

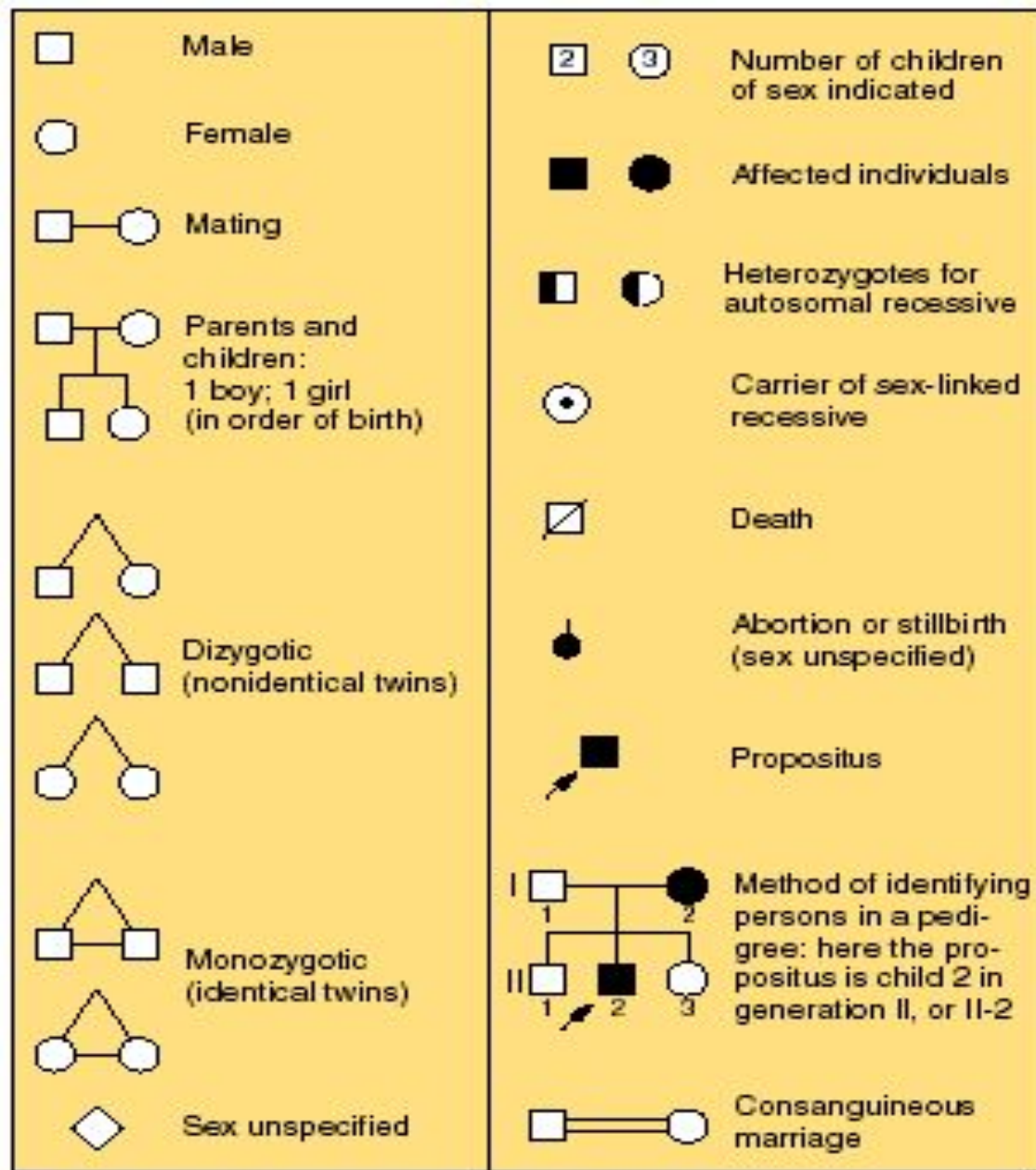
## *Лекция №6*

**Человек как объект генетических исследований. Методы изучения генетики человека. Медико-генетическое консультирование. Пренатальная (дородовая) диагностика.**

# *Основные методы исследования генетики человека:*

- 1. Генеалогический**
- 2. Близнецовый**
- 3. Биохимический**
- 4. Дерматоглифический**
- 5. Цитогенетический**
- 6. Популяционно-статистический**
- 7. Молекулярно-генетический (метод анализа ДНК)**
- 8. Генетики соматических клеток**
- 9. Биологического моделирования**
- 10. Математического моделирования (биоинформатика)**

# Условные обозначения, принятые при составлении родословных:



**Figure 2-12 Symbols used in human pedigree analysis.** [After W. F. Bodmer and L. L. Cavalli-Sforza, *Genetics, Evolution, and Man*. Copyright 1976 by W. H. Freeman and Company.]

## Типы наследования признаков

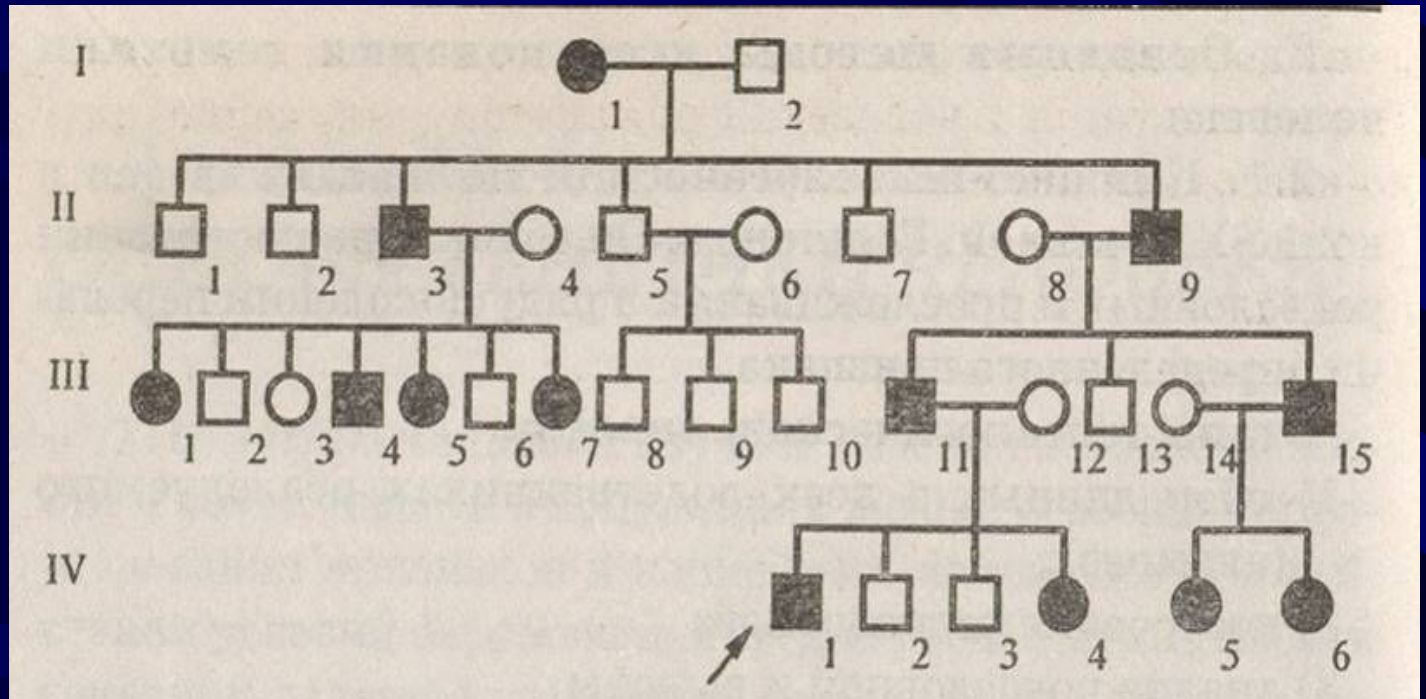
**Моногенное**

**Полигенное**

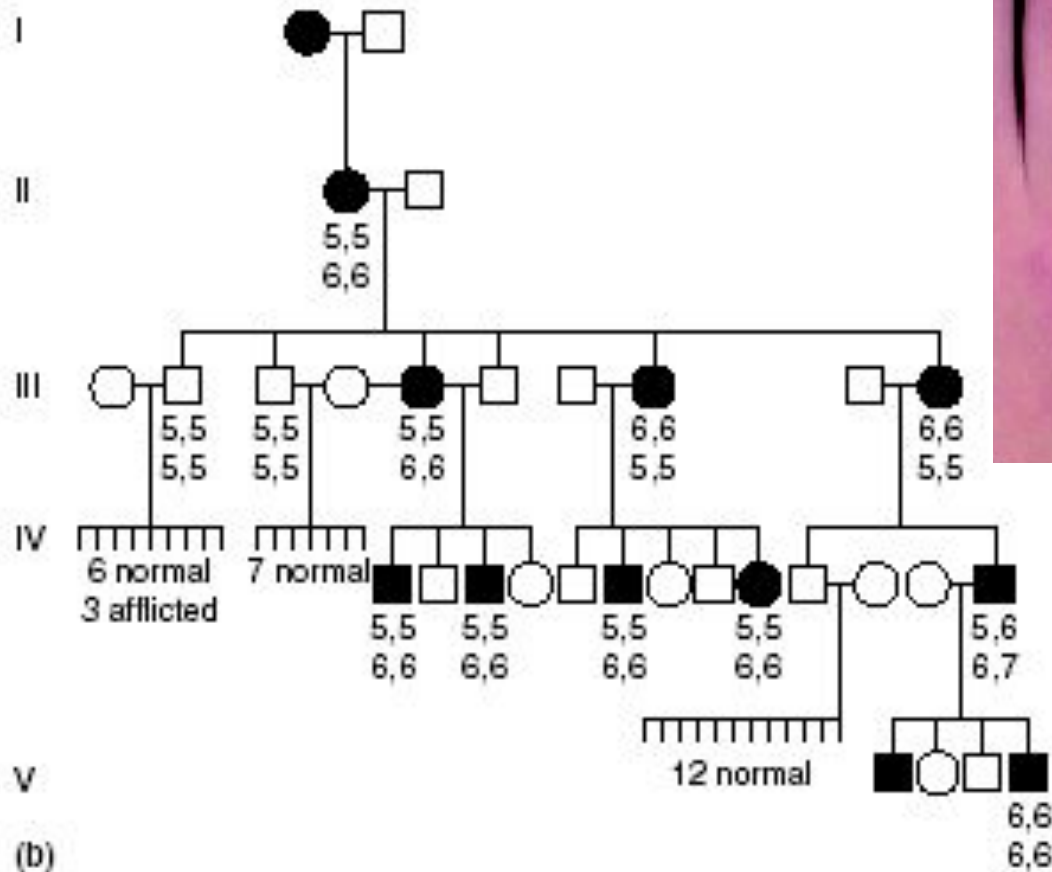
1. Аутосомно-доминантный;
2. Аутосомно-рецессивный;
3. Сцепленный с X-хромосомой рецессивный;
4. Сцепленный с X-хромосомой доминантный;
5. Сцепленный с Y-хромосомой (голандрический)

## Аутомно-доминантний :

1. Больные в каждом поколении (доминантний);
2. Больной ребенок у больных родителей (доминантний);
3. Болеют в равной степени мужчины и женщины (аутомно);
4. Наследование идет по вертикали и по горизонтали;
5. Вероятность наследования 100%, 75% и 50%.



