

ГБОУ СПО «Базовый медицинский колледж»

Кафедра базовых дисциплин

**Дисциплина: Генетика человека с
основами медицинской генетики**



Лекция 3.
Генетические методы
исследования

Преподаватель Крюкова Д.А.



Челябинск,
2016

Особенности человека как объекта генетических исследований

1. Недопустимость проведения экспериментальных скрещиваний
2. Большой срок жизни
3. Медленная смена поколений (исследованию подлежат 2-3 поколения → ↓ генетической информации)
4. Маленькое количество детей за одну беременность (законы распределения носят статистический характер)
5. Большое количество хромосом и групп сцепления
6. Выраженный фено- и генотипический полиморфизм (у многих генов обнаружено 50-100 аллелей)

МЕТОДЫ Исследования генетики человека



1. *Клинико-генеалогический метод*
2. *Близнецовый метод*
3. *Биохимический метод*
4. *Цитогенетический метод*
5. *Дерматоглифический метод*
6. *Популяционно-статистический метод*
7. *Методы пренатальной диагностики*

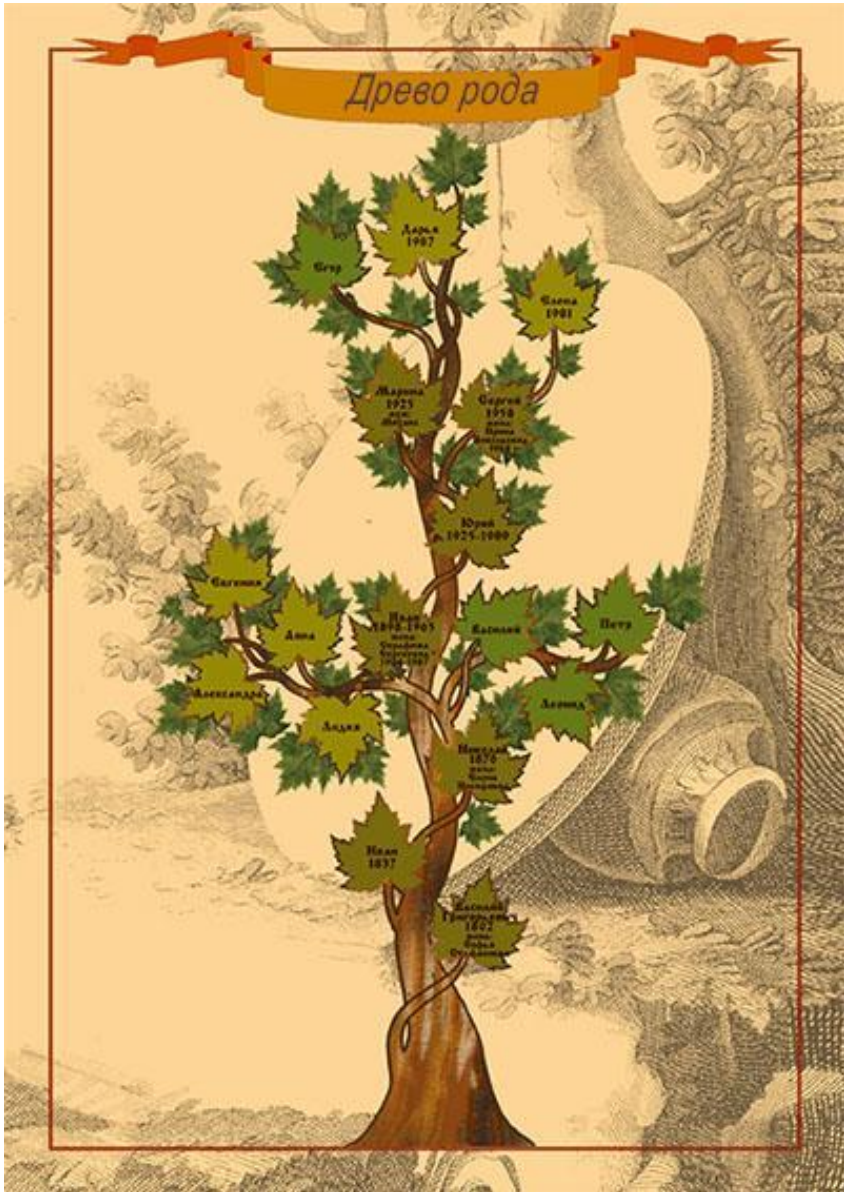
Клинико-генеалогический метод

Цель: изучить характер наследования признака в определенной семье в ряду поколений

Пробанд – человек, обратившийся к врачу и со слов которого составляется родословная

Сибсы – генетический термин, обозначающий потомков одних родителей. Родные братья и сёстры, но не близнецы

