

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Введение в генетику человека (антропогенетику).

каф. мед. биологии
к.фарм.н., доц. Емец Т. И.
medbio@zsmu.zp.ua

Запорожье
2015

PORT2ALL

ПЛАН

1. Человек, как объект генетических исследований.
2. Генеалогический метод.
3. Близнецовый метод.
4. Биохимический метод.
5. ДНК-диагностика.
6. Молекулярные болезни, механизмы их возникновения.
7. Цитогенетический метод.
8. Хромосомные болезни.
9. Популяционно-статистический метод.
10. Медико-генетическое консультирование.

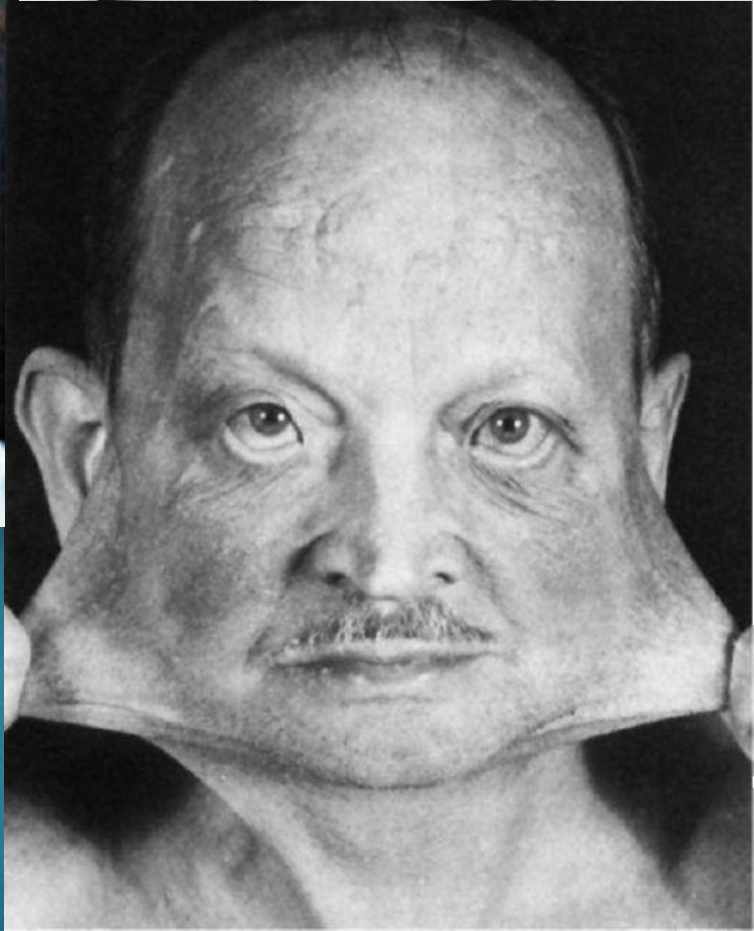
Медицинская генетика



Исследования наследственности и изменчивости у человека связаны с **большими трудностями**:

- 1.невозможно экспериментальное скрещивание;
- 2.невозможно создать одинаковые условия для членов одной семьи, а тем более нескольких поколений;
- 3.медленная смена поколений;
- 4.малое число потомков в каждой семье;
- 5.у человека сложный кариотип;
- 6.большое количество групп сцепления;
- 7.высокая пенетрантность и экспрессивность генов, что приводит к высокому полиморфизму признаков.

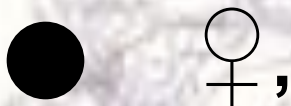
Но, не смотря на все трудности, генетика человека успешно развивается. Исследователь, наблюдая большую человеческую популяцию, может выбирать из тысяч браков те, которые необходимы для генетического анализа. Метод гибридизации соматических клеток и ДНК-анализа позволяет экспериментально изучать локализацию генов в хромосомах, их норму и патологию, проводить анализ групп сцепления.



Генетическая символика:



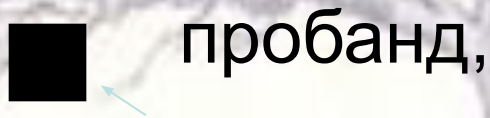
♂,



♀,



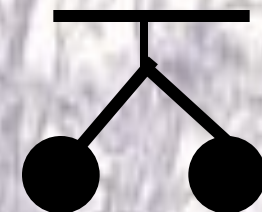
брак,



пробанд,



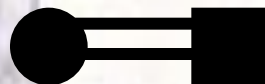
сibsы,



МОНО- И



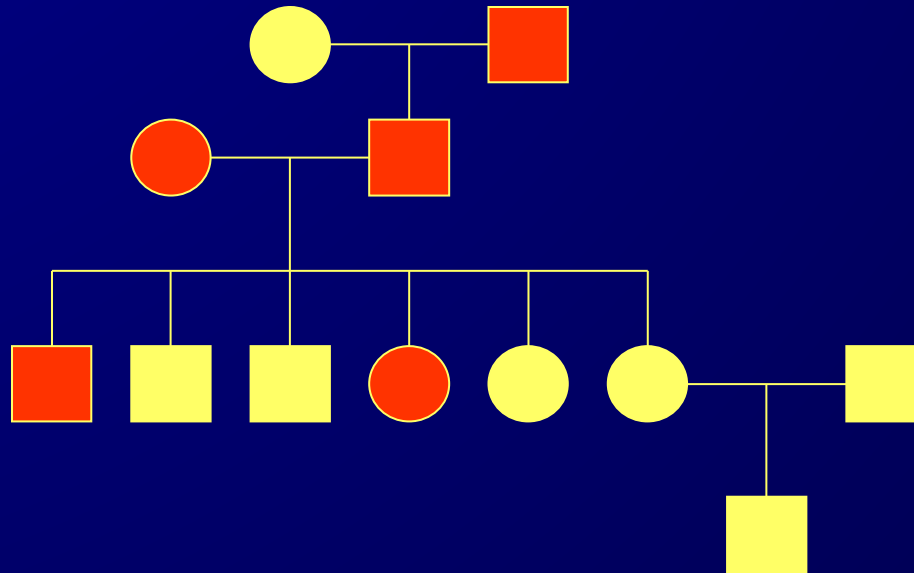
ДИЗИГОТНЫЕ
БЛИЗНЕЦЫ,



РОДСТВЕННЫ
Й БРАК.