# Полидактилия



**Figure 2-18 A rare dominant phenotype of the human hand.**

(a) Polydactyly, a dominant phenotype characterized by extra fingers, toes, or both, determined by an allele  $P$ . The numbers in the accompanying pedigree (b) give the number of fingers in the upper lines and the number of toes in the lower. (Note the variation in expression of the  $P$  allele.) [Part a, photograph © Biophoto Associates/Science Source.]

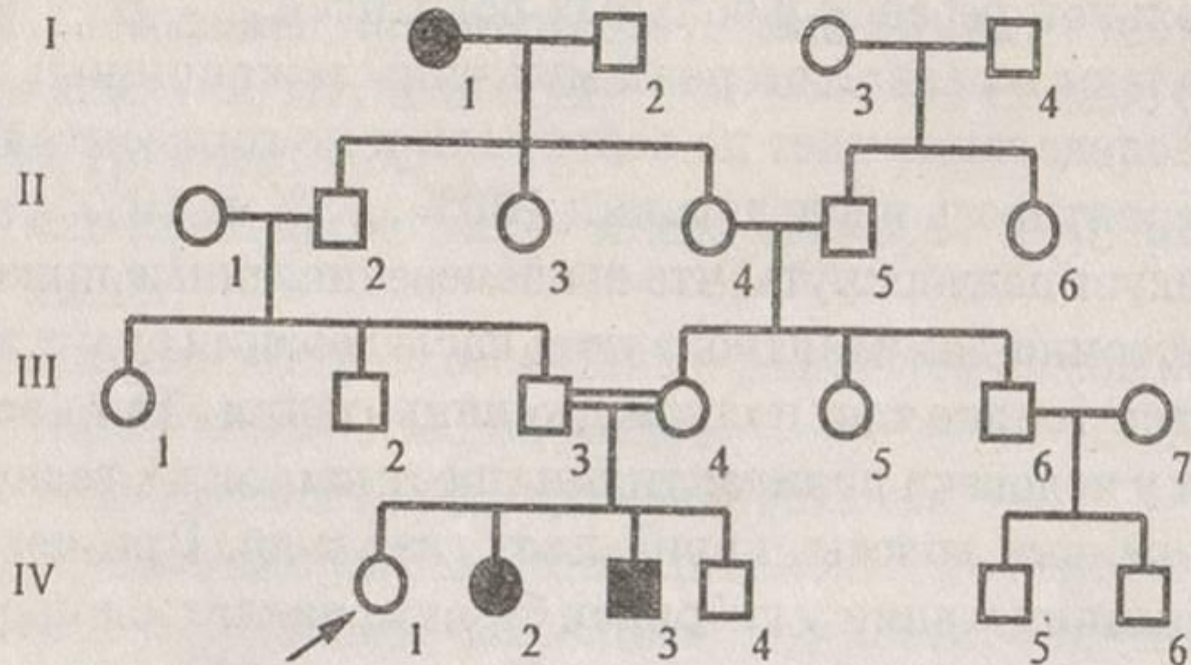
# Семейная псевдоахондроплазия



**Figure 2-15 The human pseudoachondroplasia phenotype, illustrated by a family of five sisters and two brothers.** The phenotype is determined by a dominant allele, which we can call *D*, that interferes with bone growth during development. This photograph was taken upon the arrival of the family in Israel after the end of the Second World War. [UPI/Bettmann News Photos.]

## Аутосомно-рецессивный:

1. Больные не в каждом поколении;
2. У здоровых родителей больной ребенок;
3. Болеют в равной степени мужчины и женщины;
4. Наследование идет преимущественно по горизонтали;
5. Вероятность наследования 25%, 50% и 100%.

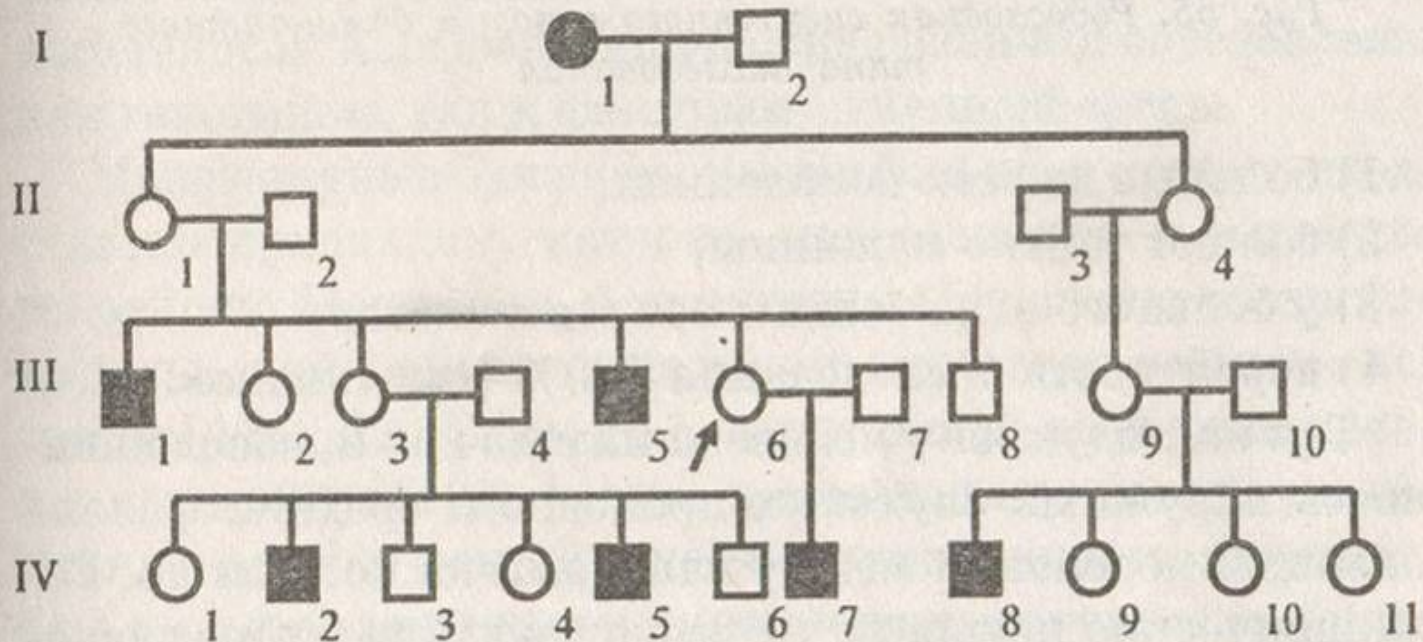


(Фенилкетонурия, муковисцидоз, серповидно-клеточная анемия...)

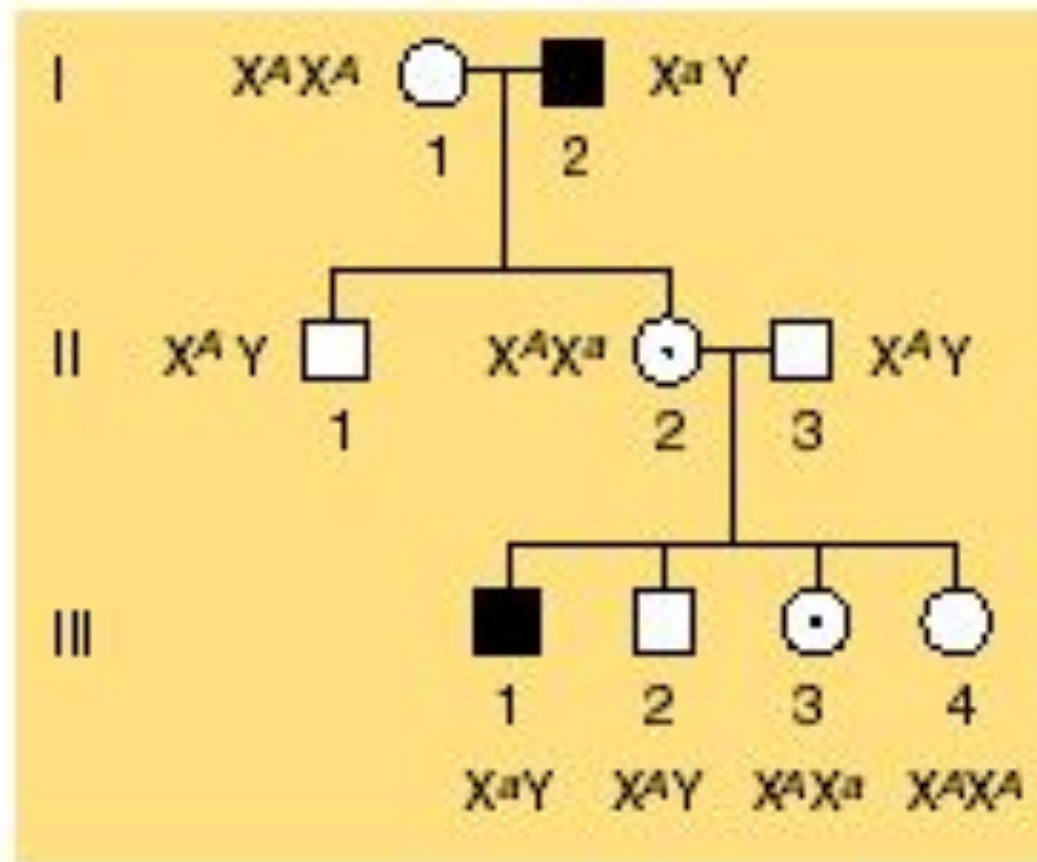


# Сцепленный с X-хромосомой рецессивный:

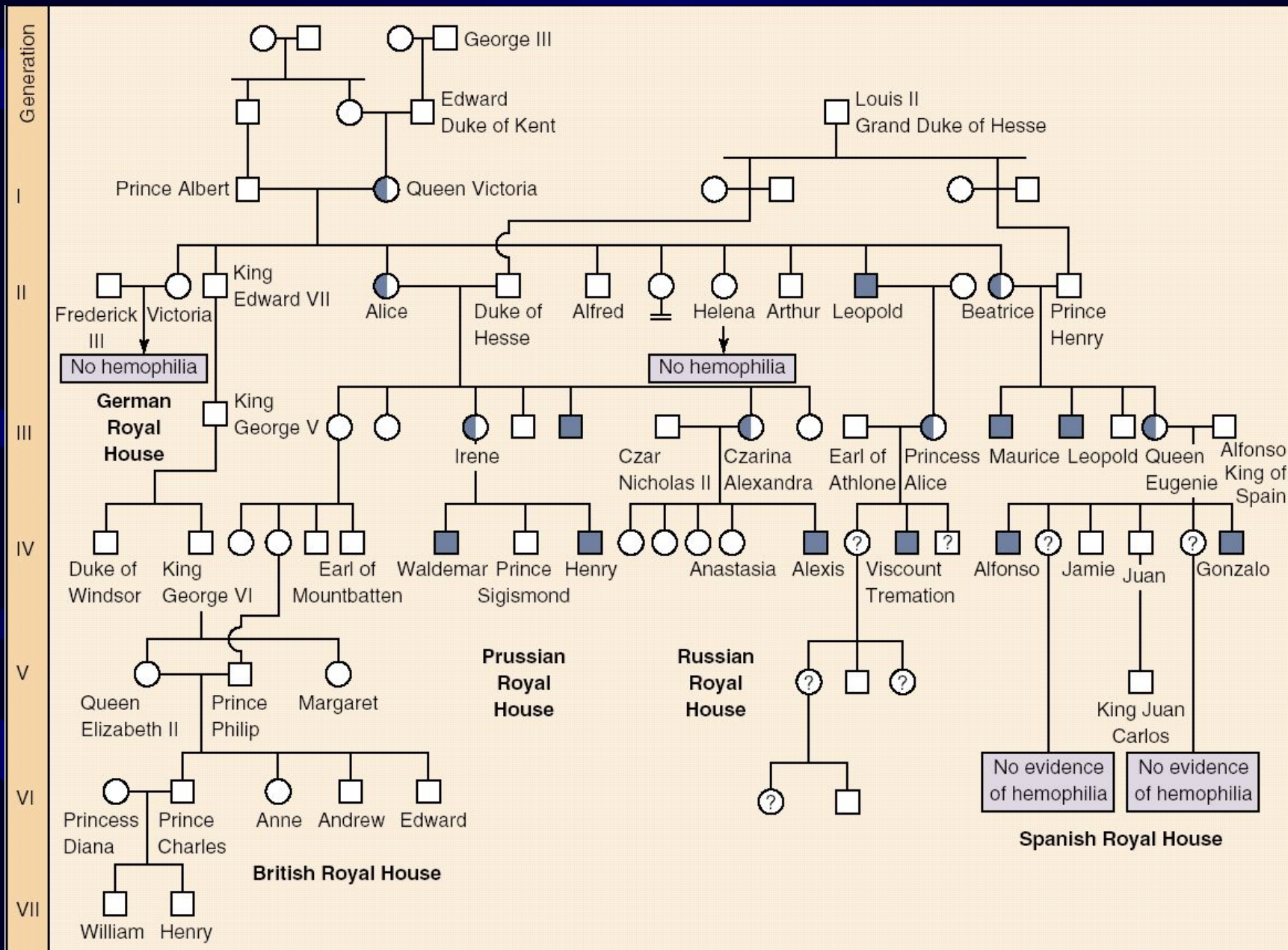
1. Больные не в каждом поколении;
2. У здоровых родителей больной ребенок;
3. Болеют преимущественно мужчины;
4. Наследование идет в основном по горизонтали;
5. Вероятность наследования 25% от всех детей и 50% у мальчиков.