Инбредный брак – брак между кровными родственниками



Этапы проведения клинико-генеалогического анализа

I ЭТАП. Подробный сбор анамнеза

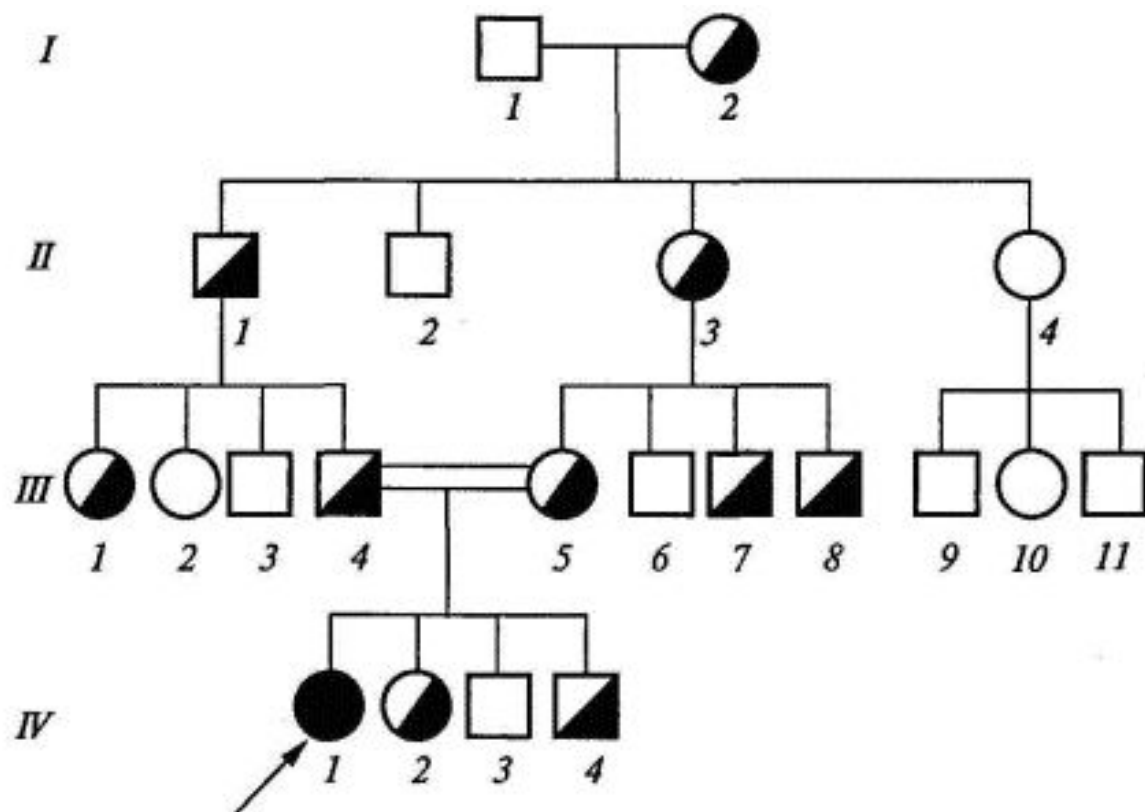
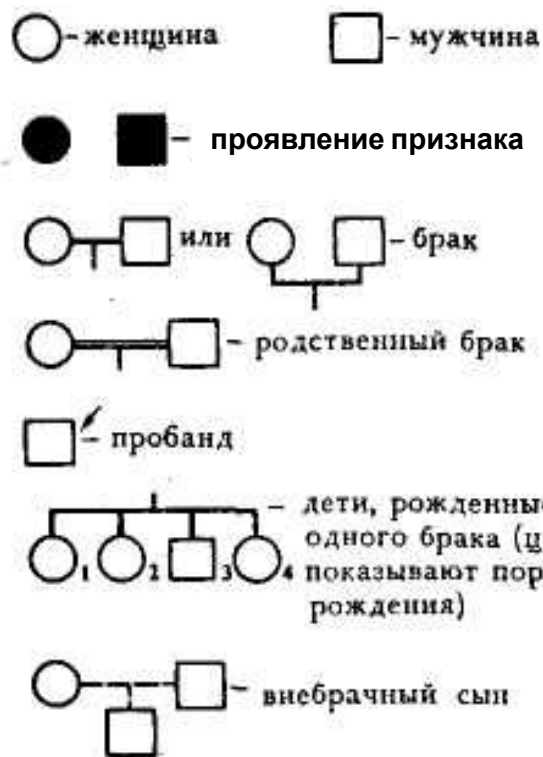
II ЭТАП. Обследование максимально-возможного количества родственников пробанда

III ЭТАП. Построение родословной с учетом принятых обозначений и правил:

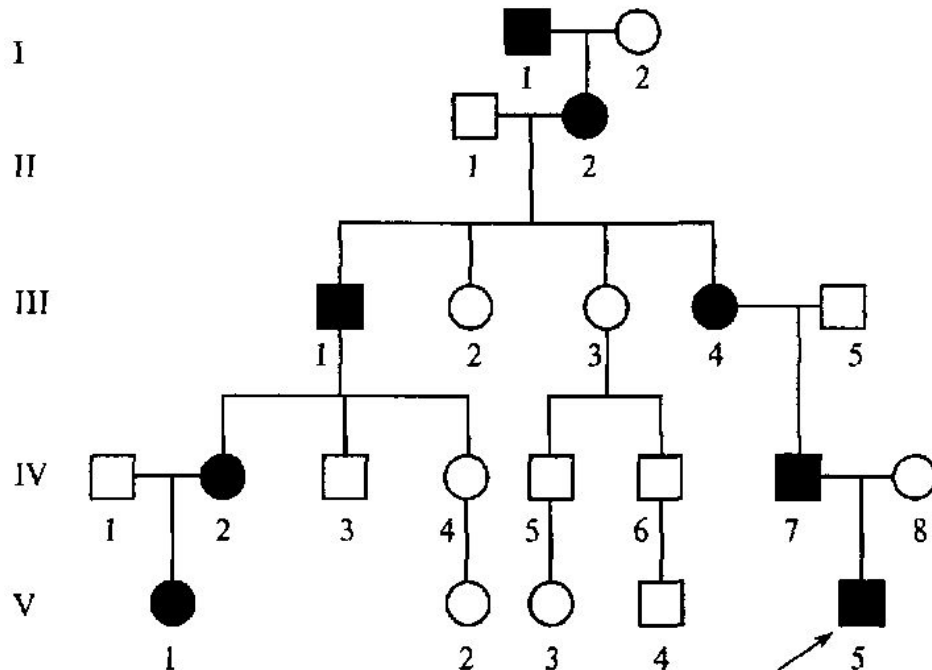
- 1. Каждое поколение располагается на одном уровне**
- 2. Старшие поколения располагаются выше младших**
- 3. Каждое поколение обозначается латинской цифрой**

