

# Генетика человека

# Значение генетики человека

- 1. Медицина
- 2. Криминалистика
- 3. Педагогика и психология
- 4. Социальные проблемы
- 5. История, археология
  
- Проекты «Геном человека», «Генография»

# Направленность курса

- Овладение навыками проведения научных исследований по генетике человека.
- Теоретическая часть – работа с научной литературой (учебники, статьи, монографии по генетике человека, медицинской и клинической генетике).

# Что необходимо знать, чтобы провести научное исследование по генетике человека

- Историю, культуру народа.
- Происхождение популяции, в которой проводится исследование.
- Демографическую структуру населения.
- Классифицировать признак, который будет изучаться.
- Знать варианты дизайна (опыт/контроль, случай/контроль, когортное исследование и др.).
- Способы формирования выборки (сплошной, по пробанду, усечённый и др.).
- Вычислить популяционную частоту (заболеваемость, распространённость, инцидент, превалент).
- Оценить семейное накопление.
- Выполнить генетический анализ (сегрегационный, компонентный)
-

# Требования к генетическим объектам

- *1. возможность ставить скрещивания*
- *2. высокая плодовитость*
- *3. короткий онтогенез*
- *4. возможность создавать искусственные условия*
- *5. быстрая смена поколений*
- *6. малое число хромосом*
- *7. лёгкость манипуляции*
- *8. безопасность и удобство*
  
- **Это модельные объекты: вирусы, бактерии, дрозофила, шелкопряд, мыши, однолетние растения**

# Человек

- 1. невозможность ставить скрещивания
  - 2. низкая плодовитость
  - 3. длительный онтогенез
  - 4. невозможность выровнять условия
  - 5. много хромосом
  - 6. особые этические требования
- 
- Человек – неудобный для генетики объект, но генетически изучен лучше всех видов

# Причины успеха

- 1. интерес учёных к собственному виду
- 2. биологически наиболее изученный вид
- 3. наличие речи
- 4. специальные методические подходы

# Методы генетики человека

- **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**
- **1. Семейные:**
  - - генеалогический (заменяет скрещивание, тип наследования)
  - - близнецовый (наследуемость)
  - - приёмные семьи (наследуемость)
- **2. Цитогенетический** (ассоциативная, маркёрная генетика)
- **3. Молекулярный** (ассоциативная, маркёрная генетика)
- **4. Популяционный**
- **5. Животные модели**
- **Использование методик других наук** (антропометрические, морфометрические, биохимические, биофизические психологические)



# Проблемы генетики человека, решаемые разными методами

- **Тип наследования** (моно/полигенный, ядерный/митохондриальный, аутосомный/X.Y-сцепленный, доминантный/рецессивный) : генеалогический, метод животных моделей
- **Соотношение наследственности и среды:** близнецовый, метод приёмных семей (наследуемость)
- **Структура наследственного аппарата:** цитогенетический, молекулярно-генетический (строение генома, генов, хромосом, полиморфизм генетических структур и ассоциация с признаками)
- **Причины разнообразия:** популяционный

# Исследуемые генетиками признаки

- Качественные
- Количественные
- Моногенные
- Полигенные
- Пороговые
- Много (мульти) факторные
  
- Для каждого вида признаков свой вид генетического анализа

# Терминология

- **Признаки:**

- - **врождённый и приобретённый** (появление в онтогенезе),
- - **наследственный и не наследственный** (имеется или нет у родственников),
- - **генетический и средовый** (этиология),
- - **спорадический и единичный** (частота в роду),
- - **нормальный мутантный** (типичность),
- - **фенокопия и нормокопия** (несоответствие фенотипа и генотипа).

