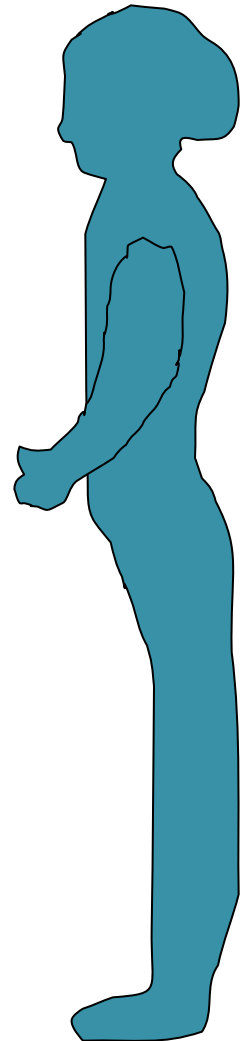


*Человек как объект генетики.
Методы изучения генетики
человека.*

Особенности человека как объекта генетики.

Что создает **трудности**:

- Нельзя скрещивать по желанию экспериментатора.
- Число потомков невелико
- Редкая смена поколений
- Много признаков
- Много хромосом





Однако большая
заинтересованность
перевешивает все трудности.

Основные методы изучения генетики человека.

- Генеалогический
- Цитогенетический (уже был – см. выше)
- Биохимический
- Близнецовый (уже был – см. выше)
- Популяционно-статистический
- Дерматоглифический
- Генетики соматических клеток
- ДНК диагностики



Краткое напоминание задач близнецового и цитогенетического методов

Близнецовый метод изучает
соотносительную роль генотипа и
среды путем сравнения близнецов

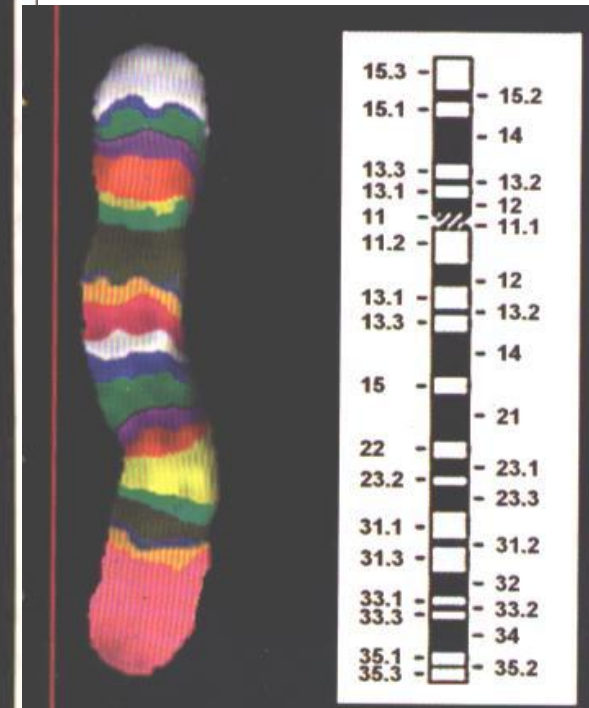
$$H = \frac{K_{\text{МБ}} - K_{\text{ДБ}}}{100\% - K_{\text{ДБ}}}$$

H – показатель наследуемости признака

$K_{\text{МБ}}$ – показатель конкордантности в %% у
монозиготных близнецов

$K_{\text{ДБ}}$ – показатель конкордантности в %% у
дизиготных близнецов

Цитогенетический метод изучает хромосомы





1.

Генеалогический метод – метод
анализа родословных

Генеалогический метод

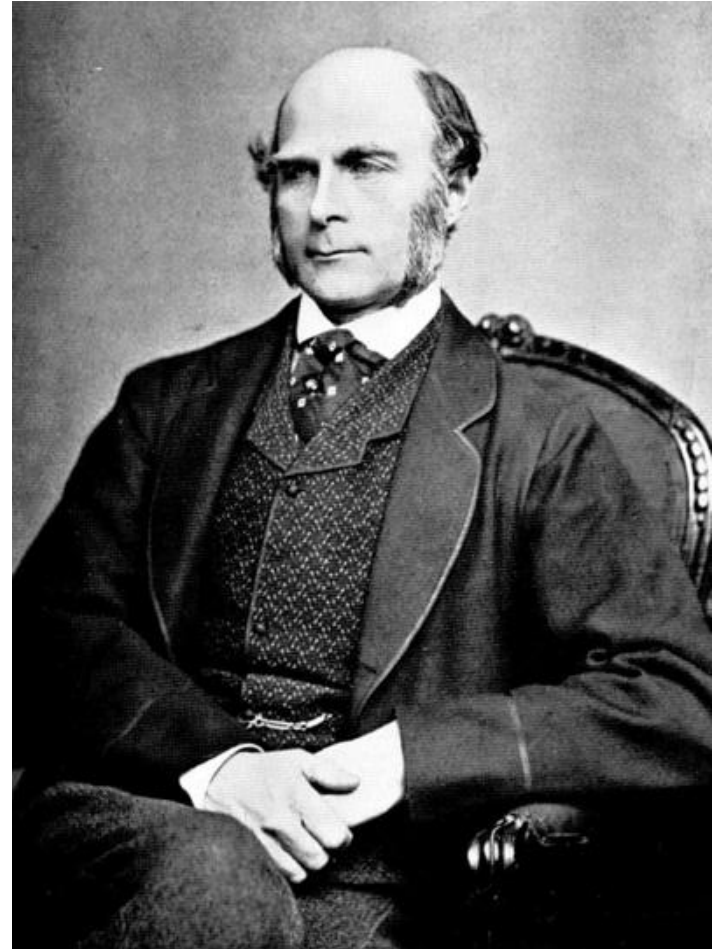
был предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Метод позволяет установить:

- 1) является ли данный признак наследственным (по проявлению его у родственников);
- 2) тип и характер наследования (доминантный или рецессивный, аутосомный или сцепленный с полом);
- 3) зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы);
- 4) пенетрантность гена (частота его проявления);
- 5) вероятность рождения ребенка с наследственной патологией (генетический риск).

Сэр **Фрэнсис Гальтон** (англ. *Francis Galton*; 16 февраля; 16 февраля 1822; 16 февраля 1822 — 17 января; 16 февраля 1822 — 17 января 1911)

Кузен Ч.Дарвина

- Занимался вопросами наследственности, биометрией, дерматоглификой, статистикой и тестированием; первым начал изучение близнецов.
- Создал евгенику.



