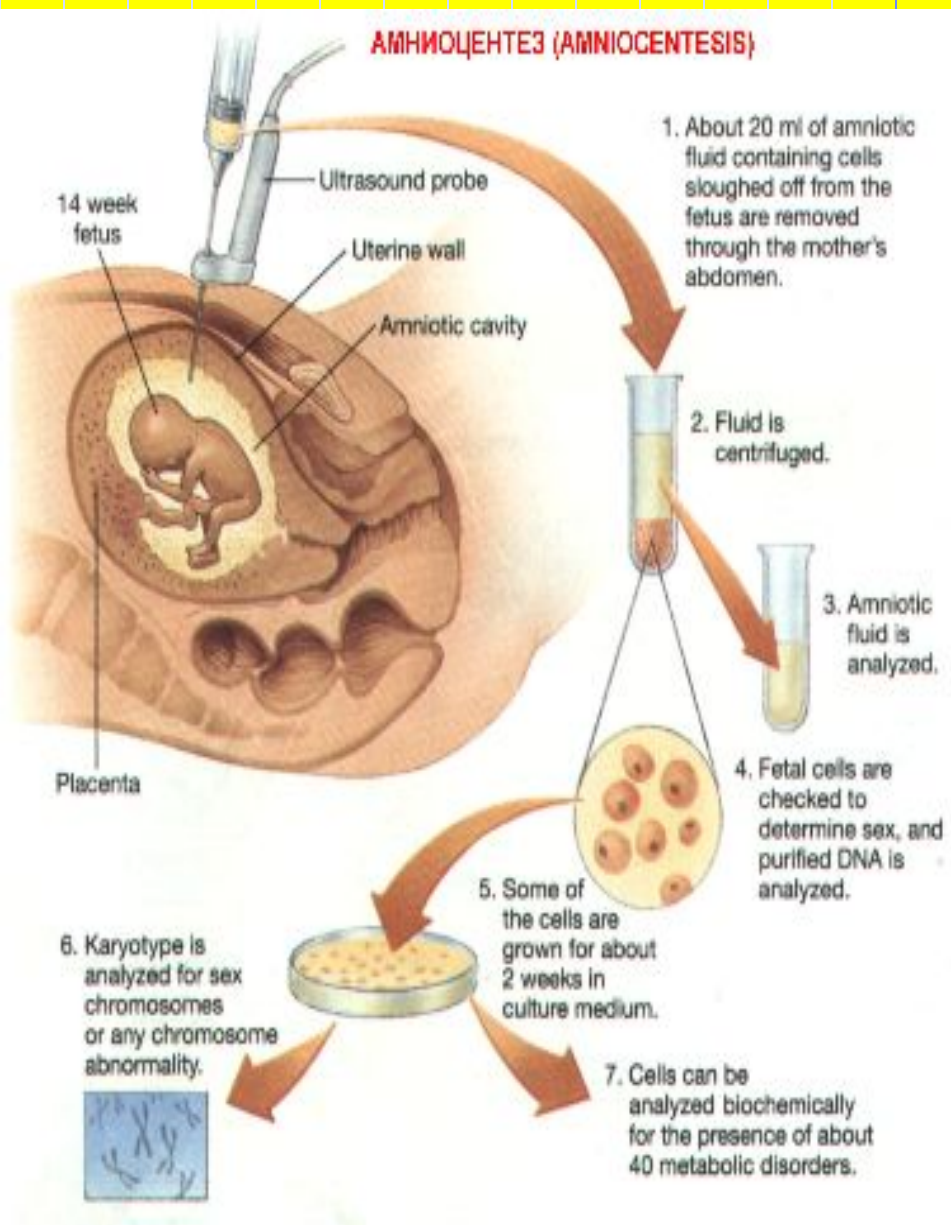
Пренатальная диагностика

- Инвазивная – амниоцентез
- Неинвазивная ультразвуковое исследование (УЗИ)

Амниоцентез



• Перспективным методом, применяемым в клинике, является изучение околоплодной жидкости в 16-18 недель беременности - **амниоцентез.**



- При этом можно установить кариотип плода, определить его пол, провести биохимическое изучение околоплодной жидкости для диагностики болезней обмена веществ (фенилкетонурия, галактоземия, мукополисахаридозы и др.)
- Внутриутробная диагностика применяется в тех случаях, когда имеется высокий риск рождения больного ребенка.

УЗИ позволяет определить около 250 патологических состояний

