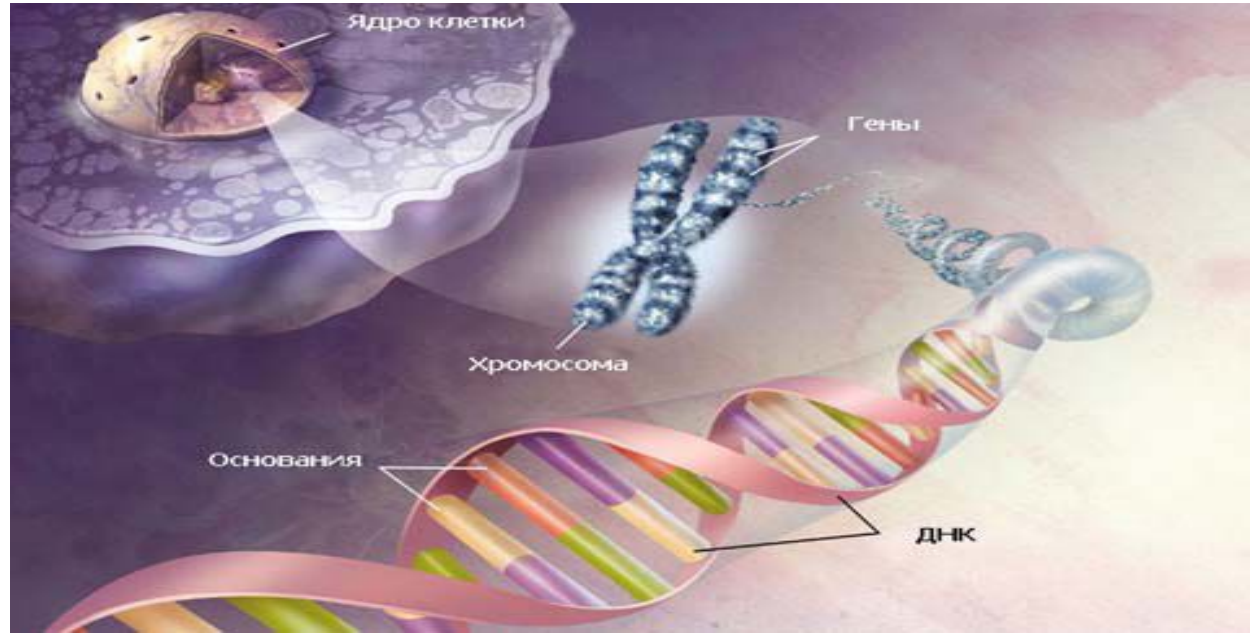


Тема лекции:



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 –**

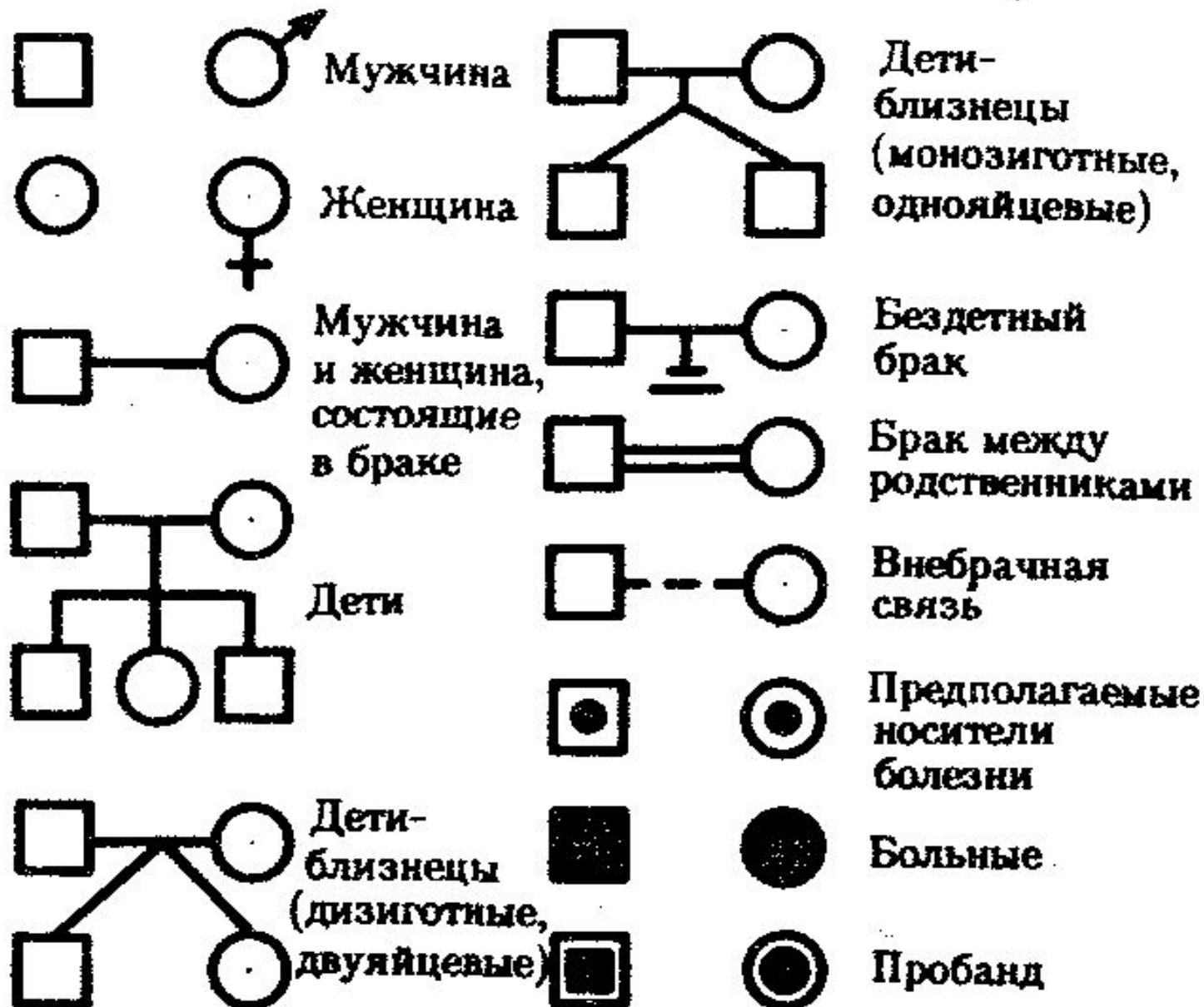
член семьи (нередко это больной), впервые обратившийся к врачу и по отношению к которому составляется родословная

Основные задачи генеалогического метода

1. Установление наследственного характера анализируемого признака (дифференциальная диагностика наследственной болезни и ее фенокопии).
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	

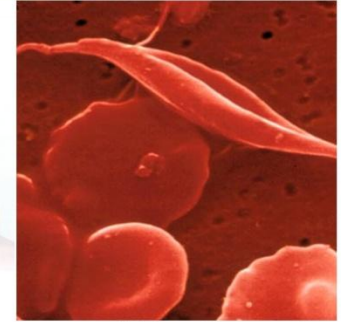
Родословная при аутосомно-рецессивном типе наследования (альбинизм)