Символы, используемые при составлении родословных

Люди

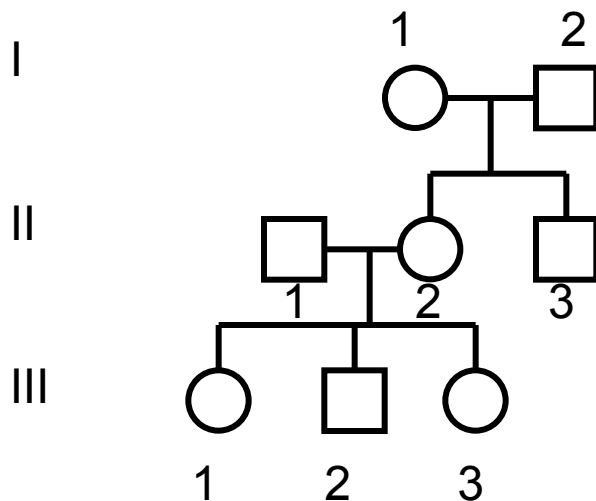
Здоровый мужчина		Больной мужчина		Гетерозиготные люди по аутосомным аллелям		Самопроизвольное прерывание беременности		Female		Male
Здоровая женщина		Больная женщина		Мужчина — носитель муковисцидоза		Женщина — носитель транслокации 14:21		45, XX, t(14:21)		
Здоровое лицо неизвестного пола		Больной неизвестного пола		Мертворождённые дети		Терминация беременности (плод мужского пола)		Male		
Пробанд мужчина		Консультируемая женщина		Два здоровых сына		Три больные дочери				
Умершие люди		Женщина — носитель рецессивного заболевания, сцепленного с X-хромосомой		Большое количество человек (количество неизвестно)		Беременность (период)		LMP		20 weeks
								24/4/02		

Отношения

Брак или длительный союз		Внебрачные или случайные связи		Здоровые родители со здоровыми сыном и дочерью		Бездетный брак	
Развод		Дочь, рождённая в результате случайной связи		Бесплодный брак (причина)		Близнецы (неизвестно одно- или разнояйцевые)	
Близкородственные браки		Биологические родители неизвестны		Монозиготные (однойяйцевые) близнецы		Разнояйцевые (дизиготные) близнецы	
Приёмные дети		Отказ от родительских прав		Донорство яйцеклетки		Донорство суррогатной яйцеклеткой	
Донорство спермы		Суррогатная мать					

Этапы генеалогического метода

- 1) родословную начинают строить с пробанда - лица, с которого начинается исследование семьи.
- 2) каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева;
- 3) особи одного поколения располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами.



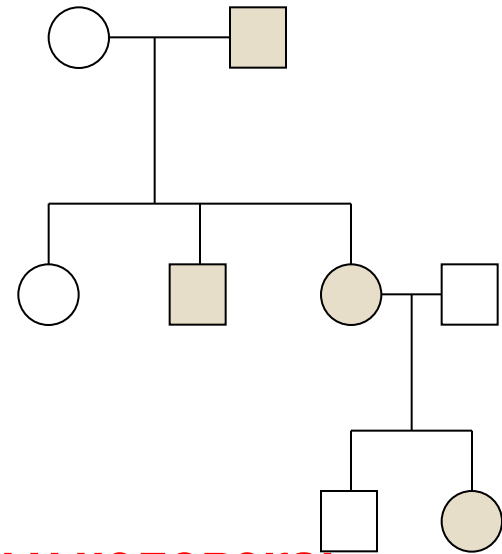
Различают 5 основных типов наследования

- AD
- AR
- XD
- XR
- Y

Аутосомно-доминантный тип (AD)

наследования характеризуется
следующими признаками:

- 1) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 2) больные есть в каждом поколении - наследование «по вертикали».
- 3) вероятность наследования 100% (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75% (если оба родителя гетерозиготны) и 50% (если один родитель гетерозиготен).



Примеры у человека:

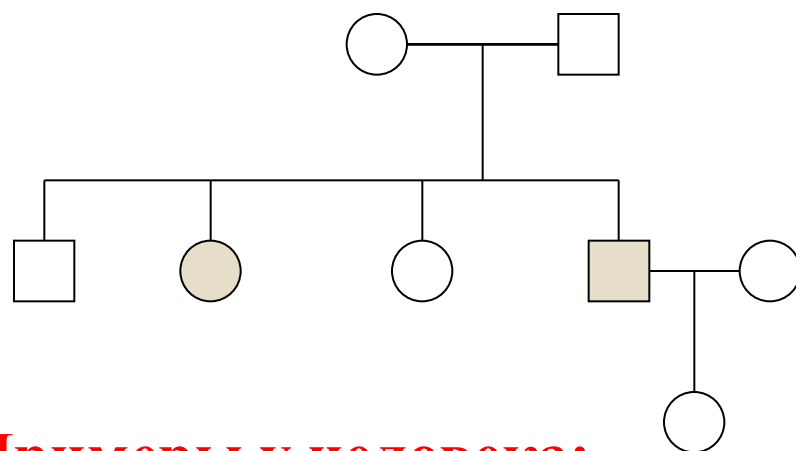
Синдром Марфана

Ахондроплазия

Гиперхолестеринемия

Аутосомно-рецессивный (AR) тип наследования

1. Характерен пропуск поколений
2. Равно мужчины и женщины
3. «По горизонтали»
4. Вероятность у детей 25%, если у родителей признак не проявился



Примеры у человека:

Фенилкетонурия

Муковисцидоз

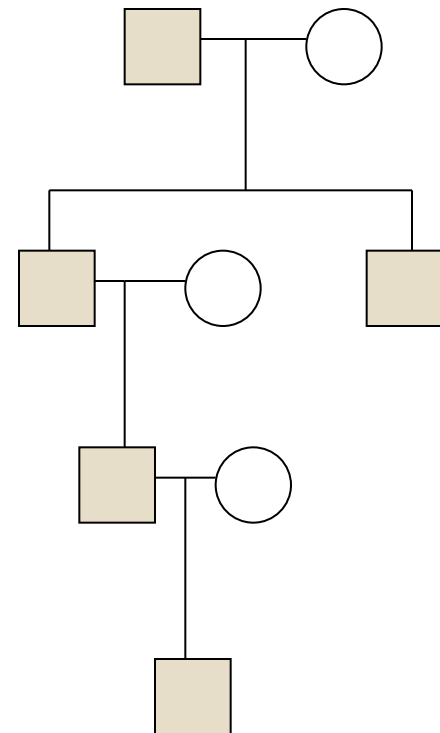
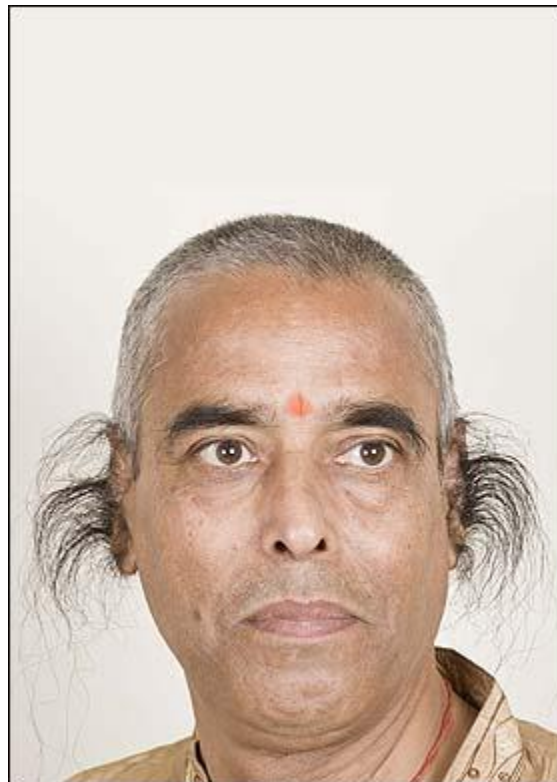
Адрено-генитальный синдром

Голандрический тип (Y) наследования

Передается
по мужской
линии без
пропуска
поколений

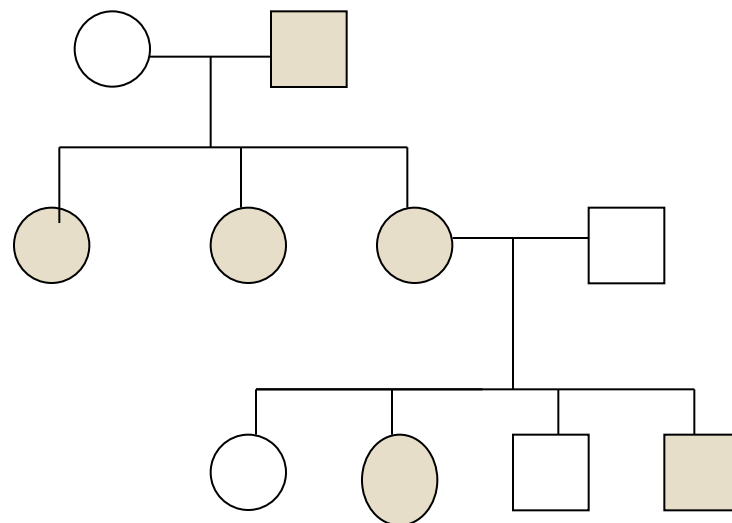
Пример у
человека:

**Гипертрих
оз ушной
раковины**



Х-сцепленный доминантный (XD)

- Без пропуска поколений – по вертикали
- Женщины поражены в 2 раза чаще
- От отца передается всем дочерям; от матери 50% сыновей и дочерей.



