

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

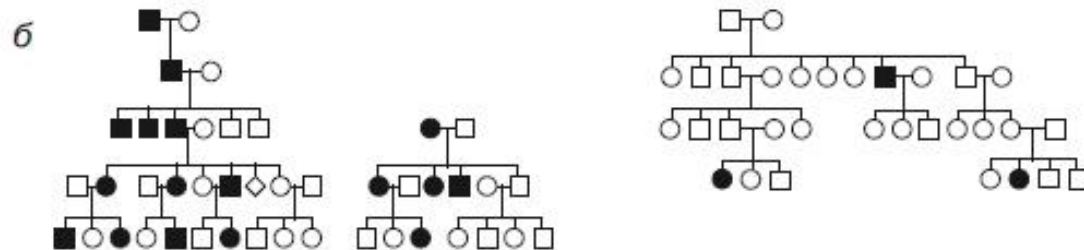
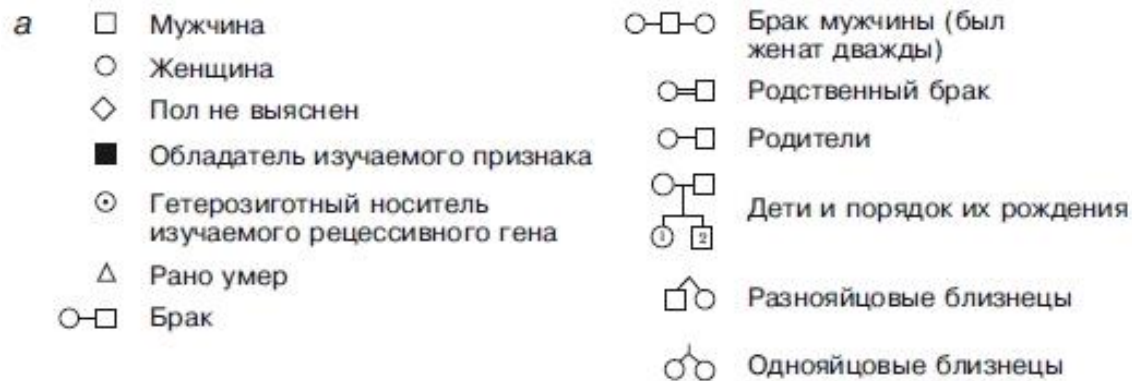
Кафедра биологии ОрГМУ,
лекция проф. Немцевой Н.В.



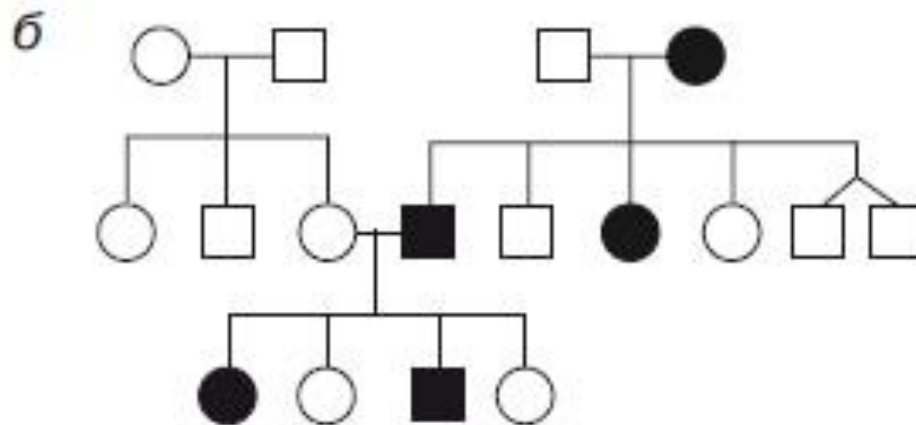
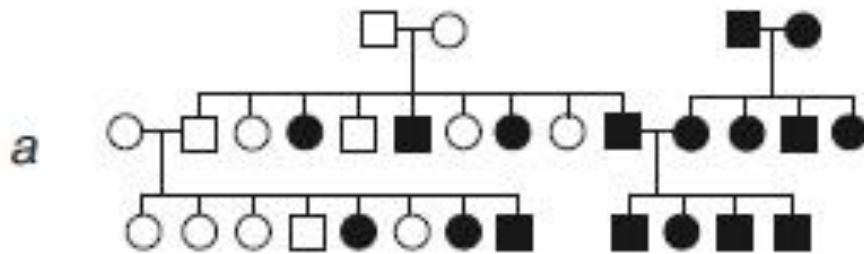
Изучение генетики человека связано с рядом особенностей и объективных трудностей:

- 1) сложный кариотип;
- 2) позднее половое созревание и редкая смена поколений;
- 3) малое количество потомков;
- 4) невозможность экспериментирования;
- 5) невозможность создания одинаковых условий жизни.