Autosomal-recessive type

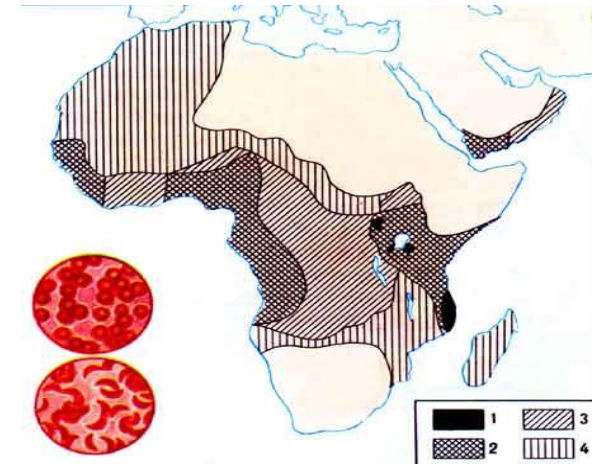
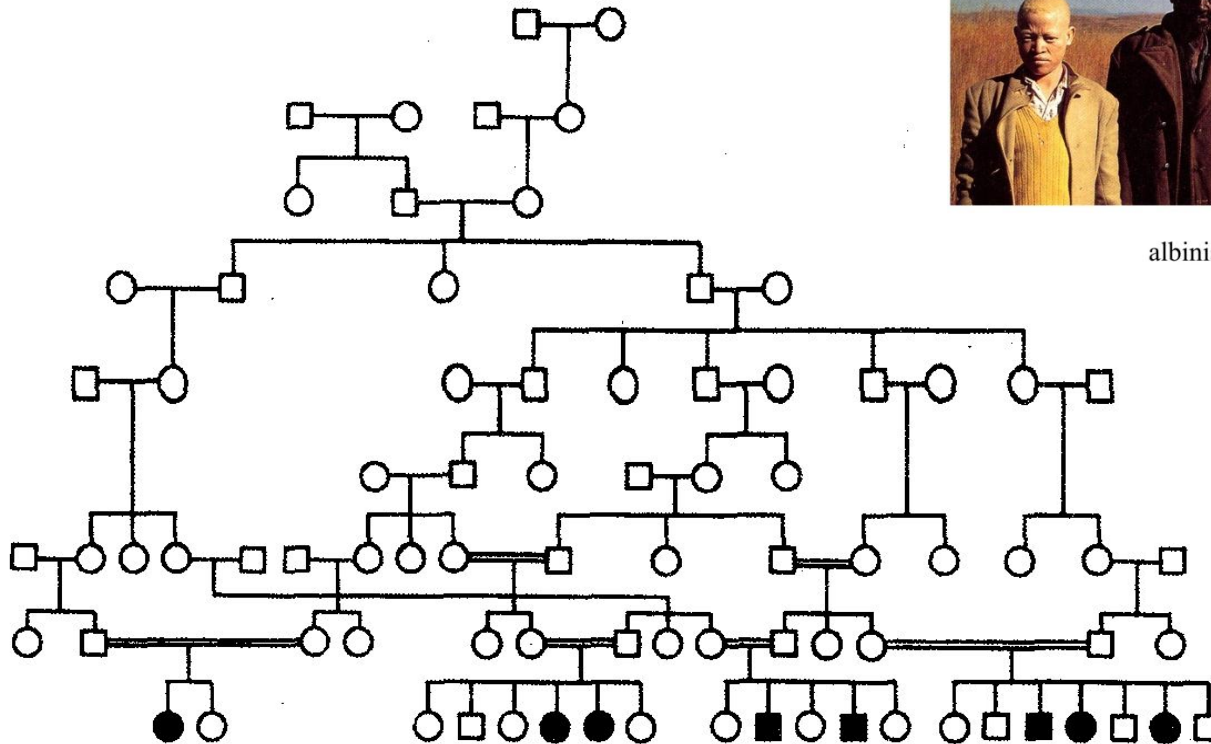
Pathologic traits



albinism



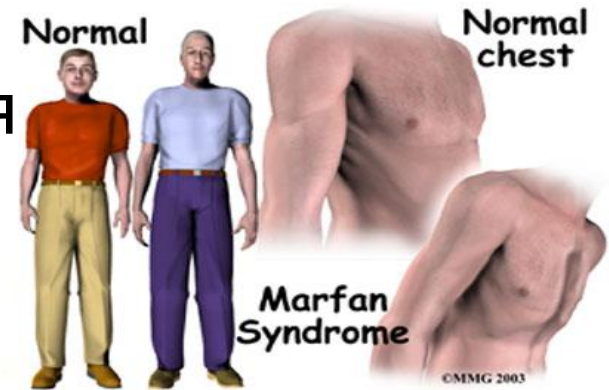
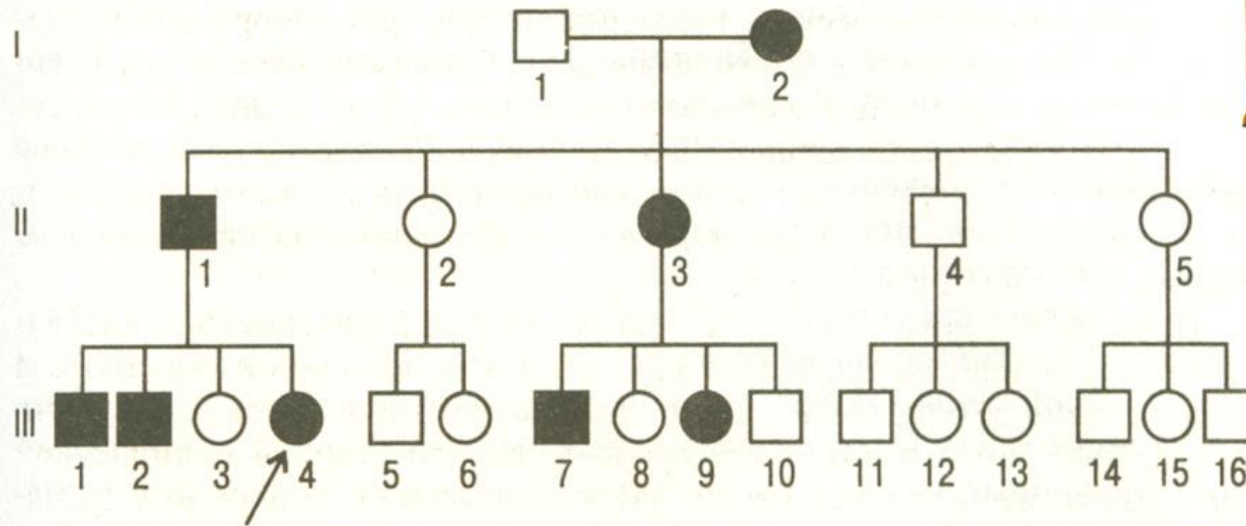
sickle-cell anaemia



Отличия разных типов наследования моногенных болезней

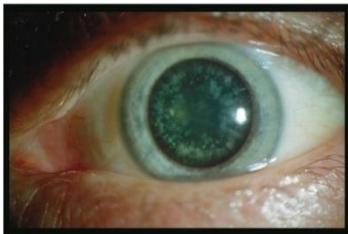
	А-Д
Болеют ♂ и ♀	★
Болеют преимущественно ♂	
Больные по вертикали	★
Больные по горизонтали	★
Часто один из родителей болен	★
У здоровых родителей больной ребенок	
У больных отцов дочери здоровые носители	
У больных отцов дочери больны	
У больных отцов сыновья больны	
У больных отцов сыновья здоровы	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