- **Внимание!**

- **врождённый  $\neq$  наследственный**
- **приобретённый  $\neq$  средовый**
- **семейный  $\neq$  генетический**
- **редкий  $\neq$  мутантный**
- **наследственный  $\neq$  генетический**

# Родство́ и свойство́

- Отношения по рождению — **родство́**
- Отношения по браку — **свойство́**
  
- **Родственники: мать, отец, сын, племянник...**
- **Свойственники: зять, невестка, тёща...**

# Генеалогическая терминология

- **Базовые термины родства:**
  - - отец, мать (родители)
  - - сын, дочь (дети)
  - - брат, сестра (сибсы)
- **Производные термины родства** (из шести основных):
  - - дядька (*мн. дядья*), тётка (дядя, тётя)
  - - дед, бабка (дедушка, бабушка)
  - - внук, внучка
- **Бабка и внук - мать матери сына**

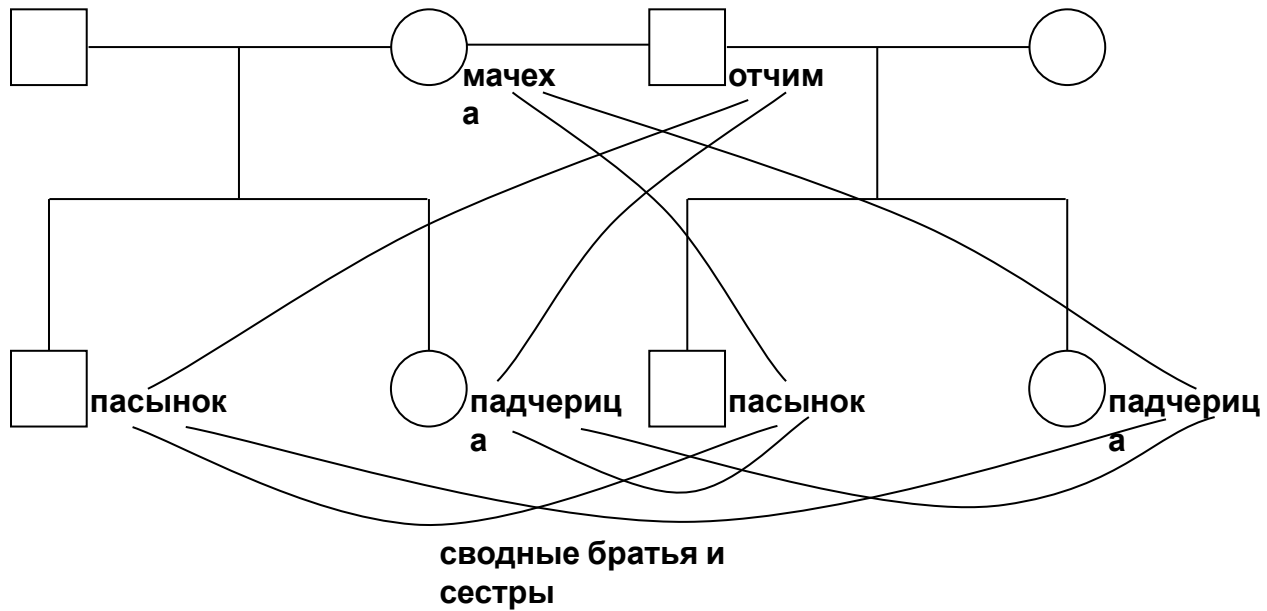
# Типы сибсов

- **Родные** (два общих родителя)
- **Полуродные** (один общий родитель)
  - - единокровные (общий отец)
  - - единоутробные (общая мать)
- **Сводные** (нет общих родителей)

# Степень родства

- Общность генов
- Место общего предка:
  - - родные
  - - двоюродные
  - - троюродные

