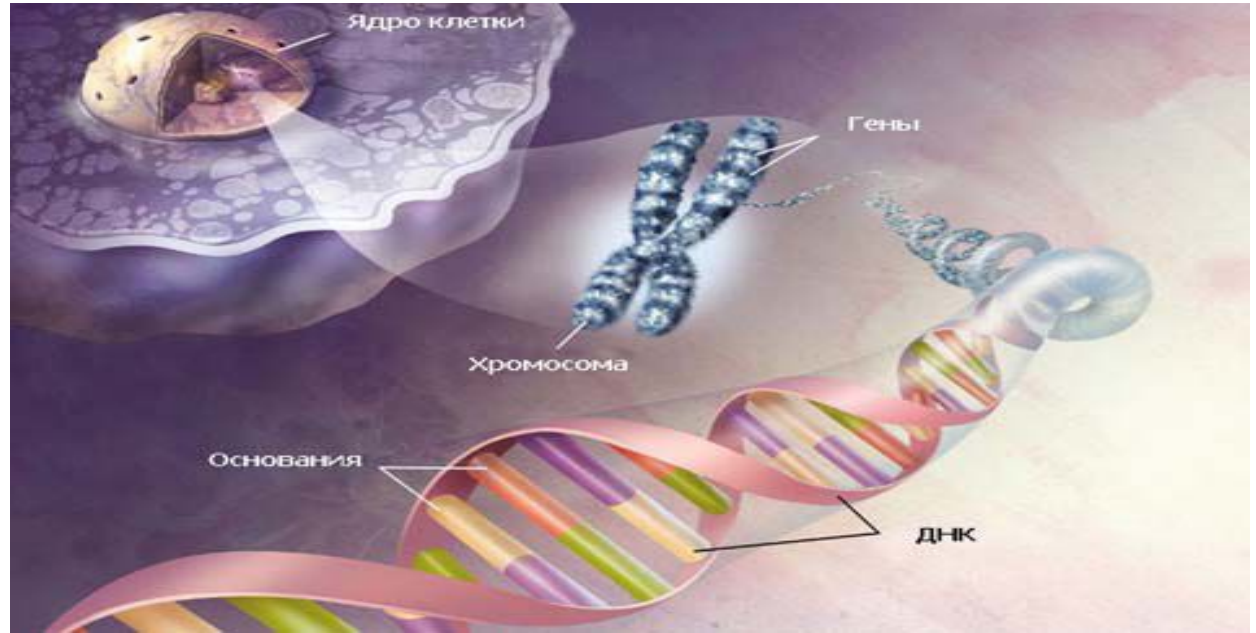


# Тема лекции:



**Методы изучения генетики человека.**

# Задачи медицинской генетики:

- Выявление причин возникновения наследственных болезней (генные, хромосомные и геномные мутации).
- Изучение характера их наследования в семьях.
- Изучения распространения наследственных болезней в популяциях человека.

# Специфика человека как генетического объекта:

**Природа человека** – биологическая,  
**сущность** – социальная.

Мало потомков.

Длительность смены поколений.

Сложность идентификации хромосом.

Высокая степень гено- и фенотипической гетерогенности.

Хорошая изученность фенотипа.

# Методы, используемые для изучения генетики человека:

- Генеалогический (клинико-генеалогический)
- Цитогенетический
- Биохимический
- ДНК-диагностика
- Близнецовый
- Дерматоглифика
- Популяционно-статистический
- Методы генетики соматических клеток

- **Генеалогический метод –**

прослеживание передачи признака (болезни) среди родственников пробанда в нескольких поколениях.

- **Пробанд –**

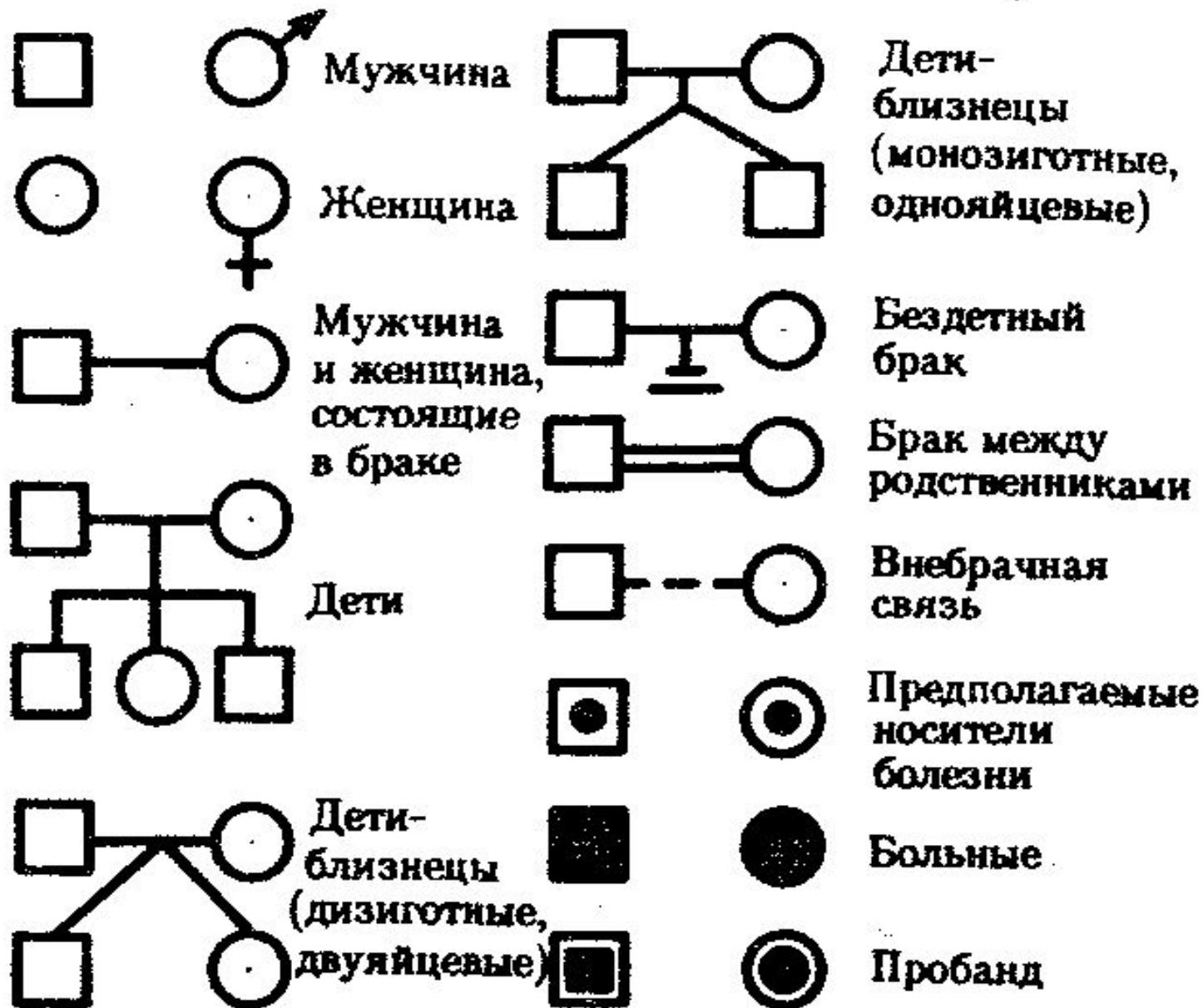
член семьи (нередко это больной), впервые обратившийся к врачу и по отношению к которому составляется родословная

# Основные задачи генеалогического метода

1. Установление наследственного характера анализируемого признака (дифференциальная диагностика наследственной болезни и ее фенотипии).
2. Определение типа наследования.
3. Генетическое и фенотипическое прогнозирование (определение степени риска появления признака-болезни у потомков).
4. Картирование хромосом, изучение взаимодействия генов и др.

# Этапы генеалогического метода

1. Сбор сведений о наличии анализируемого признака у родственников пробанда и составление легенды.
2. Графическое изображение родословной – семейной схемы распределения признака (болезни) среди родственников пробанда.
3. Анализ родословной.





- Фенокопия –

признак, развившийся под влиянием средовых факторов и не имеющий наследственной природы, но напоминающий генетически обусловленный признак.

- Генокопия –

одинаковые изменения фенотипа, обусловленные мутациями различных генов или разных участков одного и того же гена.

# Формы расщелин губы и /или неба

Формы расщелин	Число
Моногенные, их них:	79
• А-Д	35
• А-Р	39
• Сцепленные с полом.	5
Хромосомные	29
Мультифакториальные	40
Тератогенные	6

# Этиология разных форм расщелин

Форма	Этиология
Моногенные	при передаче мутантного гена от родителя с данной патологией или при возникновении мутаций в половой клетке одного из родителей
Мультифакториальные	в результате генетической предрасположенности и воздействия неблагоприятных факторов среды
Хромосомные	как один из компонентов множественных пороков развития (117 пороков) при аномалиях структуры или числа хромосом
Фенокопии	под действием тератогенных факторов среды



# Определение степени риска для ПОТОМСТВА

1. Моногенные болезни.
  - По законам Менделя с учетом типа наследования, типа брака и пенетрантности гена (в %).
2. МФБ.
  - Эмпирические методы (в %).
3. Хромосомные болезни.
  - Эмпирические методы (в %).