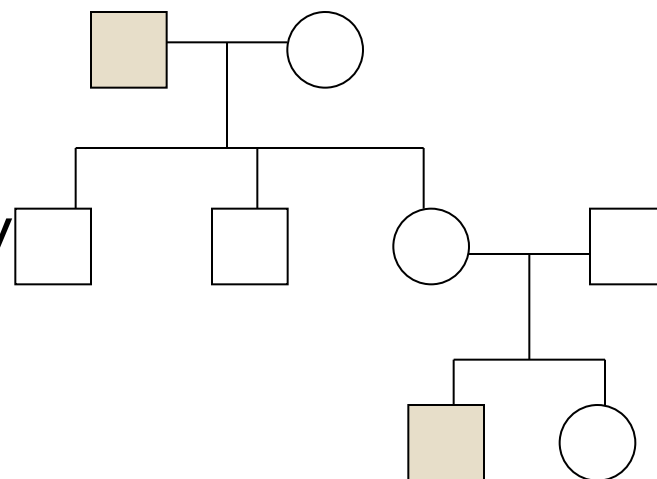
Примеры у человека:

Рахит, резистентный к витамину Д

Коричневая эмаль зубов

Х-сцепленный рецессивный (XR)

- Передается от деда через мать-носительницу к внуку
- У мужчин проявляется значительно чаще, чем у женщин



Примеры у человека:

Гемофилия

Дальтонизм

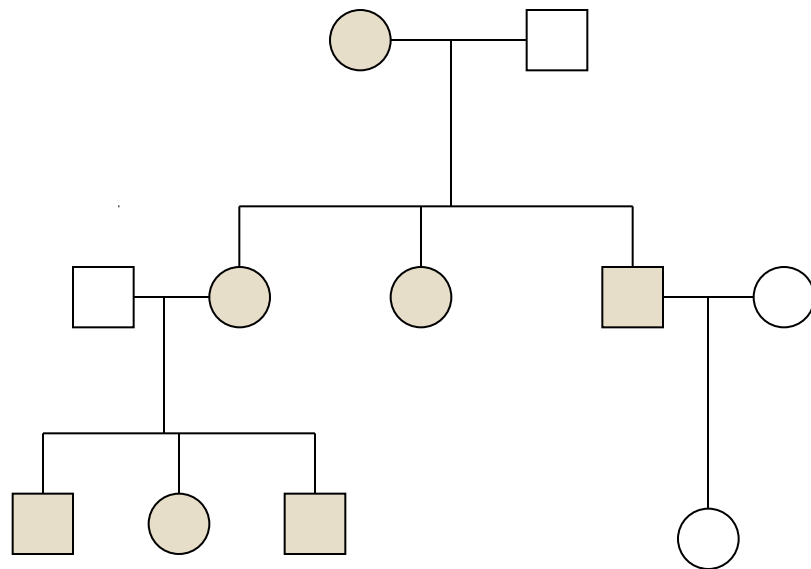
Мышечная дистрофия

Эктодермальная дисплазия



Митохондриальное (цитоплазматическое) наследование

- Передается по материнской линии
- пример:
митохондриальная
миопатия



У растений также гены
хлоропластов.

2.

Дерматоглифический метод

(тоже предложен Гальтоном)

Метод помогает в диагностике наследственных синдромов

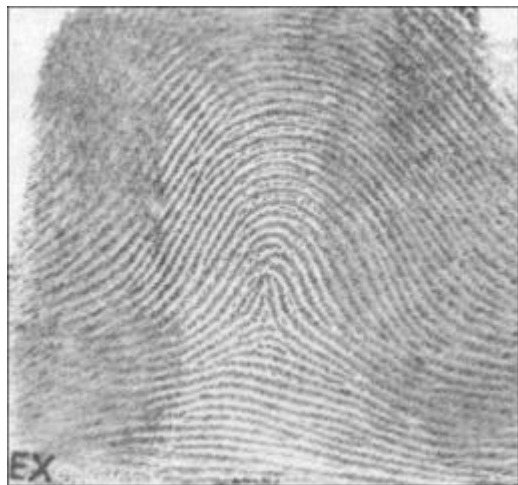
Дерматоглифический метод

- Изучает особенности гребешковой кожи и основные сгибательные линии ладоней и подошв



Три основных вида пальцевых узоров

дуга



петля



завиток



Варианты сгибательных складок



Особенности дерматоглифики при некоторых синдромах

- Синдром Эдвардса – дуги на всех пальцах
- Синдром Дауна – одна сгибательная складка
- Синдром Тернера – все завитки на пальцах
- Синдром Рубинштейна-Тэйби – сложный узор на тенаре





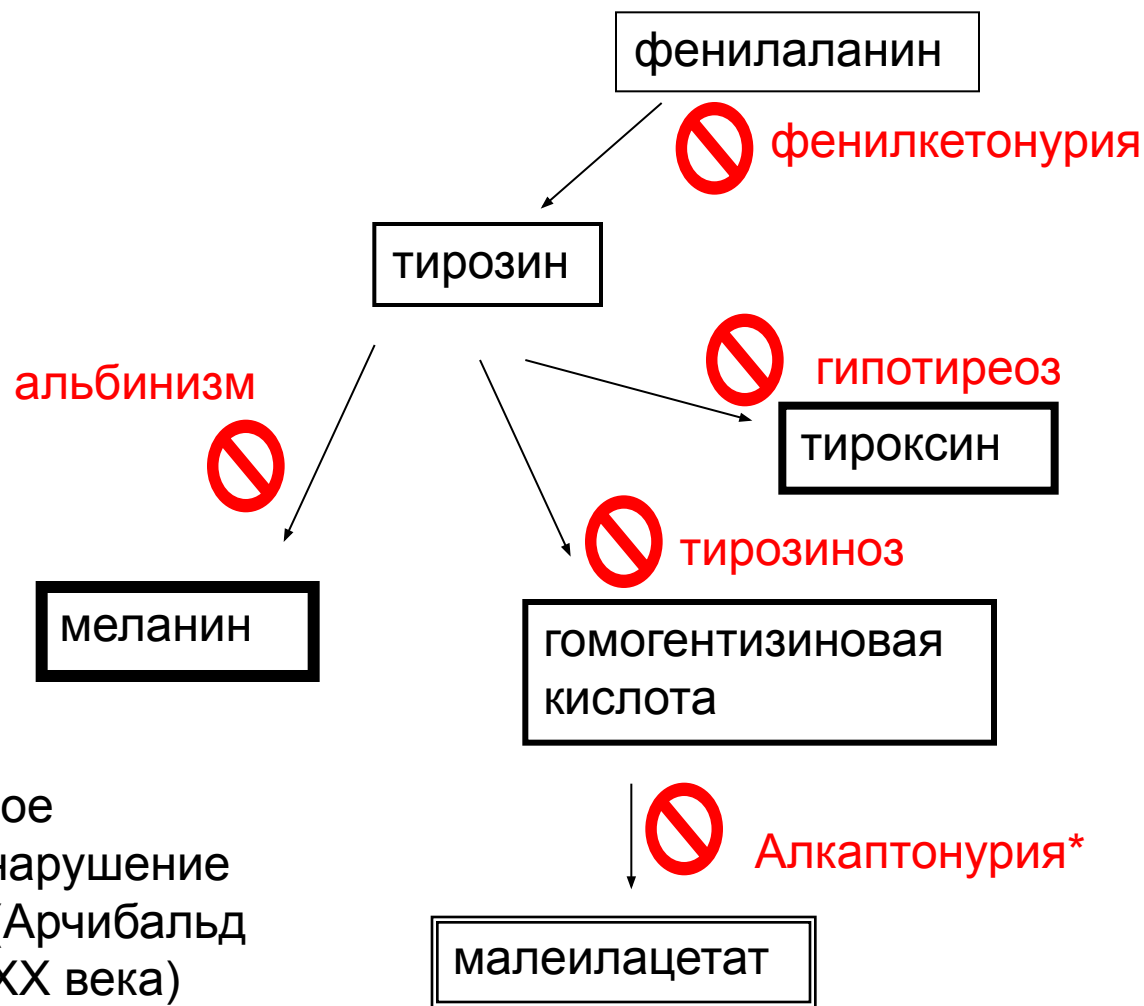
3.