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



Autosomal-dominant type

Pathologic traits

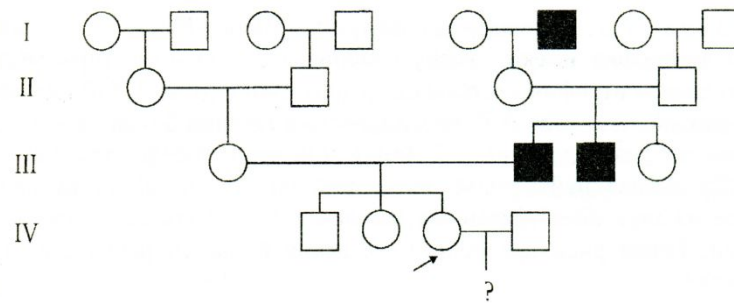


cataract



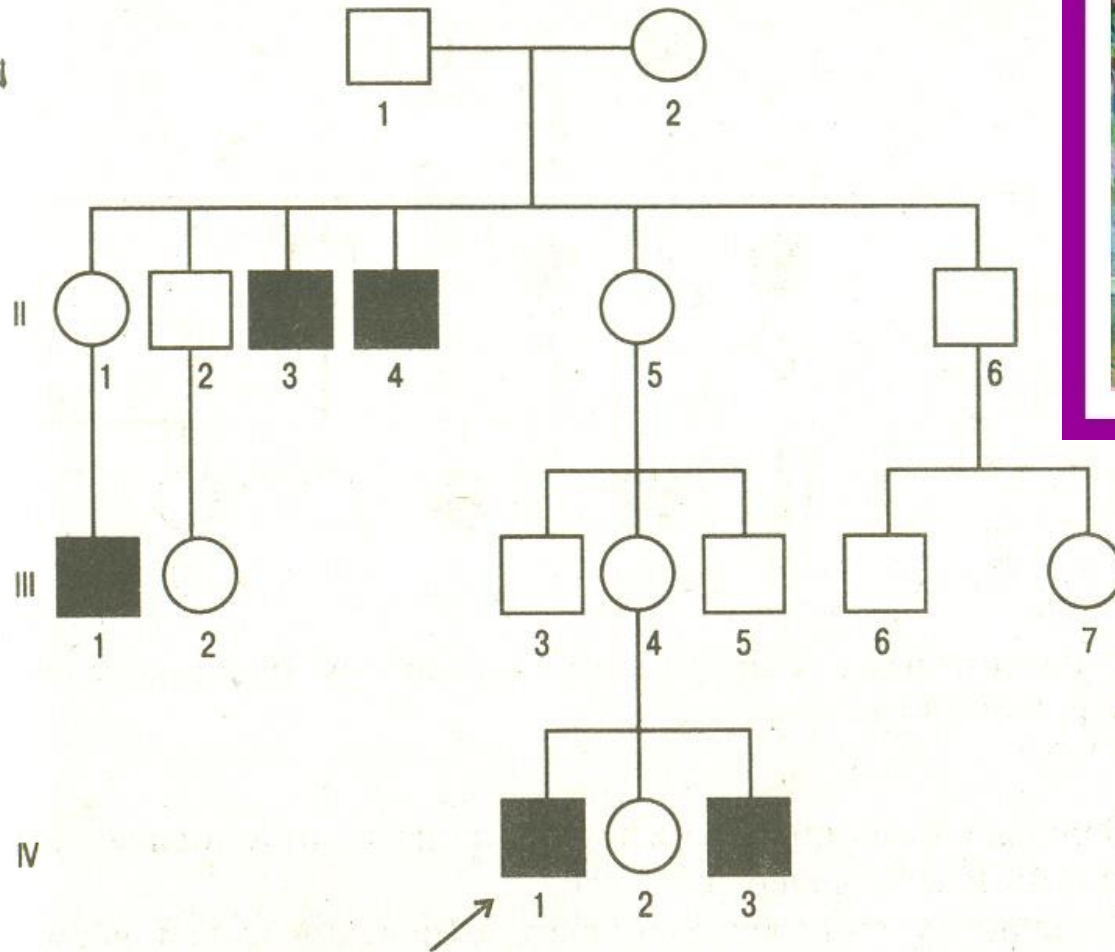
Marphan's syndrome



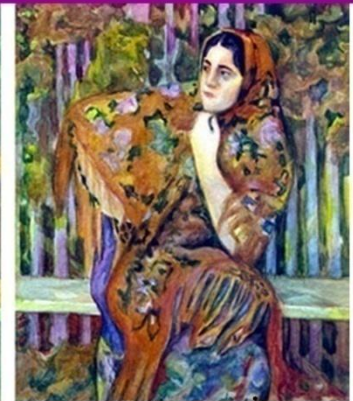


	X-P
Болеют ♂ и ♀	
Болеют преимущественно ♂	★
Больные по вертикали	
Больные по горизонтали	★
Часто один из родителей болен	
У здоровых родителей больной ребенок	★
У больных отцов дочери здоровые носители	★
У больных отцов дочери больны	
У больных отцов сыновья больны	
У больных отцов сыновья здоровы	★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

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

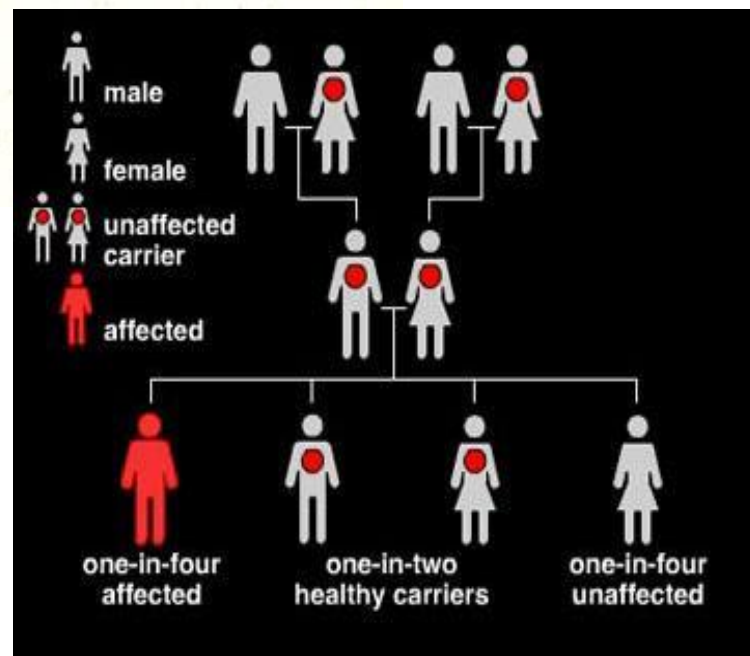
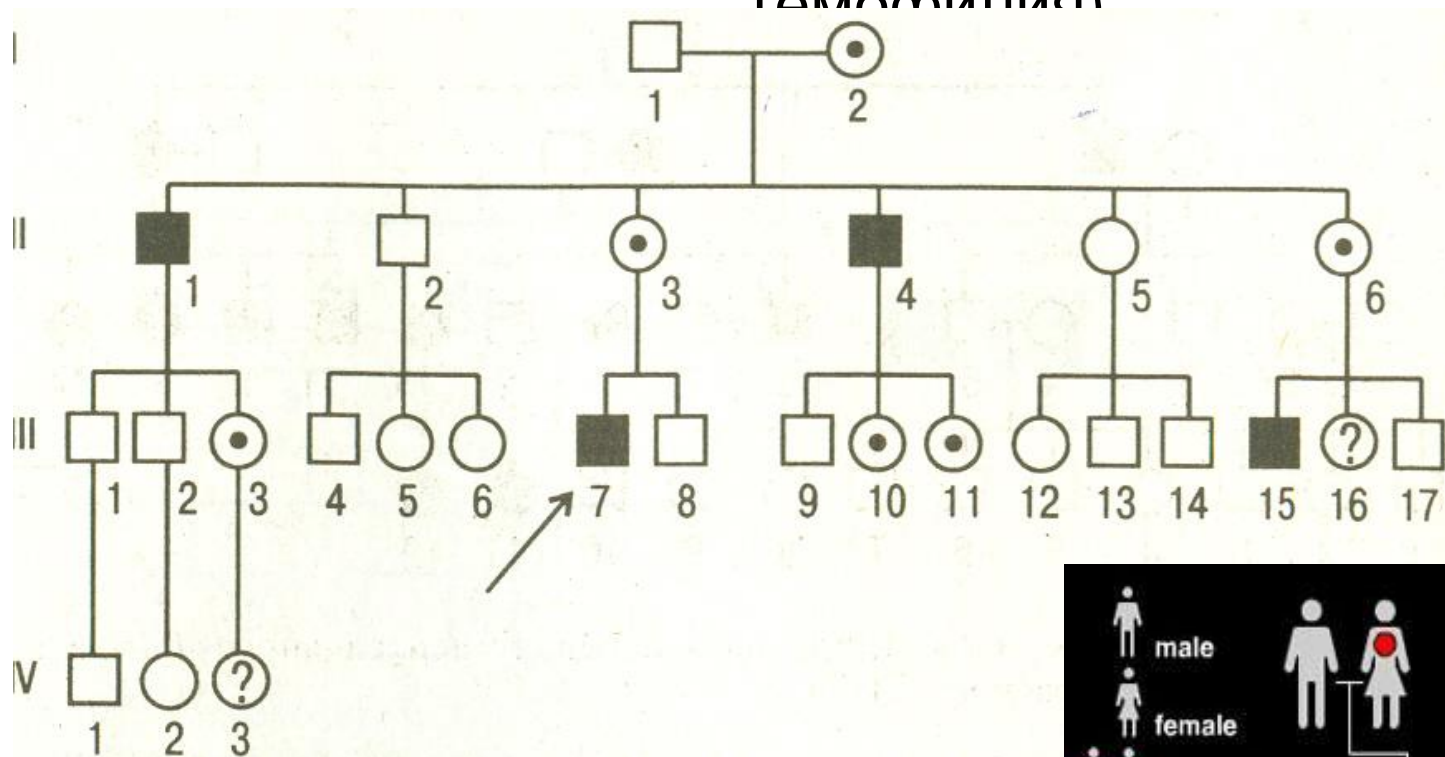