# Отличия разных типов наследования моногенных болезней

	A-P
Болеют ♂ и ♀	★
Болеют преимущественно ♂	
Больные по вертикали	
Больные по горизонтали	★
Часто один из родителей болен	
У здоровых родителей больной ребенок	★
У больных отцов дочери здоровые носители	
У больных отцов дочери больны	
У больных отцов сыновья больны	
У больных отцов сыновья здоровы	
У больных матерей сыновья больны	

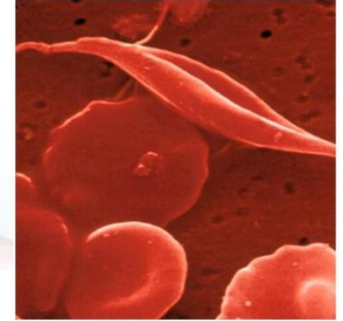
# Родословная при аутосомно-рецессивном типе наследования (альбинизм)

Autosomal-recessive type

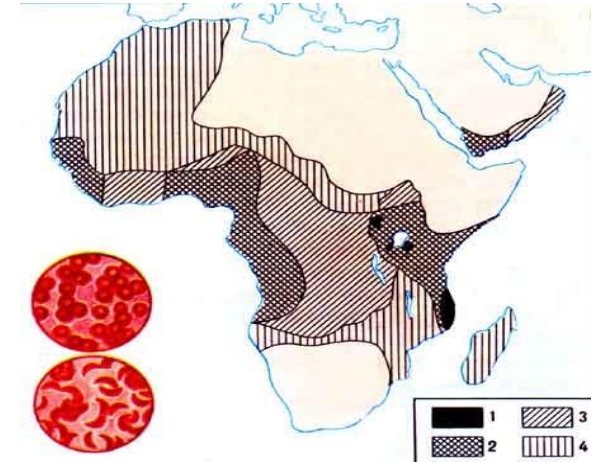
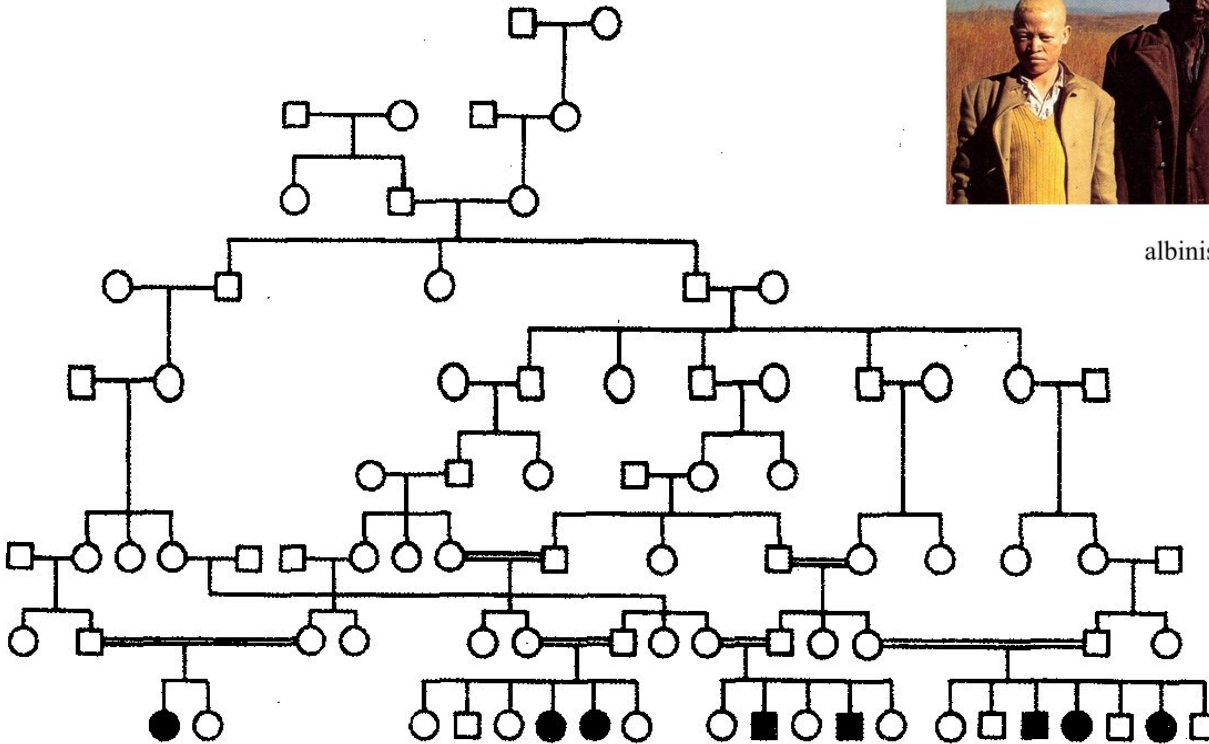
Pathologic traits



albinism



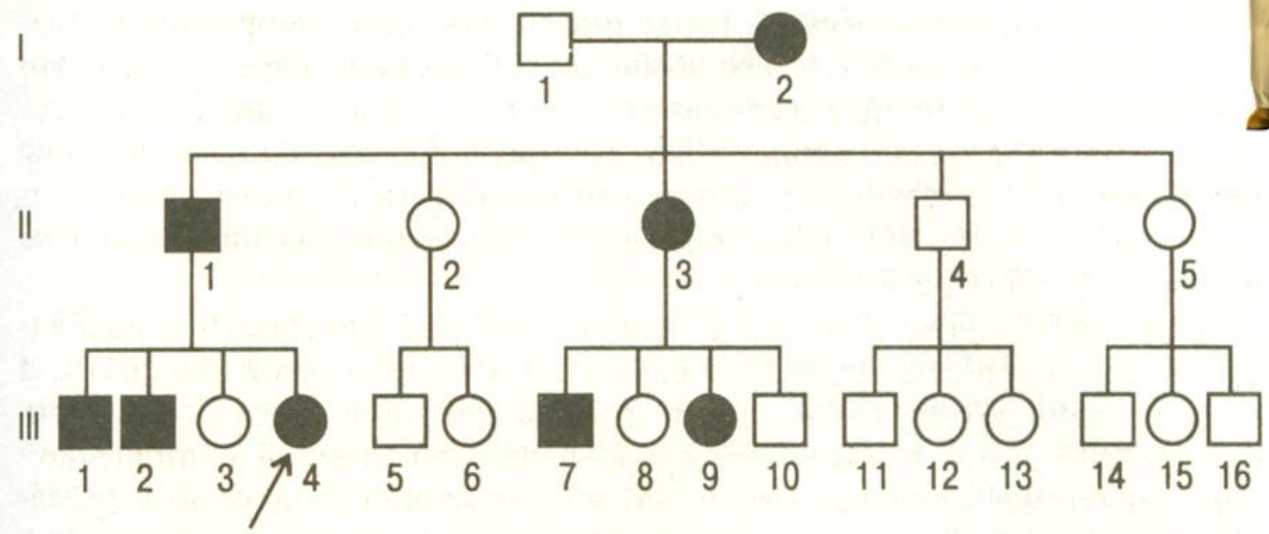
sickle-cell anaemia



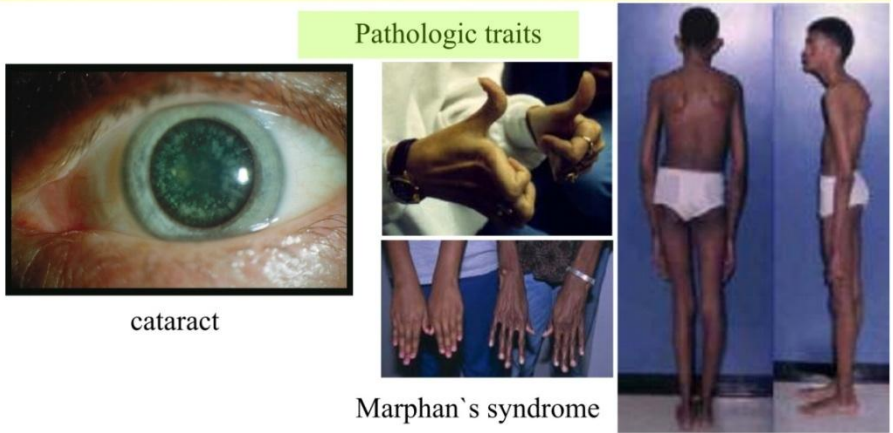
# Отличия разных типов наследования моногенных болезней

	А-Д
Болеют ♂ и ♀	
Болеют преимущественно ♂	
Больные по вертикали	
Больные по горизонтали	
Часто один из родителей болен	
У здоровых родителей больной ребенок	
У больных отцов дочери здоровые носители	
У больных отцов дочери больны	
У больных отцов сыновья больны	
У больных отцов сыновья здоровы	
У больных матерей сыновья больны	

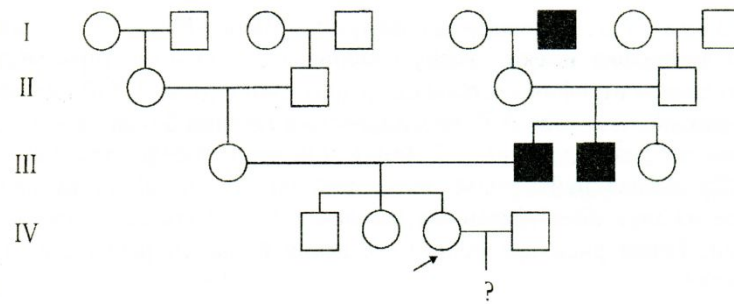
# Родословная (A) при аутосомно-доминантном типе наследования А-Д тип Синдром Морфана