IV ЭТАП. Анализ родословной

- 1. Доказать наследственный характер признака**
- 2. Определить тип наследования (доминантный/рецессивный/сцеплен с полом)**



Основные признаки аутосомно-доминантного наследования



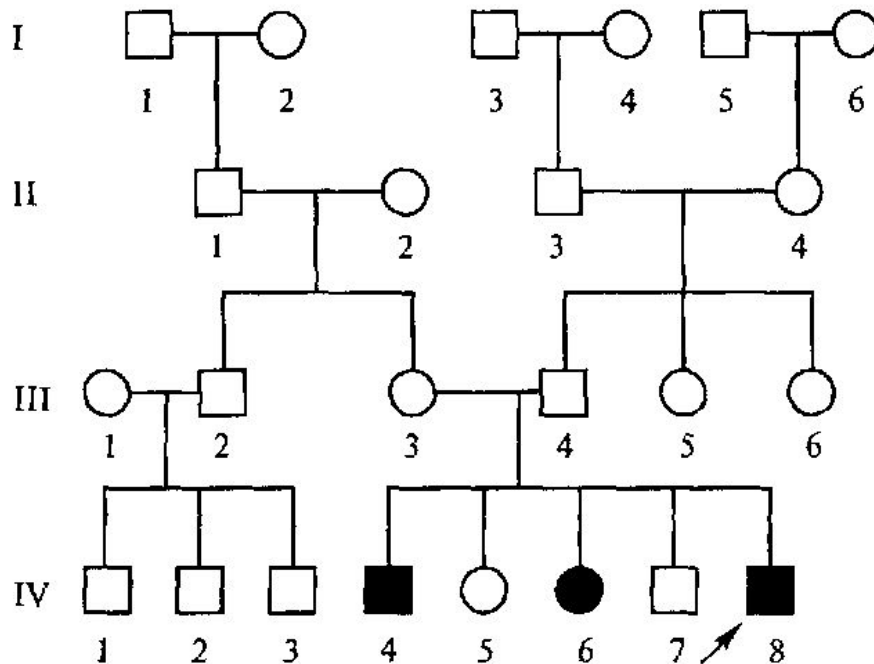
Проявление признака в равной мере у представителей обоих полов

Наличие больных во всех поколениях (по вертикали) при относительно большом количестве sibсов

Наличие больных и по горизонтали (у сестер и братьев пробанда)

У гетерозиготного родителя вероятность рождения больного ребенка (если второй родитель здоров) составляет 50%

Основные признаки аутосомно-РЕЦЕССИВНОГО наследования



Относительно небольшое число больных в родословной

Наличие больных «по горизонтали» (болеют сибсы – родные, двоюродные)

Родители больного ребенка чаще фенотипически здоровы, но являются гетерозиготными носителями рецессивного гена

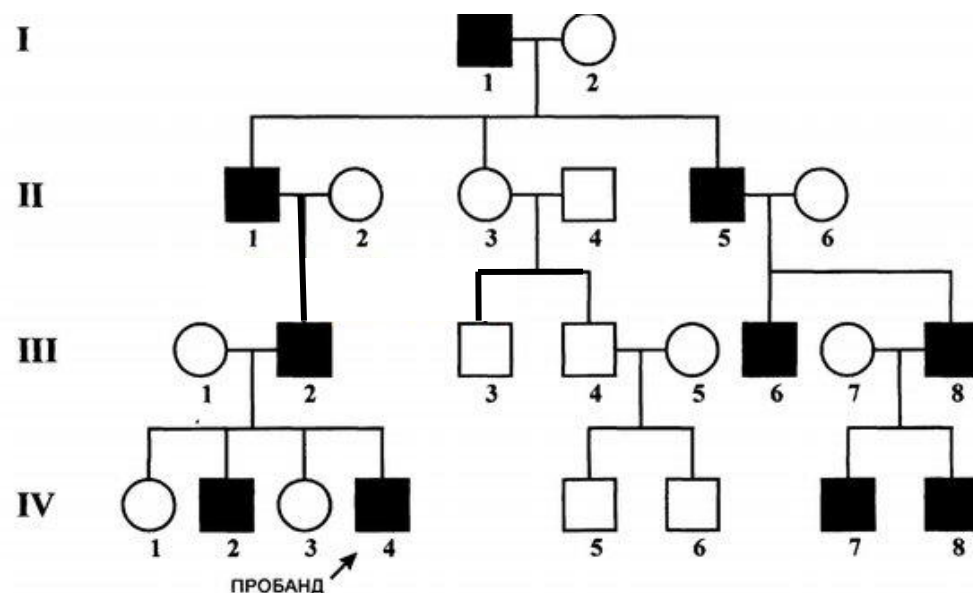
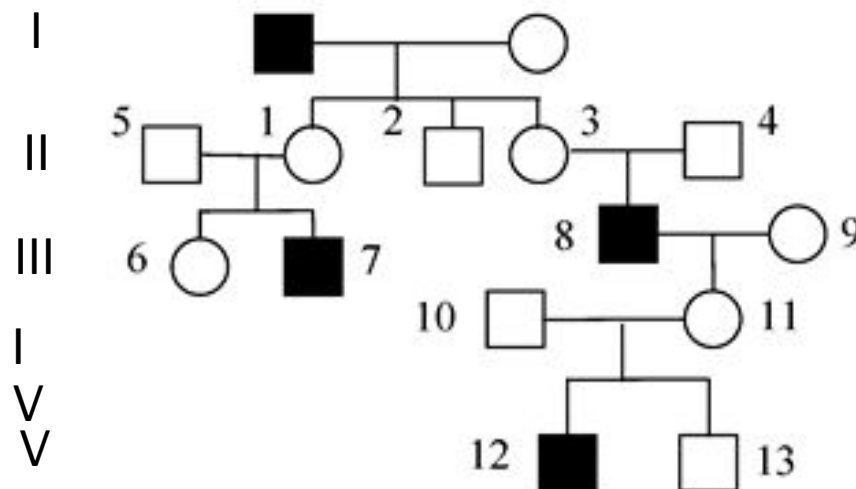
Вероятность рождения больного ребенка составляет 25%