# Терминология приёмных семей





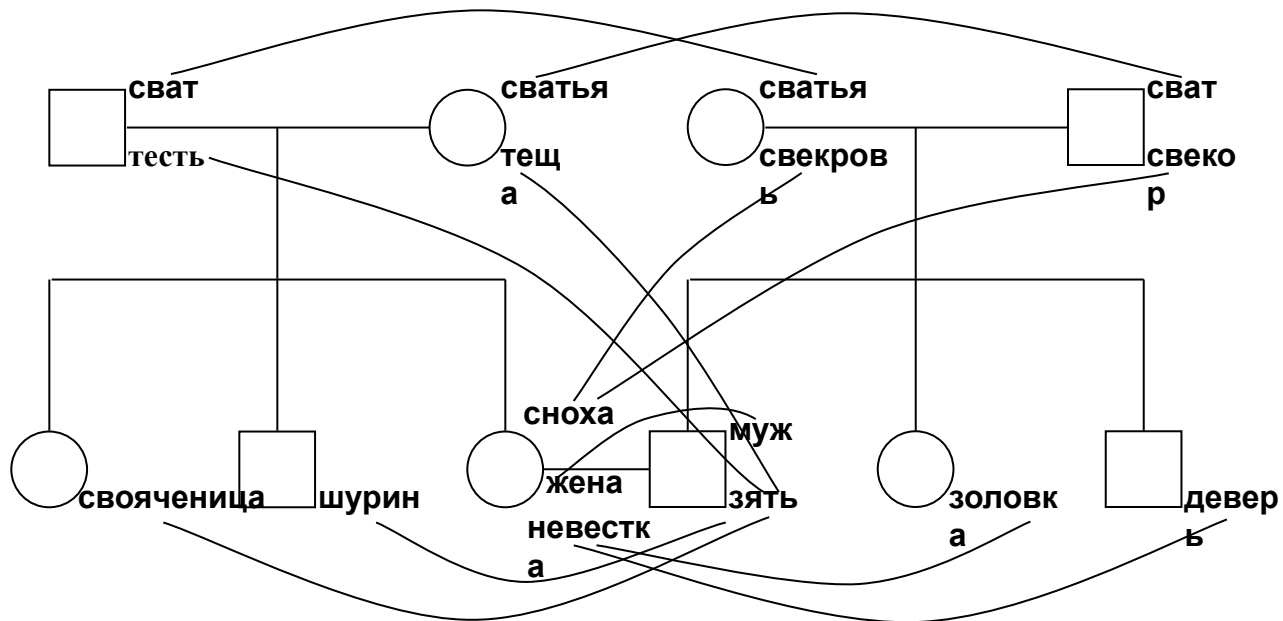
# Родство

- Прямое (...дед, отец, сын внук, правнук...)
- Боковое (собственные сибсы, а также сибсы прямых родственников)

# Линия

- Отцовская (прямые и боковые родственники отца)
- Материнская (прямые и боковые родственники матери)