## Autosomal-dominant type

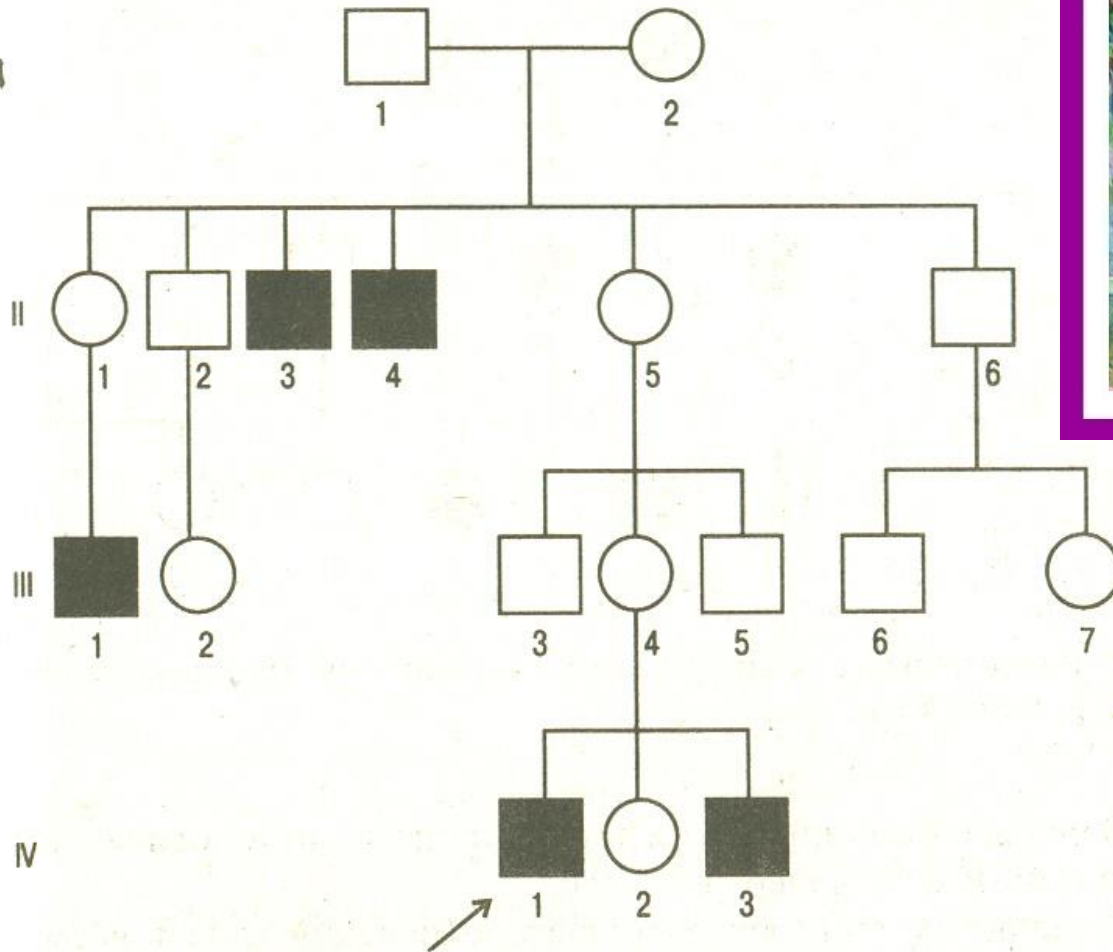




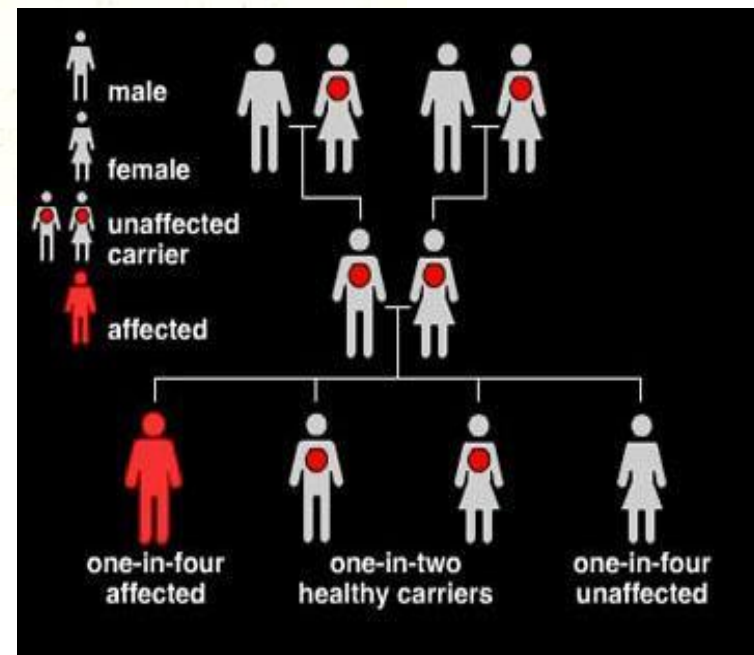
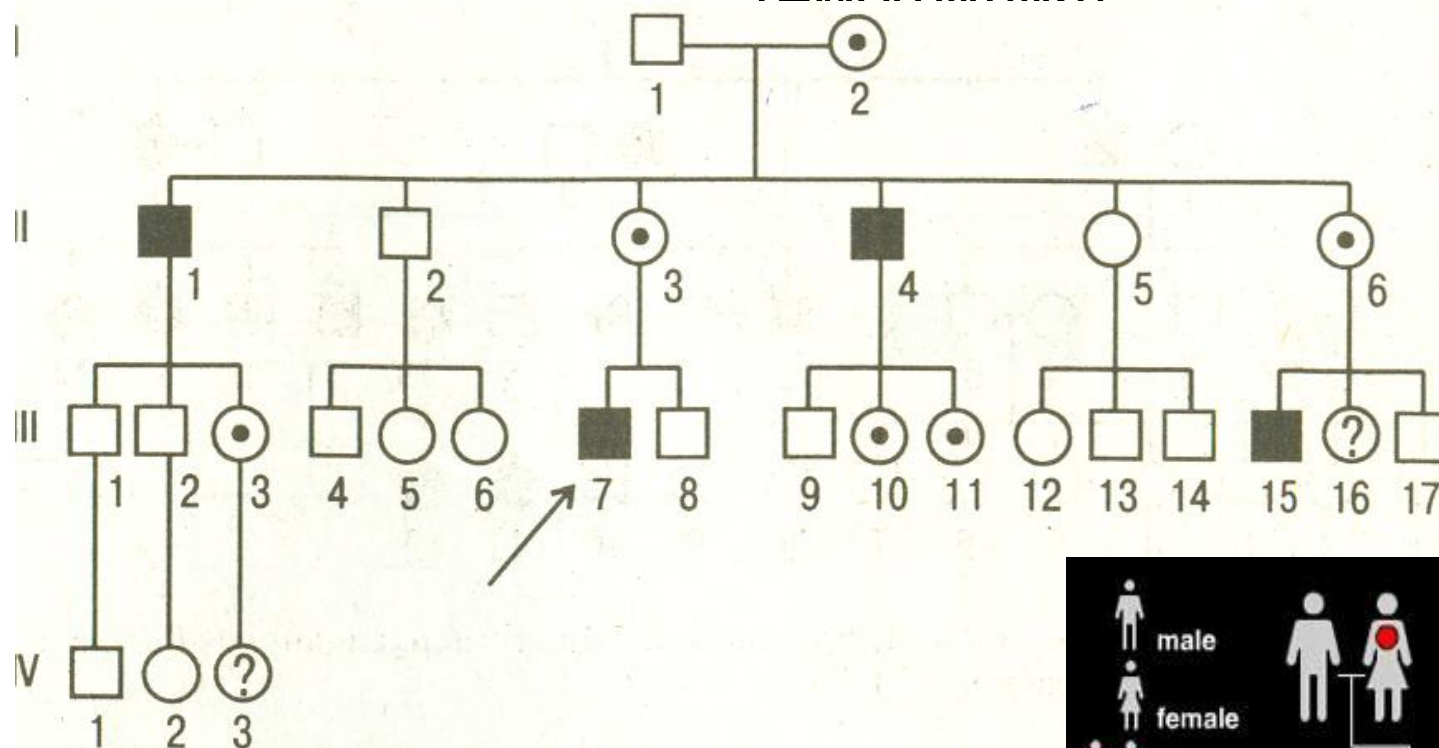


	X-P
Болеют ♂ и ♀	
Болеют преимущественно ♂	★
Больные по вертикали	
Больные по горизонтали	★
Часто один из родителей болен	
У здоровых родителей больной ребенок	★
У больных отцов дочери здоровые носители	★
У больных отцов дочери больны	
У больных отцов сыновья больны	
У больных отцов сыновья здоровы	★
У больных матерей сыновья больны	★