(гемофилия,  
мышечная  
дистрофия,  
дальтонизм...)



**Figure 2-25 Pedigree showing X-linked recessive alleles expressed in males.** These alleles are carried unexpressed by daughters in the next generation, to be expressed again in sons. Note that III-3 and III-4 cannot be distinguished phenotypically.

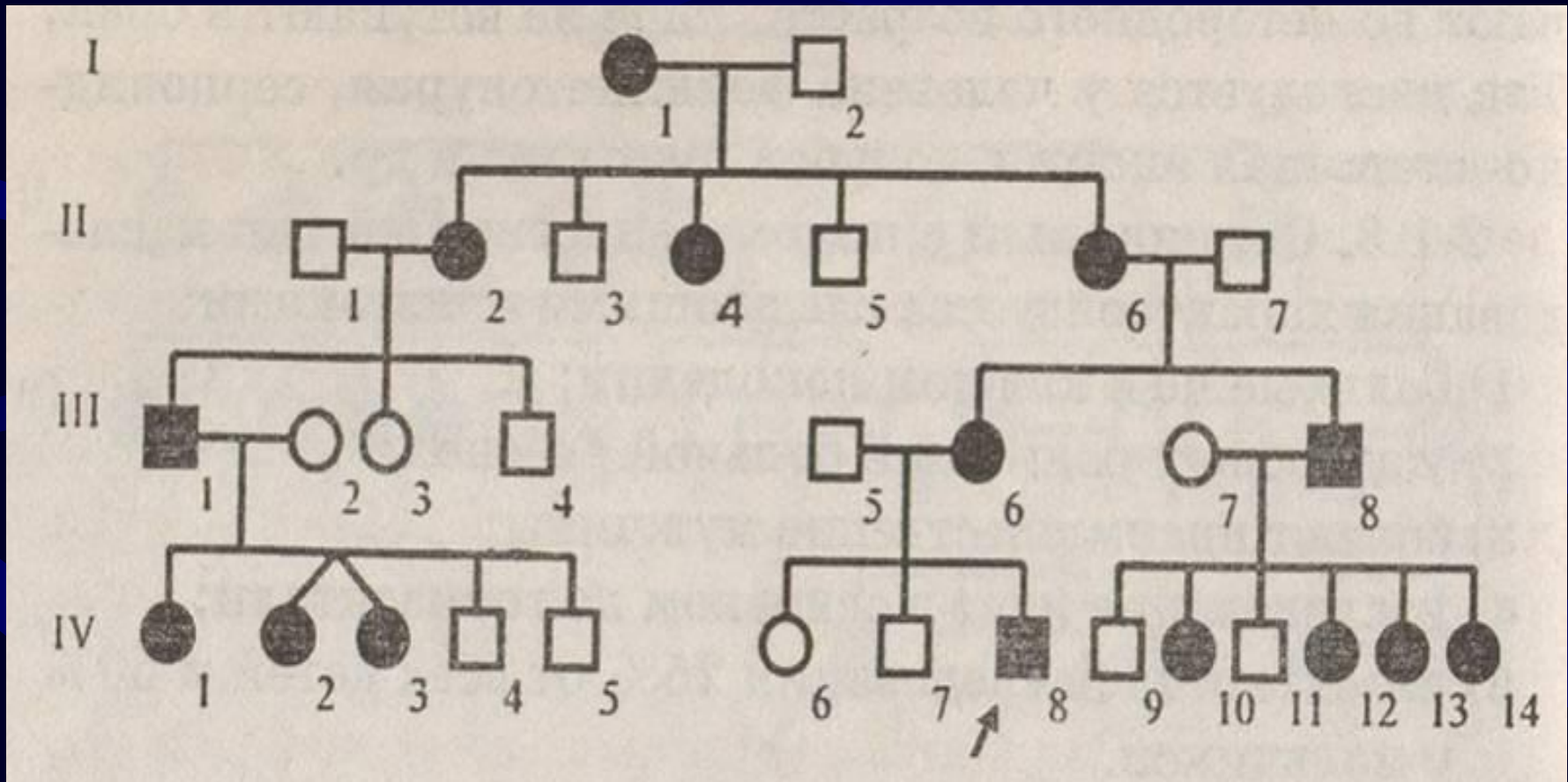


**Родословная королевы Виктории. Наследование гемофилии А.**

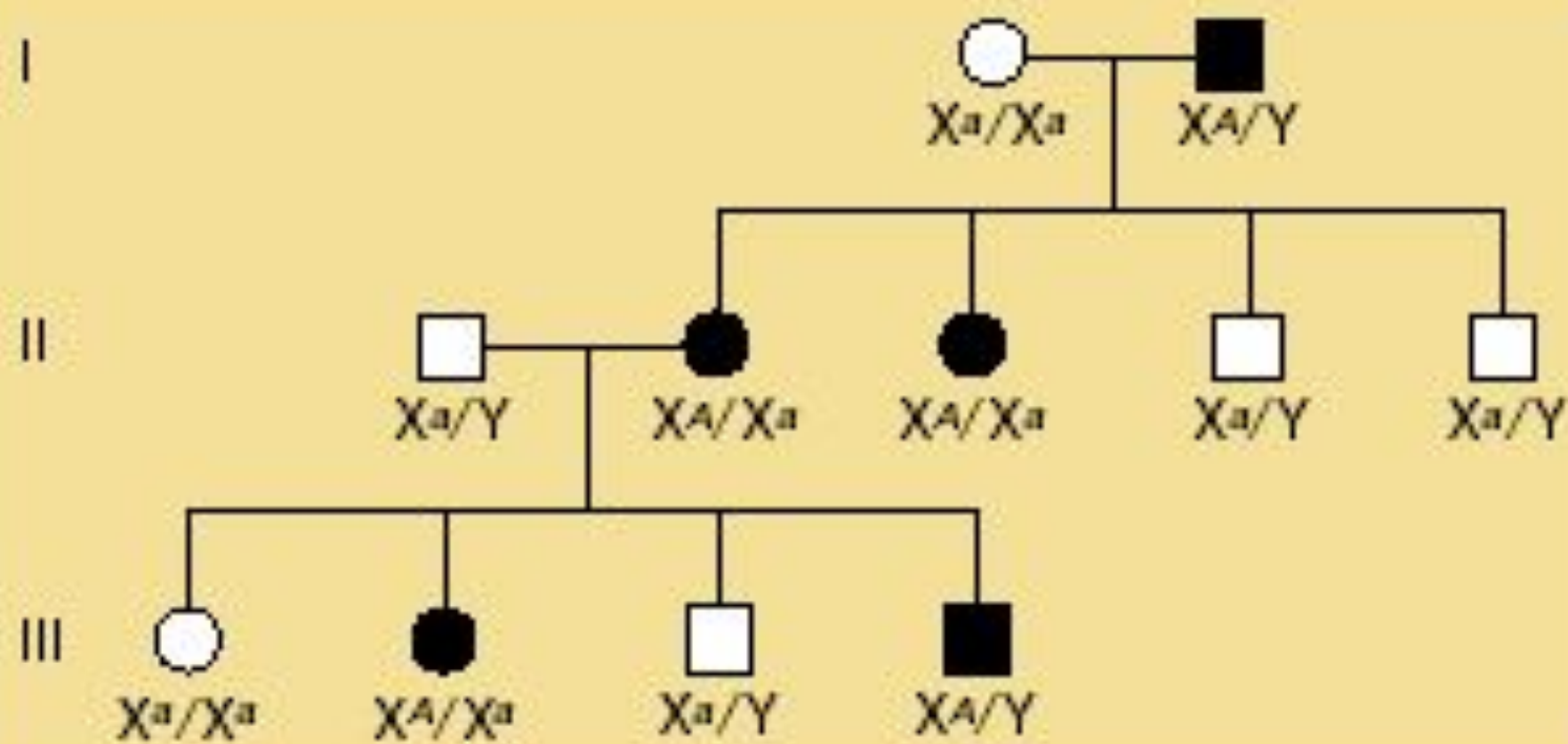
# Сцепленный с X-половой хромосомой доминантный

Сходен с аутосомно-доминантным.

Мужчина передает этот признак всем дочерям.