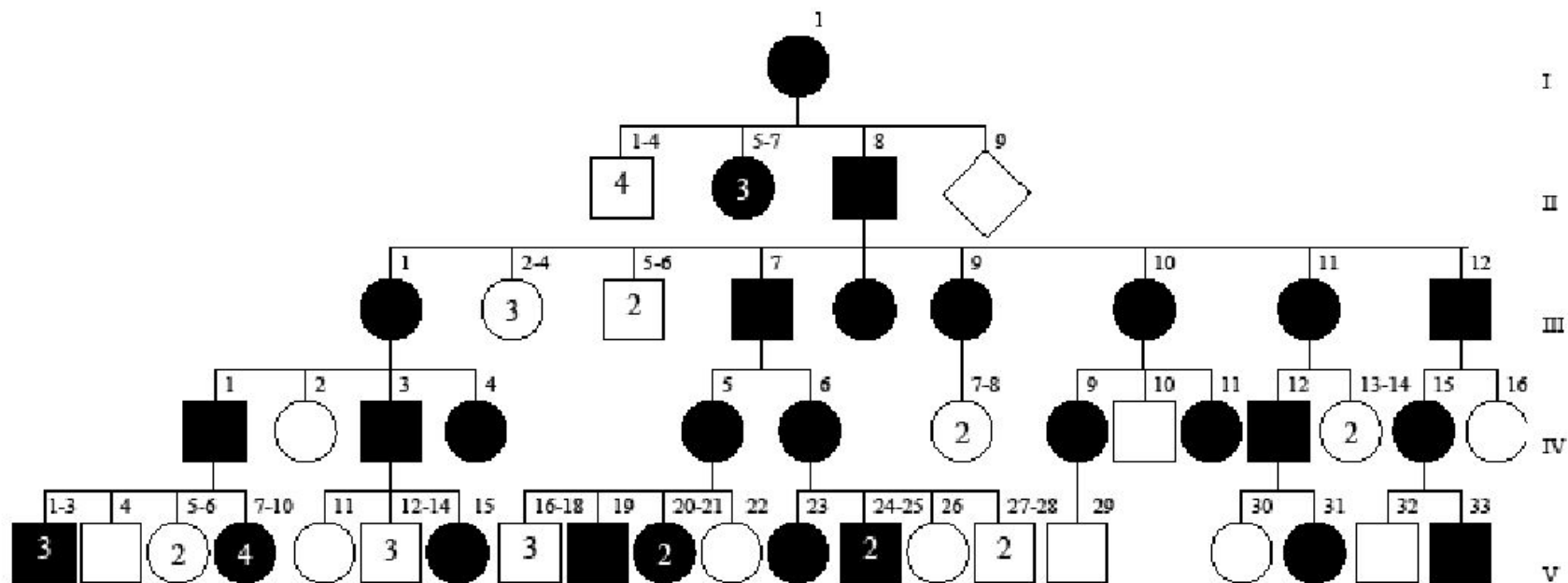
# Терминология свойства



# Техника составления родословной

- Анкетирование и личное обследование
- Проблемы: сокрытие информации, ложное информирование, отсутствие информации

**Редкий признак (брахидактилия). Большая родословная.**



# Анализ большой родословной

- Оцениваем редкий признак как врождённый и приобретённый. При врождённом не обращаем внимания на возраст членов родословной.
- Предварительно оцениваем тип наследования.
- Проверяем на каждой ядерной семье.
- Предварительный вывод: доминантность, полная пенетрантность, ядерная локализация, аутосомность.
- Выдвижение генетической гипотезы.  $B$  – брахидактилия,  $b$  – норма. Генотипы семей  $bb \times Bb$  (реципрокные).
- Проверка гипотезы: Статистические доказательства.
- Доказательство аутосомности: соотношение полов среди носителей теоретическое 1:1. Фактически: 24 женщин и 13 мужчин. Всего 37. Теоретически ожидаемое 18,5. 5,5, -5,5. Расчёт критерия хи-квадрат  $30,25/18,5=1,635$ .  $\chi^2=3,2$ .  $\chi^2_{0,05(1)}=3,84$ .
- Проверка гипотезы моногенности:  $bb \times Bb$ , 1:1. Проверяем гипотезу. 34 норма и 37 брахидактилия. Всего 71. Теоретически 35,5. Разница 1,5, .  $\chi^2=0,13$ ,
- Пока не появится новая информация, признак считаем аутосомно-доминантным с полной пенетрантностью и делаем прогнозы для семей, исходя из этого представления о нём, делая прогнозы относительно потомства любого члена родословной.