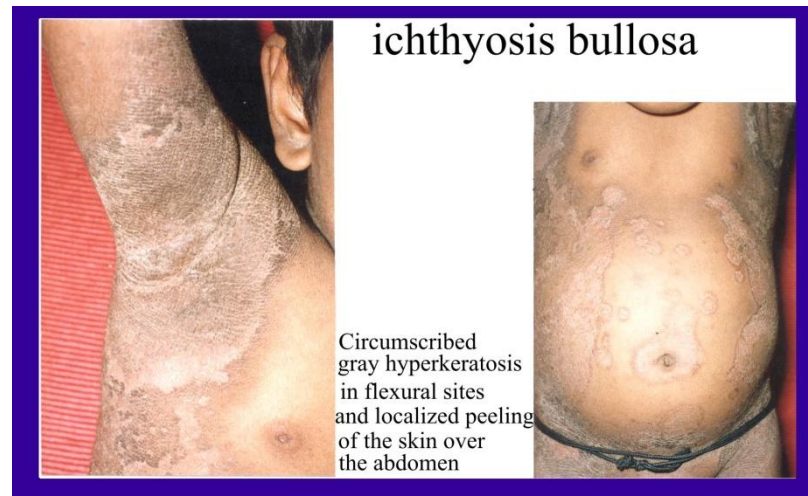
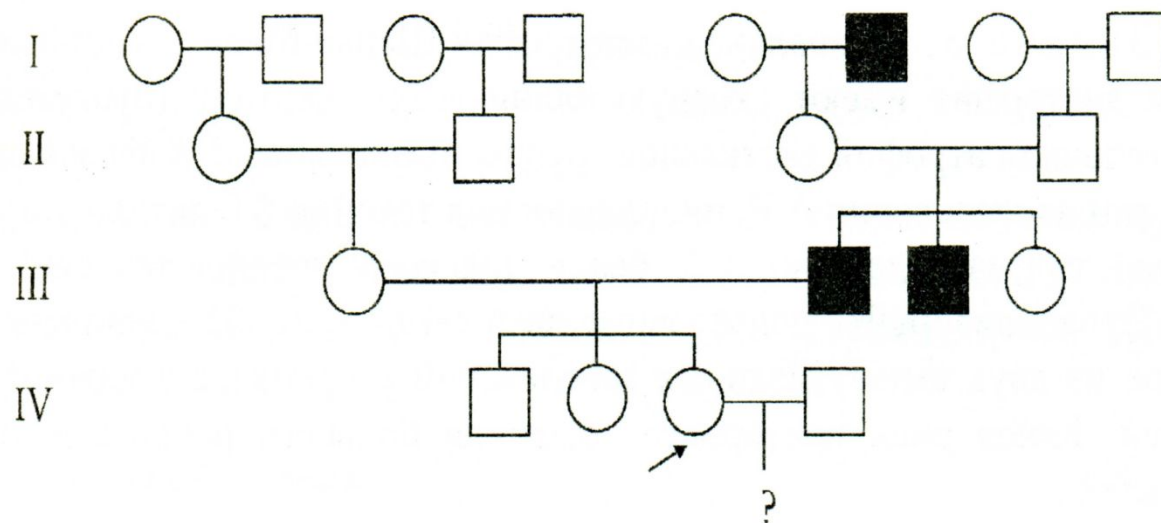
# Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования болезни (протанопия)



# Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования болезни (репродукция не нарушена – гемофилия)



# Ихтиоз – заболевание кожи












Figuras 2A e B: Criança tratada com acitretina. Antes e após sete meses de tratamento  
*Figures 2A and B: Child treated with acitretin. Before and after seven months of treatment*

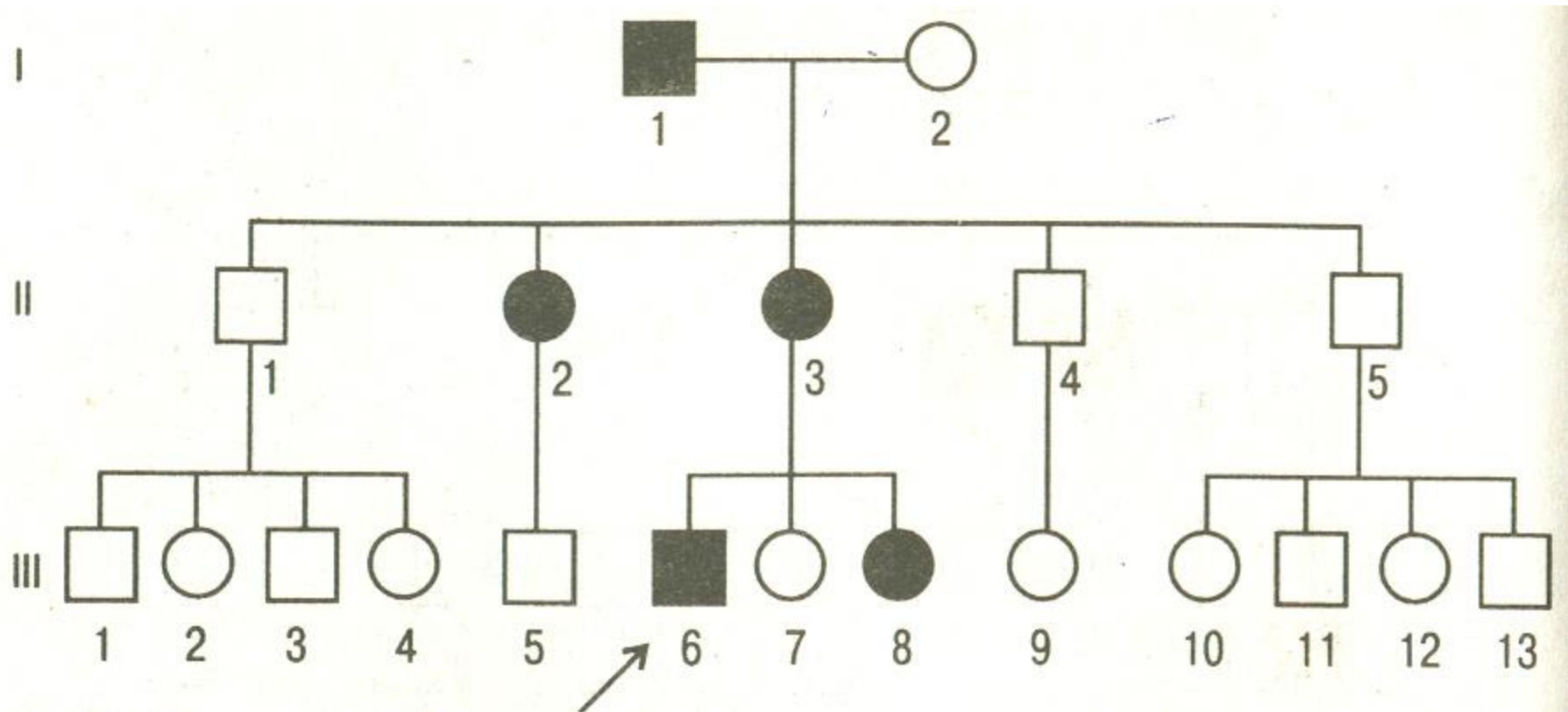
## Фенотип при ихтиозе (А-Р тип наследования)



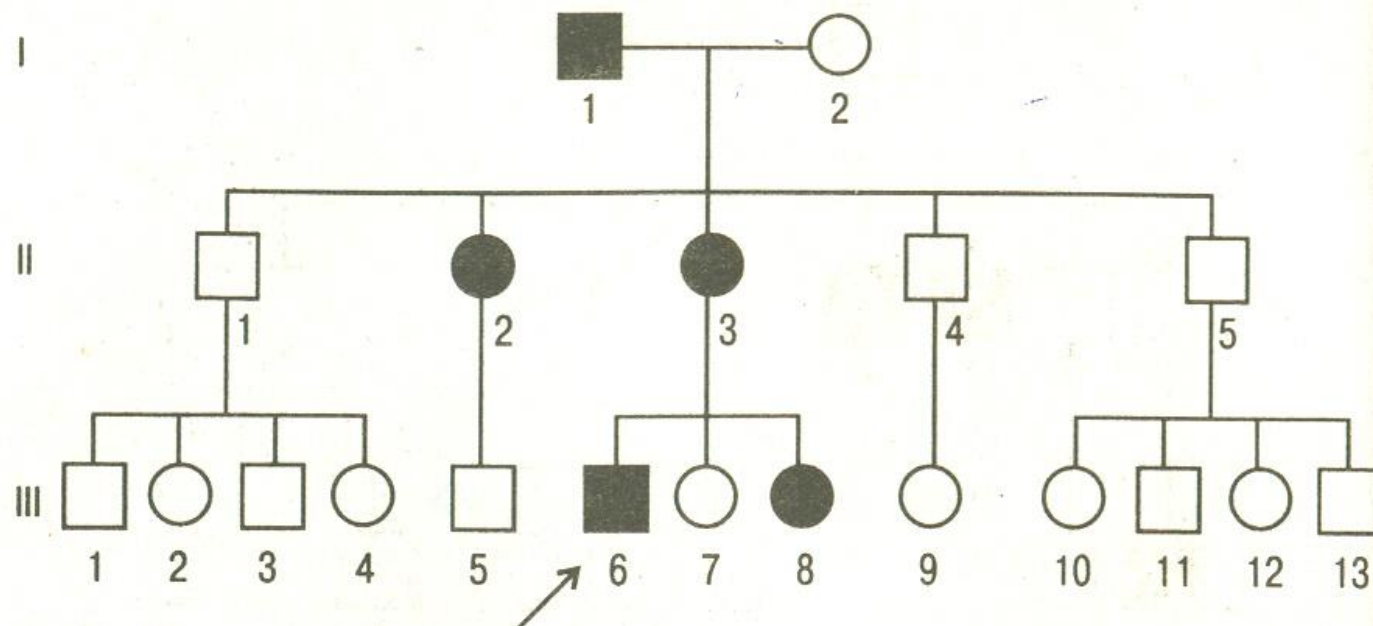
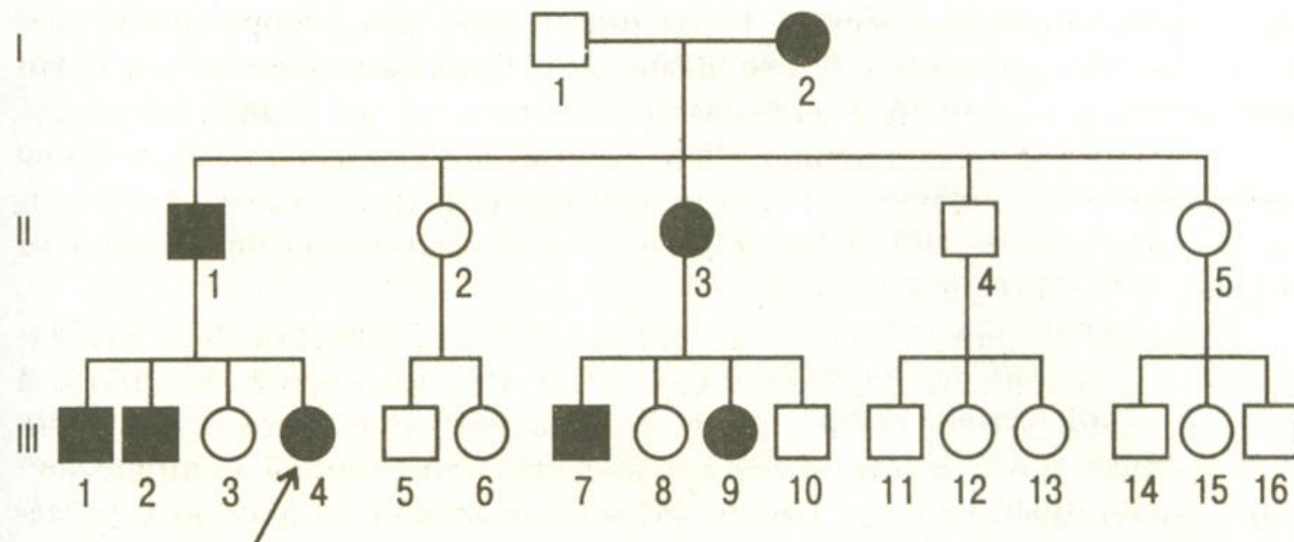
# Отличия разных типов наследования моногенных болезней