Основные признаки наследования, сцепленного с полом

Заболевания, обусловленные геном, локализованным в X-хромосоме, могут быть как доминантными, так и рецессивными

При доминантном X-сцепленном наследовании заболевание одинаково проявляется как у мужчин, так и у женщин и в дальнейшем может передаваться по потомству

При рецессивном наследовании заболеваний, сцепленными с X-хромосомой, как правило страдают мужчины



Близнецовый метод

Цель: изучить влияние генетических факторов внешней среды на развитие признака



Этапы проведения близнецового метода

I ЭТАП. Составление выборки близнецов

II ЭТАП. Разделение близнецов на моно- и дизиготных

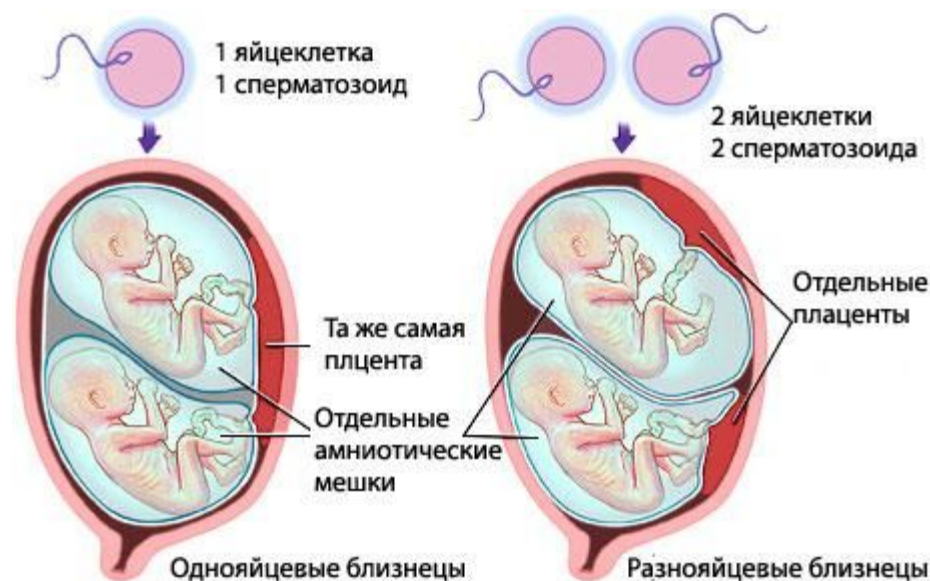
Монозиготные близнецы

На ранних этапах развития до начала дифференцировки клеток зародыша происходит его деление на несколько (2 и более) частей

Генотип близнецов – идентичен

Дизиготные близнецы

У женщины одновременно созревает 2 яйцеклетки в разных яичниках. При оплодотворении обеих яйцеклеток происходит формирование двух зародышей



Учитывают:

1. Количество плацент
2. Пол
3. Группу крови

Этапы проведения близнецового метода (продолжение)

III ЭТАП. Определение конкордантности (совпадения) признака у обоих близнецов в каждой группе

IV ЭТАП. Оценка влияния наследственности на развитие признака
 $H = (\% \text{ сходства МБ} - \% \text{ сходства ДБ}) / (100 - \% \text{ сходства ДБ})$, где:

H - коэффициент наследственности

МБ – монозиготные близнецы

ДБ – дизиготные близнецы

$H = 1 \rightarrow$ признак полностью определяется наследственным компонентом

$H = 0 \rightarrow$ признак определяется влиянием среды

$H = \text{близкий к } 0,5 \rightarrow$ признак определяется примерно одинаковым влиянием наследственности и среды на формирование признака

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

Используются для диагностики болезней обмена веществ

Этапы:

Первый этап (скрининг): среди большого количества обследуемых выделить предположительно больных, имеющих какое-то наследственное отклонение от нормы. Используется небольшое количество простых, доступных методик (экспересс-методов)

Второй этап: уточнение (подтверждение диагноза или отклонение при ложно-положительной реакции на первом этапе). Для этого используются точные хроматографические методы определения ферментов, аминокислот и т.д.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Включает в себя 2 метода:

1. Кариотипирование
2. Обнаружение полового хроматина (тельца Барра)