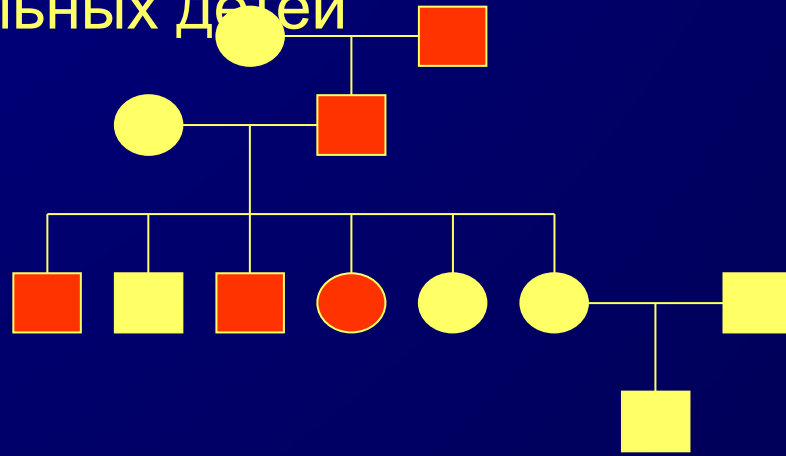
Анализ родословной

- **Аутосомный** тип наследования:
встречается одинаково часто у мужчин и женщин, возможна передача от отца к сыну.



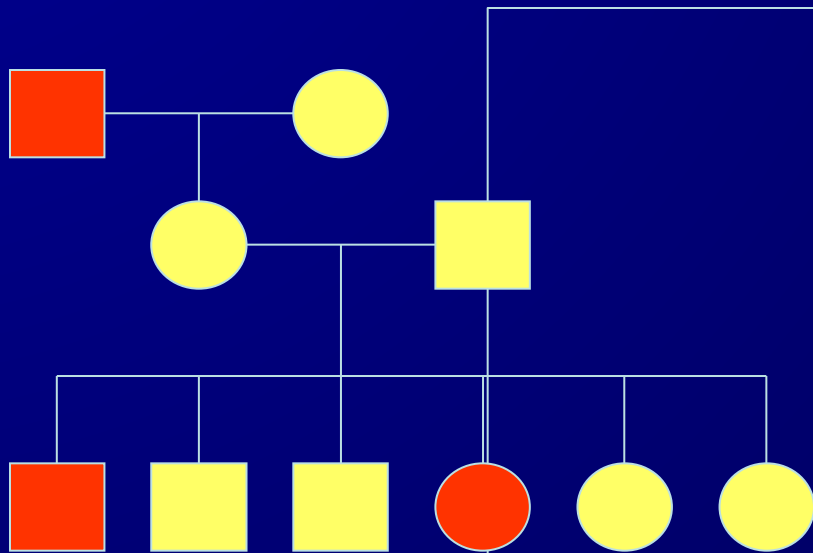
– Доминантный характер (Хорея Геттингтона, ахондроплазия, брахидактилия):

- » встречается по вертикали и горизонтали;
- » у больных родителей могут быть здоровые дети;
- » у здоровых родителей не может быть больных детей



Рецессивный характер

(муковисцидоз, фенилкетонурия, альбинизм):

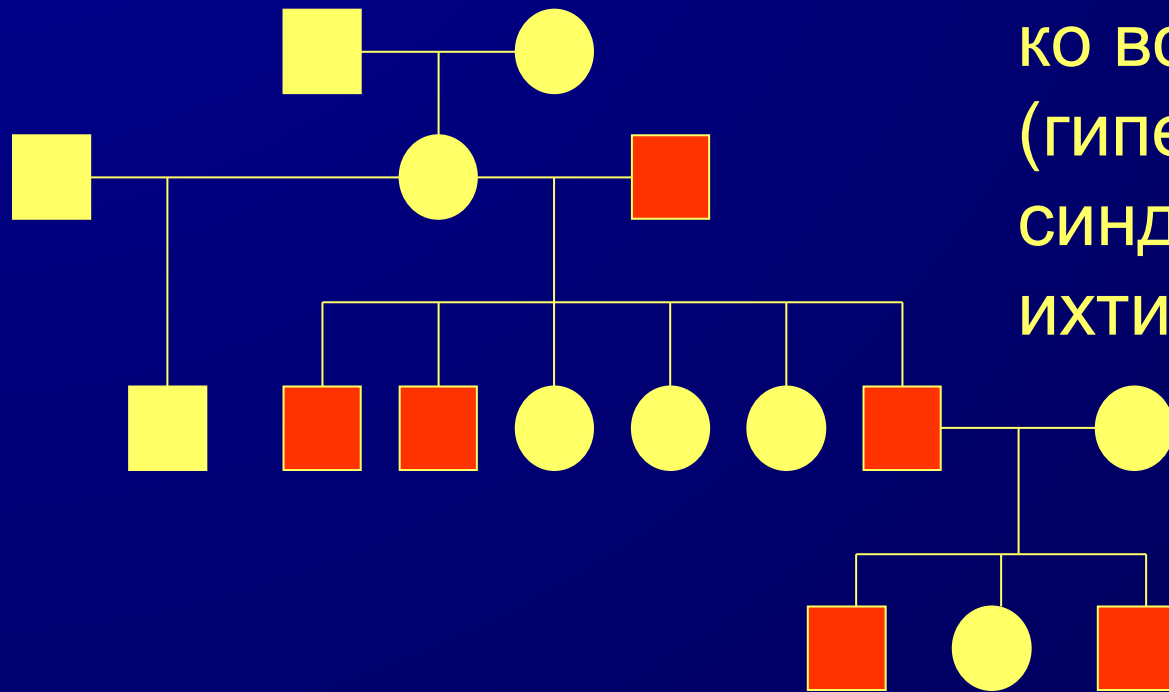


» встречается по горизонтали;

» у больных родителей нет здоровых детей;

» у здоровых родителей могут быть больные дети.