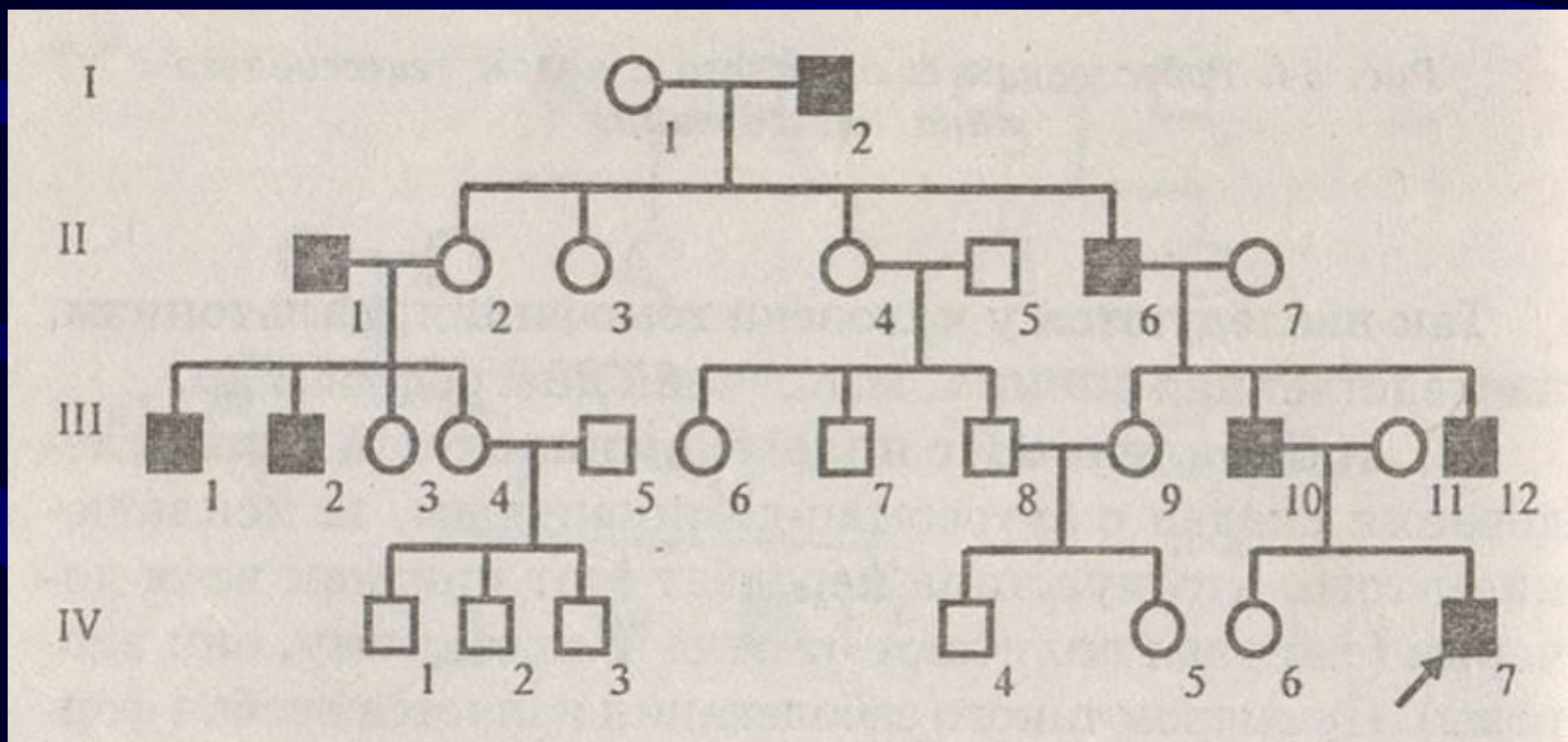
(особая форма рахита, устойчивая к витамину D)



**Figure 2-28 Pedigree of an X-linked dominant condition.** All the daughters of a male expressing an X-linked dominant phenotype will show the phenotype. Females heterozygous for an X-linked dominant allele will pass the condition on to half their sons and daughters.

## Сцепленный с Y-половой хромосомой (голандрический):

1. Больные во всех поколениях;
2. Болеют только мужчины;
3. У больного отца больны все сыновья;
4. Вероятность наследования у мальчиков 100%.



(ихтиоз кожи, гипертрихоз, перепонки между пальцам на ногах...)

# Близнецовый метод

Конкордантность – процент сходства группы близнецов по изучаемому признаку.

Дискордантность – процент различия группы близнецов по изучаемому признаку

формула Хольцингера:

$$H = \frac{KMБ\% - KДБ\%}{100\% - KДБ\%} * 100\%$$

Влияние среды на развитие признака (E) вычисляется по формуле:

$$E = 100\% - H$$

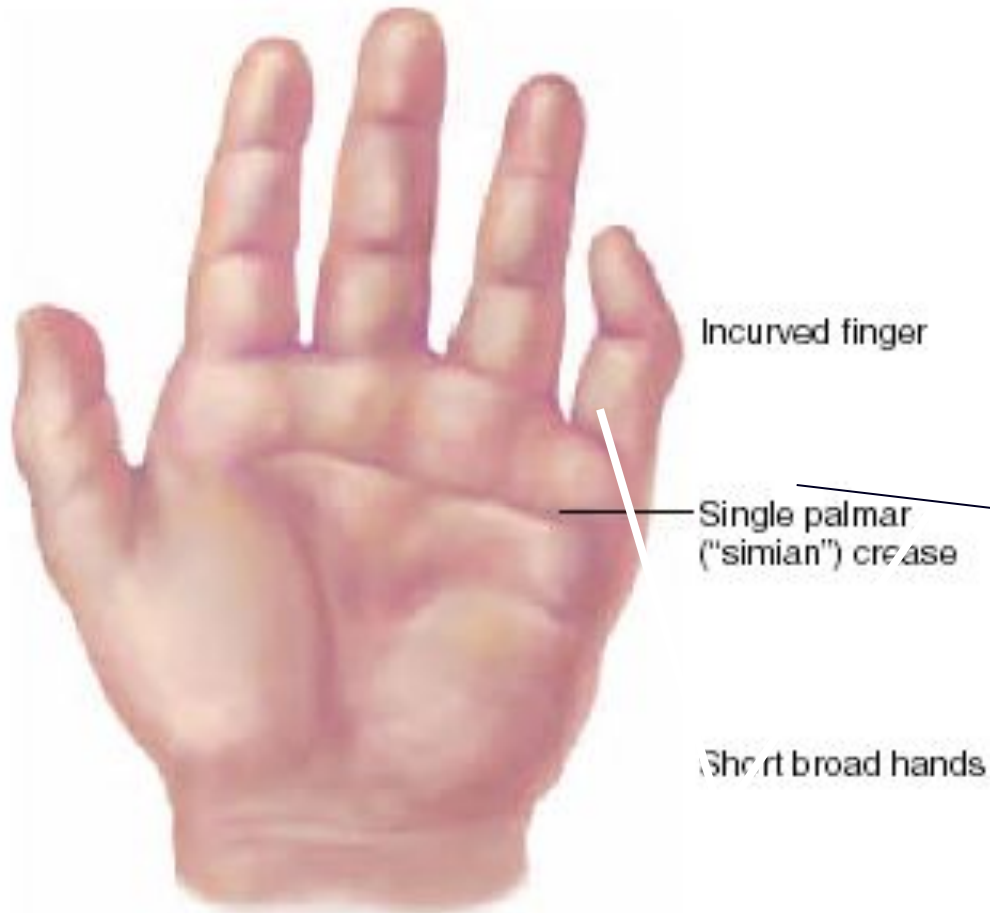
Признаки	Конкордантность (%)	
	МБ	ДБ
<b>Нормальные:</b>		
Группа крови АВО	100	46
Цвет глаз	99,5	28
Цвет волос	97	23
Папиллярные узоры	92	40
<b>Патологические</b>		
Косолапость	32	3
«Заячья губа»	33	5
Полиомиелит	36	6
Бронхиальная астма	19	4,8
Корь	98	94
Туберкулез	37	15
Эпилепсия	67	3
Шизофрения	70	13
Гипертония	26,2	10

Trait	Heritability
Schizophrenia	0.85
Diabetes Mellitus	
Early onset	0.35
Late onset	0.70
Asthma	0.80
Cleft Lip	0.76
Heart Disease, Congenital	0.35
Peptic Ulcer	0.37
Depression	0.45
Stature*	1.00+

\* A heritability higher than one can be obtained when the correlation between relatives is higher than expected. This is usually the result of de



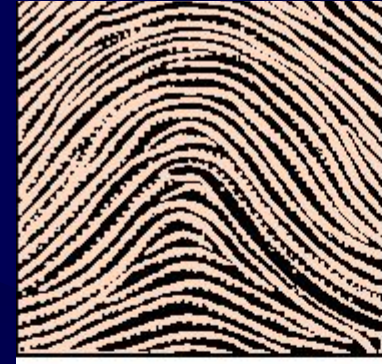
# Дерматоглифический метод:



(c)

FIGURE 4.18

own syndrome. (a) A child with Down syndrome (*right*) plays with her bi  
owing the trisomy of chromosome 21. (c) Characteristics of the hand seen  
(nthus) of the left eye.