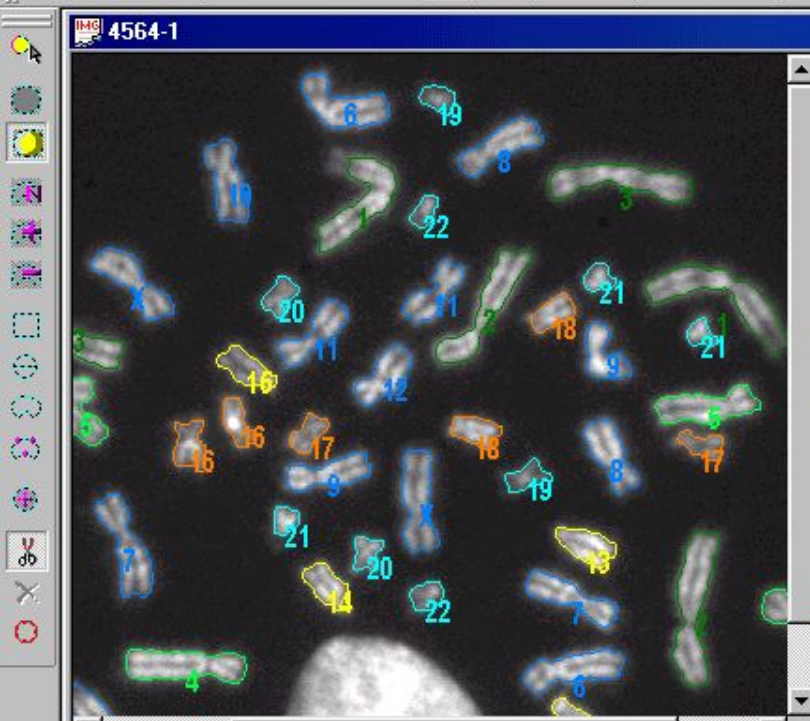


Кариотипирование

Исследуемый материал: лимфоциты крови, клетки костного мозга, фибробласты кожи

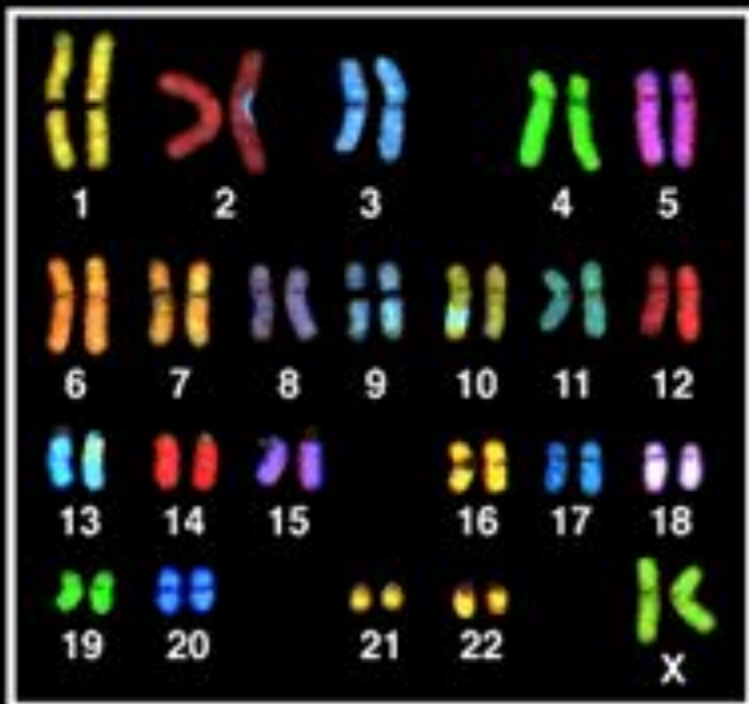
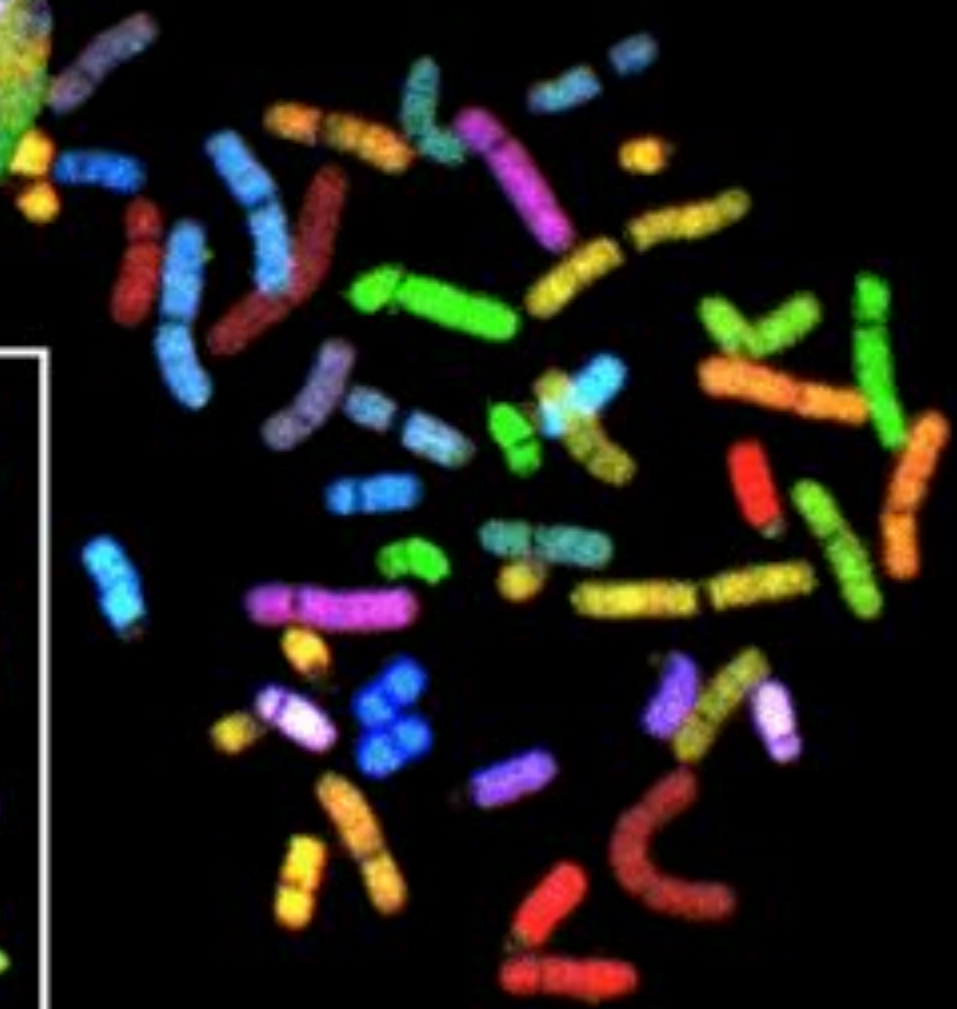
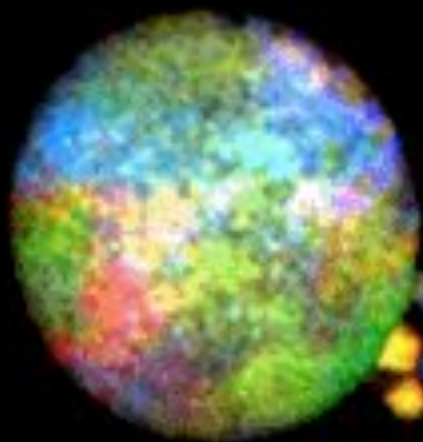
Ход работы:

1. Забор крови, выделение лимфоцитов
2. Клетки помещаются в питательную среду (стерильная, температура 37С) на 72 часа
3. Добавление в среду митогенов (веществ, вызывающих митоз)
4. Добавление в среду колхицина (вещество, останавливающее митоз на стадии метафазы)
5. Добавление в среду дистиллированной воды → клетки разрушаются (гипотонический шок)
6. Центрифугирование
7. Осадок наносят на предметное стекло, высушивают, окрашивают



*	Класс	Объект	Площадь	Длина	Длина ц
1	6		784.000	49.591	5.228
2	19		230.000	19.453	1.965
3	8		665.000	47.487	4.674
4	10		687.000	45.831	4.593
5	1		952.000	58.684	6.648
6	3		990.000	75.472	7.484
7	22		183.000	18.867	2.080
8	X		692.000	51.192	5.313
9	2		923.000	75.398	7.429
10	11		500.000	40.100	4.052
11	21		206.000	18.147	1.956





ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИЙ МЕТОД

Доклад на первом практическом занятии

ДЕРМАТОГЛИФИЧЕСКИЙ МЕТОД

Дерматоглифика – это изучение рельефа кожи на пальцах, ладонях и подошвенных поверхностях стоп, который образован эпидермальными выступами – гребнями, которые образуют сложные узоры

Ф. Гальтон предложил классификацию этих узоров, позволившую использовать этот метод для идентификации личности в криминалистике

Разделы дерматоглифики:

Дактилоскопия – изучение узоров на подушечках пальцев

Пальмоскопия – изучение рисунка на ладонях

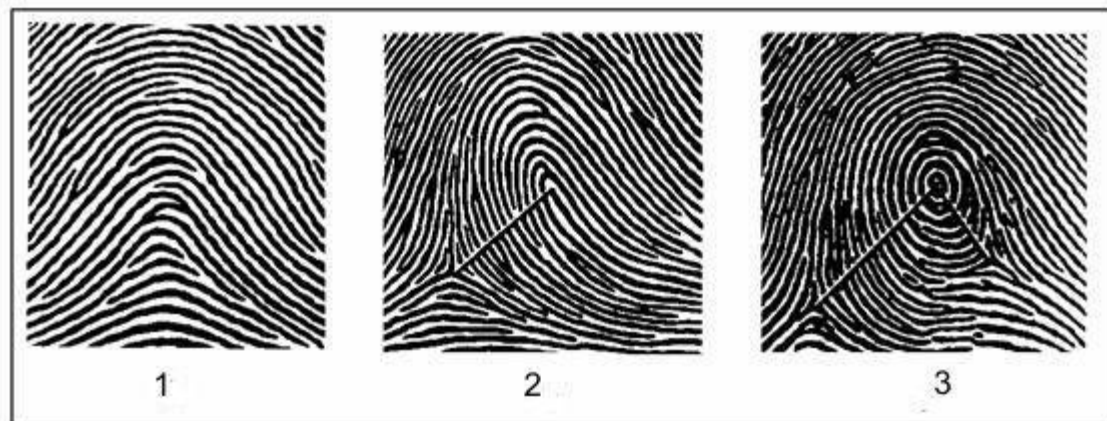
Плантоскопия – изучение дерматоглифики подошвенной поверхности стопы

Дактилоскопия

- Папиллярные линии - гребни на коже пальцев рук, соответствующие сосочкам дермы, между которыми находятся бороздки
- Формирование папиллярного рельефа зависит от характера ветвления нервных волокон
- Полное формирование папиллярного рельефа отмечается к шести месяцам,
- Папиллярный рельеф не меняется в течение жизни



ДИЧ
ЗЛ
ИНЕ
ИК



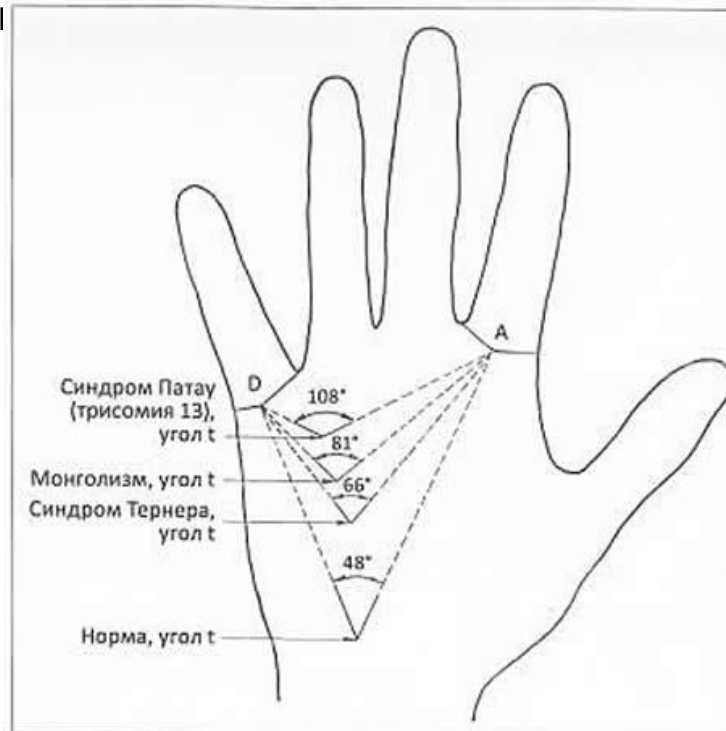
Основные типы пальцевых узоров: 1 - дуга. 2 - петля. 3 - завиток