Сцепленный с полом:

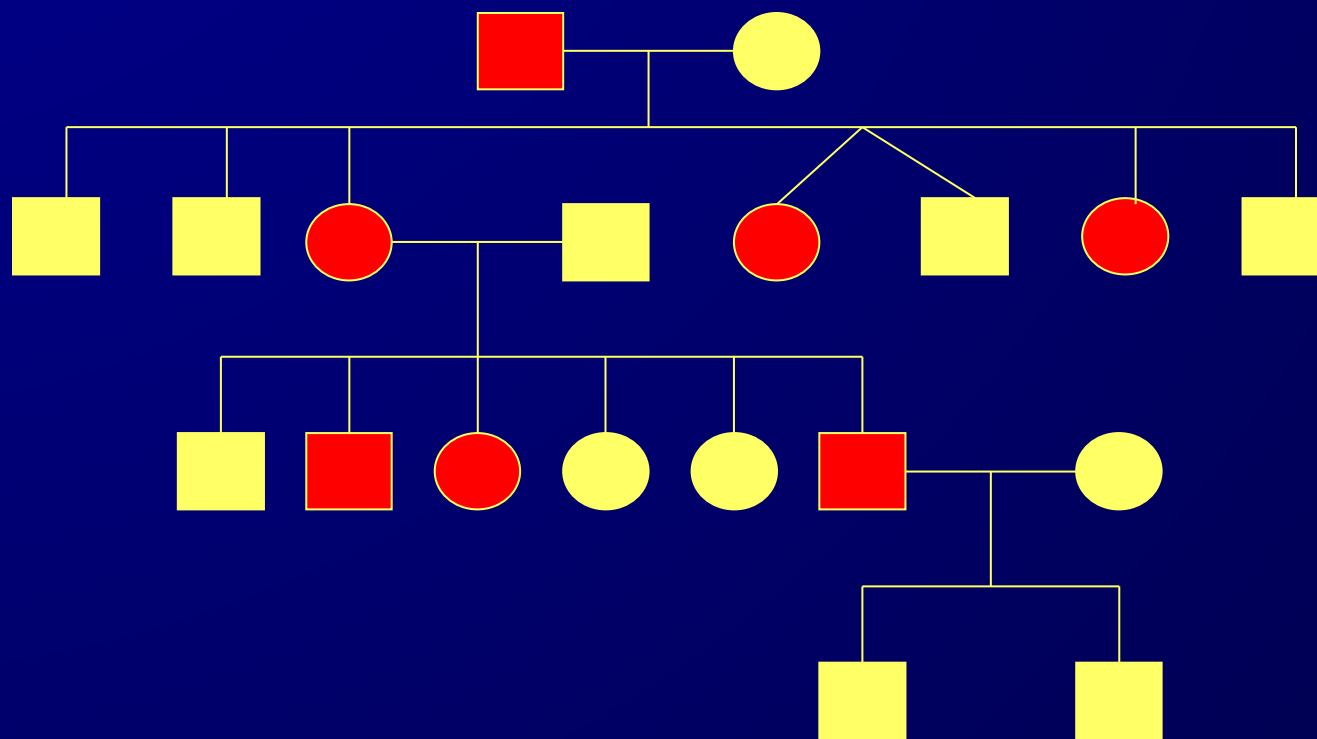


– У. Голандрические признаки. От отца ко всем сыновьям (гипертрихоз, синдактилия, ихтиоз).

– **X-доминантное.** (темная эмаль зубов,
несахарный диабет)

» чаще у женщин;

» от отца ко всем дочерям.

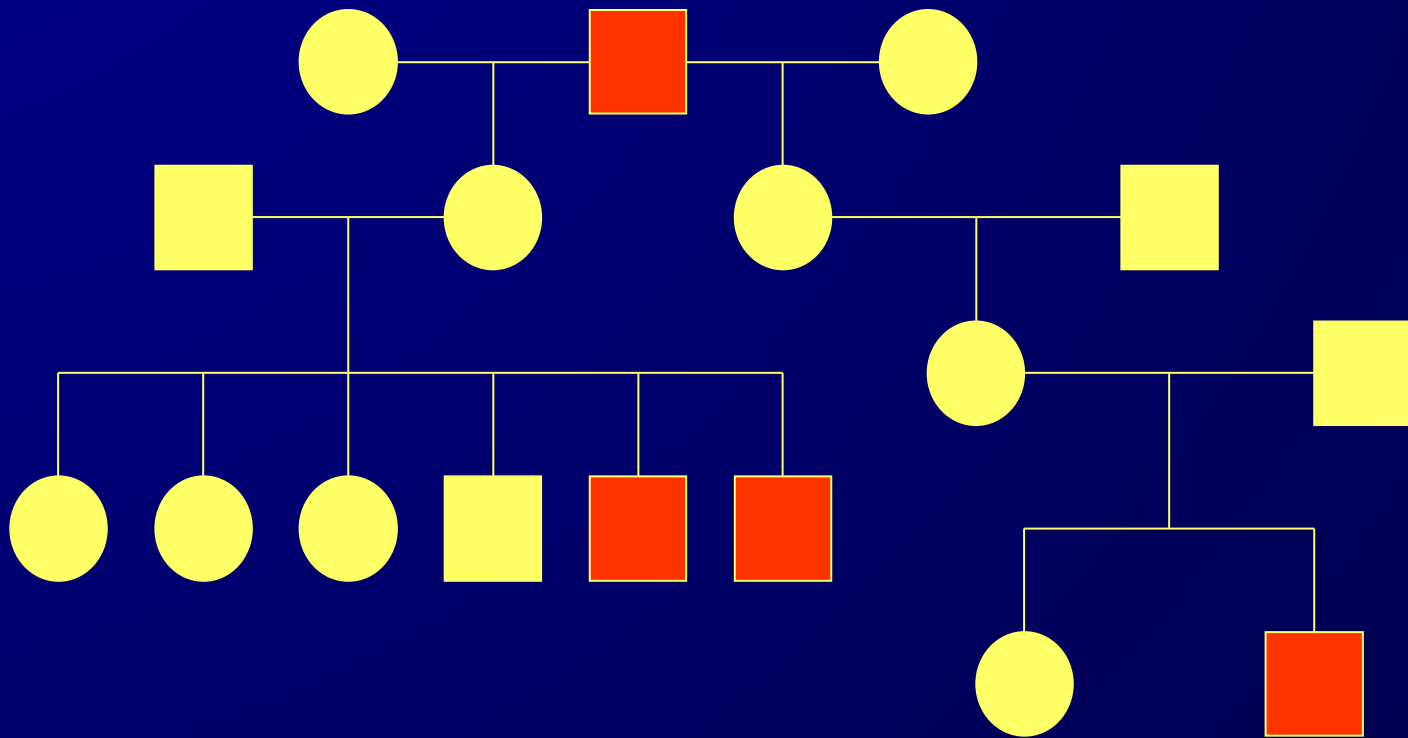


– *X-рецессивное*. (гемофилия, дальтонизм)

» чаще у мужчин;

» от матери ко всем сыновьям;

» от деда к внукам через здоровую мать.