Биохимический метод

Биохимический метод

- Используется для изучения ферментопатий – мутаций, нарушающих работу ферментов.
- В крови и моче больных выявляются определенные химические соединения.

Примеры ферментопатий



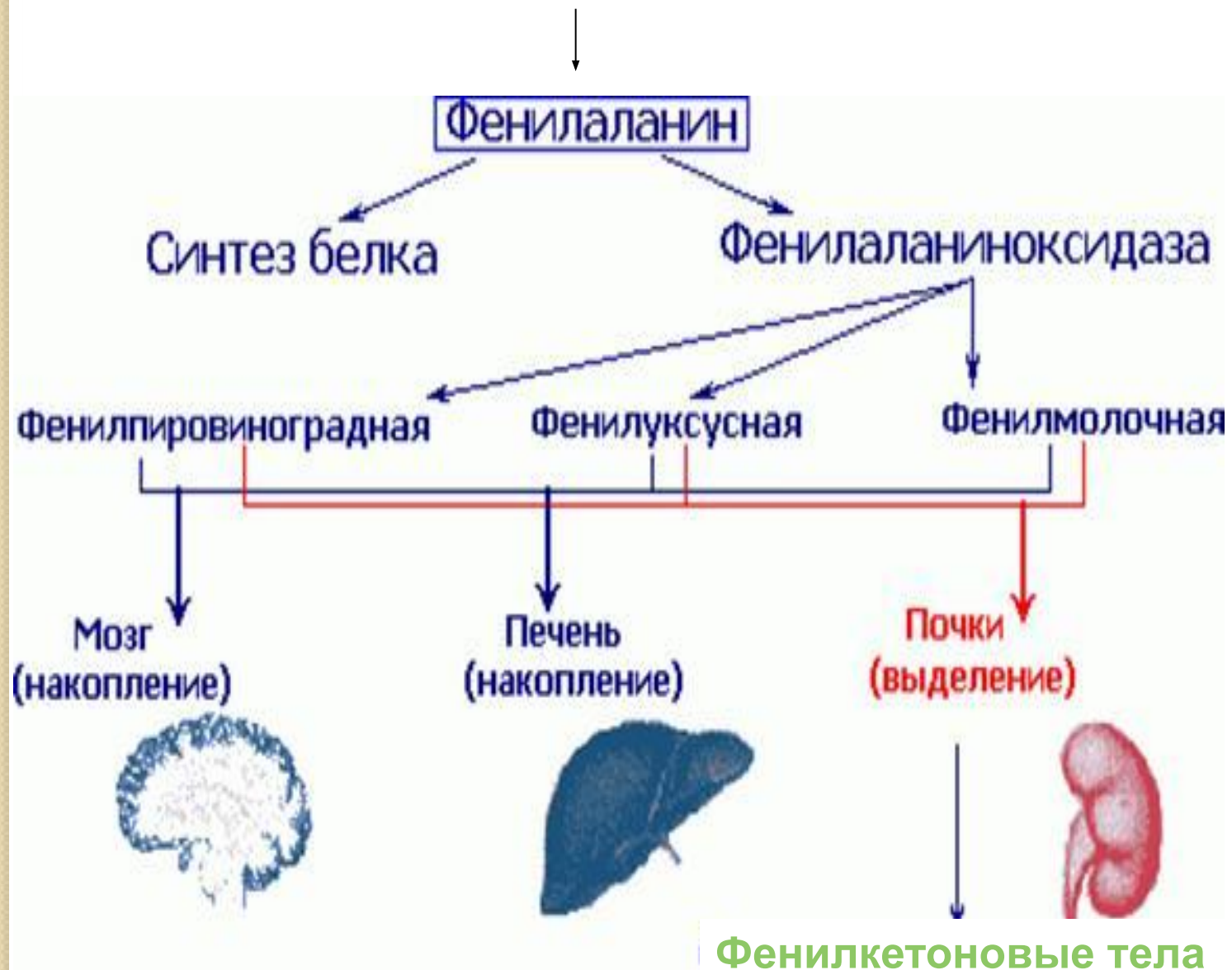
* Первое описанное наследственное нарушение обмена веществ (Арчибалд Гаррод в начале XX века)

и так далее

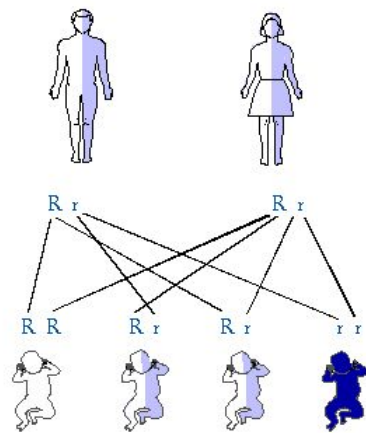


Рассмотрим подробнее обмен
фенилаланина и развитие
фенилкетонурии (AR)
OMIM 261600 и 261630

Пищевые белки



При **фенилкетонурии** (ФКУ) нарушено превращение фенилаланина в тирозин (классическая форма)



Аутосомно-
рецессивное
наследование
ФКУ

Фенилаланин^β
гидроксилаза



Дети с рождения должны соблюдать специальную диету с ограничением по фенилаланину



Из интернета. Мама взрослого сына с ФКУ цитирует генетика Байкова:

- «В столице удалось сохранить скрининг (поголовное обследование) новорожденных на ФКУ, а вот в провинции — вообще беда: известны случаи, когда семье предлагают сразу отказаться от ребенка: все равно вырастить его здоровым возможности нет.»



Неонатальный скрининг – «просеивание» всех младенцев на наличие биохимических дефекты



(a)



(b)



В настоящее время детей тестируют на выявление **фенилкетонурии, муковисцидоза, врожденного гипотиреоза, адреногенитального синдрома и галактоземии**

- При выборе заболеваний для неонатального скрининга, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, учитывались такие факторы, как тяжесть проявления заболеваний, частота распространения данных заболеваний, а также простота и достоверность применяемых методов диагностики, наличие доступных и эффективных средств лечения.