Пальмоскопия

Ладонный рельеф очень сложный, в нем выделяют ряд полей, подушечек и ладонных линий

У правшей более сложные узоры встречаются на правой руке, у левшей – на левой

Индивидуальные особенности кожных узоров наследственно обусловлены. Это доказано многими генетическими исследованиями их близнецах

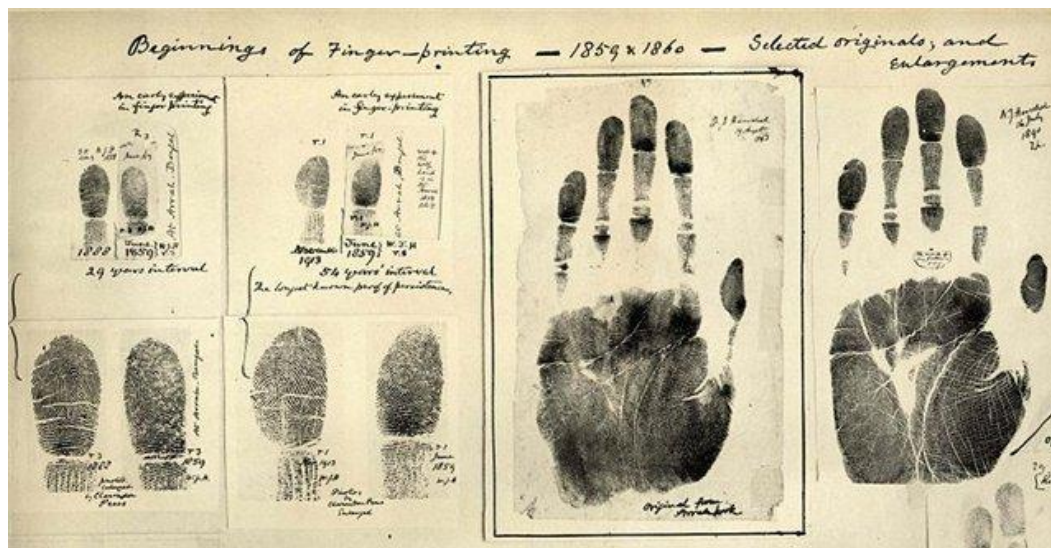




Количественные показатели рельефа атрезной кожи программируются полигенной системой

Гены гребневой кожи проявляют свой морфогенетический эффект, влияя на степень ветвления нервного волокна, и фенотипически определяют гребневую плотность

На формирование дерматоглифических узоров могут оказывать влияние некоторые повреждающие факторы на ранних стадиях эмбрионального



Дерматоглифика и хромосомные заболевания

Синдром Клайнфельтера: увеличение встречаемости дуговых узоров на больших пальцах, большая встречаемость ульнарных петель на указательных. Низкая встречаемость завитков, и низкий гребневой счет в сравнение с контрольной группой

Синдром кошачьего крика: высокая встречаемость дуговых узоров на руках и поперечных ладонных складок в 90% случаях

Синдром Нейджели-Франческетти-Ядассон: отсутствие любых дерматоглифических признаков

Синдром Рубинштейна-Тейби: преобладание широких больших пальцев, низкое значения гребневого счета, и наличие узоров на межпальцевых областях

Популяционно-статистический метод

Цель: определить распространение отдельных генов в человеческой популяции

ЭТАПЫ:

I ЭТАП. Выборочное исследование части популяции (архивы больниц, анкетирование населения)