# Аутосомно-доминантные признаки. Ахондроплазия



# Аутосомно-доминантные признаки. Полидактилия



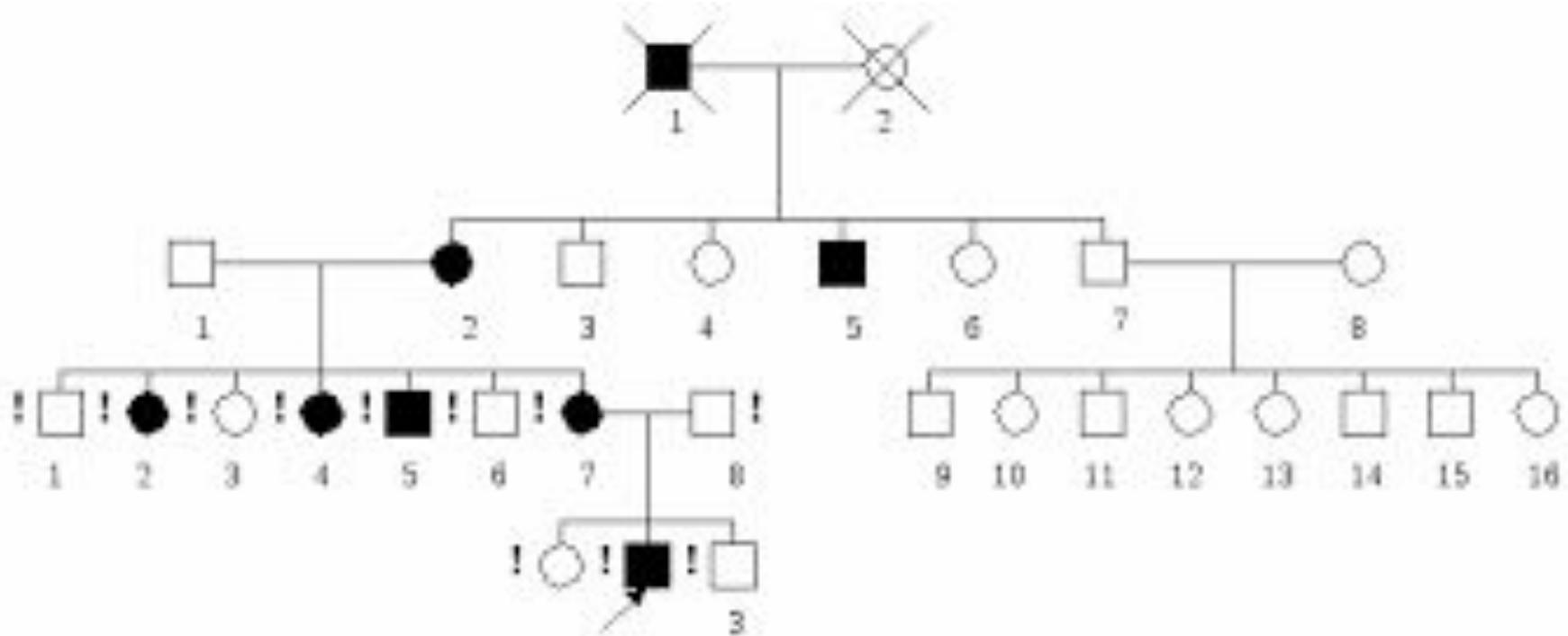


# Аутосомно-доминантные признаки. Брахидактилия



# Аутосомно-доминантный или X-сцепленный?

1



# Сегрегационный анализ

- Проверяет менделевскую модель наследования: моногенность.
- Формулы расчёта сегрегационной частоты обусловлены способом сбора материала – типом регистрации семей.
- Проблема не учёта семей при рецессивном наследовании.

# Типы регистрации семей

- Регистрация семей по пробанду.
- При доминантном типе по родителям, при рецессивном по потомку.
- Сплошной и усечённый.
- Усечённый: единичная и множественная регистрация.
- Метод Вайнберга.
- Сравнение с теоретически ожидаемым расщеплением.

# Компонентный анализ.

- Отклонение моногенной модели обязывает к анализу полигенной.
- Рассчитать наследуемость – доля фенотипической дисперсии, которая обусловлена генетическими различиями.
- Коэффициенты корреляции между родственниками.

# Фенотипические модели

(выбор формулы для расчёта коэффициента корреляции между родственниками по признаку)

Модель	Фенотипическое проявление	Генетическая основа	Пример
Альтернативная	Альтернативное	Альтернативная	Пол, группа крови, ахондроплазия, дальтонизм
Непрерывная	Непрерывное	Непрерывная	Рост, вес, артериальное давление, баллы IQ
Квази-непрерывная	Альтернативное	Непрерывная	СД 2 типа, ИБС, ЯБ и др. МФЗ,
Квазиальтернативная	Непрерывное	Альтернативная	Концентрация метаболитов (ФКУ)

# Компонентное разложение фенотипической дисперсии

- В коэффициенте корреляции между родственниками заложено сходство, вызванное общими генами и общей средой.
- Учесть родственников, которые имеют общую и разную среду (семейную и др.).
- Общая семейная среда – родители/потомки, сибсы.
- Разная семейная среда – двоюродные сибсы, дядья(тётки)/племянники(цы), деды(бабки)/внуки(чки).
- Привести к единому знаменателю (родители/потомки) все коэффициенты деление на разницу в доле общих генов ( $1/2$  для родственников 2-й степени и  $1/4$  для родственников 3-й степени).
- Наследуемость – удвоенный коэффициент корреляции для родственников первой степени, учетверённый для второй и восьмикратный для третьей степени).

# Нормирование коэффициентов корреляции

- Пример:
- родители/потомки - 0,5, сибсы – 0,55.
- двоюродные сибсы – 0,1,
- дядья(тётки)/племянники(цы) – 0,2,
- деда(бабки)/внуки(чки) – 0,2.
  