normal vision

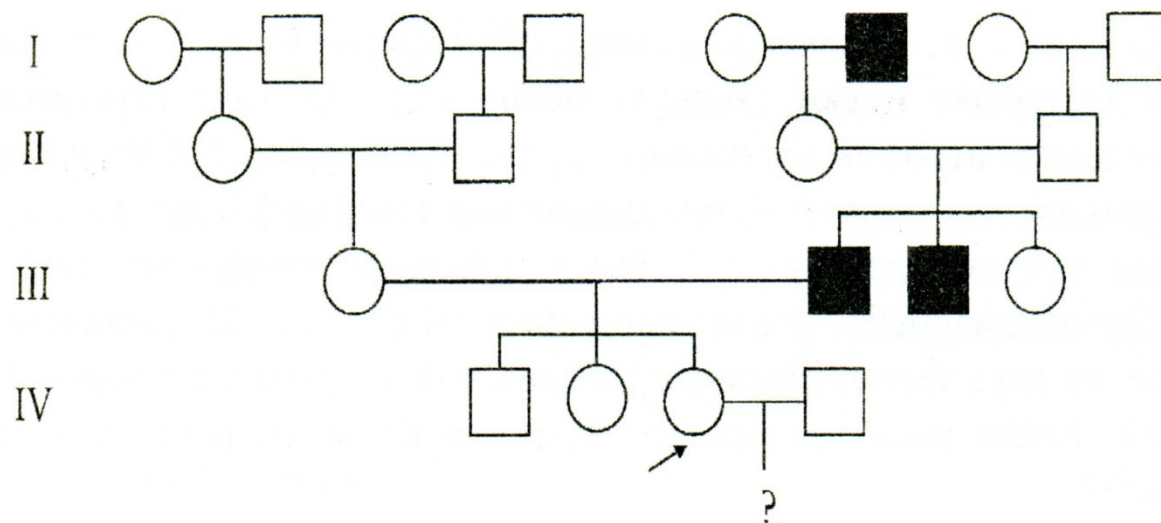


protanopia

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



Ихтиоз – заболевание кожи



ichthyosis bullosa

Circumscribed gray hyperkeratosis in flexural sites and localized peeling of the skin over the abdomen