II ЭТАП. Статистическая обработка данных

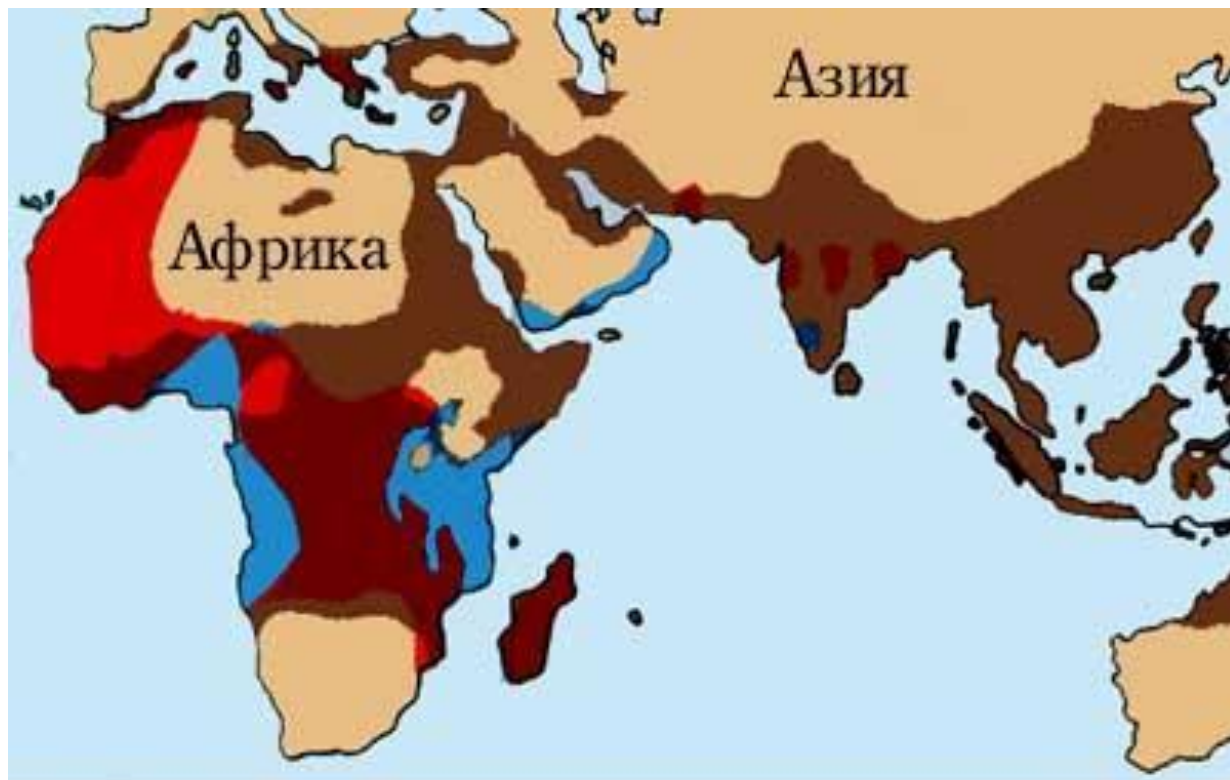
Популяционно-статистический метод (продолжение)

ТИПЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕНОВ В ПОПУЛЯЦИИ:

- Гены, имеющие универсальное распространение
- Гены, встречающиеся локально, преимущественно в определенных районах (пример: ген серповидноклеточной анемии)

Популяционно-статистический метод позволяет определить генетическую структуру популяций (соотношение между частотой гомозигот и гетерозигот)

Знание генетического состава популяций имеет большое значение для социальной гигиены и профилактической медицины



■ -распространение малярии

Частота гена серповидно-клеточной анемии
в популяции человека:

■ 1-10%

■ 11-20%

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Комплекс лабораторно-инструментальных исследований для выявления хромосомных аномалий плода, пороков развития плода (до 22-ой недели развития)



НЕИНВАЗИВНАЯ



ИНВАЗИВНАЯ

Неинвазивная пренатальная диагностика

I ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ

Биохимическое исследование крови (свободная субъединица бета-ХГЧ, РРАР-А (Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы))

УЗИ (толщина воротникового пространства, наличие носовых костей, отсутствие регургитации трикуспидального клапана)

II ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ

Биохимическое исследование крови (альфа-фетопротеин (АФП), свободная субъединица бета-ХГЧ)

Если по результатам неинвазивных тестов выявлен высокий риск рождения плода с хромосомными аномалиями, необходимо рекомендовать инвазивную пренатальную диагностику

инвазивная пренатальная диагностика

ПОКАЗАНИЯ:

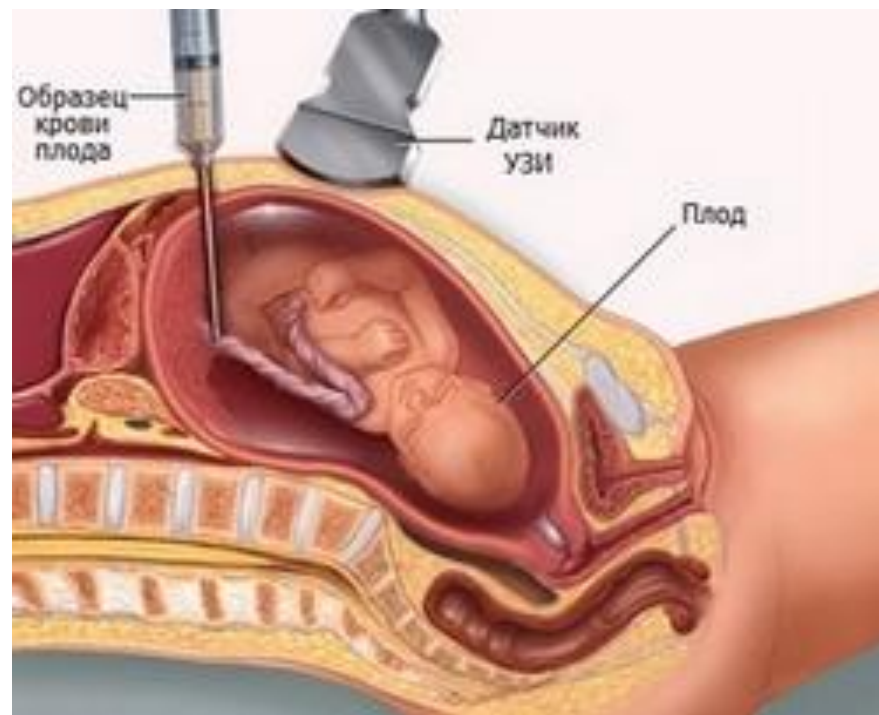
Пациенты с высоким риском врожденных и наследственных заболеваний по результатам неинвазивных тестов

МЕТОДЫ:

- 1. Биопсия хориона (на сроке 10-14 недель)**
- 2. Амниоцентез (на сроке >15 недель)**
- 3. Определение фетальной внеклеточной ДНК в плазме матери**

При выявлении хромосомных аномалий проводится решение вопроса о прерывании беременности (несовместимость данных нарушений с жизнью) и возможности их коррекции

Биопсия хориона



АМНИОЦЕНТЕЗ



Спасибо за внимание!