	Х-Д
Болеют ♂ и ♀	
Болеют преимущественно ♂	
Больные по вертикали	
Больные по горизонтали	
Часто один из родителей болен	
У здоровых родителей больной ребенок	
У больных отцов дочери здоровые носители	
У больных отцов дочери больны	
У больных отцов сыновья больны	
У больных отцов сыновья здоровы	
У больных матерей сыновья больны	

# X-Д тип. Коричневая эмаль зубов



# Сравнение родословных по А-Д типу и Х-Д типу

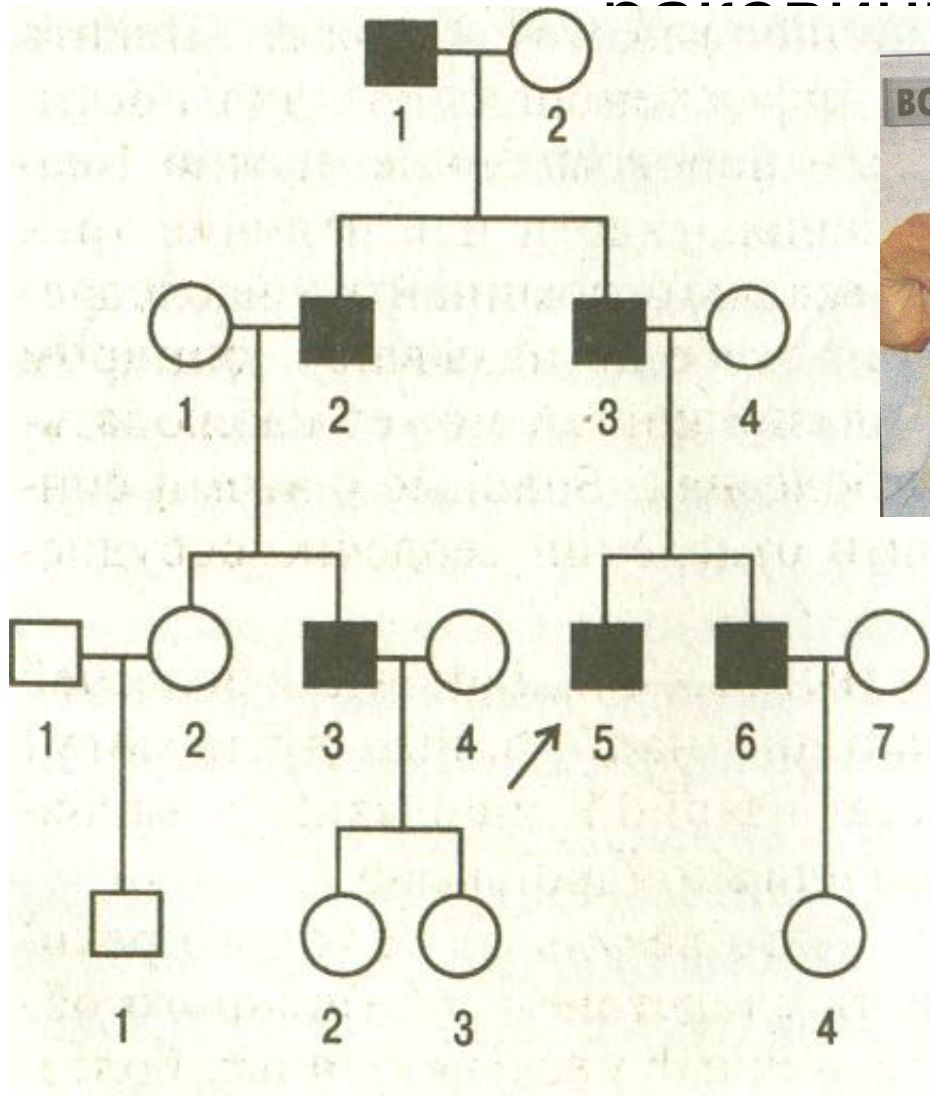




# Отличия разных типов наследования моногенных болезней

	Y
Болеют ♂ и ♀	
Болеют только ♂	
Больные по вертикали	
Больные по горизонтали	
Часто один из родителей болен	
У здоровых родителей больной ребенок	
У больных отцов дочери здоровые носители	
У больных отцов дочери больны	
У больных отцов сыновья больны	
У больных отцов сыновья здоровы	
У больных матерей сыновья больны	

# Родословная с Y-сцепленным типом наследования (оволосение ушной раковины)



# Методы пренатальной диагностики наследственной патологии



<b>Неинвазивные</b>	<b>Инвазивные</b>
УЗИ плода (16-20 нед.)	Амниоцентез (16-19 нед.)
Исследование сыворотки крови беременной – определение фетопротеина	Биопсия хориона (9 – 11 нед.)
Определение гетерозиготного носительства у брачных партнеров	Биопсия кожи и др. тканей плода

# Генетический риск для ПОТОМСТВА

<b>%</b>	<b>Степень риска</b>	<b>Показатель к деторождению</b>
До 5	Низкая	Не считается противопоказанием
От 5 до 10	Повышенная в легкой степени	Не считается противопоказанием даже при невозможной пренатальной диагностики
От 10 до 20	Повышенная в средней степени	Расценивается как противопоказание к деторождению
Более 20	Высокий риск	Деторождение не рекомендуется даже при наличии методов пренатальной диагностики

## Близнецовый метод:

- Основан на изучении закономерностей наследования признаков в парах одно- и двуяйцовых близнецов.





Близнецовый метод позволяет определить соотносительную роль наследственности и среды в формировании признака (болезни).



- **Конкордантность** – степень внутрипарного сходства по интересующим признакам

- **Дискордантность** – степень внутрипарного различия

Коэффициент

конкордантности:

$K = C : (C + D)$ , где

С – конкордантность в %

Д – дискордантность в %



# Роль наследственности и среды в формировании признака – группа крови

$$H = \frac{(\text{конк.МБ} - \text{конк.ДБ})}{(1 - \text{конк.ДБ})}$$

коэф.  
наследуемости

$$E = 1 - H$$

коэф.  
влияния  
среды

$$H = \frac{(100\% - 40\%)}{(100\% - 40\%)} = 100\%$$

$$E = (100\% - 100\%) = 0$$



## МБ

Имеют одинаковый  
генотип, различия  
между ними –  
результат действия  
среды

## ДБ

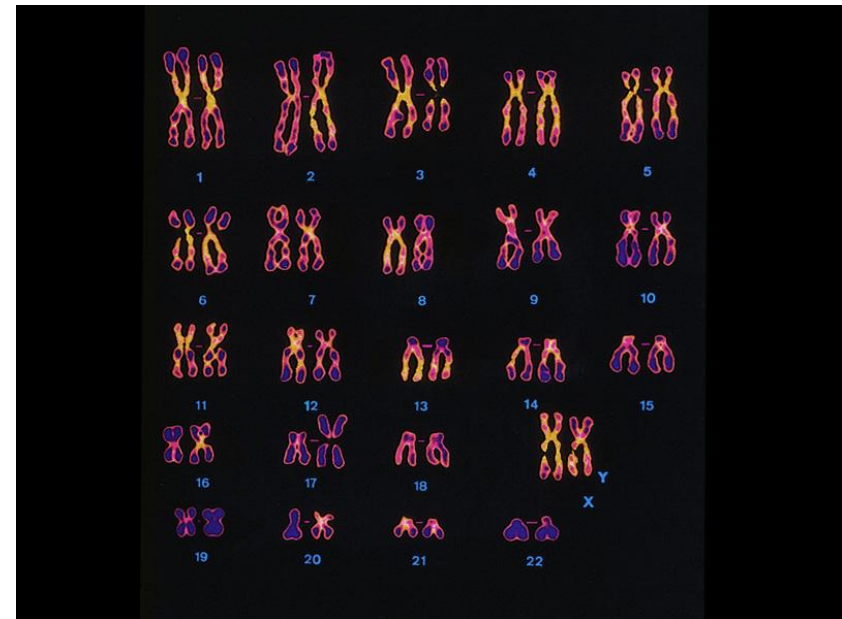
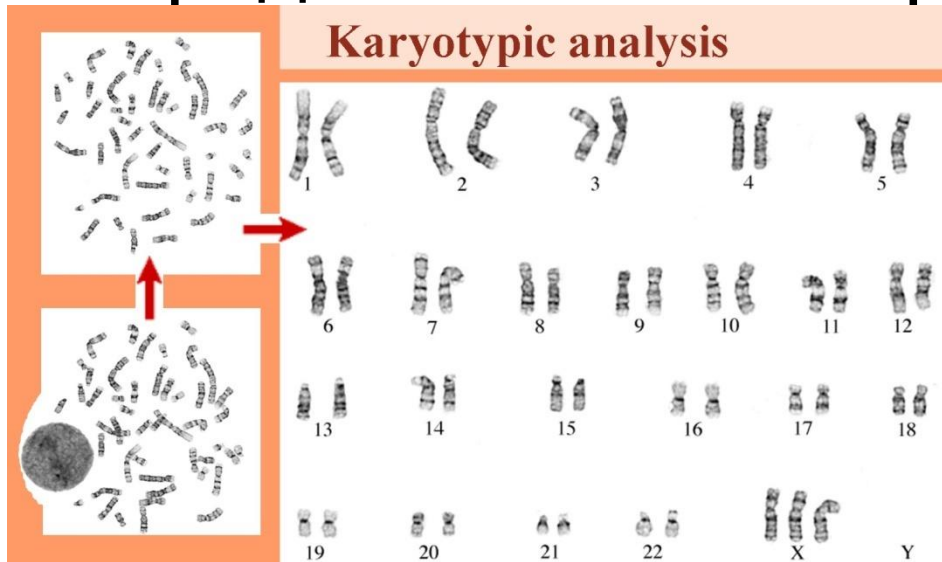
Имеют, как правило,  
одинаковую среду,  
различия между ними  
обусловлены  
наследственностью

# Конкордантность моно- и дизиготных близнецов

Признак	МБ	ДБ
Пол	100	50
Группа крови АВО	100	20
Бронхиальная астма	47	24
Сахарный диабет	65	18
Корь	98	93

# ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ анализ

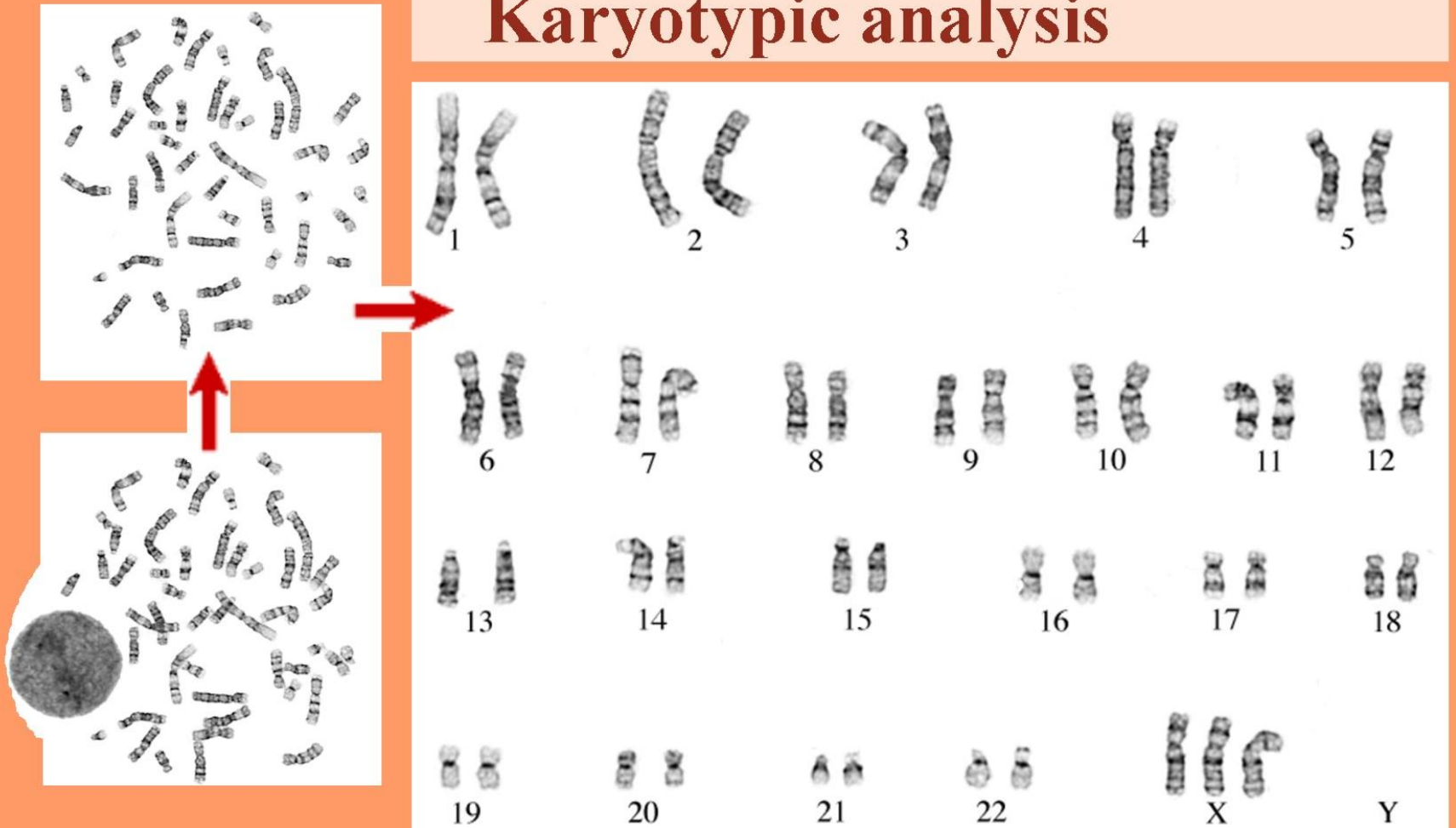
- Кариотипический анализ рутинный метод.
- Дифференциальное окрашивание хромосом.
- Определение X- и Y-хроматина.



# Показания для цитогенетического исследования

1. Подозрение на хромосомную болезнь
2. Наличие у ребенка множественных пороков развития
3. Многократные (более двух) спонтанные аборты, мертворождениями рождения детей с врожденными пороками развития
4. Существенная задержка умственного и физического развития ребенка

# Karyotypic analysis

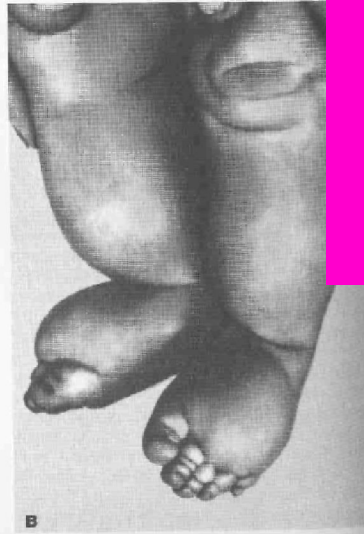
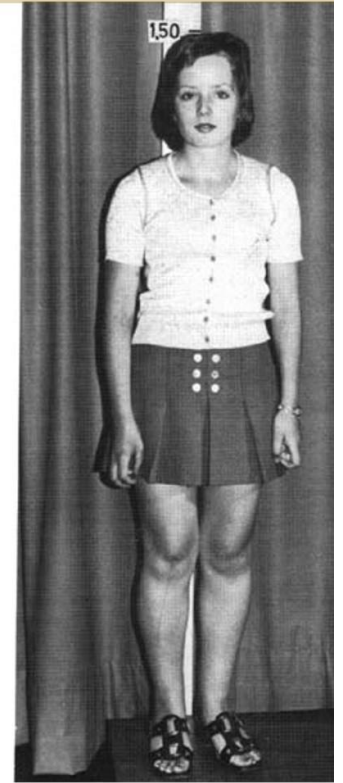
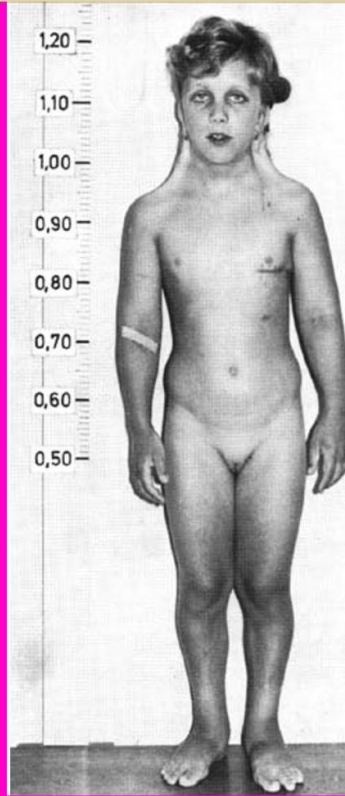