4.

Популяционно-статистический метод

Популяционно-статистический метод генетики

- Изучает и сравнивает популяции людей.
- Основан на законе Харди-Вайнберга

Закон генетической стабильности популяций

- Сформулирован в 1908 году независимо английским математиком **Г. Харди** и немецким врачом **В. Вайнбергом**.
- **Закон** утверждает, что если численность панмиктической (свободно скрещивающейся) популяции велика, в ней отсутствуют мутации, миграция и отбор (по изучаемому гену), то **частоты генотипов AA , Aa и aa в популяции остаются одинаковыми из поколения в поколение:**
 - $p^2(AA): 2pq(Aa): q^2(aa)$,
- где **A** и **a** — аллели аутосомного гена, **p** — частота аллеля **A** , **q** — частота аллеля **a** .

- Отклонения от равновесия Харди-Вайнберга свидетельствует о действии на популяцию одного или нескольких факторов:
 - Отбора
 - Мутаций
 - Дрейфа генов
 - Миграций
 - Изоляции

Частота некоторых аутосомно-рецессивных заболеваний в европейской популяции

Заболевание	больные	носители
фенилкетонурия	1:10 000 В Японии 1:230 000	1:50
муковисцидоз	1:2000	1:22
гемохроматоз	1:400	1:10

Популяции отличаются по частоте встречаемости мутаций генов

Таблица 46-1. Генетическая предрасположенность некоторых этнических групп к тем или иным аутосомным нарушениям

Этническая группа	Заболевание
Амиши старого обряда (Пенсильвания)	Хондрозктодермальная дисплазия; синдром Эллиса–Ван-Кревельда; хрящево-волосая гипоплазия
Куна (Сан Биас), индейцы (Панама)	Альбинизм
Индейцы Хопи (Аризона)	Альбинизм
Индейцы Пима (юго-запад США)	Сахарный диабет типа 2
Финны	Врождённая хлоридная диарея; аспартилглюкозаминурия; врождённый нефротический синдром; нанизм мулибрея
Эскимосы Юпик	Врождённая гиперплазия надпочечников
Африканеры (Южная Африка)	Пёстрая порфирия; СГ; липоидный протеиноз; хорей Гентингтона; рубцевание ткани
Евреи ашкенази	Болезнь Тея–Сакса; болезнь Гоше; вегетативная дистония; болезнь Канавана
Караимы	Болезнь Верднига–Гофмана
Острова Рукьян (Япония)	Атрофия мышц спинного мозга
Критяне, сардинцы	β -Талассемия

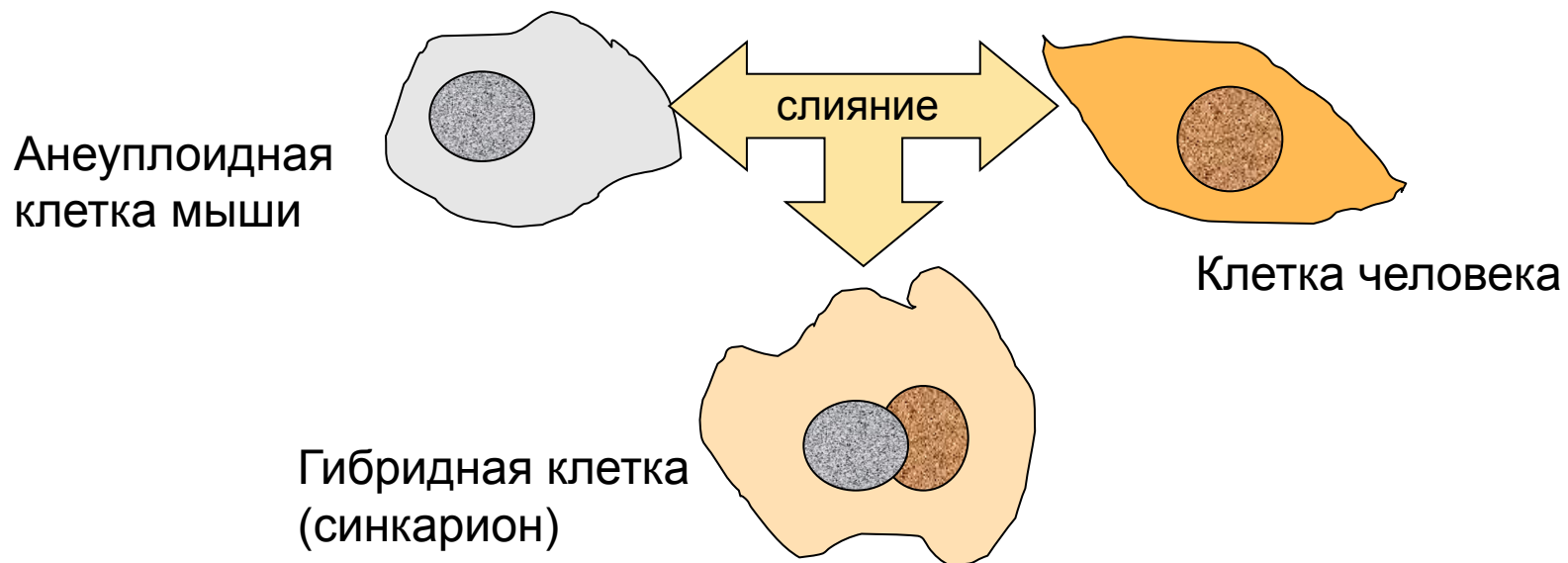


5.

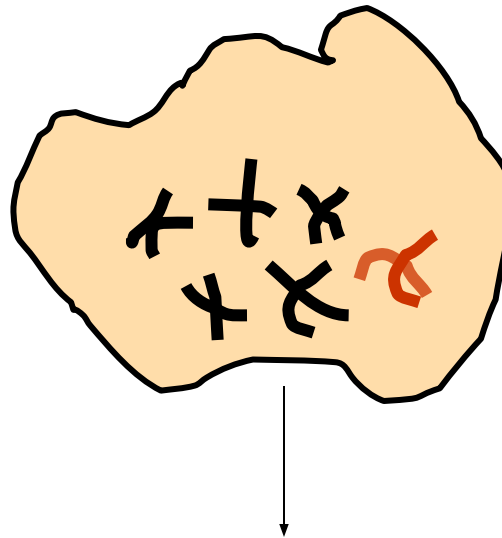
Генетика соматических клеток

Метод генетики соматических клеток

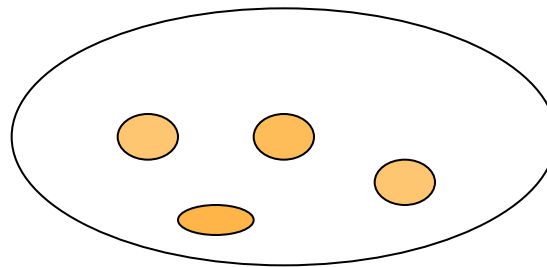
- Клетки выращивают в культуре.
- Этим методом удалось картировать гены человека.
- Метод своеобразен:



В ходе клеточных делений в гибридной клетке утрачиваются все хромосомы человека, кроме одной (например, № 17)



Посев на селективную среду, выжить на которой можно только, если есть определенный человеческий ген (например, ген A)



