

# Лекция 9.

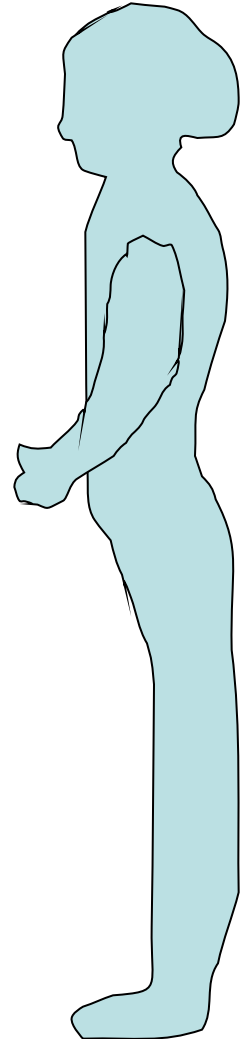
Человек как объект генетики.

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

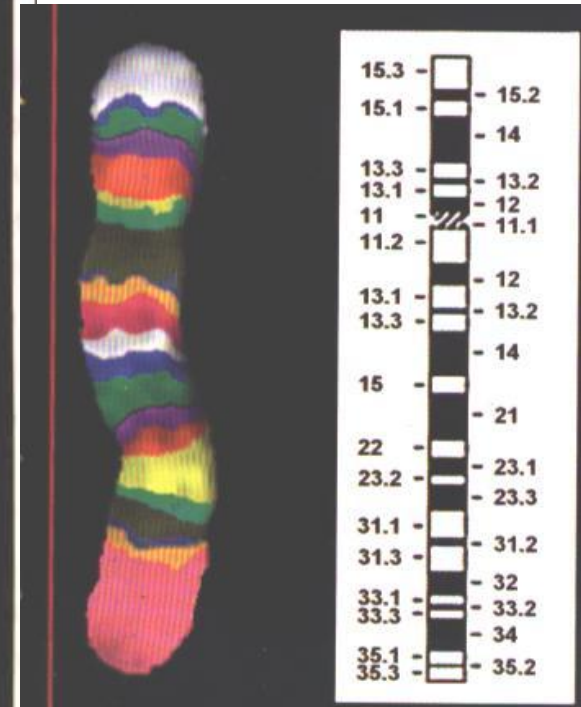
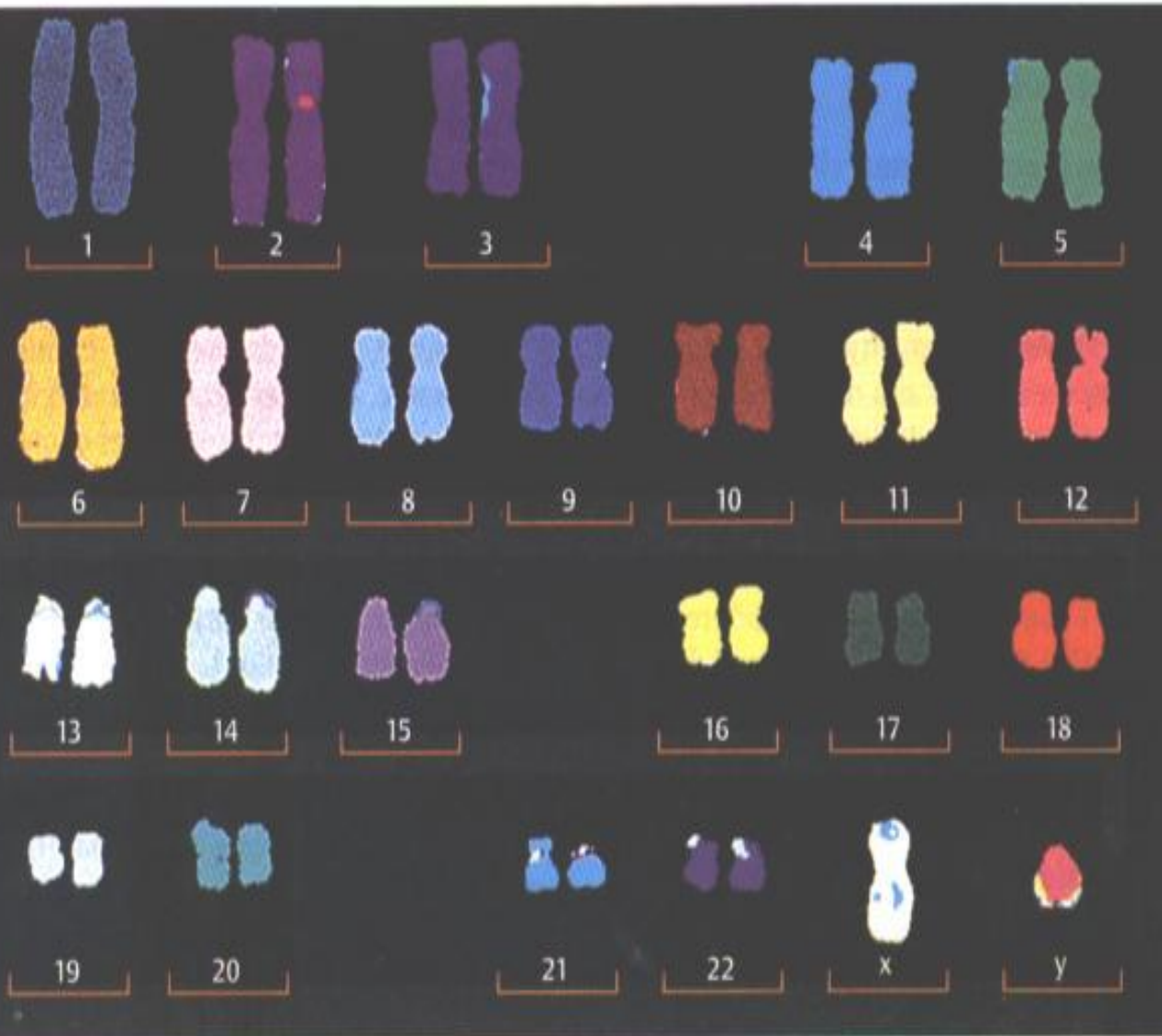
$$H = \frac{K_{\text{МБ}} - K_{\text{ДБ}}}{100\% - K_{\text{ДБ}}}$$