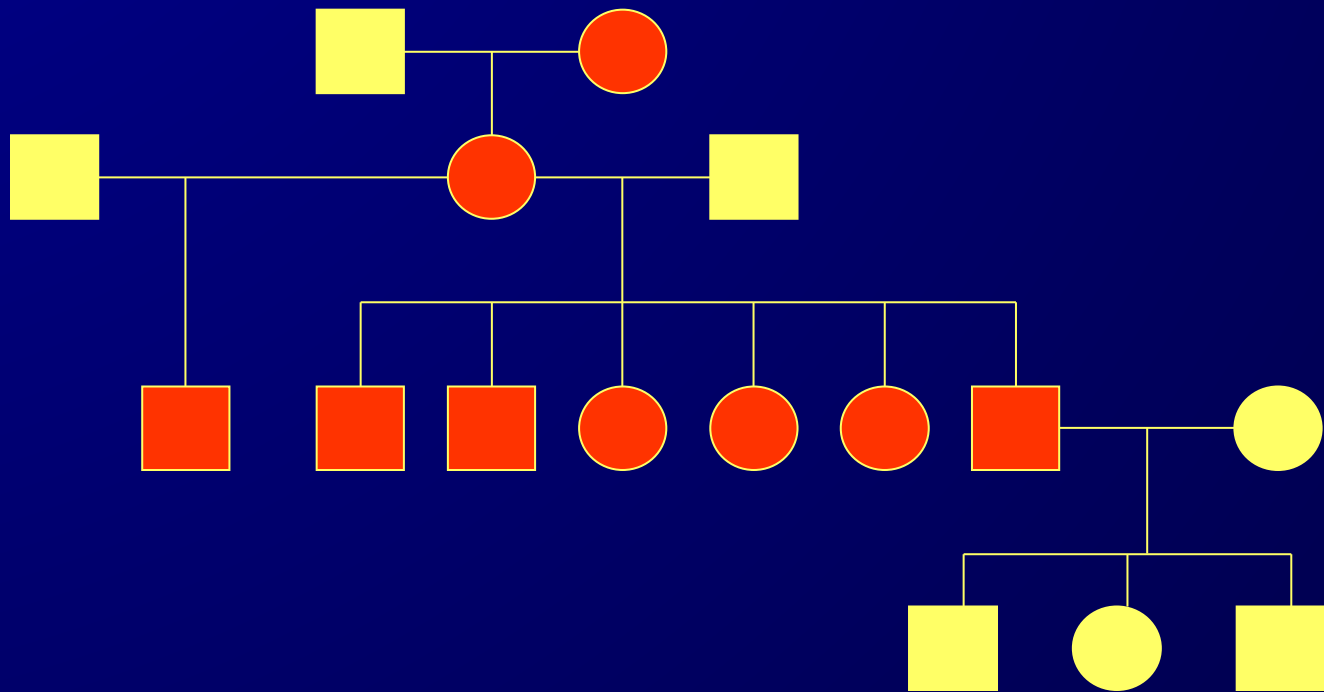


Среди потомков королевы Англии Виктории (в центре) была распространена гемофилия

Пигментная ксеродерма



- **Митохондриальные болезни** – От матери ко всем детям, от больного отца не передаются (синдром Кернса-Сейра).





Близнецовый – один из наиболее ранних методов изучения генетики человека. Близнецовый метод исследования был предложен в 1876 г. Ф. Гальтоном. Он выделил среди близнецов две группы: однояйцовые (монозиготные) и два­яйцовые (дизиготные).

Близнецовый метод используется в генетике человека для того, чтобы оценить:

- степень влияния наследственности и среды на развитие какого-нибудь нормального или патологического признака;
- пенетрантность и экспрессивность гена;
- эффективность использования лекарств;
- эффективность методов обучения и воспитания;
- коэффициент IQ.

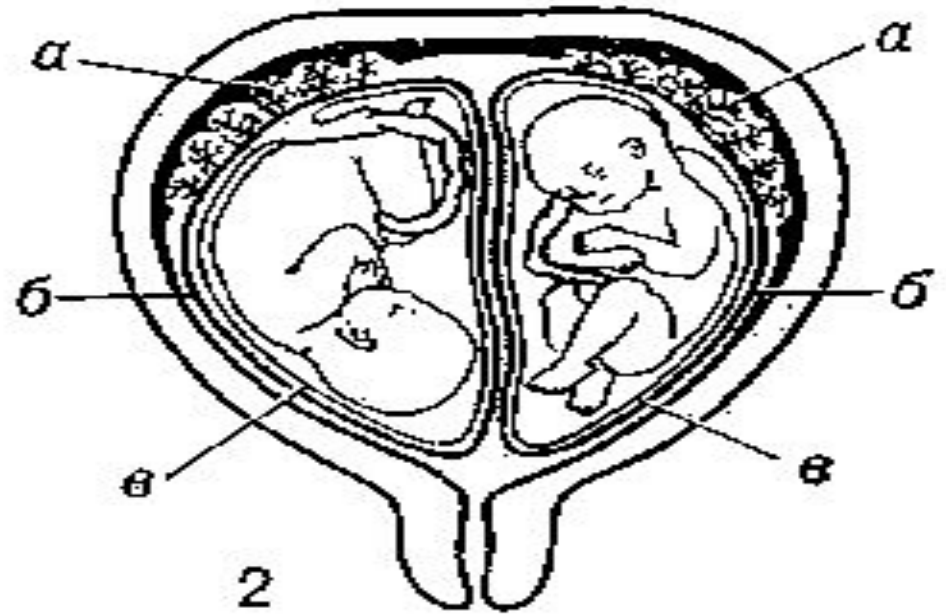
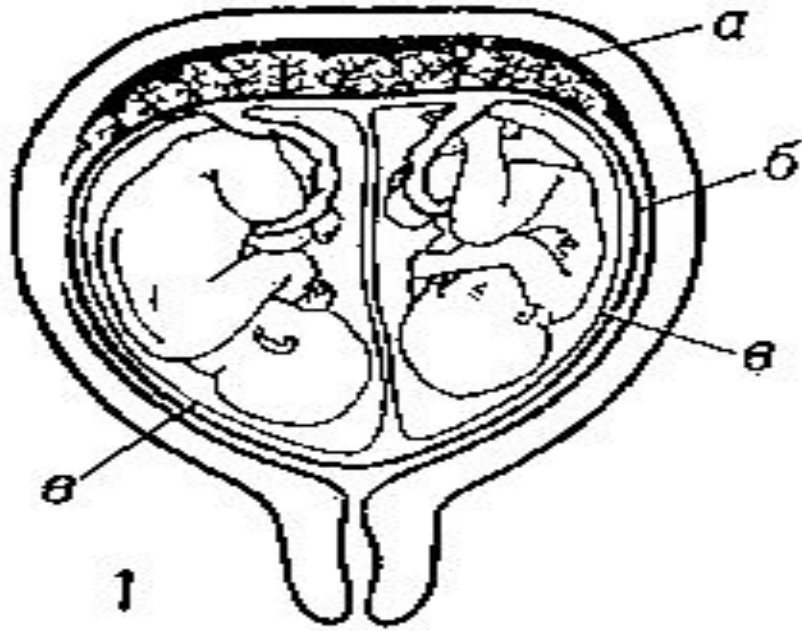
Этапы близнецового метода:

- для наблюдения подбирают пары близнецов одного пола;
- определяют зиготность близнецов.

МЗ – развиваются из одной зиготы, имеют 100% одинаковый генотип (одинаковую группу крови, пол, рисунки кожи и т. д.), 100% приживаемость трансплантата.

ДЗ – развиваются из разных зигот и похожи как родные братья и сёстры.
– определяют % сходства в группах моно- и дизиготных близнецов.

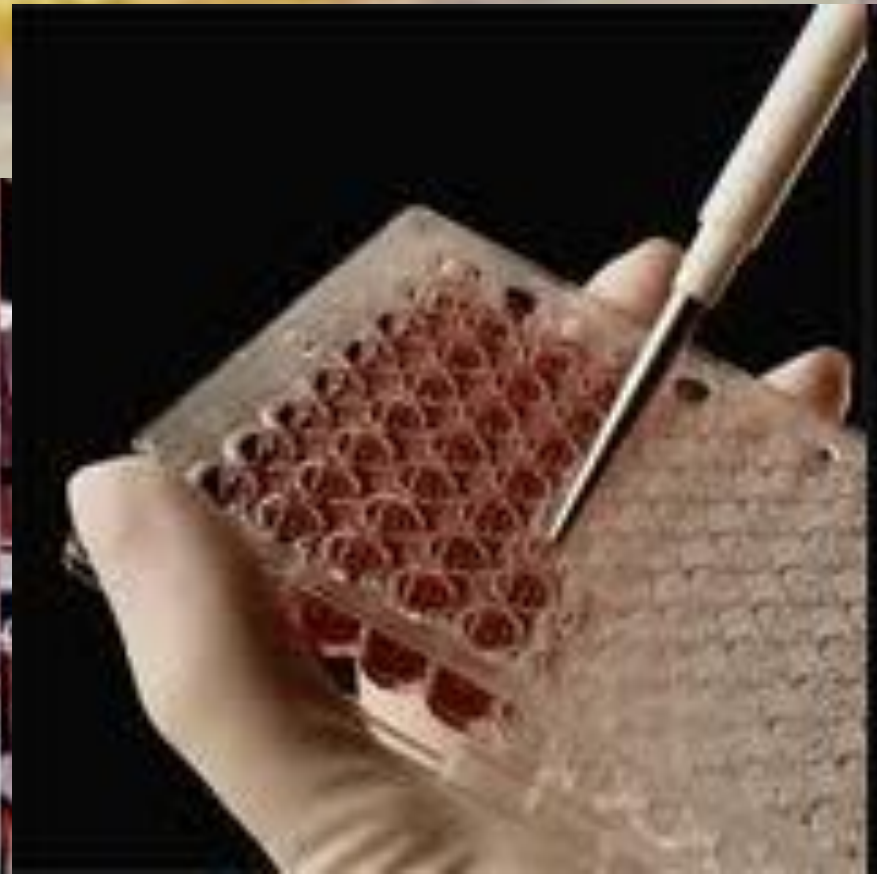
Много патологических признаков человека являются мультифакториальными.



Расчет по формуле Хольцингера

$$H = \frac{\% \text{ сходства МБ} - \% \text{ сходства ДБ}}{100\% - \% \text{ сходства ДБ}}$$