- Найдём генетический коэффициент корреляции
- дядья(тётки)/племянники(цы) – или деда(бабки)/внуки(чки) умножим на 2, =0,4 или двоюродные сибсы (0,1) умножим на 4, =0,4.
- Разница между обще семейной 0,6-0,4=0,2.
- Наследуемость  $0,4 \times 2 = 80\%$  - аддитивная составляющая
- Доминантная составляющая 4(сибсы - род/пот). = 0,



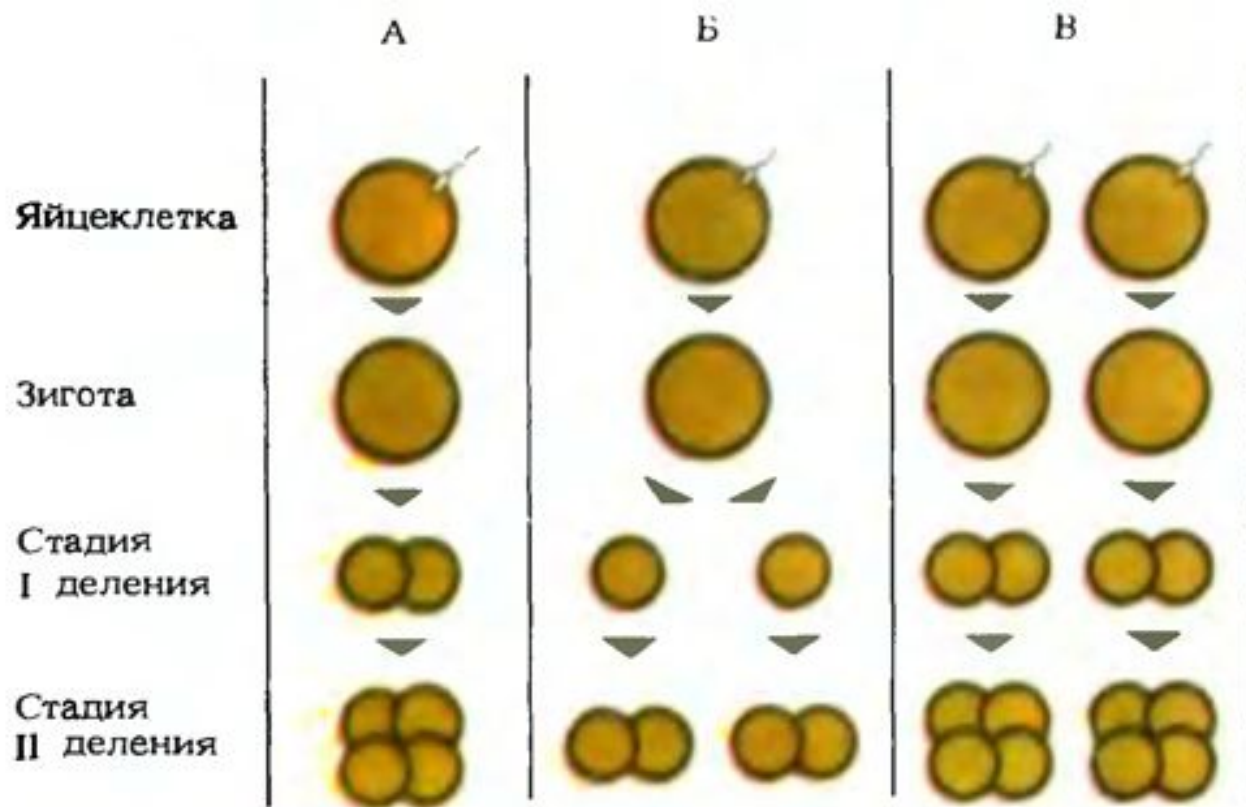
# Наследуемость

- С помощью приёмных семей
- Близнецовым методом.