Клетки выжили, значит ген A лежит в хромосоме 17

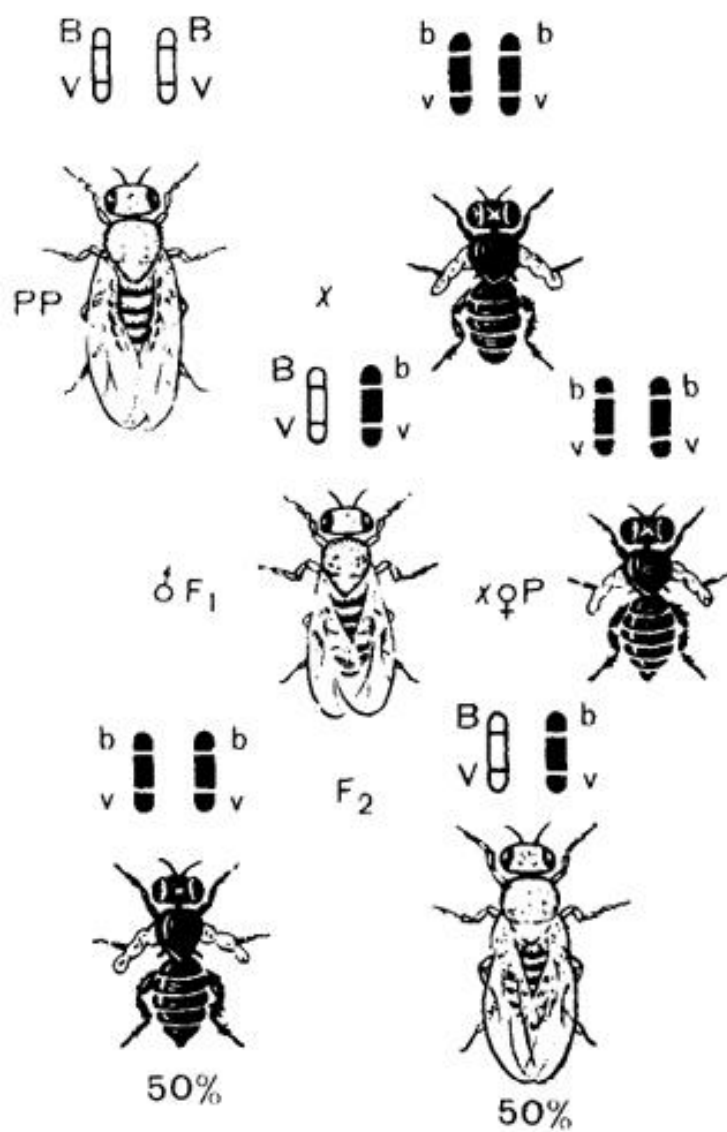
Это один из методов картирования генов

Основные методы составления генетических (хромосомных) карт

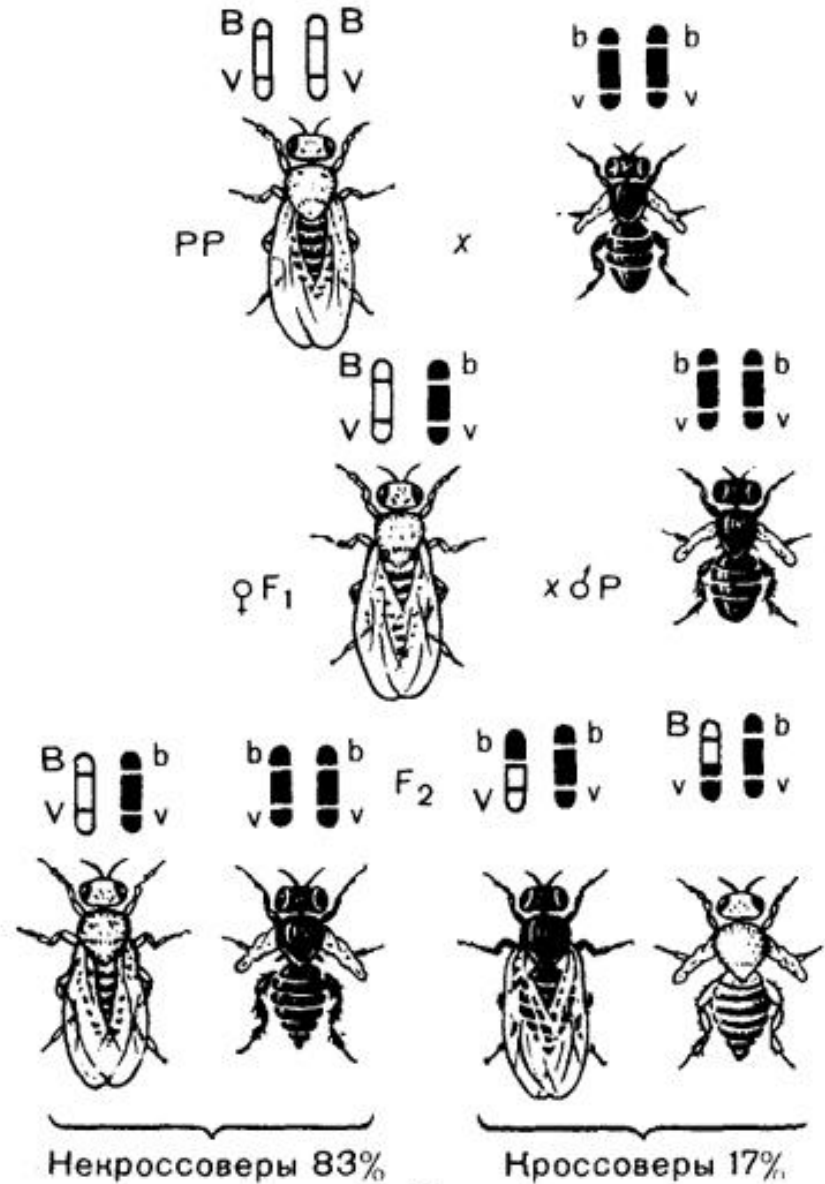
- На основе скрещиваний - **не у человека!** (гибридологический метод)
- % кроссоверных потомков –
морганида (сентиморган)
- На основе родословных
- Методами генетики соматических клеток
- Методом ДНК зондов (фрагментов ДНК с известной последовательностью)
- Методами секвенирование генома

Опыты Моргана по сцеплению у дрозофилы.