Биохимический метод

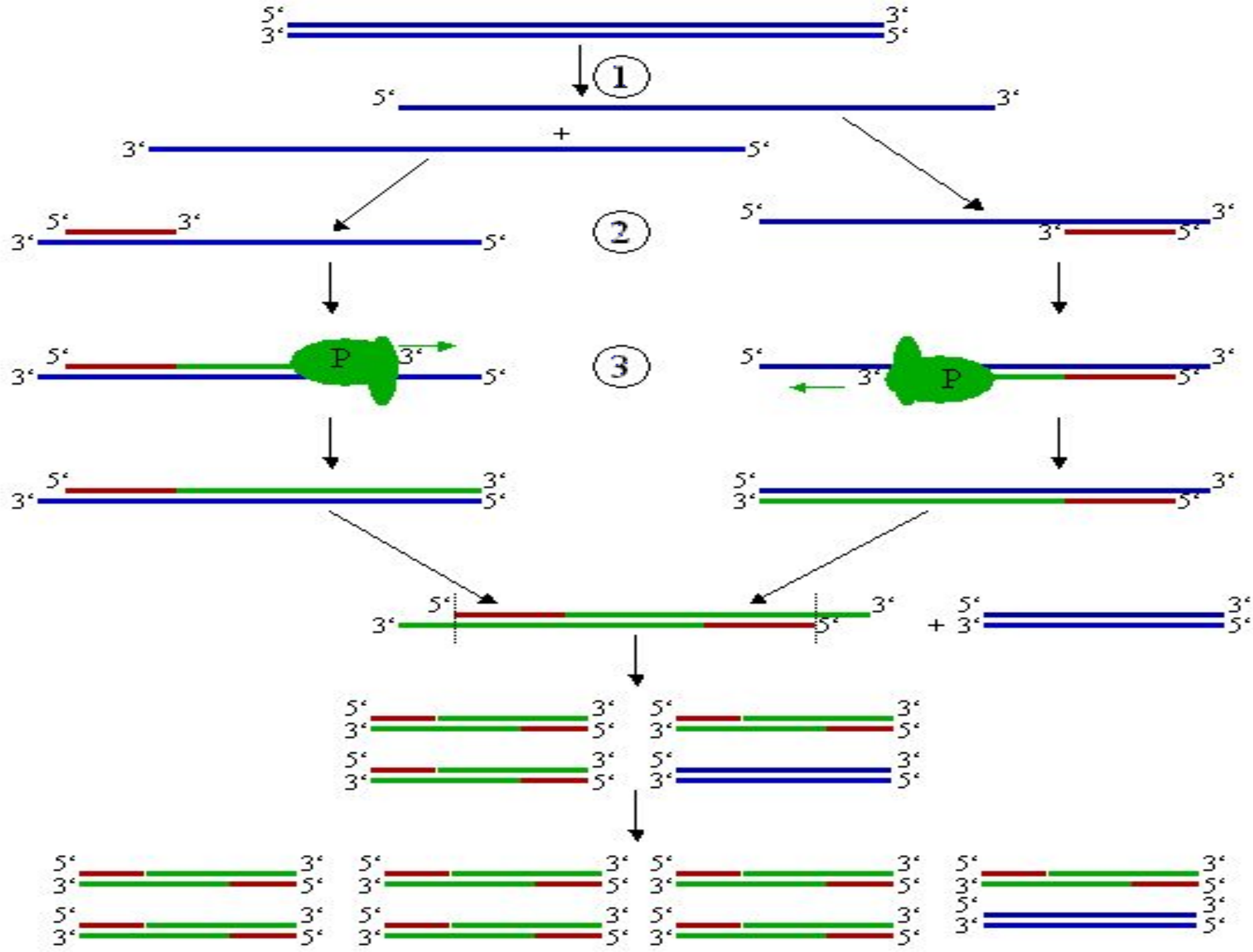


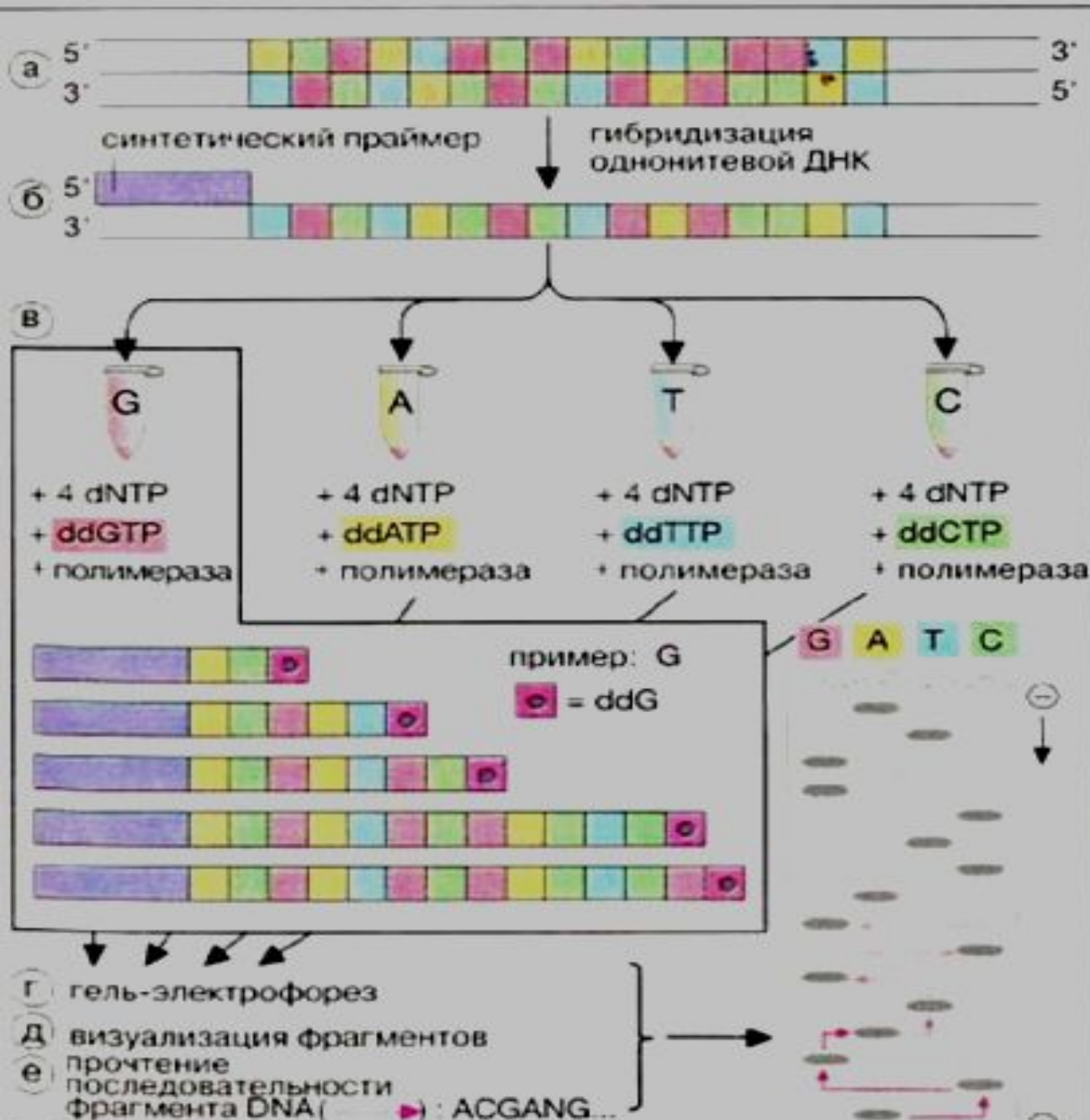
Биохимический метод основан А.Гарродом в 1902 году. Этот метод позволяет изучить фенотипический эффект гена при изменении структуры ферментативного белка. Изменение **последовательности** или **количества нуклеотидов в гене** приводит к **нарушению кода ДНК**, а значит и к **нарушению структуры белковых молекул**. Следствием этого является **снижение активности фермента** или его **отсутствие**, накопление необычных продуктов обмена, что и **приводит к патологии**. Биохимическим методом диагностируют болезни обмена веществ, устанавливают гетерозиготность родителей. С помощью биохимических методов открыто около 5000 молекулярных болезней. В последние годы в разных странах разрабатываются и используются для массовых исследований специальные программы. **Первый этап – скрининг-программа** (англ. screening – просеивание). Для этого этапа обычно используется небольшое количество простых, доступных методик (экспресс-методов): химических или микробиологических. Так выделяют группу риска. **На втором этапе** проводится уточнение (подтверждение диагноза или отклонение при ложно-положительной реакции на первом этапе). Для этого используются точные хроматографические, масс-спектрометрические и др. методы определения ферментов, аминокислот и т. п.