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

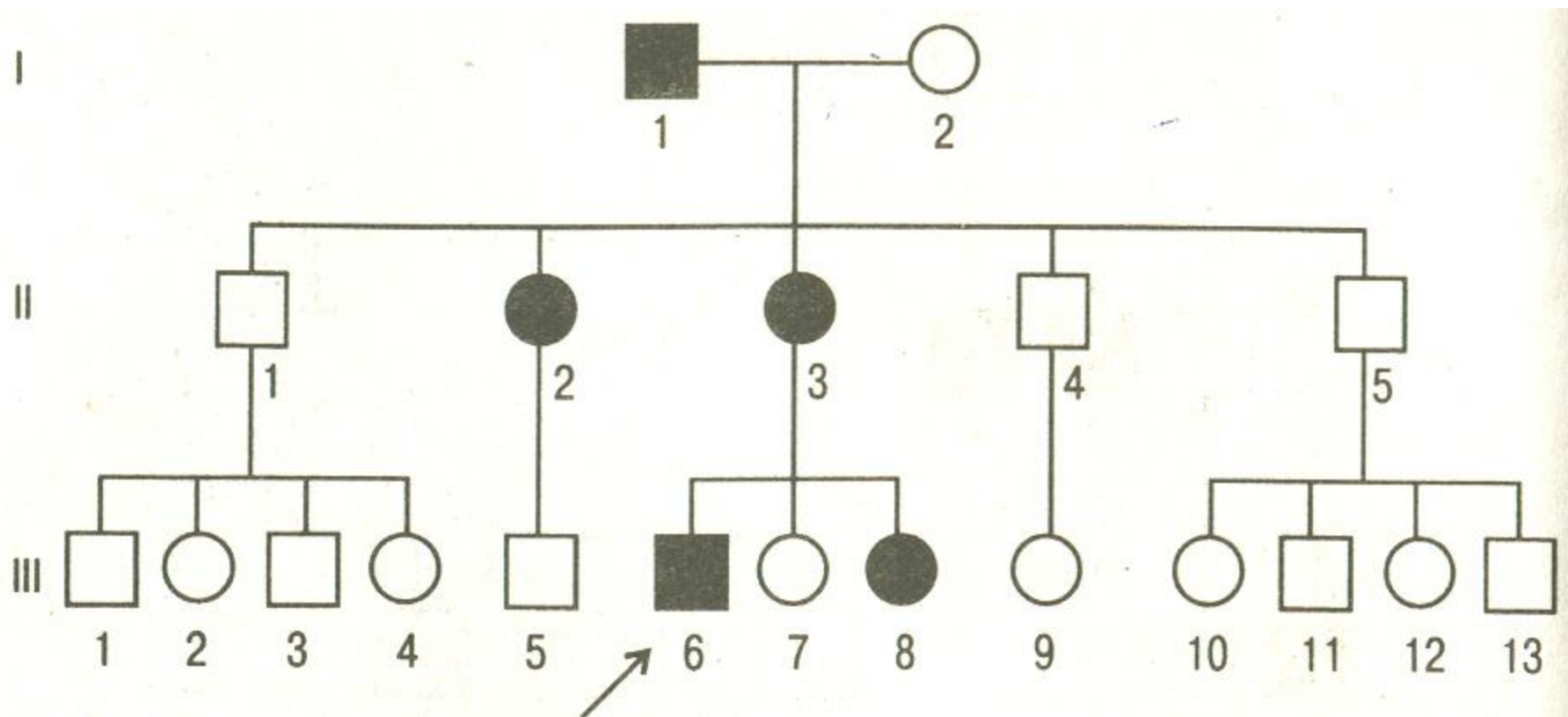


**Фенотип при ихтиозе
 (А-Р тип наследования)**

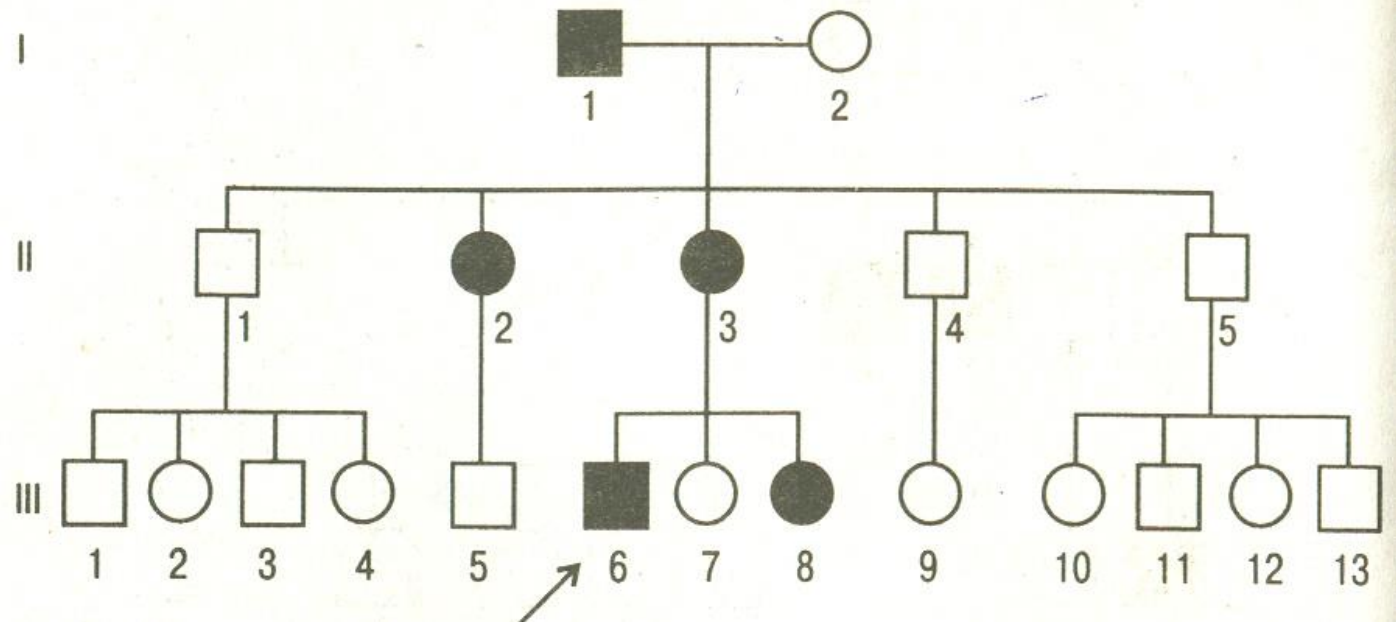
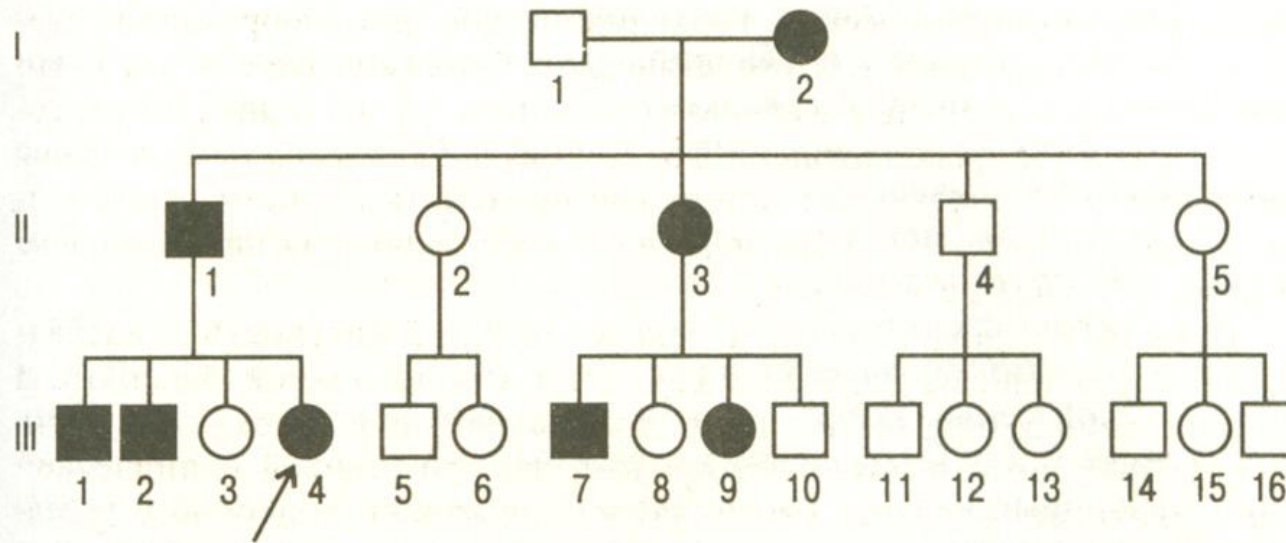
Отличия разных типов наследования моногенных болезней

	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	

Х-Д тип. Коричневая эмаль зубов



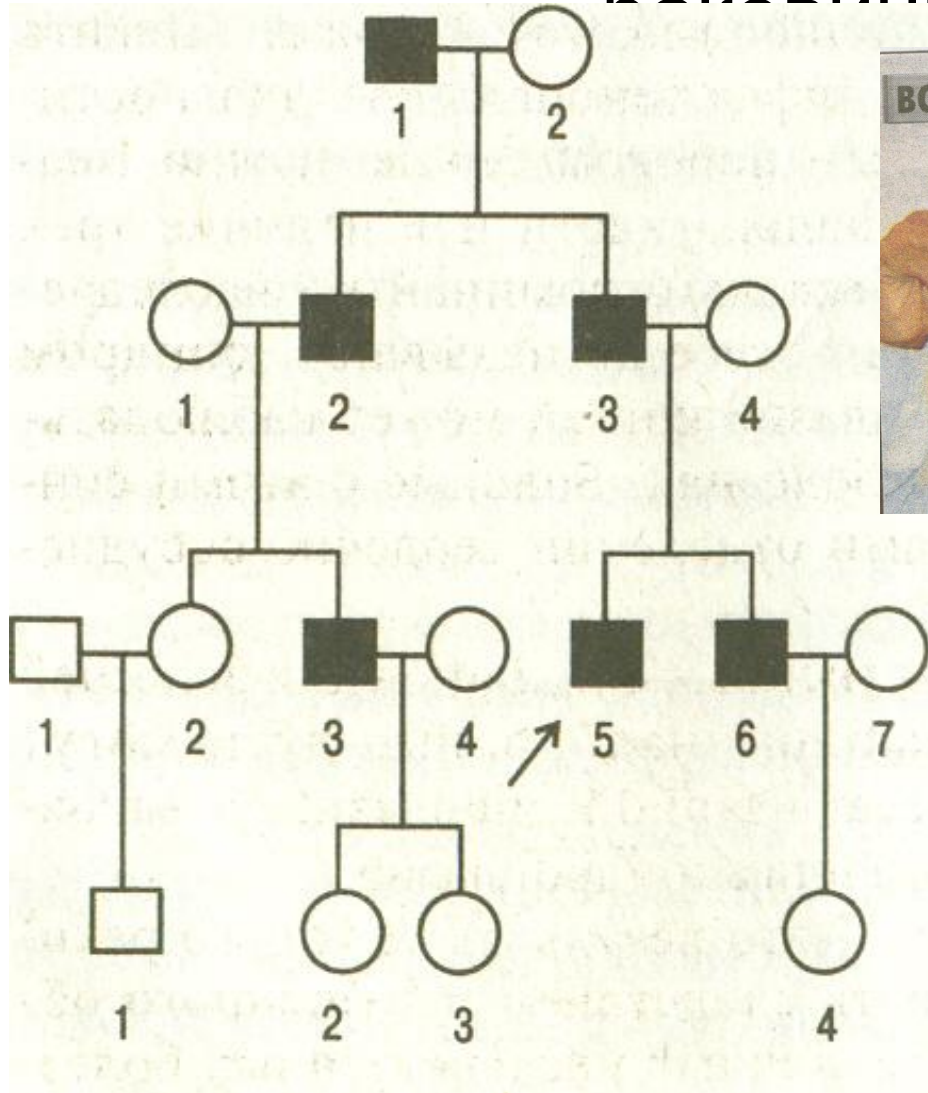
Сравнение родословных по А-Д типу и Х-Д типу



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



Неинвазивные	Инвазивные
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

%	Степень риска	Показатель к деторождению
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