Дуги



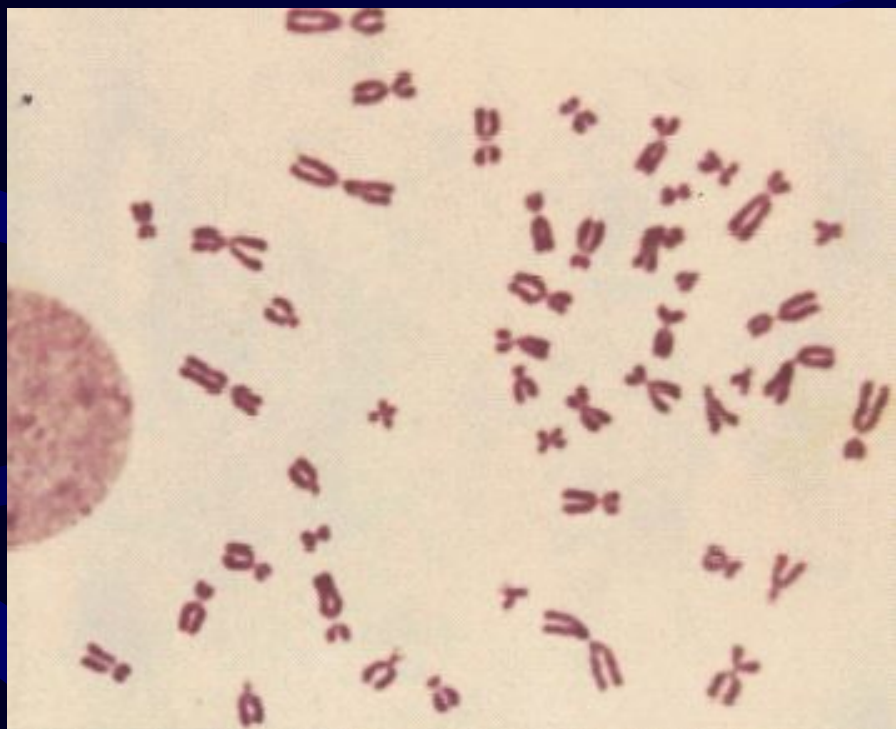
Петли



Завитки

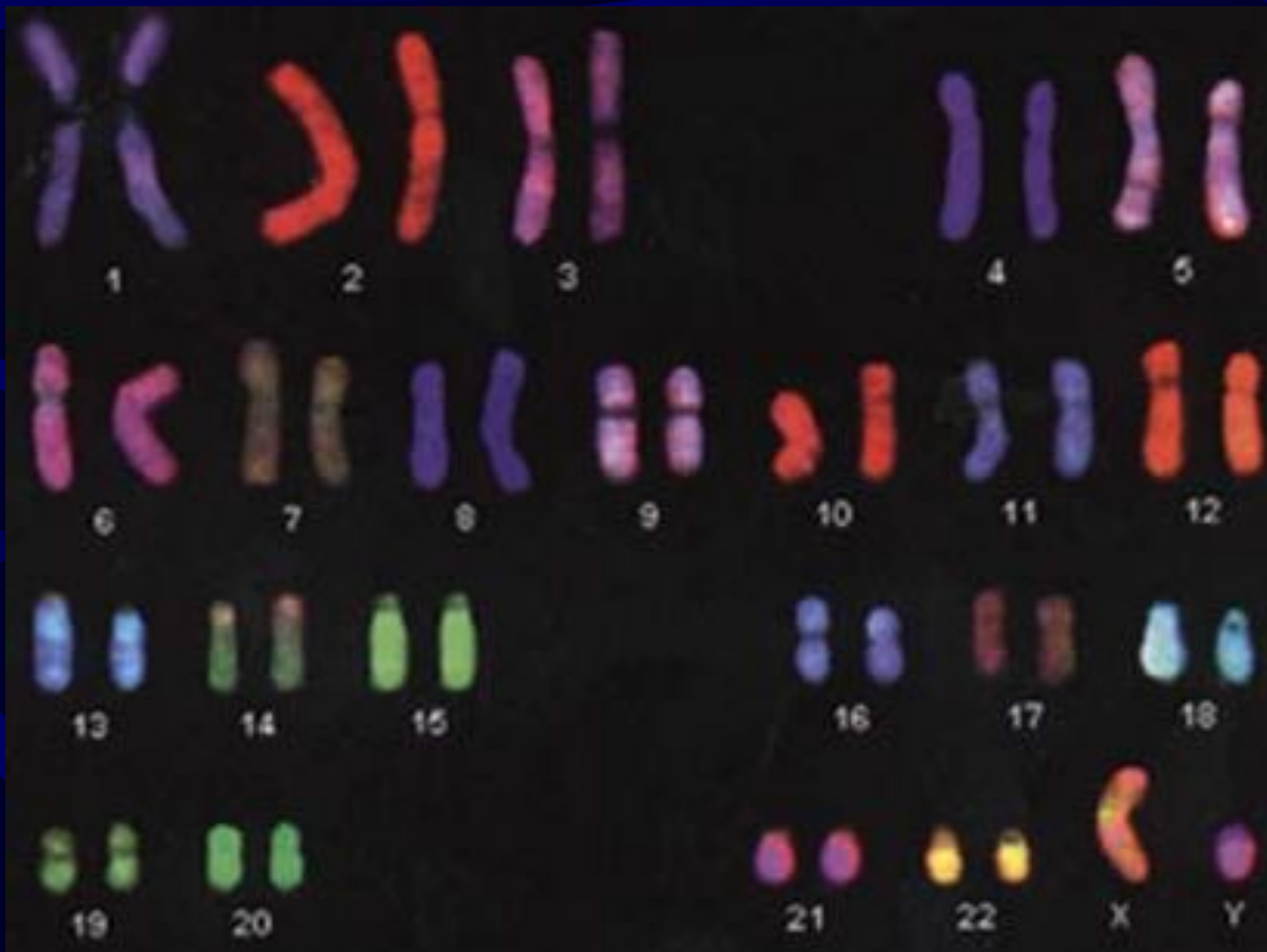
# 1. Рутинная (равномерная) окраска.

Используется для анализа числа хромосом и выявления структурных нарушений (аббераций).



*При рутинной окраске достоверно можно идентифицировать только группу хромосом, при дифференциальной – все хромосомы*

# Денверская классификация хромосом человека (1960).



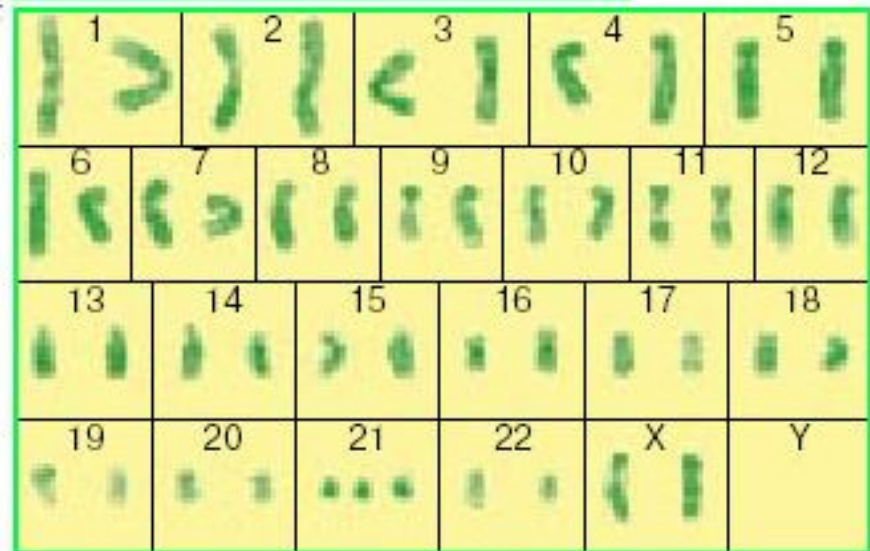
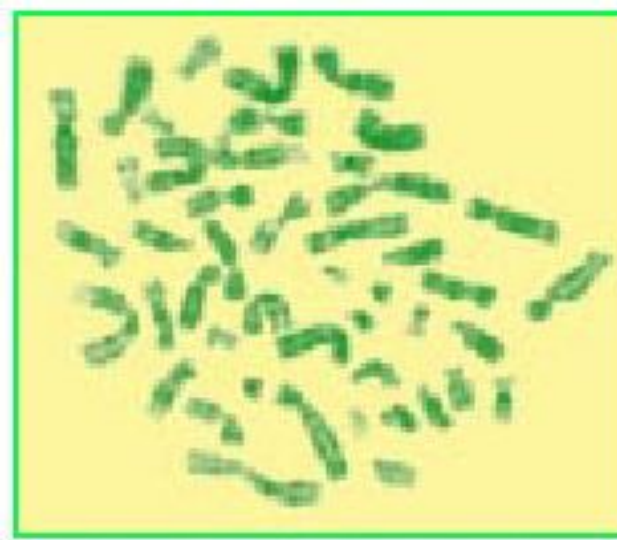
# Методы дифференциальной окраски хромосом:

G-окраска,

R-окраска,

Q-окраска.

Участки сильной и слабой  
конденсации по длине  
хромосомы специфичны для  
каждой хромосомы и имеют  
разную интенсивность  
окраски.



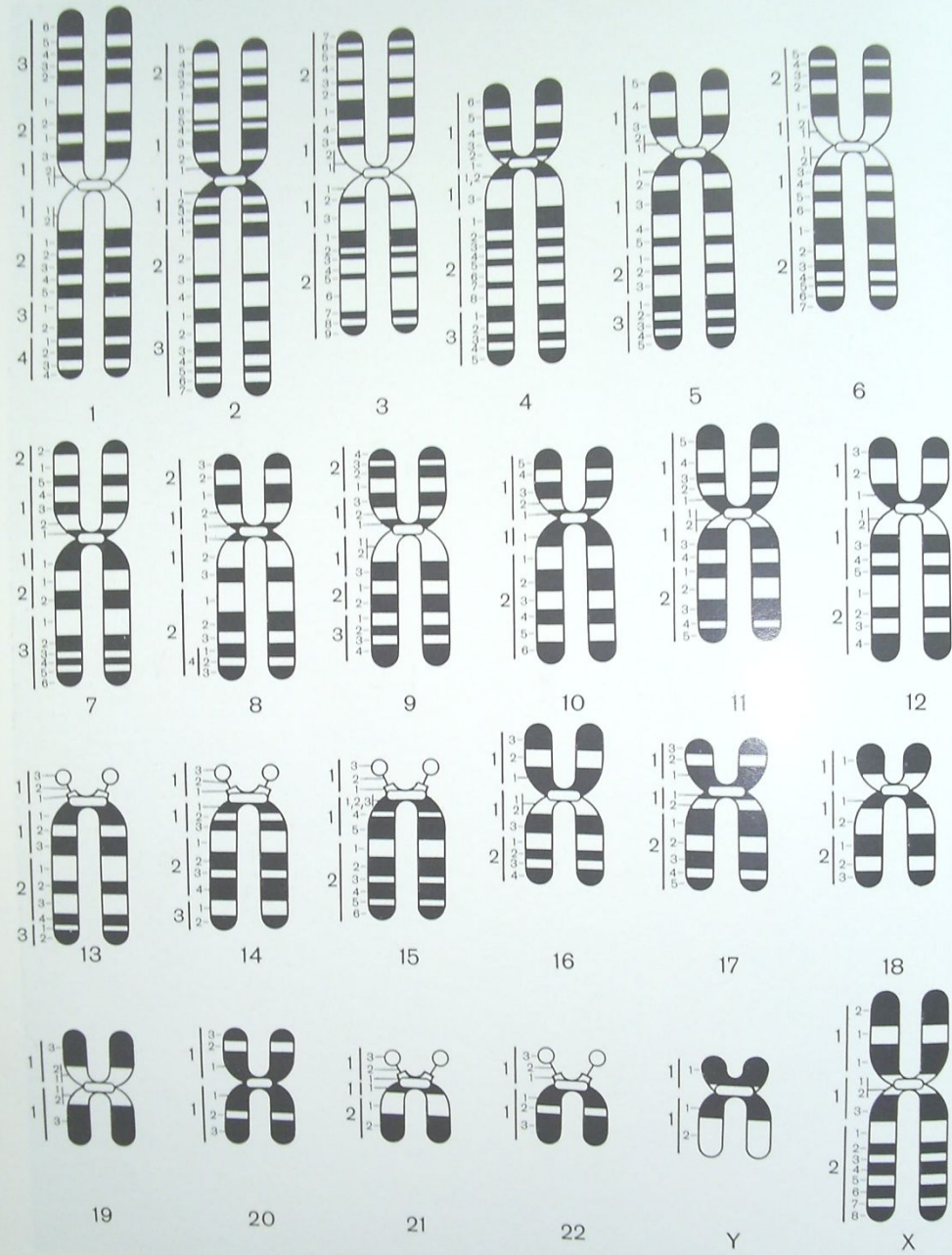
Метафазная пластинка (а) и кариотип (б)  
плода с трисомией хромосомы 21 (болезнь Дау-  
на). Плацентобиопсия, второй триместр бере-  
менности. Окраска хромосом люминесцентным  
красителем "Хехст 33258". Увеличение в 1200 раз.  
Кариотипирование с помощью полуавтоматичес-  
кой системы анализа изображения "Видео-Тест"  
фирмы "Иста-Видео-Тест" (Санкт-Петербург)



## 6.5

Общность рисунка линейной дифференцированности метафазной хромосомы (на примере хромосомы 1) при различных способах воздействия. Слева – схема рисунка.

1–4 – морфология хромосомы при Q-, G-, R- и C-окрасках, соответственно; 5–7 – репликационная структура при изучении с помощью BrdU (5–6) и  $^3\text{H}$ -тимидина (7).