Молекулярно-генетический метод (ДНК-анализ) – это определение последовательности нуклеотидов в ДНК, которое позволяет установить истинную причину болезни. При этом методе:

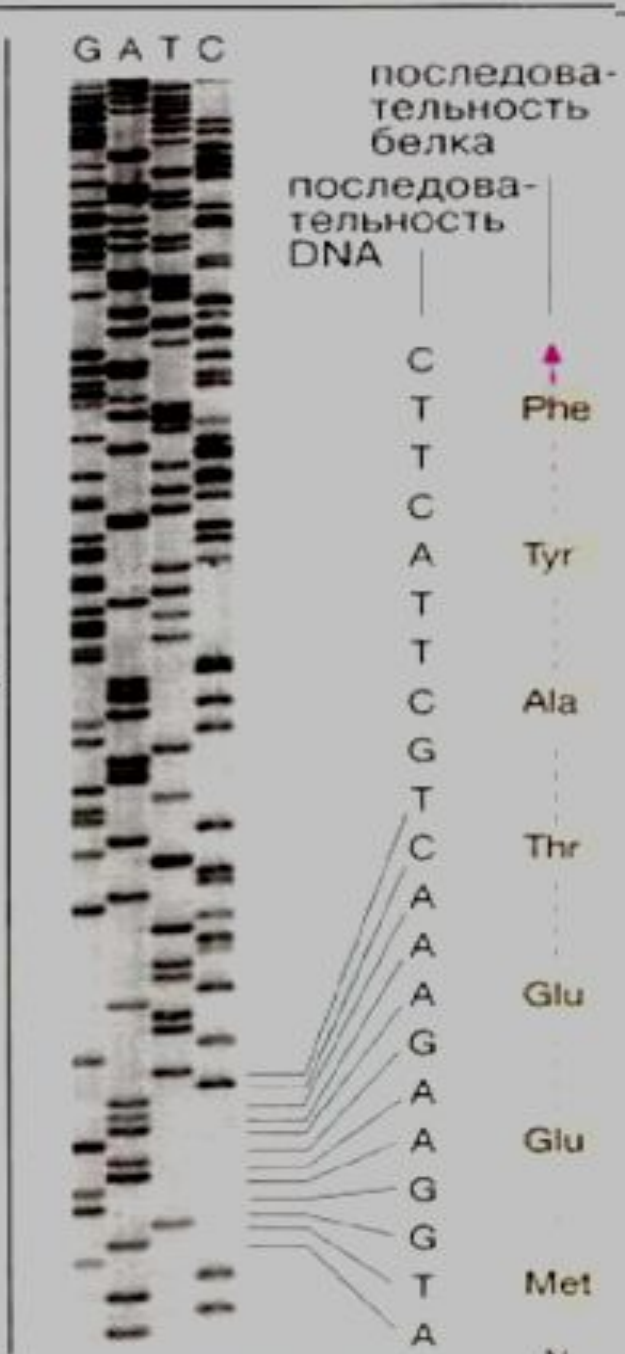
- клонируют ДНК и получают большое число фрагментов. Их можно использовать для проведения анализа или получения активных функциональных белков. Белки можно использовать при лечении генных болезней.
- для определения локализации генной мутации используют отдельные фрагменты ДНК – ДНК-зонды (последовательность нуклеотидов известна). Проводят гибридизацию ДНК-зондов здорового человека и обследуемого. Если ДНК обследуемого в норме, то гибридизация будет полной (по принципу комплементарности). Если есть изменения, то гибридизации не будет. Тогда методом электрофореза определяют нарушения в структуре ДНК (каждый фрагмент ДНК занимает определённое место в виде полосы в конкретном месте геля). В последнее время чаще используют FISH-анализ - специально окрашенные зонды ДНК.

ДНК-анализ позволяет не только изучить дефект гена, хромосом, но и следить за эффективностью терапии, устанавливать генетическое родство, совместимость тканей. Этот метод незаменим при разработке лечения наследственной патологии методом генной инженерии.