Расстояние генов В и V – 17 морганид

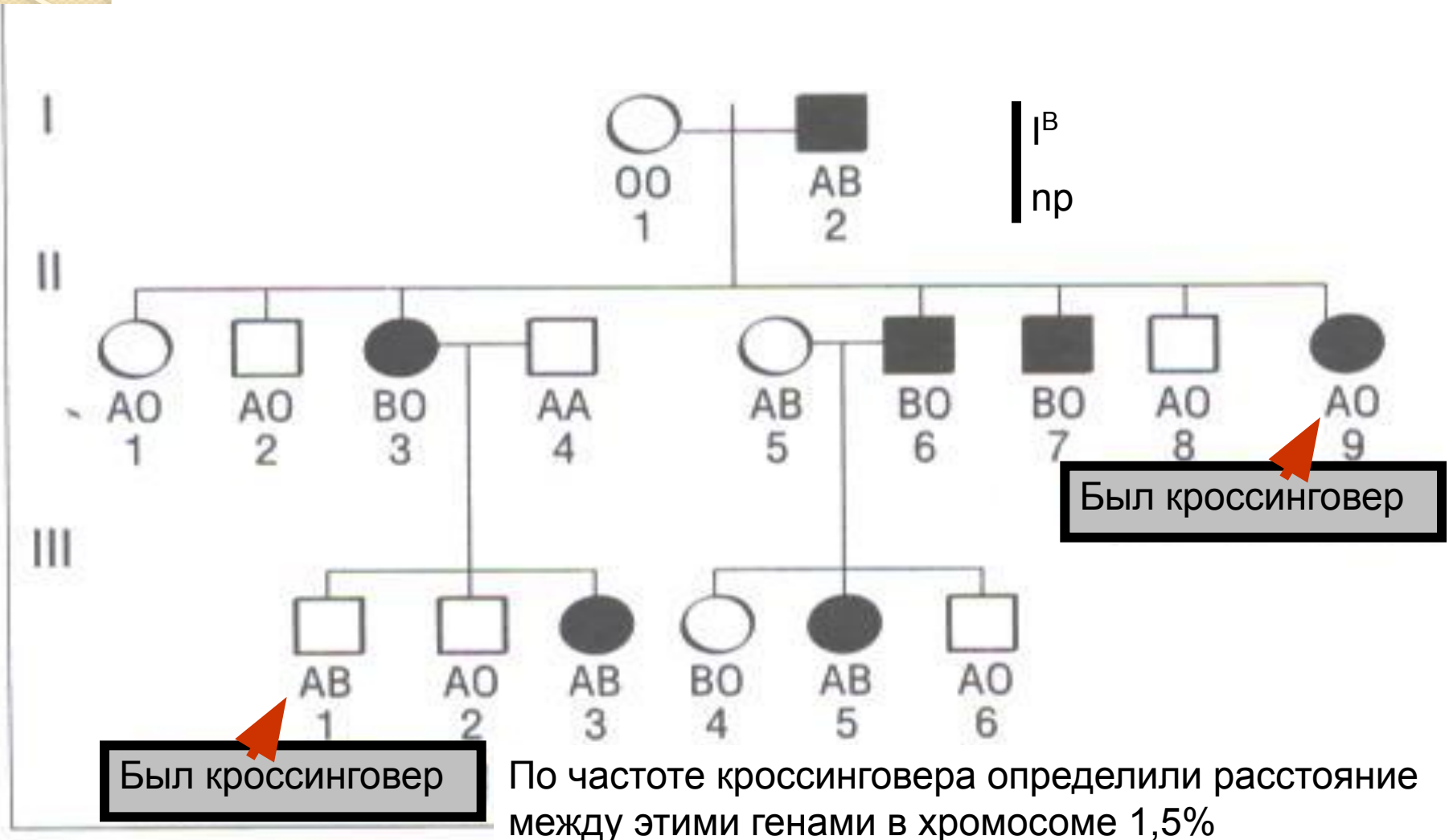


a



б

Родословная, показывающая сцепление гена синдрома «ногтей-надколенника» **np** с группой крови **B** (хромосома 9)

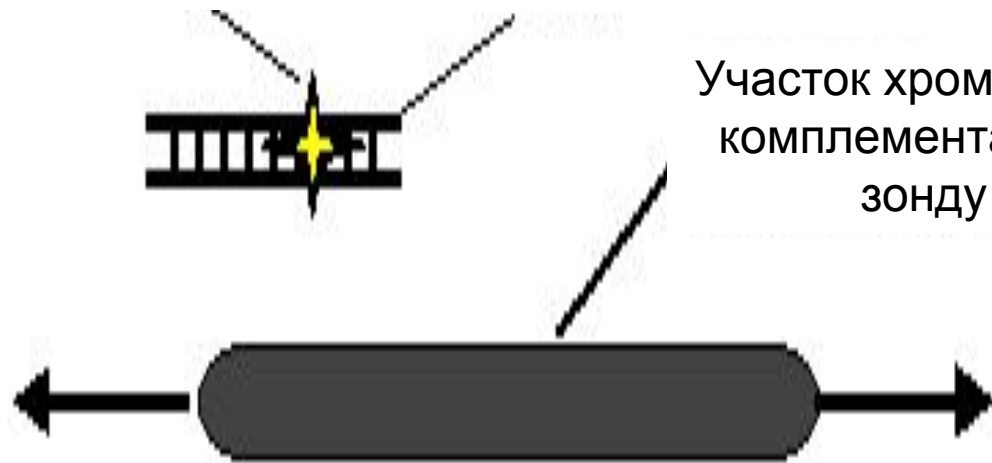


Картирование FISH-методом

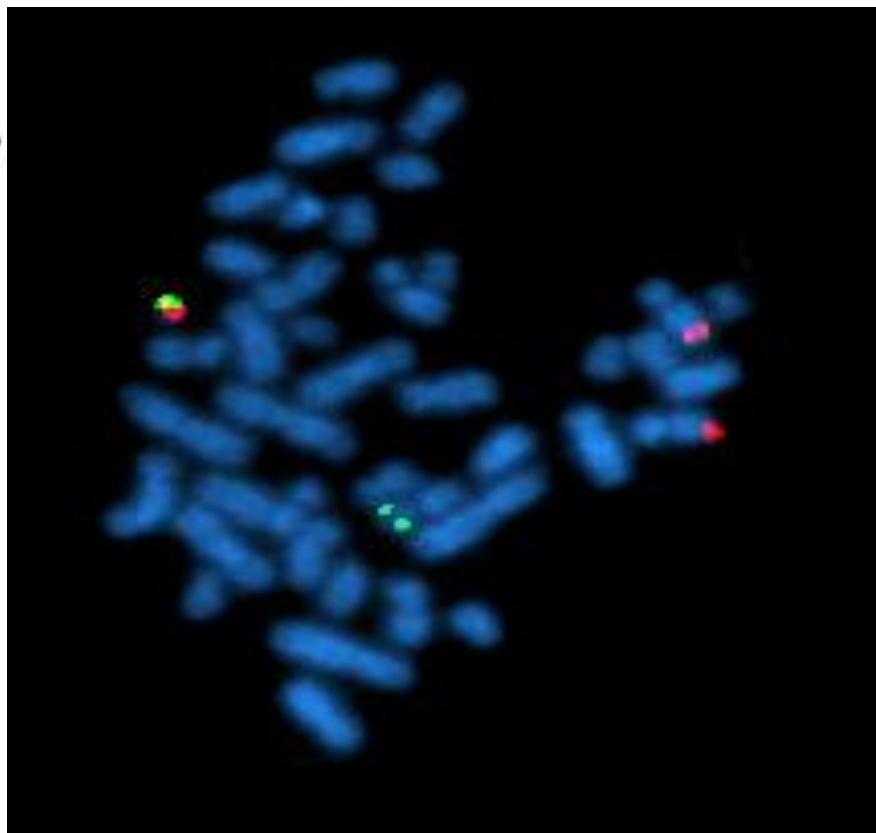
Флуоресцентная
метка

ДНК-зонд

Участок хромосомы,
комплементарный
зонду



Метафазные хромосомы с меткой





6.

ДНК- диагностика

ДНК диагностика выявляет генные мутации

- подтверждающая, при подозрении на болезнь
- пресимптоматическая, до проявления болезни
- носительства, для выявления гетерозиготных носителей
- пренатальная - дородовая.
- Принципиально различают **прямую** и **косвенную** ДНК диагностику моногенных наследственных болезней.