**синдром Клайнфельтера-  
Klinefelter syndrome**

**47, XXY** ♂



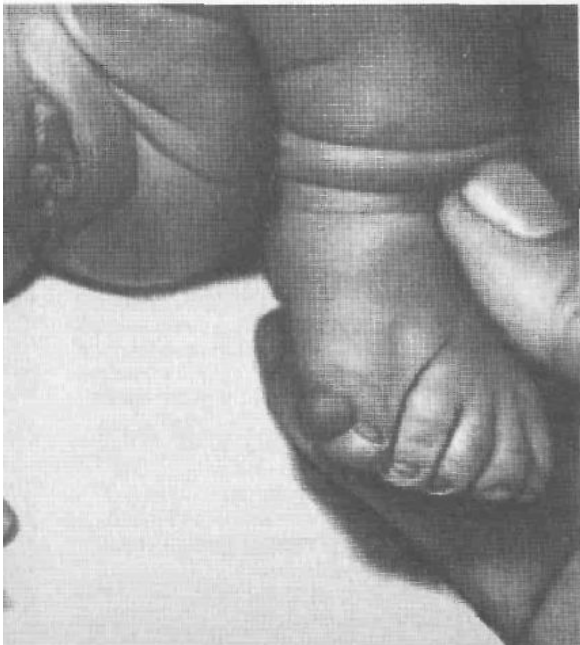
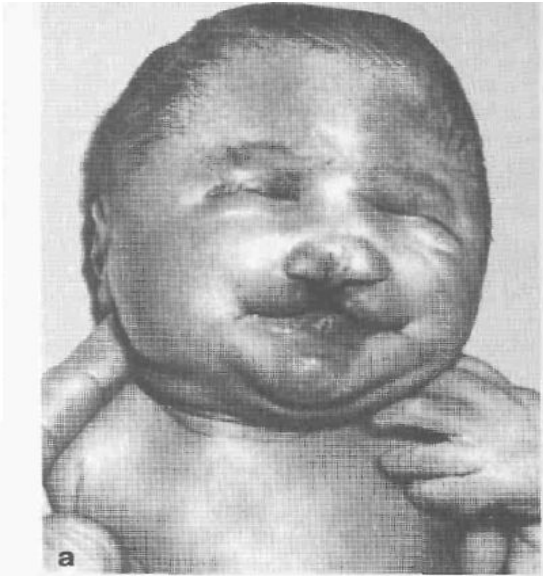
## Turner Syndrome (45, XO)



Синдром Шерешевского –  
Тернера – 45, XO

Синдром Патау  
(трисомия по 13 хр.)  
47, 13 13 13

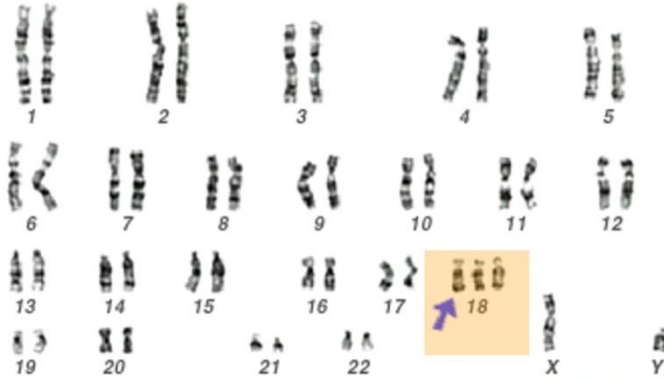
Patau Syndrome (trisomy 13)





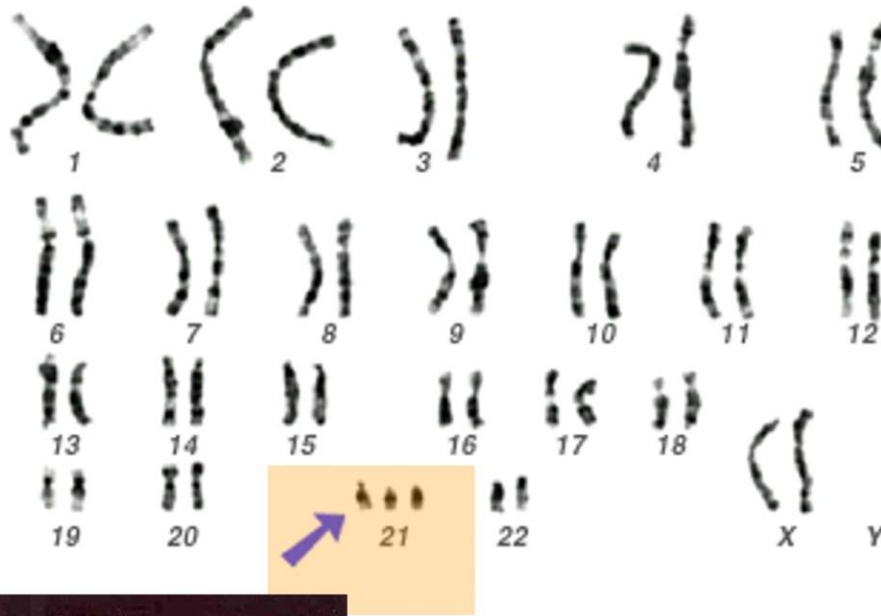
# Хромосомы 18 трисомии синдром(с. Эдвардса)

Edward Syndrome (trisomy 18) 18 18

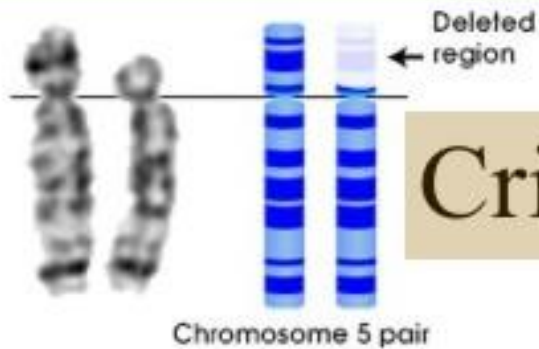




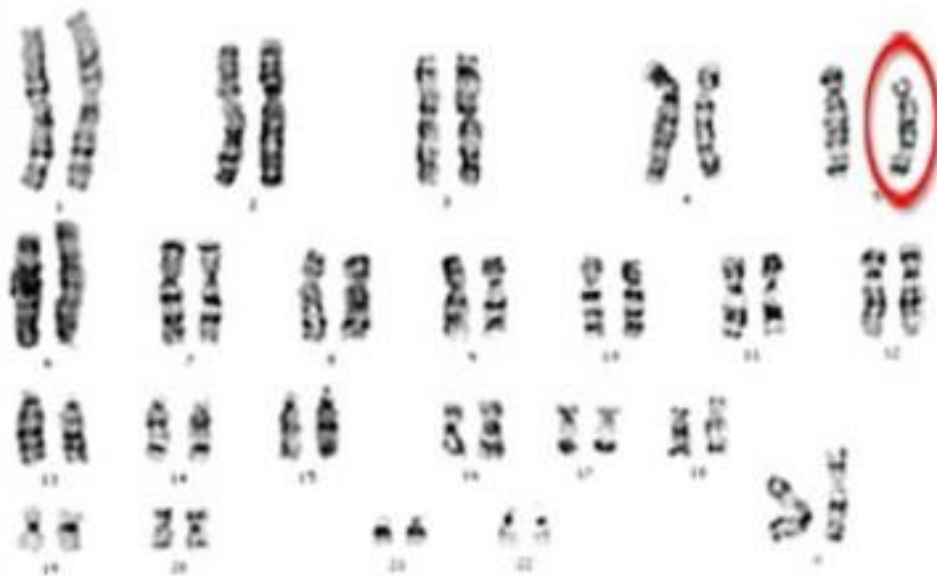
# Down Syndrome (trisomy 21)



**47, 21 21 21**  
**Синдром Дауна**



# Cri-du-chat syndrome



Синдром крика кошки 46, 5р-  
 (делеция участка короткого р-плеча 5 аутосомы)

# Дерматоглифика

- Дерматоглифический рисунок (ДР) индивидуален.
- Различают нормальный, редкий и патологический ДР.
- Пальмоскопия (рис. ладони)
- Дактилоскопия (рис. пальцев)
- Плантаоскопия (рис. подошв)

Папиллярные узоры

# Папиллярные узоры на пальцах

	Петля	Дуга	Круг
В норме	62%	6%	32%
При болезни Дауна	>80%	<20%	

# Трирадиус -

- Точка схождения трех потоков линий  
КОЖИ

Ладонный – t

Пальцевый – a, b, c, d

# Угол atd

- Образован соединением осевого трирадиуса  $\underline{t}$  (у запястья) с пальцевыми  $\underline{a}$  (у основания 2 пальца) и  $\underline{d}$  (у основания 5 пальца)