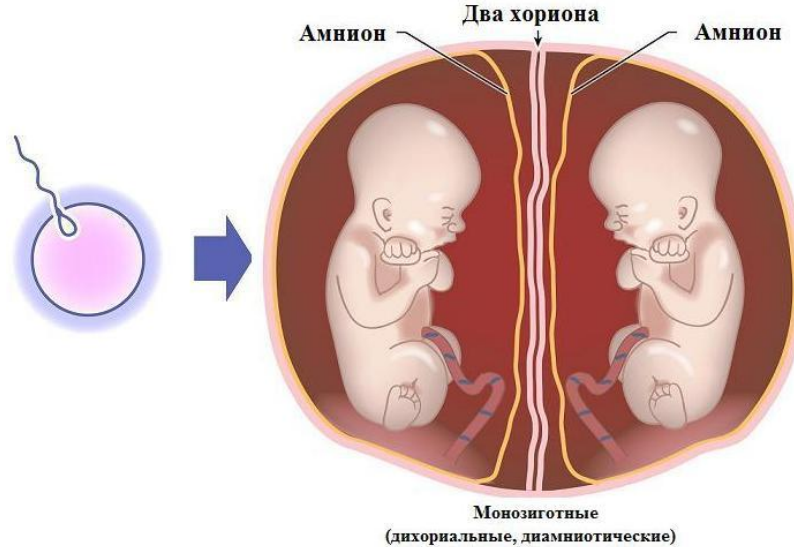
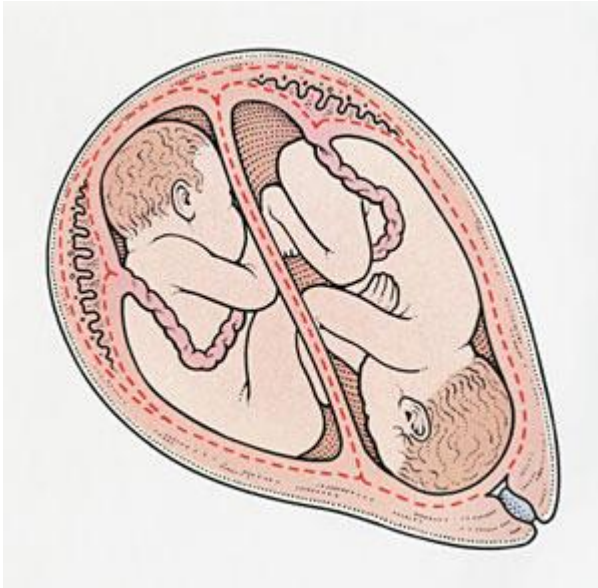
# Близнецы

- Терминология
- Близнецы – одновременно родившиеся сибсы.
- Двойня, тройня, четверня и т.д.
- Однозиготные (монозиготные) и разнозиготные. Семьи близнецов. Разлучённые близнецы. Сиамские близнецы. Паразитические близнецы. Конкордантные и дискордантные пары. Соотношение наследственности и среды в развитии признаков

# Типы близнецов. Происхождение



# Общие и отдельные хорион, амнион



# Число партнёров. Двойня, тройня, четверня ....



# Дизиготные близнецы



# Монозиготные близнецы



# Разлучённые близнецы





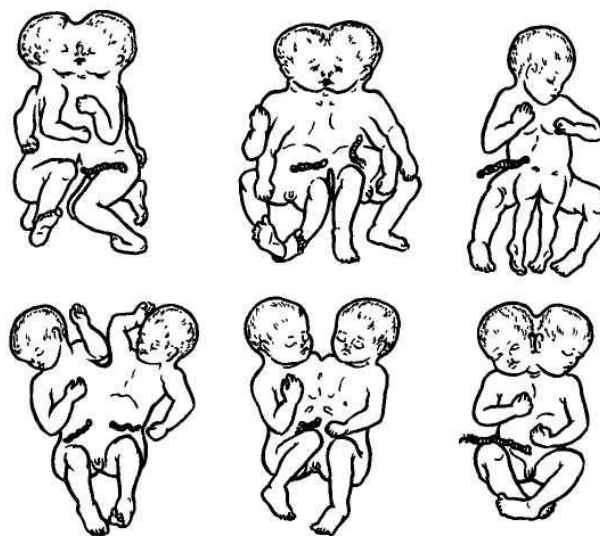
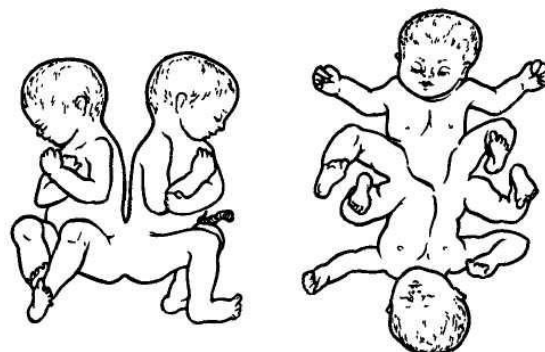
# Особенности близнецов

- 1. Недоношенность новорождённых
- 2. Недостаток среднего роста на 1-2 см в течение жизни.
- 3. Недостаток среднего веса на 1-2 кг в течение жизни.
- 4. Недостаток среднего балла IQ.