# Идиограмма хромосом человека в соответствии с Денверской и Парижской классификациями

**A**

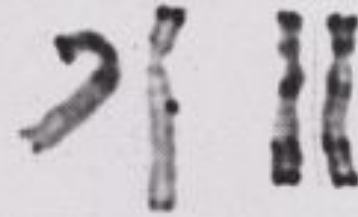


1

2

3

**B**



4

5

**C**



6

7

8

9

10

11

12

**D**



13

14

15

16

17

18

**E**

**F**



19

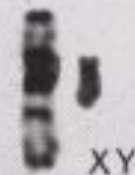
20

**G**

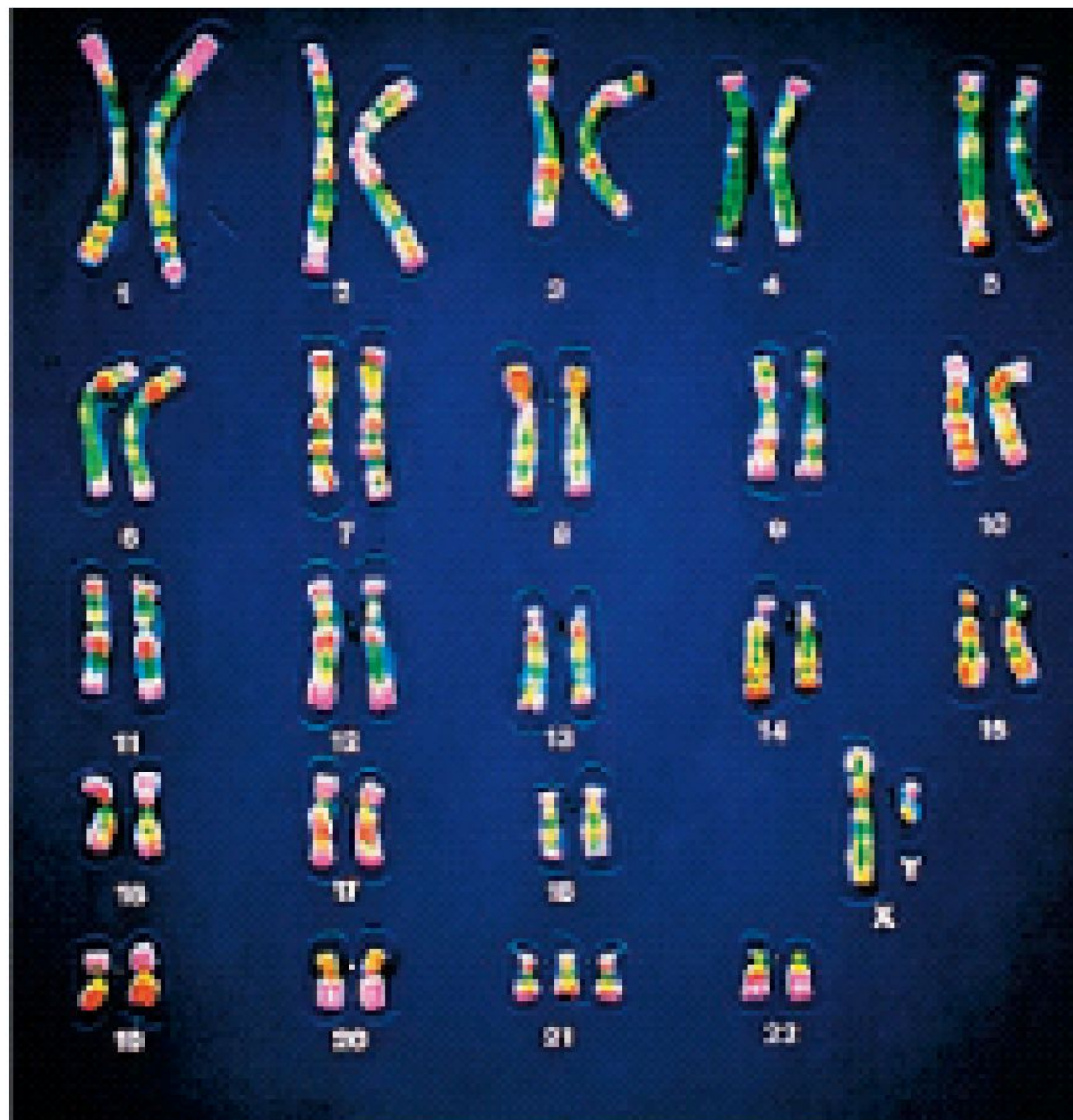


21

22



XY



6. Down syndrome karyotype,  
with an extra chromosome 21.



# Молекулярно-генетические методы (методы анализа ДНК)

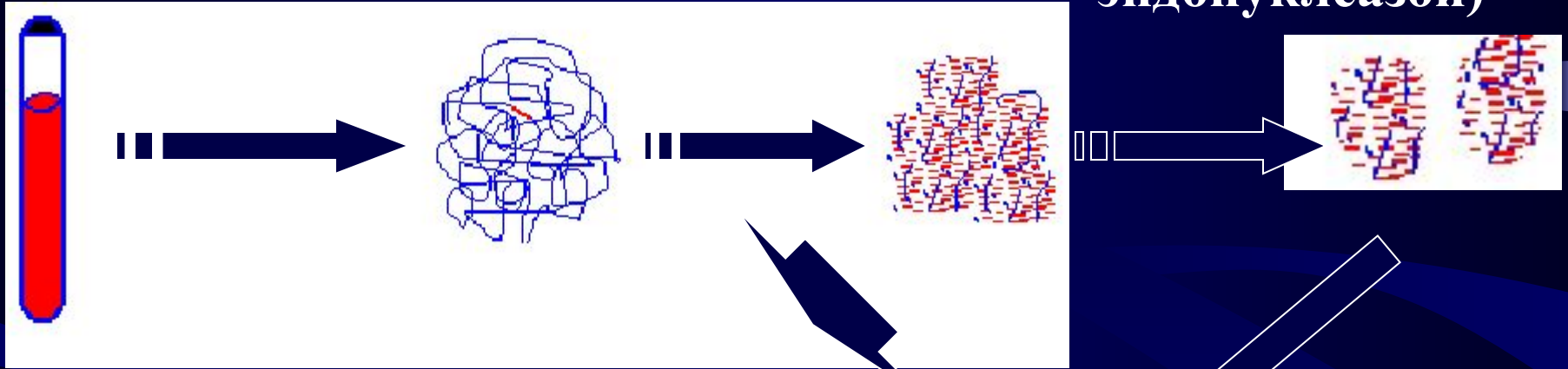
1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР).
2. Секвенирование ДНК.

**Образцы ДНК** получают из лимфоцитов венозной крови и других биологических субстратов (ткани, соскобы со слизистых, кости, сперма, ворсины хориона, пуповинная кровь и т.д.).

1 этап -  
выделение  
ДНК

2 этап -  
ПЦР

3 этап - рестрикция  
(расщепление ДНК  
эндонуклеазой)



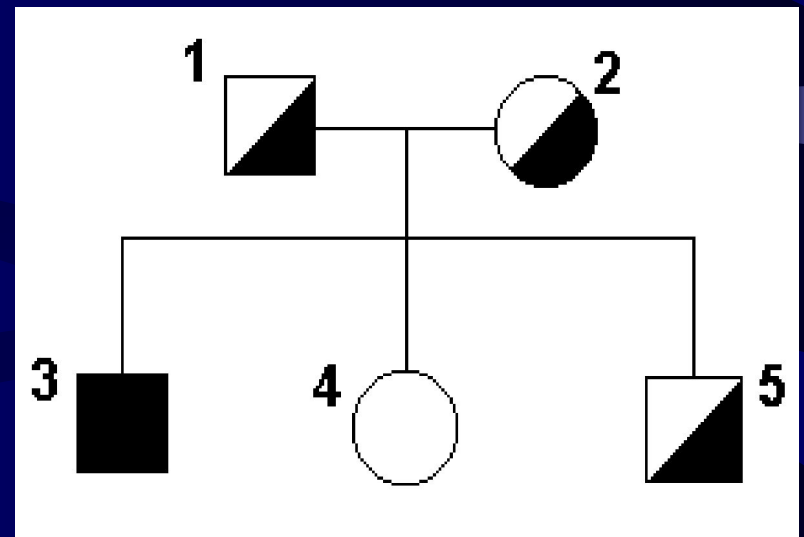
Забор  
крови



4 этап -  
электрофорез  
в геле и  
просмотр  
результатов

Условная схема ПЦР-анализа

# Муковисцидоз



**ДНК-диагностика делеции  $delF508$  при муковисцидозе в семье В. методом ПЦР.**

Номера на родословной соответствуют номерам на электрофореграмме продуктов амплификации:

1, 2 - родители гетерозиготы F508/N

3 - больной, гомозигота F508/F508;

4, 5 - здоровые дети, 4 - гомозигота N/N, 5 - гетерозигота F508/N

# Секвенирование ДНК

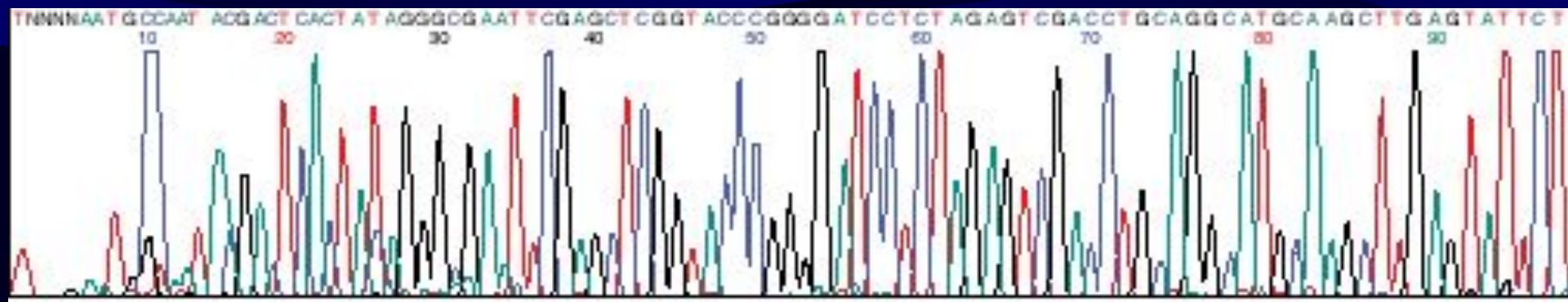


Figure 12-3 Part of the automated production line of a major human genome sequencing center. All this equipment is used for rapid processing of huge numbers of clones for DNA sequencing. [©Bethany Versoy; all rights reserved.]

# Популяционно-статистический метод

## Закон Харди-Вайнберга:

*в идеальной популяции частоты генов и генотипов находятся в равновесии и не изменяются в ряду поколений.*

$$p(A) + q(a) = 1 \quad (100\%)$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \quad (100\%)$$

$$AA : 2Aa : aa$$

# Основные положения закона Харди-Вайнберга:

## В идеальной популяции

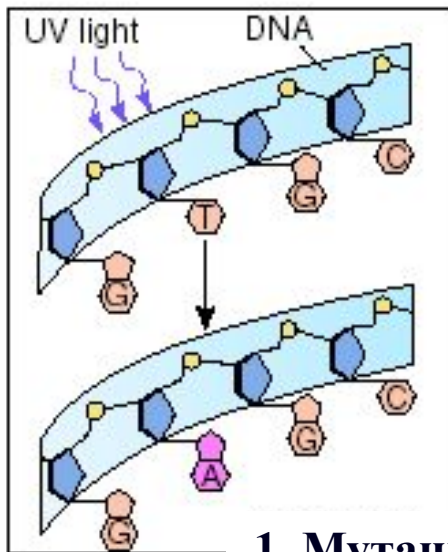
1. *Частоты аллелей* сохраняются неизменными в ряду поколений

$$p+q=1 \text{ (100\%)}, \text{ или } A+a=1 \text{ (100\%)}$$

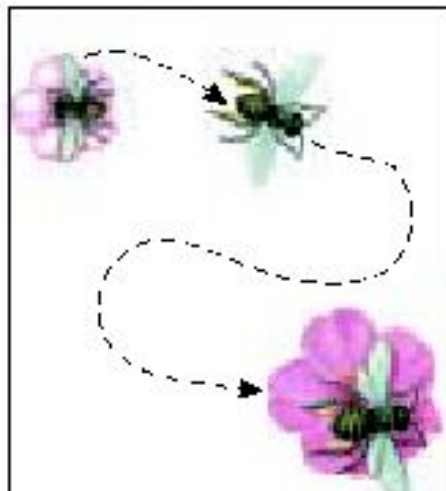
2. *Частоты генотипов* сохраняются неизменными в ряду поколений

$$(p+q)^2 = p^2+2pq+q^2=1, \text{ или } AA+2Aa+aa=1.$$

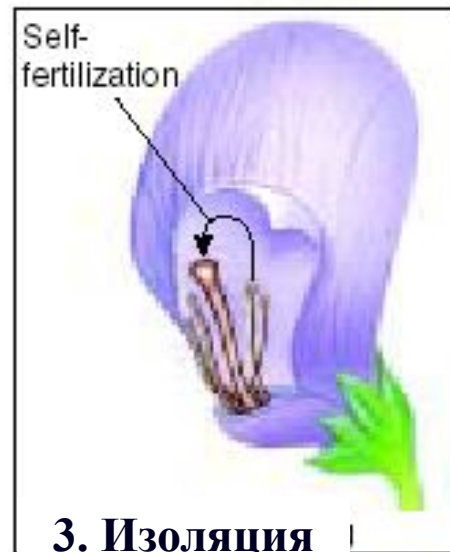
# Движущие силы эволюции (5 основных факторов).