Прямая, когда ген и его мутации хорошо известны

Косвенная – по тесно сцепленному маркеру – рядом лежащему участку ДНК

Некоторые термины, используемые при анализе ДНК

- **Клонирование** – выделение гена и его размножение в составе хромосомы бактерии, фага или плазмиды
- **Секвенирование** – определение последовательности участка ДНК
- **Полимеразная цепная реакция, ПЦР** – метод получения большого числа копий участка ДНК
- **Генная дактилоскопия** – выявление мелких вариаций в строении ДНК

STARTING MATERIALS

DNA polymerase

Primers:



DNA

5'

3'

Targeted
sequence

Nucleotides:

dATP

dCTP

dGTP

dTTP

1 Heat to
separate
DNA strands

2 Cool to
allow
primers to

3 DNA
polymerase
extends the
3' end of
each primer

CYCLE 1
yields
2
molecules

CYCLE 2
yields
4
molecules

CYCLE 3
yields
8
molecules

Схема
полимеразной
цепной реакции
и прибор для ее
проведения



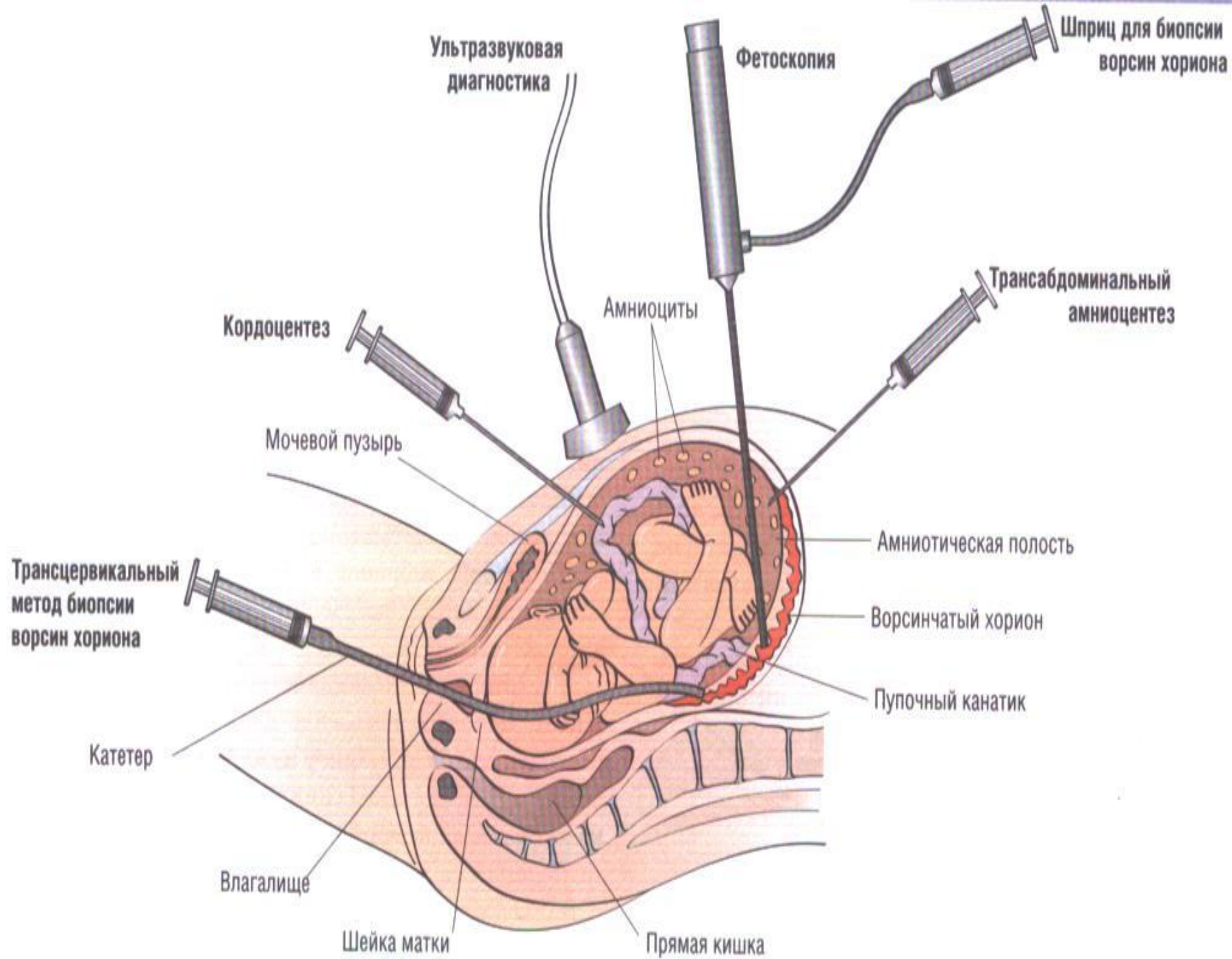
Пренатальная (дородовая) диагностика

```
graph TD; A[Пренатальная (дородовая) диагностика] --> B[Неинвазивная – УЗИ, кровь матери]; A --> C[Инвазивная -]
```

Неинвазивная –
УЗИ, кровь
матери

Инвазивная -

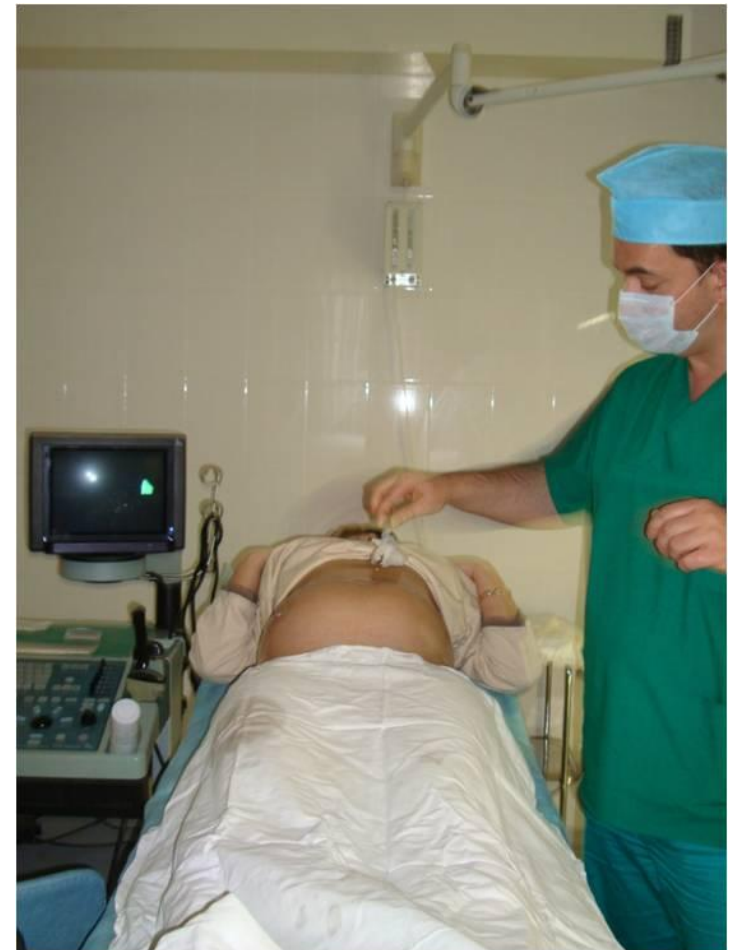
- Использует для исследования ткани плода или зародышевых оболочек
- Использует цитогенетические, биохимические, ДНК методы
- Различают:
- Предимплантационную диагностику;
- Биопсию хориона (взятие ворсин хориона);
- Кордоцентез (взятие пуповинной крови);
- Амниоцентез (взятие околоплодной жидкости);
- Плацентацентез (ткани плаценты);
- Биопсию тканей плода (например, кожи)



Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности



Ультразвуковое исследование



Предимплантационная диагностика

- При экстракорпоральном оплодотворении берутся бластомеры на стадии морулы и изучаются до имплантации зародыша