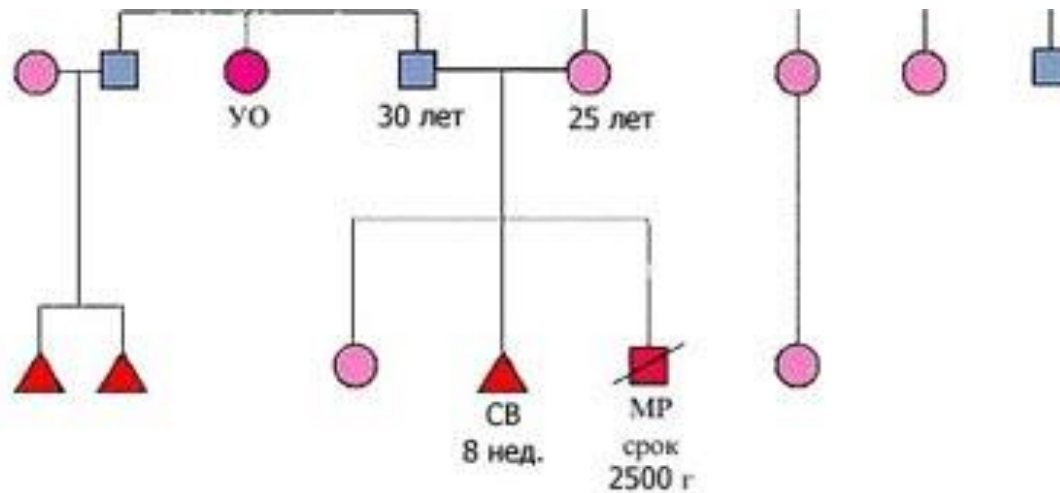
Клиникогенеалогический метод был предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Он основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака.



С помощью данного метода можно определить, действительно ли изучаемый признак наследственный, а также характер наследования (доминантный или рецессивный, сцепленный с полом или же нет).



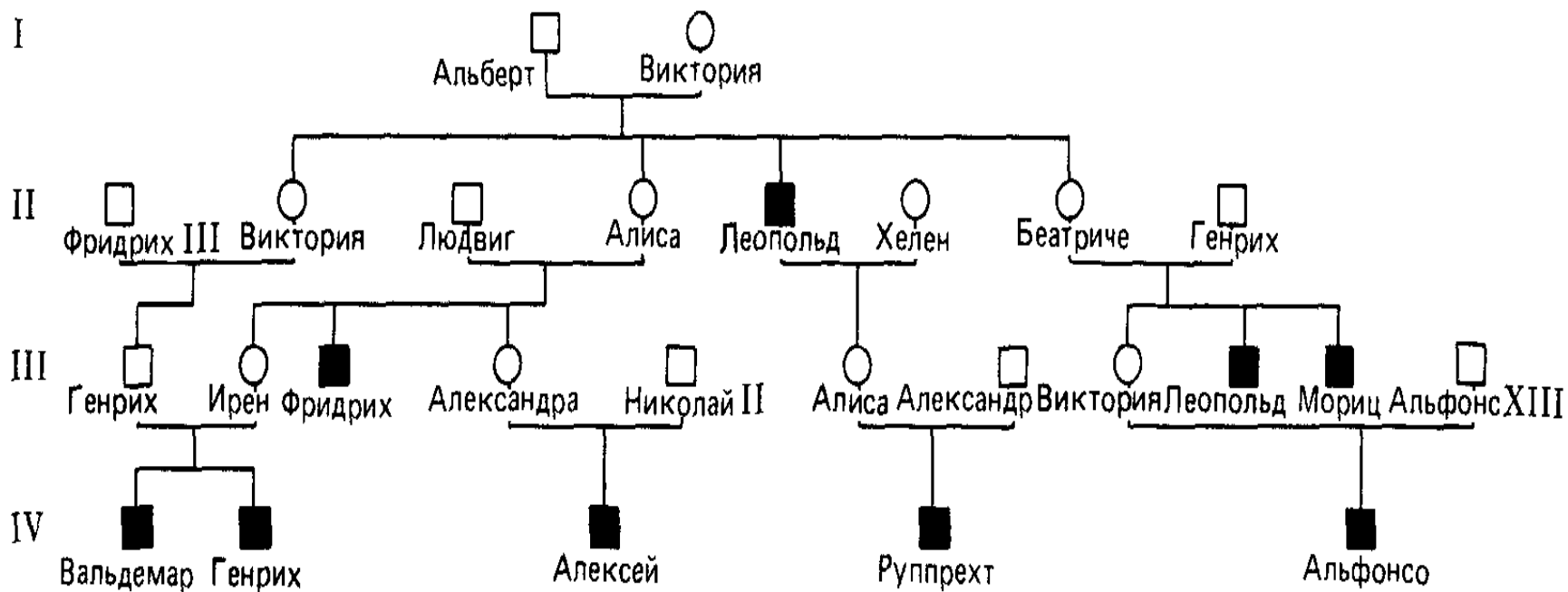
Примеры родословных человека: а — с рецессивными признаками; б — по полидактилии — шестипалость (доминантный признак)