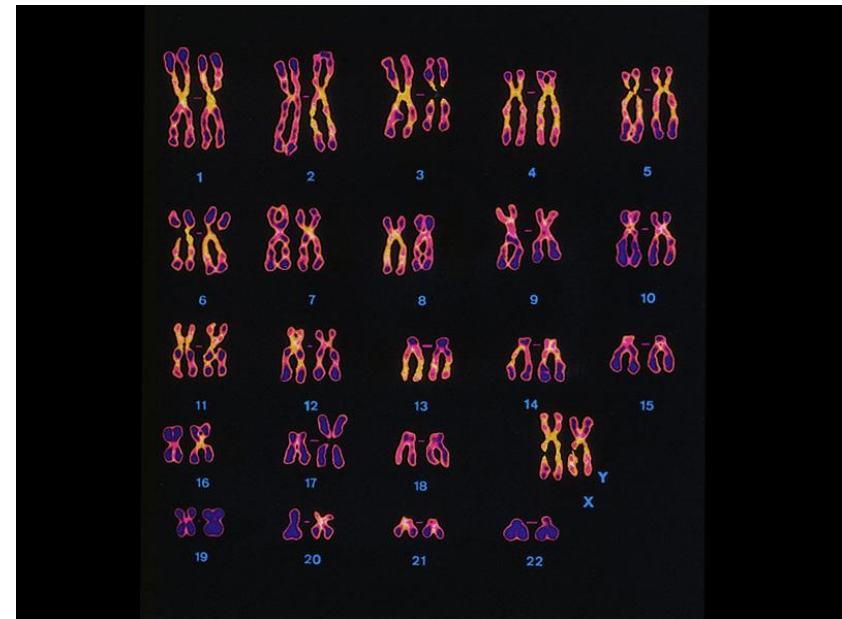
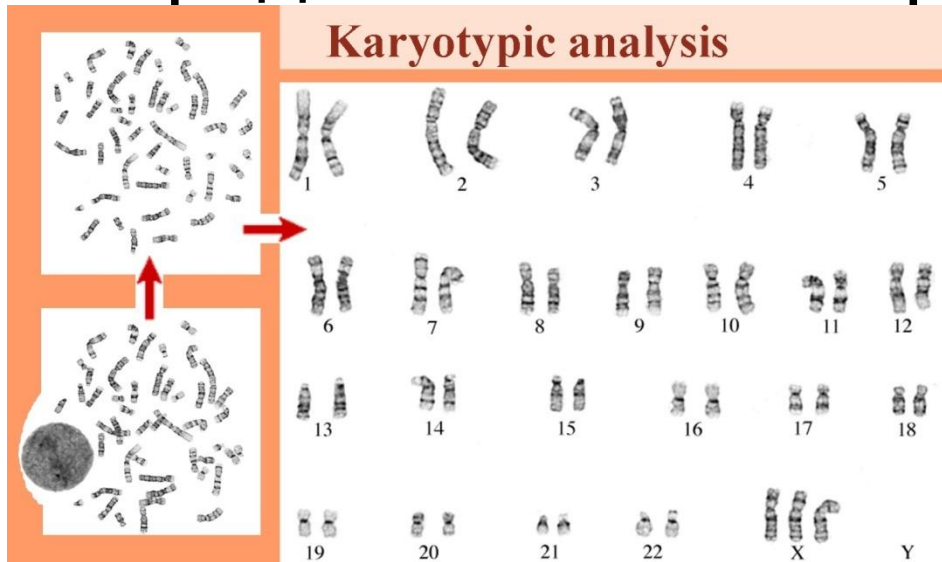
Имеют, как правило,
одинаковую среду,
различия между ними
обусловлены
наследственностью

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

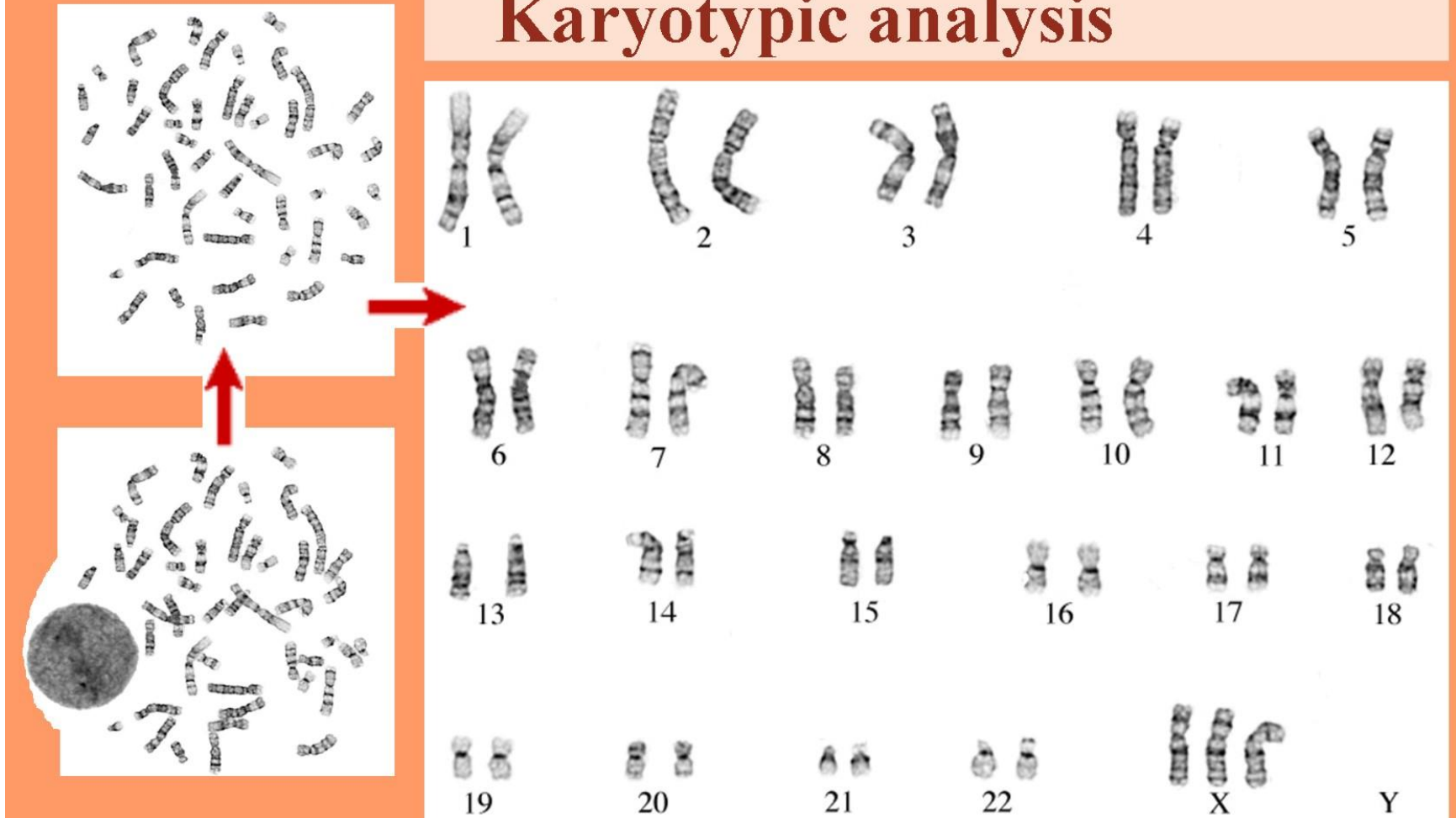
- Кариотипический анализ рутинный метод.
- Дифференциальное окрашивание хромосом.
- Определение X- и Y-хроматина.



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

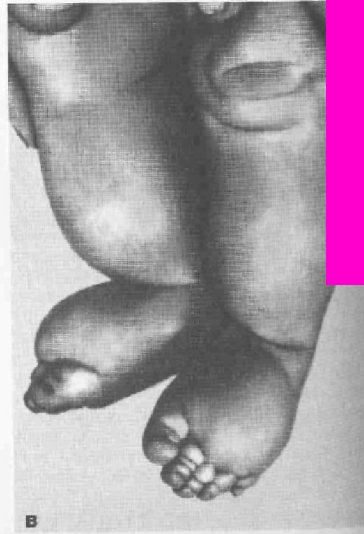
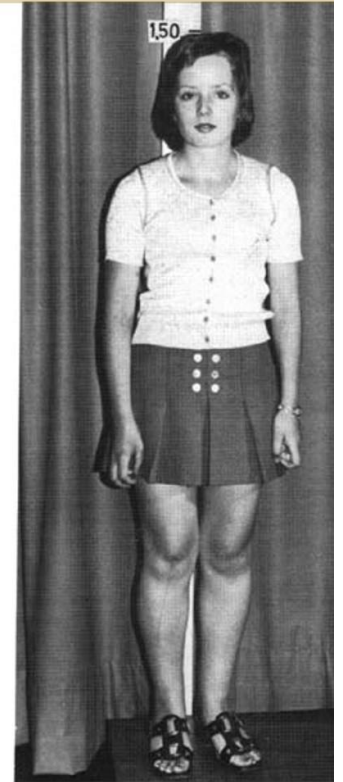
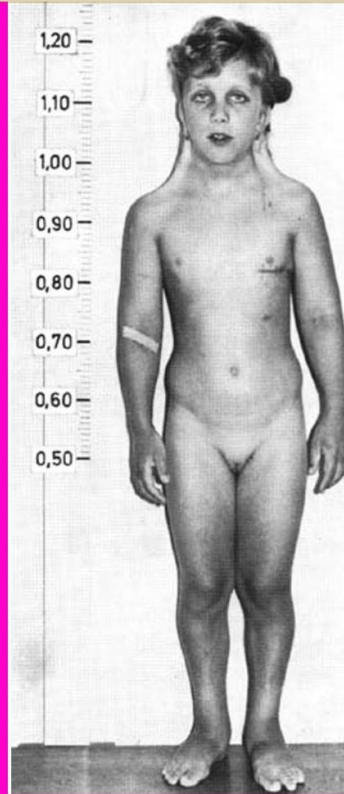