# Сиамские близнецы



# Не разделившиеся монозиготные близнецы



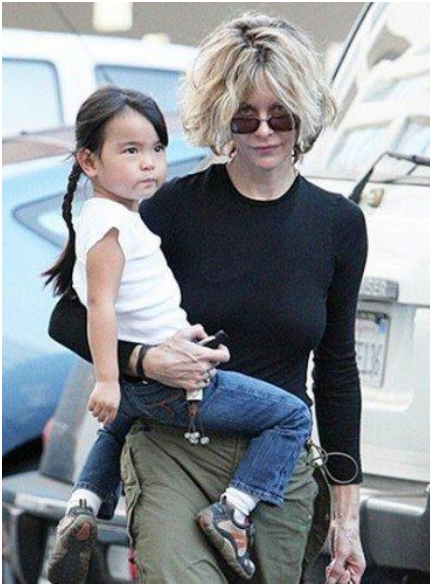
Г

# Паразитические близнецы



# Семьи близнецов

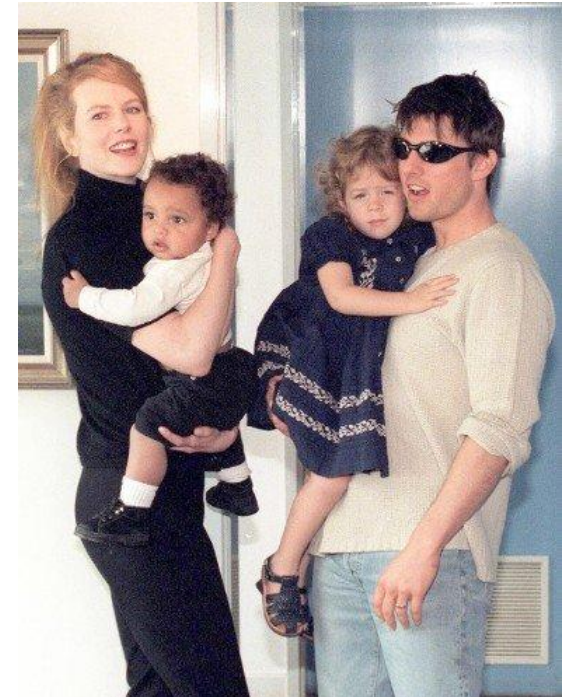




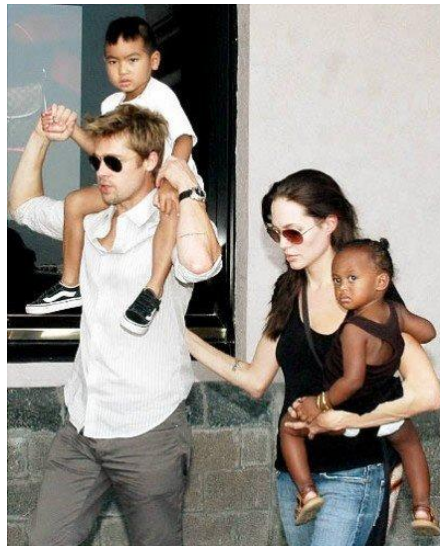
Мишель Пфайффер  
с приёмной дочерью



Мадонна с приёмным  
сыном Дэвидом



Том Круз и Николь Кидман  
с приёмными детьми



**Семья Питт-Джоли**  
состоящая из  
приёмных  
и собственных  
детей

# Классификация наследственных болезней

- 1. Моногенные (аутосомные, сцепленные с полом, доминантные, рецессивные).
- 2. Митохондриальные
- 3. Хромосомные
- 4. Болезни соматических клеток
- 5. Болезни импринтинга
- 6. Болезни динамических мутаций

# Группы риска и профилактика

- Теоретический риск
- Эмпирический риск
- Модифицированный риск



# Метод приёмных семей

	Родители проблемны	Родители здоровы
Воспитатели проблемны	40%	2%
Воспитатели здоровы	35%	1%