Пояснения

	Жен		Женщина с умственной отсталостью		Мертворождение
	Муж		Самопроизвольный выкидыш		МР
			СВ		

На рисунке представлена родословная семьи с хромосомными aberrациями. Среди родственников мужа - умственно отсталая сестра, а в семье брата мужа - два самопроизвольных выкидыша. Семейный анамнез показателен, в особенности с точки зрения наличия в семье самопроизвольных выкидышей и случая мертворождения с внутриутробной задержкой развития.



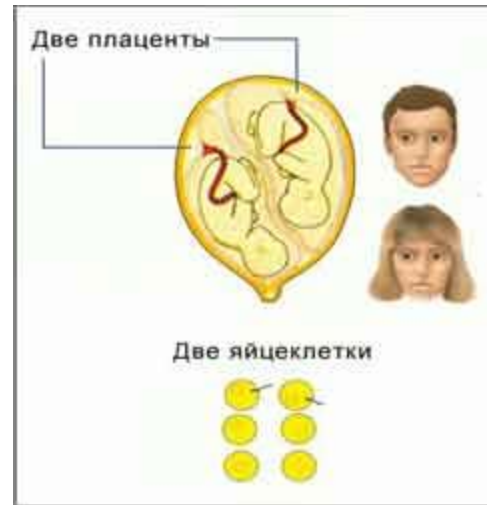
Родословная с X-сцепленной рецессивной гемофилией В в европейских королевских домах. Королева Виктория (1.2) была гетерозиготой. Она передала мутантный ген одному сыну-гемофилику и трем дочерям.

Генеалогический метод, или метод анализа родословных, включает следующие этапы:

1. Сбор сведений у пробанда (лицо, к которому строится родословная) о наличии или отсутствии анализируемого признака (чаще заболевания) у его родственников и составление легенды о каждом из них (словесного описания). Для более точного результата необходимо собрать сведения о родственниках в трех-четыре поколениях.
2. Графическое изображение родословной с использованием условных обозначений. Каждый родственник пробанда получает свой шифр.
3. Анализ родословной, решающий следующие задачи:
 - 1) определение группы заболеваний, к которой относится исследуемая болезнь (наследственной, мультифакториальной или группы фенкопий);
 - 2) определение типа и варианта наследования;
 - 3) определение вероятности проявления заболевания у пробанда и других родственников.

Близнецовый метод изучения генетики человека введен в медицинскую практику Ф. Гальтоном в 1876 г. Позволяет определить соотношение роли генотипа и внешних условий в развитии конкретных признаков.





Процент сходства близнецов по изучаемому признаку называется конкордантностью, а процент различия - дискордантностью.

Поскольку монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, то конкордантность у них выше, чем у дизиготных.

Близнецовый метод изучает соотносительную роль генотипа и среды путем сравнения близнецов

Для оценки роли наследственности и среды в развитии того или иного признака используется формула Хольцингера:

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

H – показатель наследуемости признака

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

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



Если результат расчетов по формуле Хольцингера приближается к единице, то основная роль в развитии признака принадлежит наследственности, и наоборот, чем ближе результат к нулю, тем больше роль средовых факторов.