синдром Клайнфельтера-
Klinefelter syndrome

47, XXY ♂



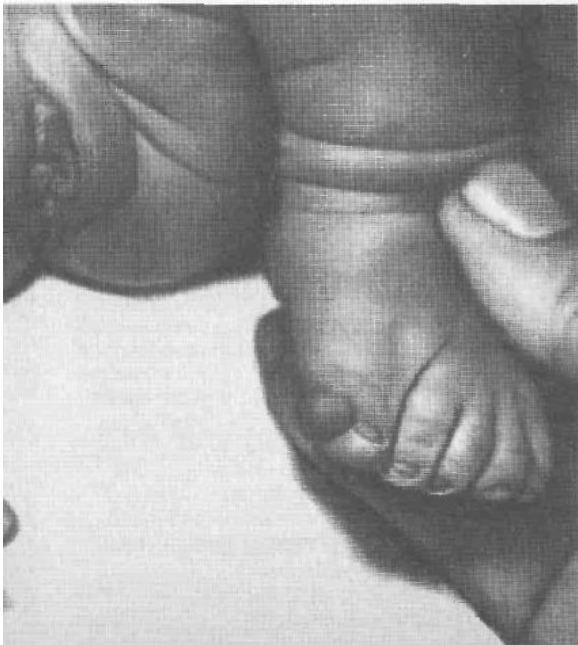
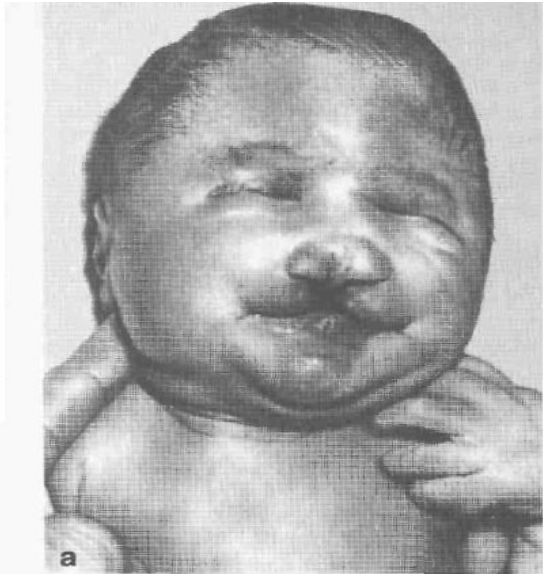
Turner Syndrome (45, XO)



Синдром Шерешевского –
Тернера – 45, XO

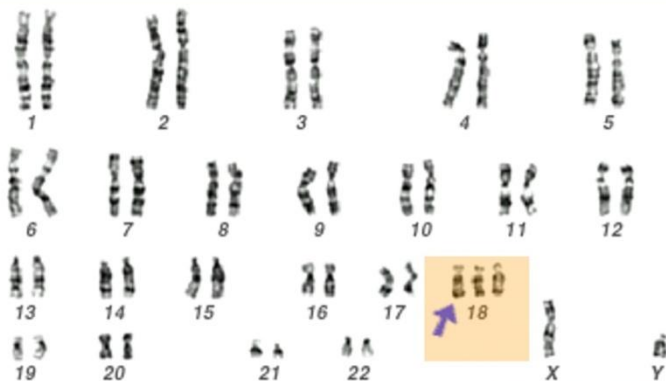
Синдром Патау (трисомия по 13 хр.) 47, 13 13 13

Patau Syndrome (trisomy 13)

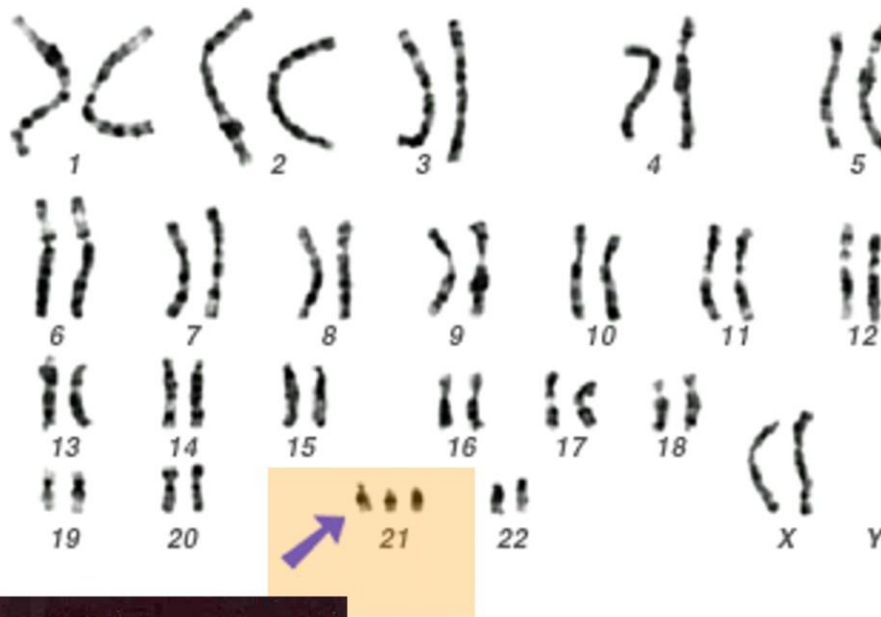


Хромосомы 18 трисомии синдром(с. Эдвардса)

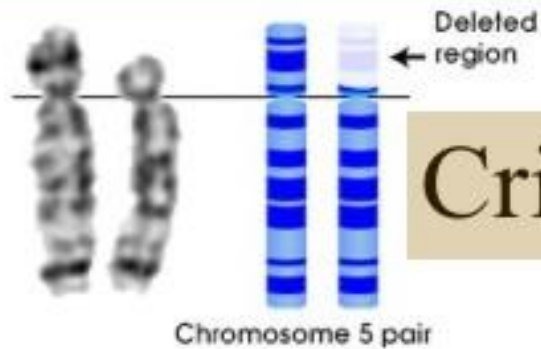
Edward Syndrome (trisomy 18) 18 18



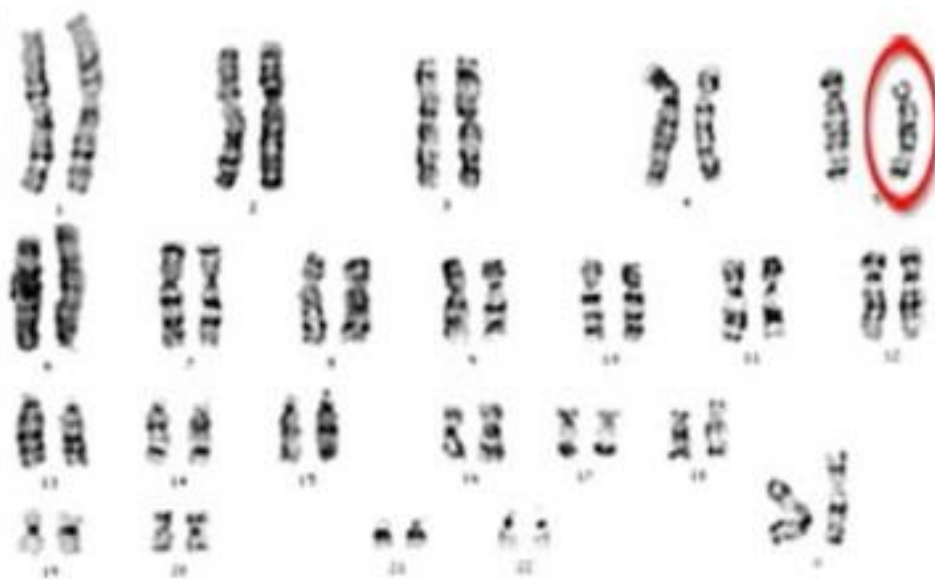
Down Syndrome (trisomy 21)



47, 21 21 21
Синдром Дауна



Cri-du-chat syndrome



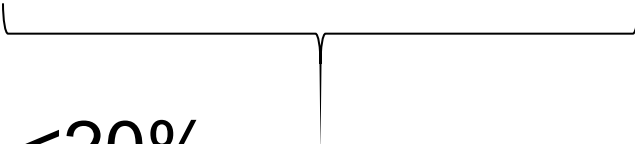
Синдром крика кошки 46, 5p-
(делеция участка короткого р-плеча 5 аутосомы)