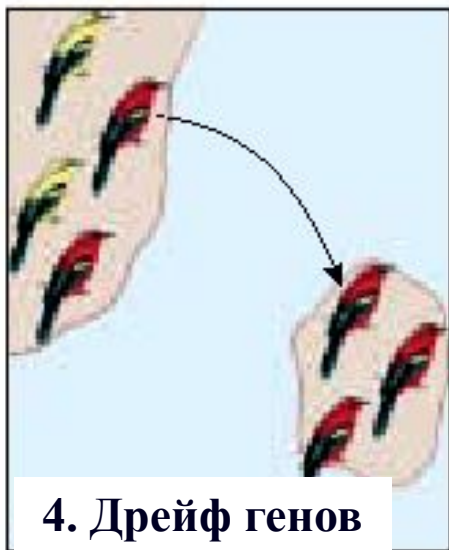
1. Мутации



2. Популяционные  
волны



3. Изоляция

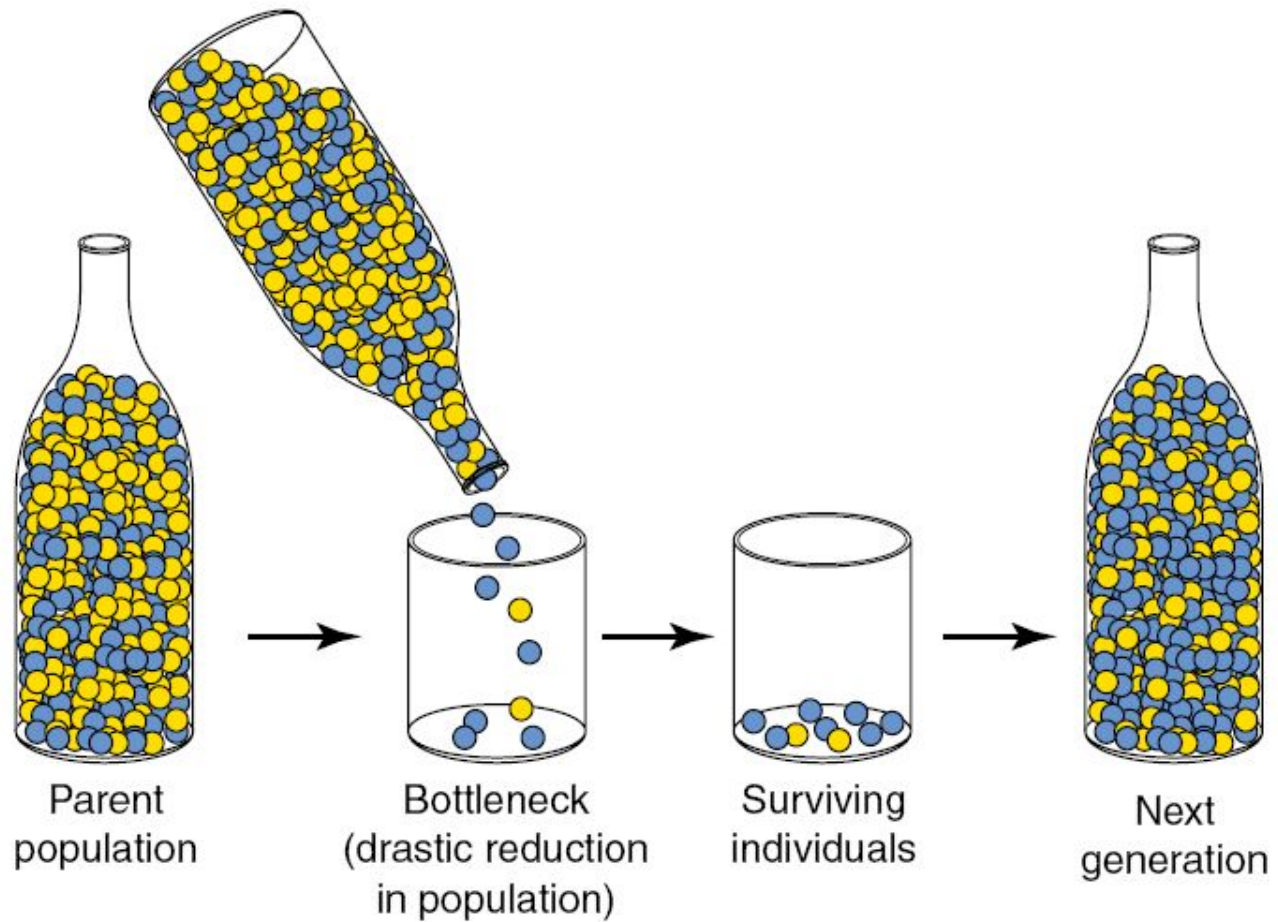


4. Дрейф генов



5. Отбор

**FIGURE 20.5**  
**Five agents of evolutionary change.**  
(a) Mutation, (b) gene flow, (c) nonrandom mating, (d) genetic drift, and (e) selection.

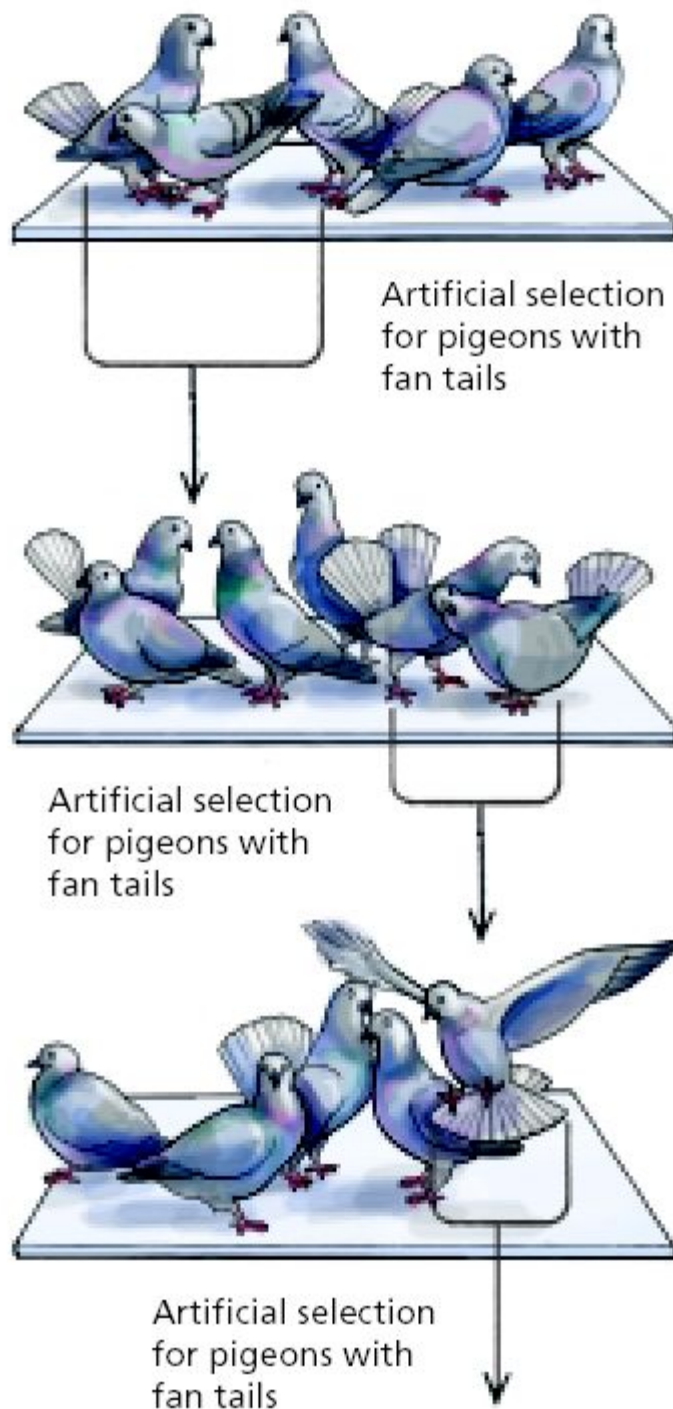


**FIGURE 20.6**

**Genetic drift: The bottleneck effect.** The parent population contains roughly equal numbers of blue and yellow individuals. By chance, the few remaining individuals that comprise the next generation are mostly blue. The bottleneck occurs because so few individuals form the next generation, as might happen after an epidemic or catastrophic storm.



# Искусственный отбор



**Figure 9.8 Artificial selection can cause evolution.** When pigeon breeders selected individuals with certain traits to produce the next generation of birds, they increased the frequency of that trait in the population. Over generations, the trait can become quite exaggerated.



**Результат действия естественного отбора.**

# **Медико-генетическое консультирование –**

**это профессиональная оценка риска наследственных и врожденных болезней у членов семьи.**

**Необходимость медико-генетического консультирования определяется следующими факторами:**

- Генетический груз населения планеты – 5%: 1% - генные мутации; 0,5% - хромосомные мутации; 3-3,5% - болезни с выраженным наследственным компонентом.**
- наследственными факторами обусловлено:**
  - 40-50% ранней младенческой смертности;**
  - 50% самопроизвольных аборт;**
  - 30% бесплодных браков**

**\*Каждый человек является носителем в среднем 3-4 -20 мутаций в генах наследственных заболеваний.**

## **Виды медико-генетического консультирования:**

**Перспективное консультирование** - когда семья только планирует рождение первенца - лучшее время для медико-генетического консультирования.

**Ретроспективное консультирование** – медико-генетическое консультирование семей, где ранее уже отмечалось рождение ребенка с наследственной или врожденной патологией.