Пренатальная диагностика врожденных и наследственных болезней - это комплексная отрасль медицины



При *организации и развитии системы пренатальной диагностики* должны выполняться следующие условия:

- Диагностические процедуры должны быть безопасными для здоровья матери и плода;
- процедура не должна повышать вероятность потери плода сразу или после ее проведения в отдаленный период;
- Врачи, владеющие техникой пренатальной диагностики, должны знать вероятность постановки псевдо-положительных или ложноотрицательных диагнозов
- Специалисты должны знать диагностические ограничения метода
- Группа специалистов должна строго придерживаться стандартов проведения процедур и лабораторных анализов, осуществлять текущий контроль качества работы, а также иметь статистику завершения беременностей и разногласий диагнозов (контроль после абортов или после рождения).

Пренатальная диагностика должна включать два этапа:

- первый этап - выявление женщин (точнее, семей) с повышенным риском неблагоприятного, в генетическом плане, результата беременности при медикогенетическом консультировании или первичном обследовании всех беременных, в том числе с использованием скрининг методов;
- второй этап - собственно пренатальная диагностика. Анализы проводятся только женщинам, имеющим факторы риска;

Показания к проведению пренатальной диагностики:

1. Возраст матери 35 лет;
2. Наличие в семье предыдущего ребенка с хромосомной патологией, в том числе с синдромом Дауна (предшествующий анеусомик);
3. Перестройки родительских хромосом;
4. Наличие у семьи заболеваний, которые наследуются, сцеплено с полом;
5. Синдром fragile X (ломкой) X-хромосомы (синдром Мартина-Белл, вторичная перетяжка на длинном плече X-хромосомы в локусе *Xq27-28*, *заболевание характеризуется сцепленной с полом умственной отсталостью*);
6. Гемоглобинопатии;
7. Врожденные ошибки метаболизма.
8. Различные наследственные заболевания, диагностируемые методом сцепления с ДНК-маркерами;
9. Дефекты нервной трубки.
10. Другие показания для цитогенетической пренатальной диагностики.

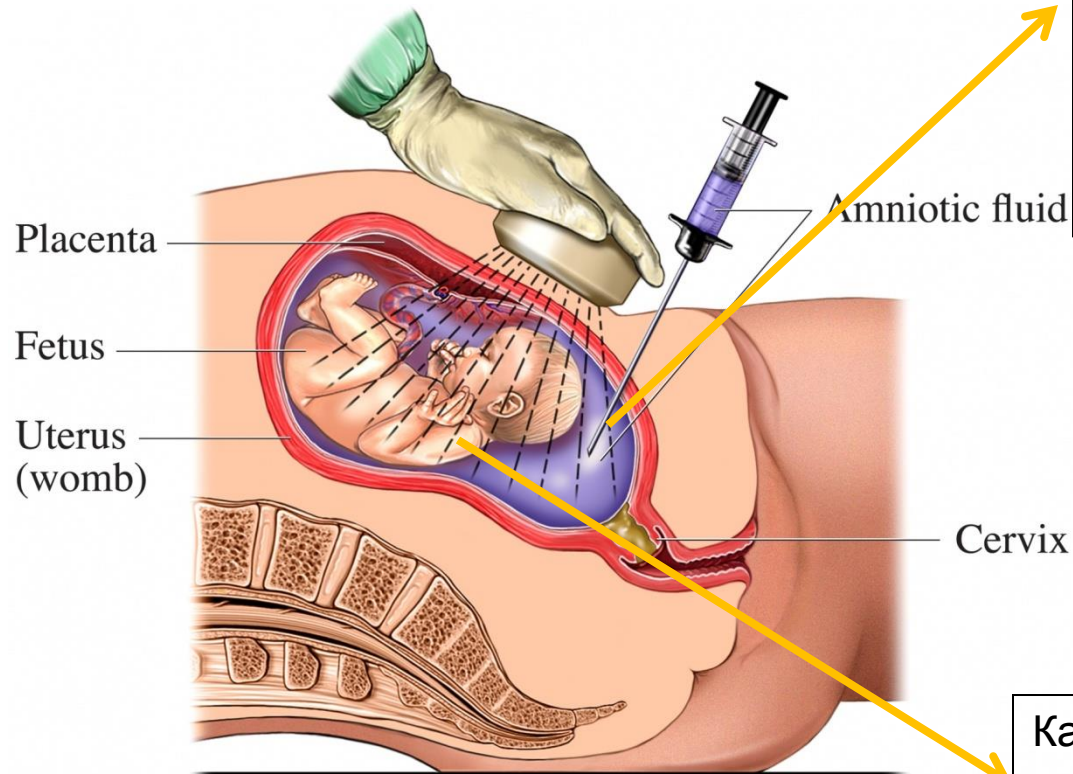


Методы пренатальной диагностики:

- **ультразвуковая диагностика** (УЗИ),
- **оперативная техника** (хорионбиопсию, амнио-и кордоцентез, биопсию мышц и кожи плода),
- **лабораторная диагностика** (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические).