Дерматоглифика

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

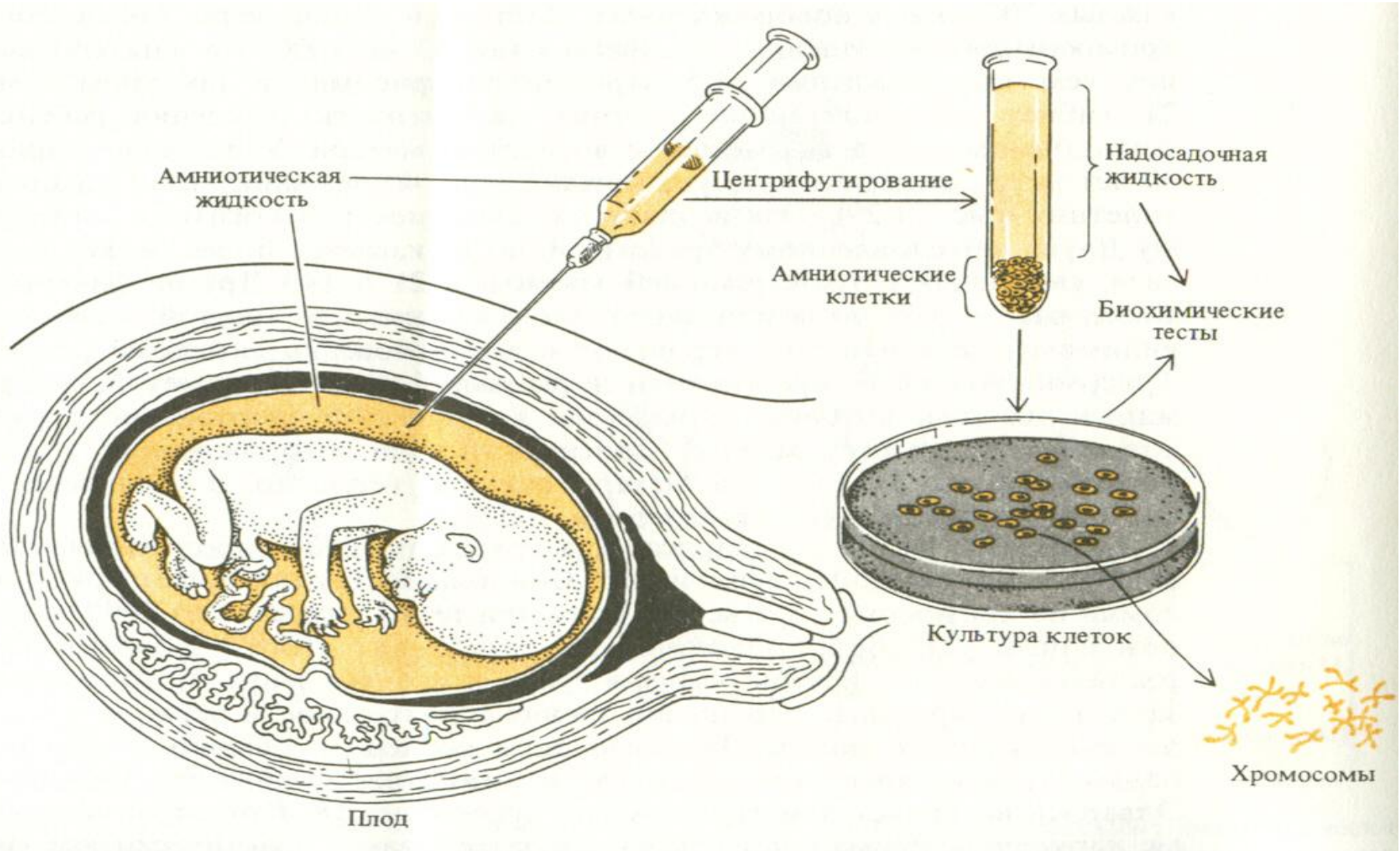
Значение угла atd

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

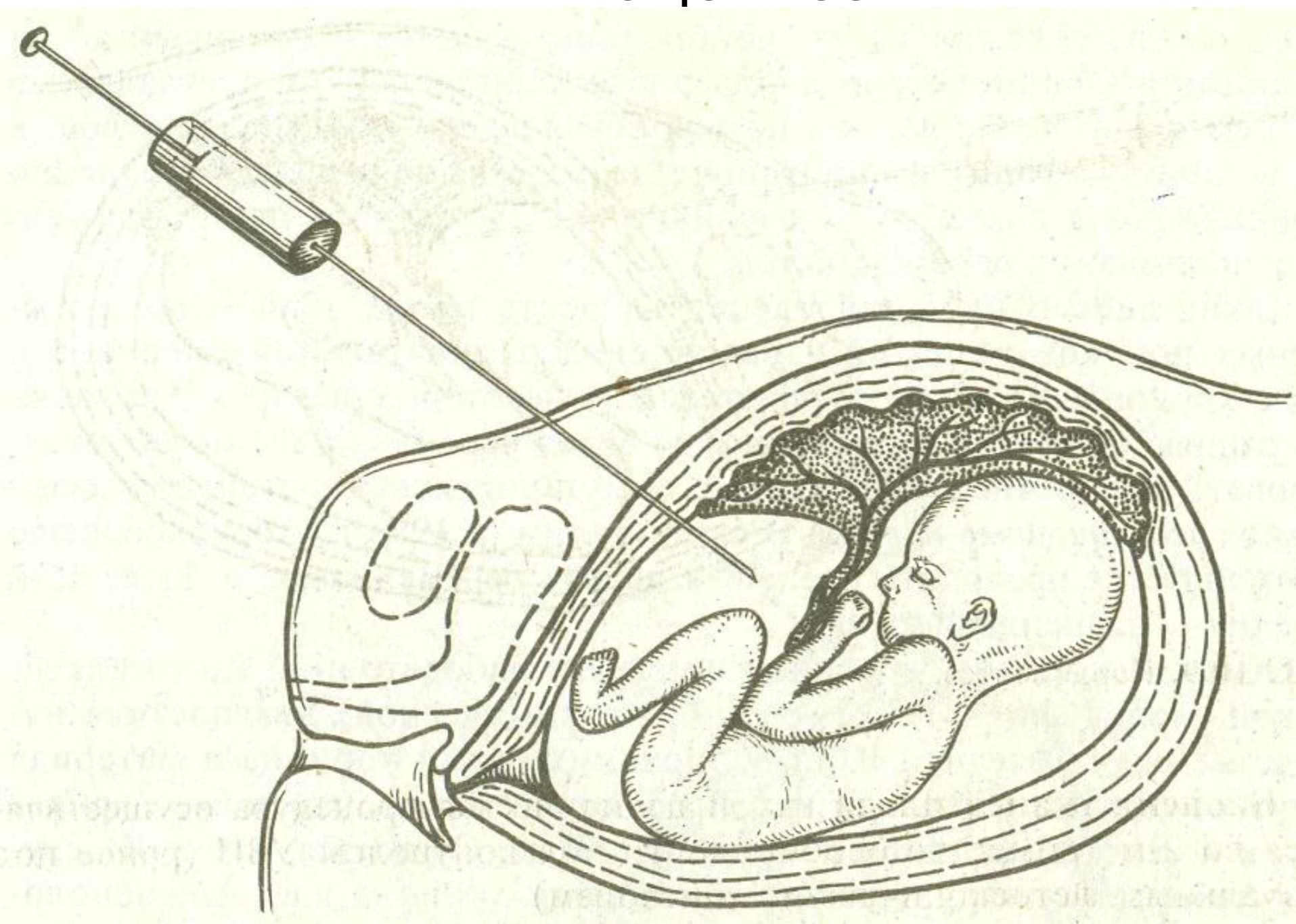
Концепция тератаназии (Дж. Уоркани, 1978) -

**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]; C --> E[Определение пола (X- и Y-хроматин)]; D --> F[Цитогенетические, биохимические, гистологические исследования]; B --> G[Биохимические исследования метаболитов и ферментов];
```

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