**Консультирование во время беременности.**

**Добрачное консультирование** – до вступления в брак.

## **Основные показания для направления беременной женщины на ПД:**

- 1. Возраст старше 35 (в России – 39) лет.**
- 2. Наличие не менее двух самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности.**
- 3. Наличие в семье ребенка от предыдущей беременности с наследственным заболеванием или врожденным уродством.**
- 4. Наличие моногенных (в перспективе и мультифакториальных) наследственных заболеваний в семье или у кровных родственников.**
- 5. Перенесенные вирусные инфекции (гепатит, краснуха, токсоплазмоз и др.)**
- 6. Облучение кого-нибудь из супругов до зачатия.**
- 7. Применение до зачатия лекарственных препаратов.**

**К непрямому методу относится исследование маркерных эмбриональных белков (МЭБ) в сыворотке крови матери:**

- альфа-фетопротейна (АФП);**
- хориального гонадотропина (ХГЧ);**
- свободного эстрадиола и т.д.**

**Это эмбрионспецифичные белки, которые продуцируются клетками самого плода или плаценты и поступают в кровоток матери. Их концентрация меняется в зависимости от срока беременности и состояния плода.**

**Содержание АФП возрастает при дефектах нервной трубки (экзенцефалия, мозговые грыжи), незаращении передней брюшной стенки, аномалиях почек и т.д.**

**Метод определения АФП, ХГЧ и др. МЭБ позволяет выявить до 80% плодов с дефектами развития внутренних органов и до 65% - с хромосомными болезнями (н-р, с болезнью Дауна)**

# Прямые неинвазивные методы ПД: ультразвуковая диагностика.

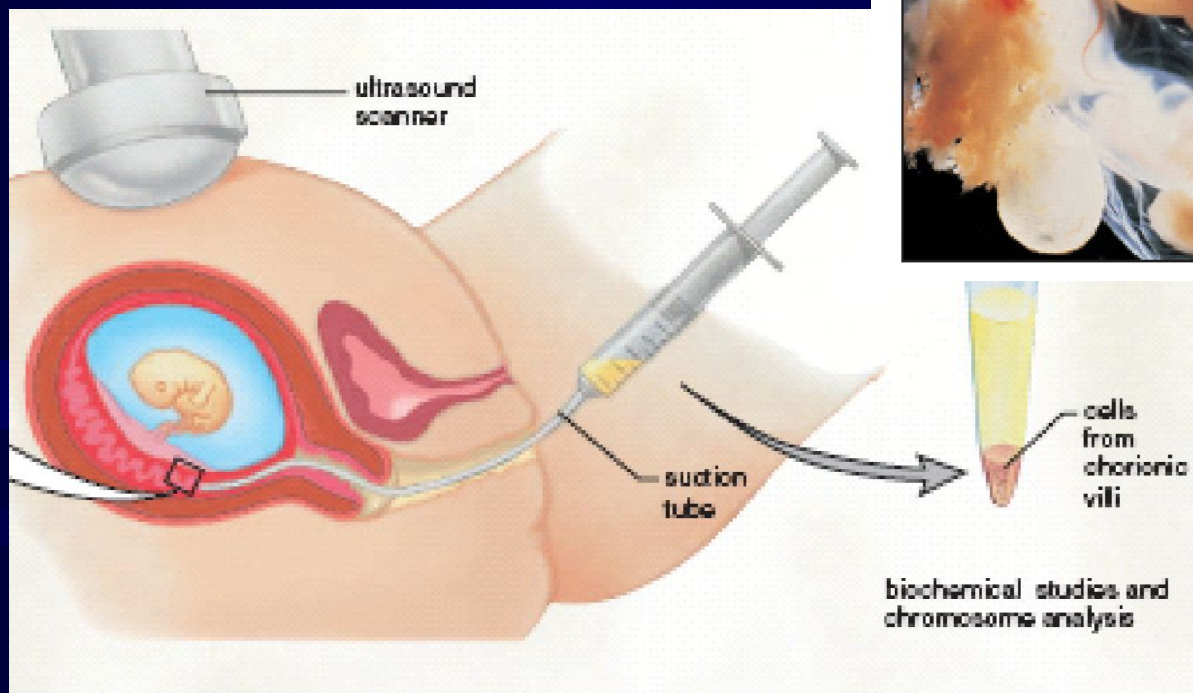


**УЗИ позволяет выявлять до 80% плодов с анатомическими пороками.**

**На сегодняшний день это самый простой и эффективный метод диагностики анатомических пороков.**



# Биопсия ворсин хориона

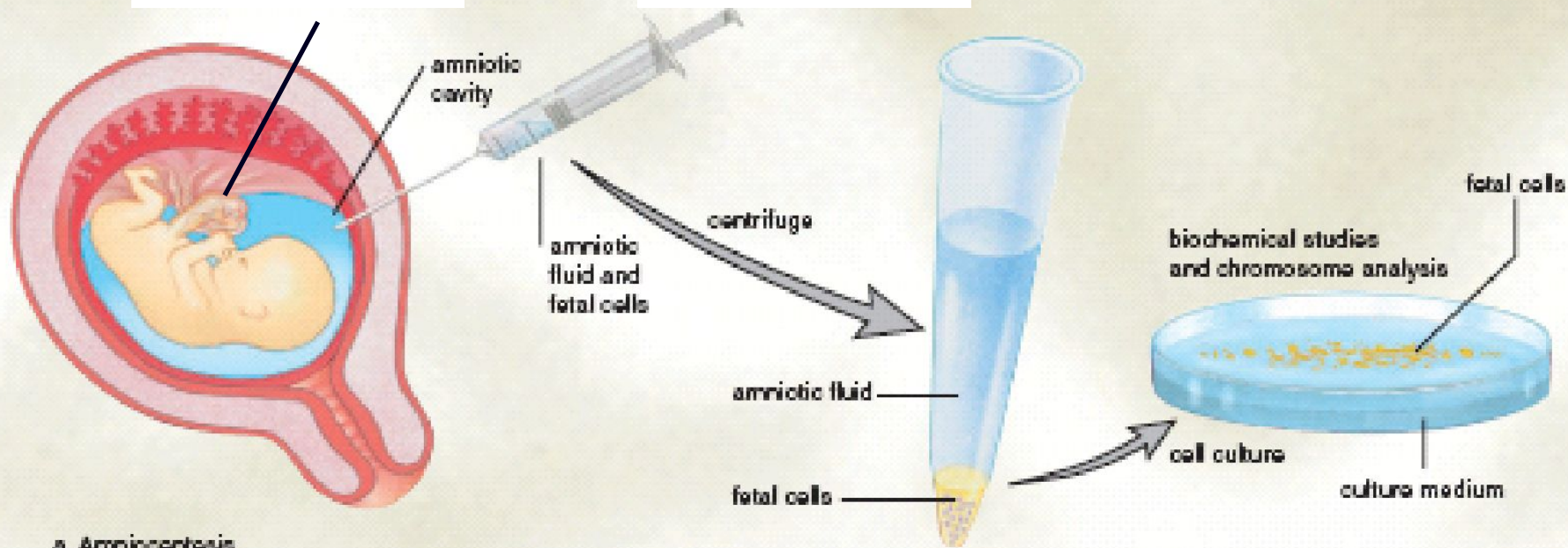


Биопсия хориона – это получение клеток из будущей плаценты, **проводится в 8-12 недель беременности.**

**Риск осложнений** (самопроизвольное прерывание беременности) после биопсии хориона составляет **2-3 %.**

**кордоцентез**

**амниоцентез**



Амниоцентез - аспирация амниотической жидкости в 16-24 недели беременности.

Кордоцентез - пункция пуповины плода.

Оптимальный срок выполнения кордоцентеза – 22-25 недель беременности.

**Процент осложнений не превышает 1%.**



# Доимплантационная диагностика (7 дней)

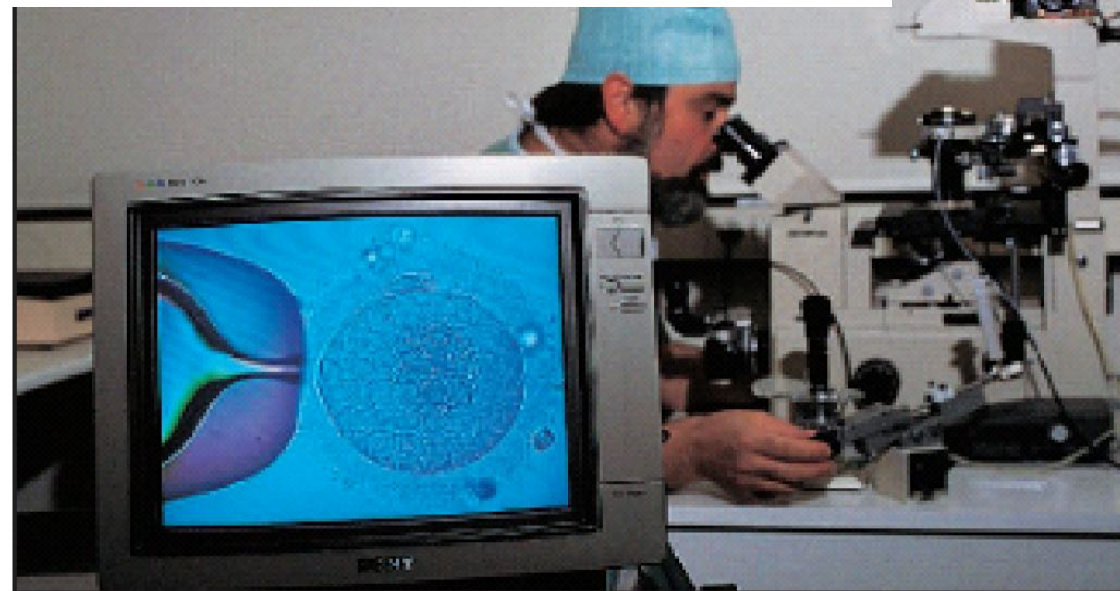
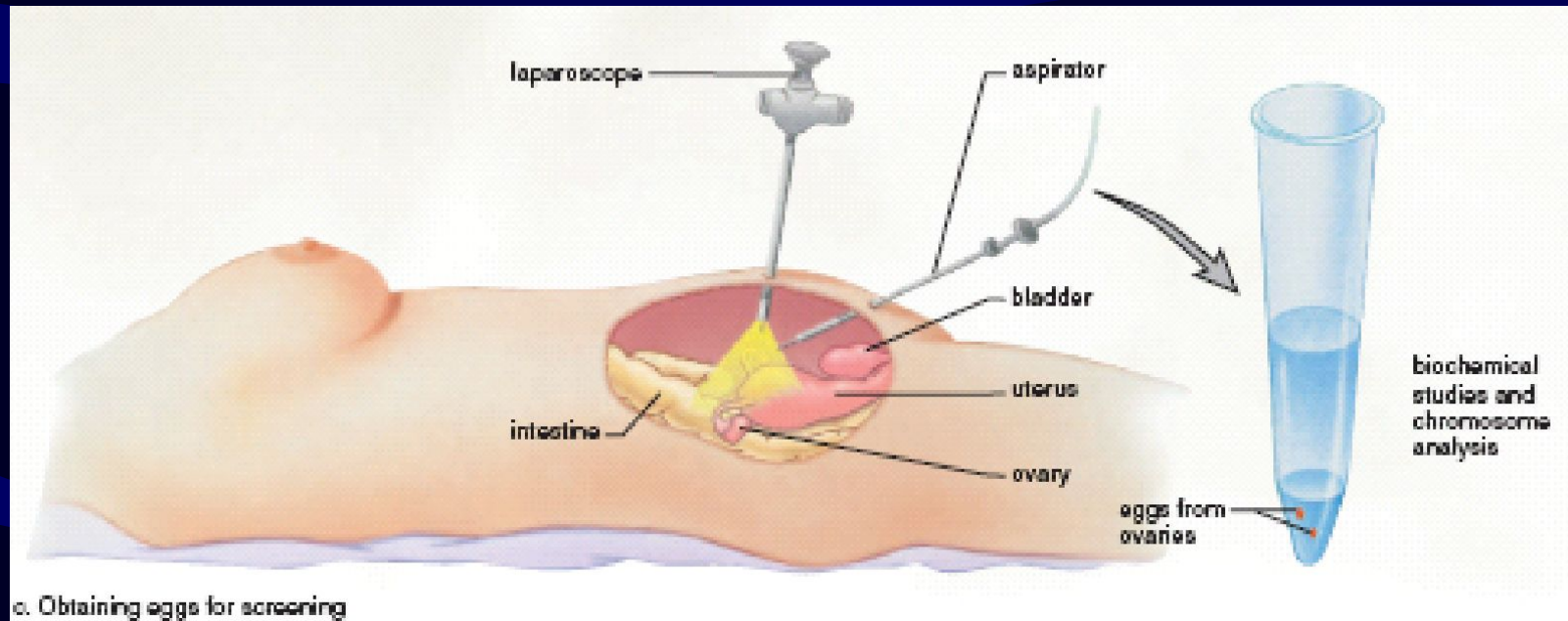


Figure 16.12 In vitro fertilization.