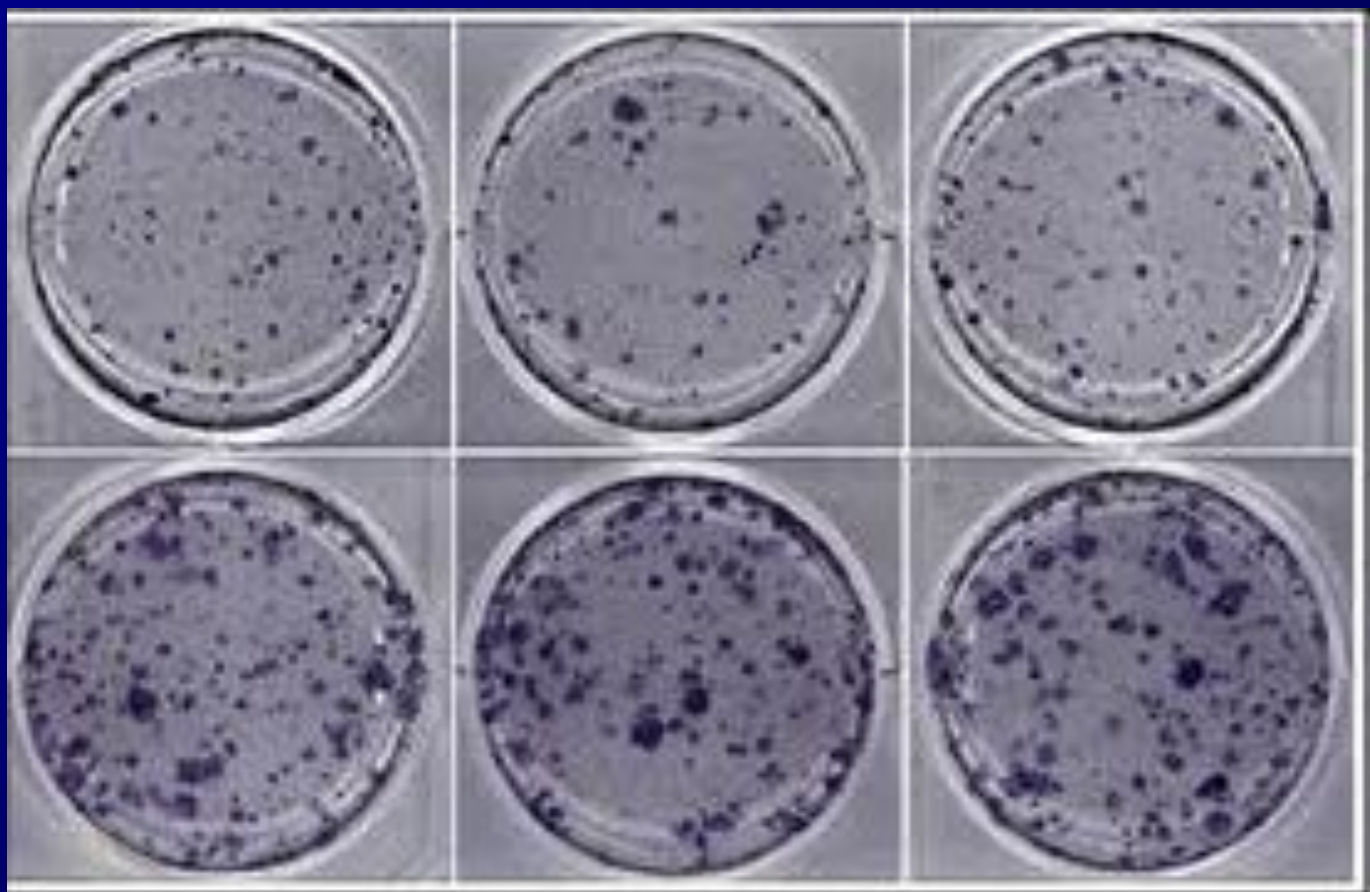




1. Последовательность операций
 Б. Секвенирование ДНК



Метод генетики соматических клеток



МЕТОД ГЕНЕТИКИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Основан на размножении соматических клеток в искусственных условиях и позволяет анализировать генетические процессы в отдельных клетках и использовать их для изучения генетических закономерностей целостного организма.

Ахондроплазия



Ахондроплазия (от греч. а — отрицательная частица, chondros — хрящ и plasis — формирование), или хондродистрофия, врождённая болезнь, начинающаяся внутриутробно и выражающаяся в нарушении роста конечностей в длину. Ребёнок рождается с короткими ручками и ножками, которые в дальнейшем либо значительно отстают в росте, либо вовсе не растут при нормальном росте туловища, шеи и головы. Ахондроплазия часто сочетается с другими пороками развития и психической отсталостью.

Брахидактилия



Брахидактилия (короткопалость) —
аномалия развития: укорочение пальцев
рук или ног. наследуемая по аутосомно-
доминантному типу.

Синдром Марфана



Синдром Марфана - наследственное заболевание соединительной ткани, проявляющееся изменениями скелета: высоким ростом с относительно коротким туловищем, длинными паукообразными пальцами (арахнодактилия), разболтанностью суставов, часто сколиозом, кифозом, деформациями грудной клетки, аркообразным небом. Характерны также поражения глаз. АД.

Фенилкетонурия



Фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В результате генной мутации отсутствует или резко снижается активность фермента фенилаланингидроксилазы, который катализирует превращение фенилаланина в тирозин. Не усвоившийся фенилаланин превращается во вторичный продукт – фенилпировиноградную кислоту. Она накапливается в крови и выделяется с мочой. Избыток фенилпировиноградной кислоты – яд для мышц и нервных клеток. Это и приводит к заболеванию. Для диагностики фенилкетонурии проводят скрининг анализ – тест Гатри (специальные микроорганизмы, которые поглощают фенилпировиноградную кислоту и быстро размножаются). Уточняют диагноз методом хроматографии. Это заболевание наиболее изучено среди ферментопатий. Оно встречается с относительно высокой частотой (1:5000-10000).

Альбинизм



При **альбинизме** нарушается второе звено в биохимической цепи реакций (дефект фермента тирозиназы). В результате блокируется превращение тирозина в меланин. Наследование – аутосомно-рецессивное. В странах Западной Европы альбинизм встречается с частотой $1/25000$. У альбиносов молочно-белый цвет кожи, очень светлые волосы и отсутствует пигмент в радужной оболочке глаз. Альбиносы имеют повышенную чувствительность к ультрафиолетовому облучению, которое вызывает у них заболевания кожи.

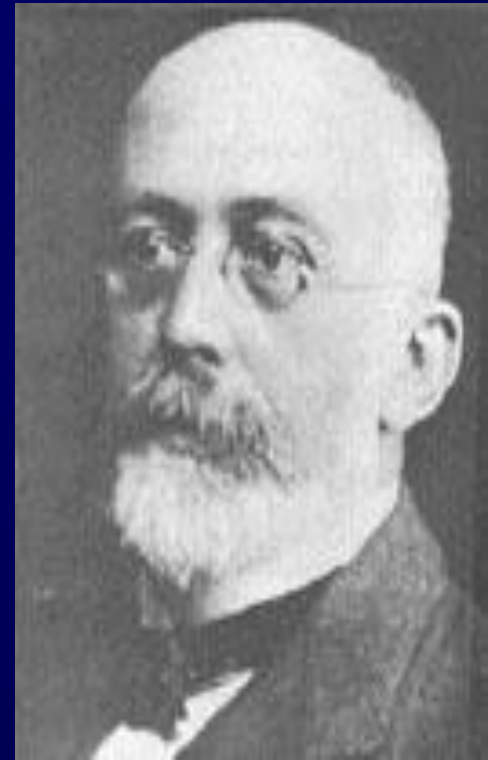
Алкаптонурия



Алкаптонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости 1-3 на 1 млн. Для диагностики алкаптонурии проводят скрининг-тесты: потемнение мочи на воздухе (чёрные пятна на пелёнках), реакция мочи с хлоридом железа (пурпурно-чёрное окрашивание).



Закон Харди-Ваинберга (1908)

Частота генов в
идеальной
популяции
остается
неизменной из
поколение в
поколение



A – p

a – q

 	A (p)	A (q)
A (p)	AA (p ²)	A (pq)
A (q)	Aa (pq)	Aa (q ²)

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$A = p^2 + \frac{1}{2} 2pq = p$$

Частота генов в идеальной популяции остается неизменной из поколение в поколение

$A - p$

$a - q$

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$A - p^2 + \frac{1}{2} 2pq = p$$