Амниоцентез



Биохимическое исследование околоплодных вод на выявление маркеров генетического заболевания

Кариотипирование клеток плода – выявление геномного или хромосомного наследственного заболевания

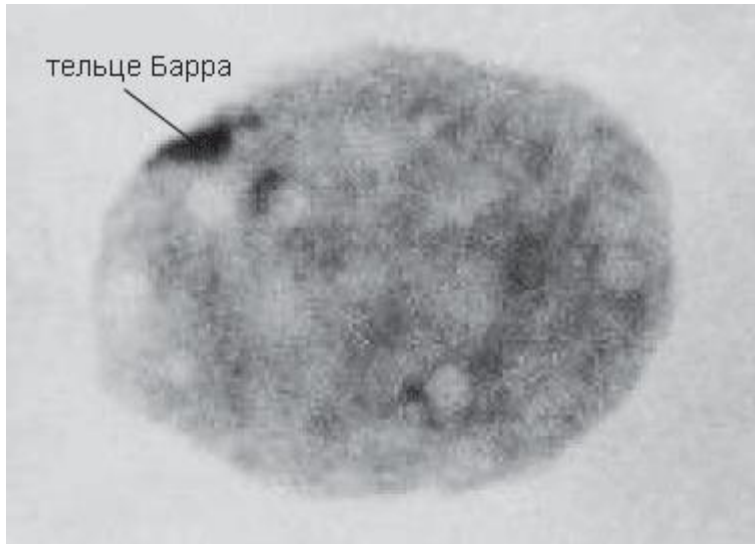
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Цитологические методы связаны с проведением окрашивания цитологического материала и последующей микроскопией.

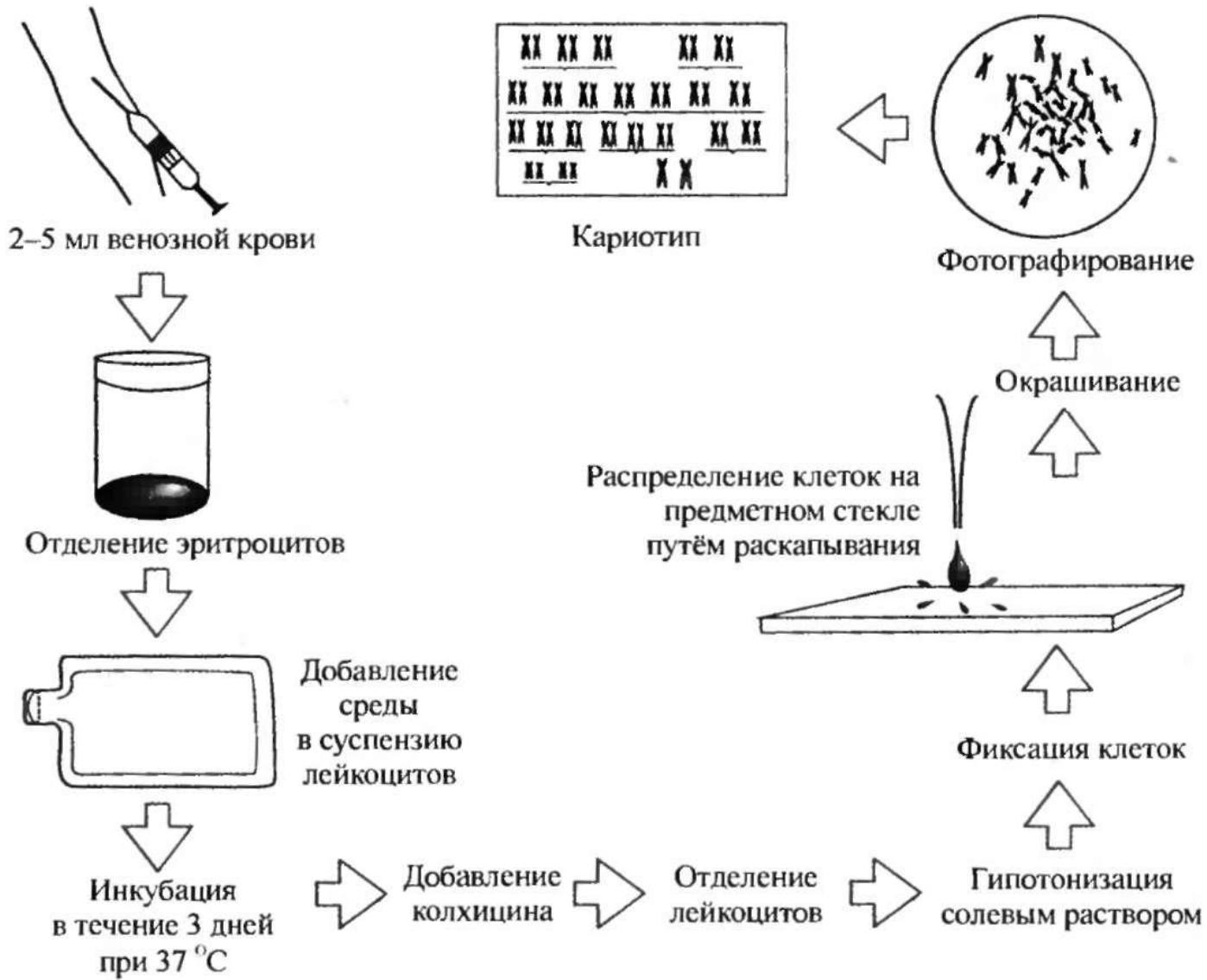
В эту группу методов входят:

- 1) метод определения X-хроматина интерфазных хромосом путем окрашивания нефлюоресцентными или флюоресцентными красителями;
- 2) метод определения Y-хроматина интерфазных хромосом окрашиванием флюоресцентными красителями;
- 3) рутинный метод окрашивания метафазных хромосом для определения количества и групповой принадлежности хромосом, идентификации 1, 2, 3, 9, 16 хромосом и Y-хромосомы;
- 4) метод дифференциального окрашивания метафазных хромосом для идентификации всех хромосом по особенностям поперечной исчерченности. В этом методе чаще всего для микроскопии используются лимфоциты, фибробласты, клетки костного мозга, половые клетки, клетки волосяной луковицы.

Определение тельца Бара и f-тельца



Метод кариотипирования



Биохимические методы. Позволяют выявить либо аномальные белки-ферменты, либо промежуточные продукты обмена, свидетельствующие о наличии болезни. Сегодня установлено более 1 тыс. заболеваний и нарушений обмена веществ у человека, имеющих наследственную природу.

Все биохимические методы делят на:
качественные,
количественные и
полуколичественные.

Для исследования берут кровь, мочу или амниотическую жидкость.

Показания для применения биохимических методов:

- 1) умственная отсталость неясной этиологии;
- 2) снижение зрения и слуха;
- 3) непереносимость некоторых пищевых продуктов;
- 4) судорожный синдром, повышенный или пониженный тонус мышц.



ДНК-диагностика

Это наиболее точный метод диагностики моногенных наследственных заболеваний.

Преимущества метода:

- 1) позволяет определить причину заболевания на генетическом уровне;
- 2) выявляет минимальные нарушения структуры ДНК;
- 3) малоинвазивен;
- 4) не требует повторения. В основе метода лежит увеличение копий фрагментов ДНК различными способами.

АКСИОМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1. Наследственные болезни являются общей частью наследственной изменчивости человека.
2. В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие наследственная конституция (генотип) и внешняя среда
3. Человечество отягощено огромным «грузом» разнообразных мутаций, которые накапливались в процессе длительной эволюции
4. Наследственная отягощенность современного человека состоит из двух компонент. Первая – накопленные в процессе эволюционного и исторического развития человечества патологические мутации. Вторая – вновь возникшие генеративные мутации.
5. Среда обитания человека, «границы браков» (межнациональные, религиозные, этнические, социальные препятствия), планирование семьи и др. приводит к появлению новых мутаций.
6. Прогресс медицины приводит к увеличению продолжительности жизни больных с наследственной патологией и восстановлению у них репродуктивной активности, и следовательно увеличению их числа в популяции.

Ответить на вопросы:

- 1. Какие причины могут лежать в основе синдрома Дауна?**
- 2. Что такое Робертсоновские мутации?**
- 3. Что такое норма реакции?**



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!