# Значение угла atd

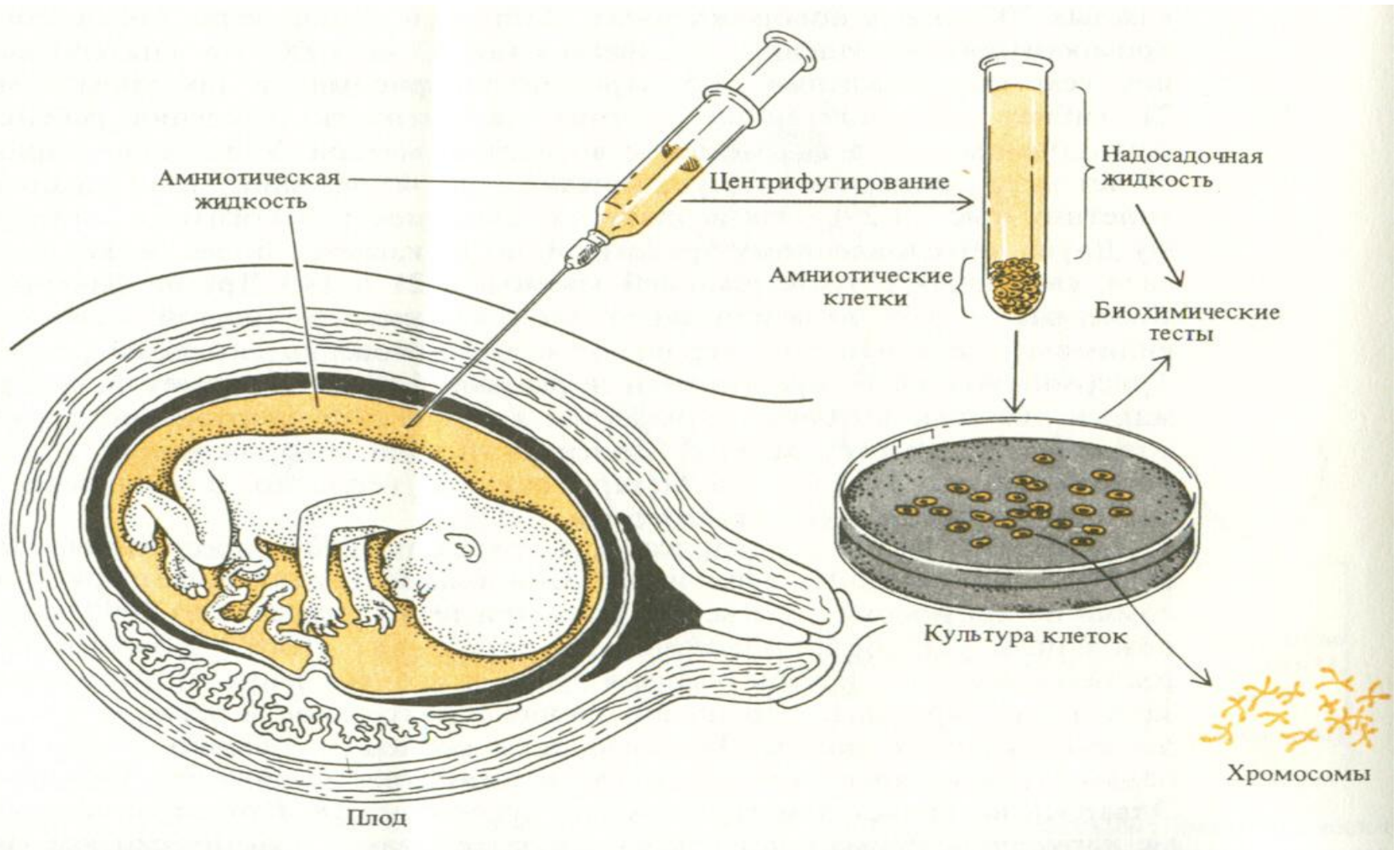
- В норме -  $< 57^\circ$
- С. Дауна -  $81^\circ$
- С. Патау -  $108^\circ$
- С. Тернера-Шерешевского -  $66^\circ$

# Концепция тератаназии (Дж. Уоркани, 1978) -

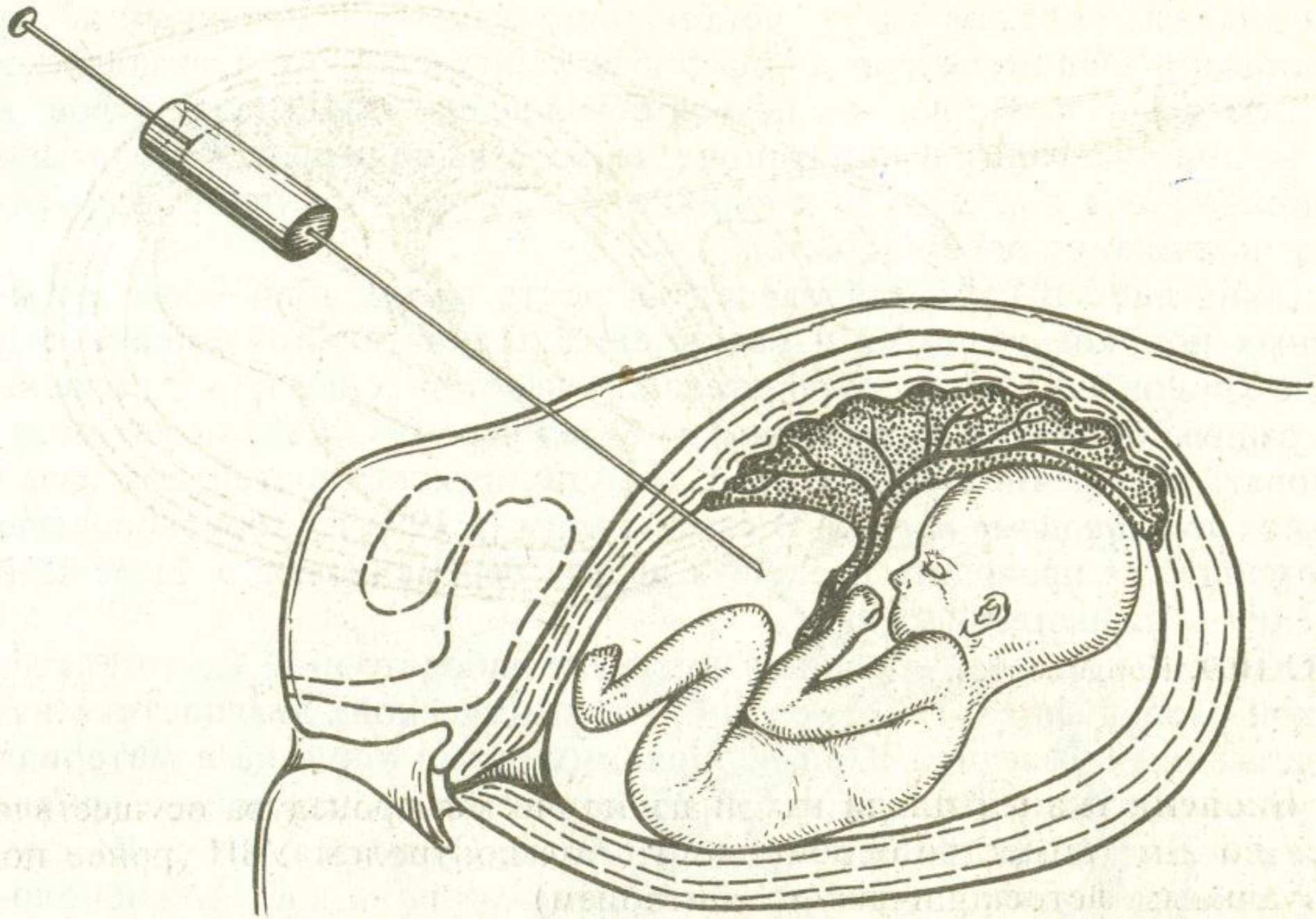
**естественный процесс  
«отсеивания» эмбрионов и плодов с  
врожденной патологией**



# Амниоцентез, метод пренатальной диагностики.



# Амниоцентез



# Амниотическая жидкость

```
graph TD; A[Амниотическая жидкость] --> B[Свободная от клеток жидкость]; A --> C[Некультивируемые клетки]; A --> D[Культивируемые клетки]; B --> E[Биохимические исследования метаболитов и ферментов]; C --> F[Определение пола (X- и Y-хроматин)]; D --> G[Цитогенетические, биохимические, гистологические исследования];
```

Свободная от  
клеток жидкость

Биохимические  
исследования  
метаболитов и  
ферментов

Некультивируемые  
клетки

Определение пола  
(X- и Y-хроматин)

Культивируемые  
клетки

Цитогенетические,  
биохимические,  
гистологические  
исследования

# Диагностика

- Гр. крови
- Резус-конфликт антигенная несовместимость
- >60 наследственных болезней обмена веществ
- Большинство хромосомных болезней
- Определение пола

# Показания к амниоцентезу

1. Наличие у родителей делеции или сбалансированной транслокации
  2. Наличие у родителей анеуплоидного кариотипа или хромосомного мозаицизма
  3. Возраст матери выше 35 лет
  4. Наличие у предыдущего ребенка хромосомной патологии
  5. Сцепленные с полом (X-тип) болезни у родителей
- и др.

# Методы моделирования наследственных болезней

1. Биологический
2. Математический

# Методы генетики

**СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК** - изучение генетических закономерностей на клеточном уровне

1. Простое культивирование
2. Гибридизация соматических клеток

**Методы культивирования** используются при диагностике в основном хромосомных, реже генных болезней.

**Методы гибридизации** используются при картировании хромосом человека.



# Основания для МГК

1. Рождение ребенка с пороками развития, умственной отсталостью, глухотой и слепотой
2. Спонтанные выкидыши
3. Наличие наследственных заболеваний у родственников
4. Несовместимость супругов по резус-фактору
5. Бездетный брак у здоровых супругов
6. Непереносимость лекарственных препаратов или пищевых продуктов
7. Кровнородственный брак
8. Вирусные инфекции у беременной
9. Возраст ♀ >35 лет, ♂ >40 лет
10. Наличие у беременной пристрастия к курению
11. Спортсменки высших разрядов, балерины
12. Работа супругов на вредном производстве

# Популяционно-статистический метод

- основан на законе Харди – Вайнберга
- **Популяция–совокупность скрещивающихся особей одного вида, обитающих в данное время на данной территории**

# Генетика популяций

- **В каждом поколении частота каждого аллеля данного гена и частота каждого генотипа по этому гену сохраняется постоянной,**
- **Если вноса генов извне нет (нет миграции)**
- **Если подбора пар для скрещивания нет,**
- **Если выживаемость носителей каждого генотипа одинакова**
- **Если отбора нет (условия однородны= территория ограничена)...**
- **Поэтому в каждом поколении частоты сочетаний аллелей и частоты соответствующих фенотипов постоянны**