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

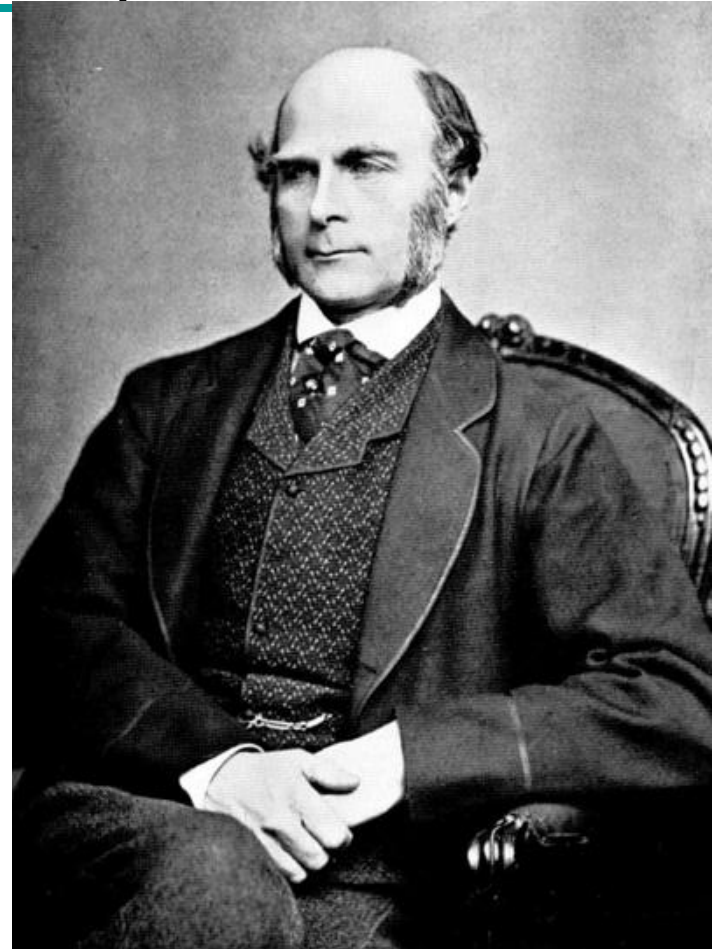
был предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Метод позволяет установить:

- 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

Кузен Ч.Дарвина ([января 1911](#))

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



# Символы, используемые при составлении родословных

## Люди

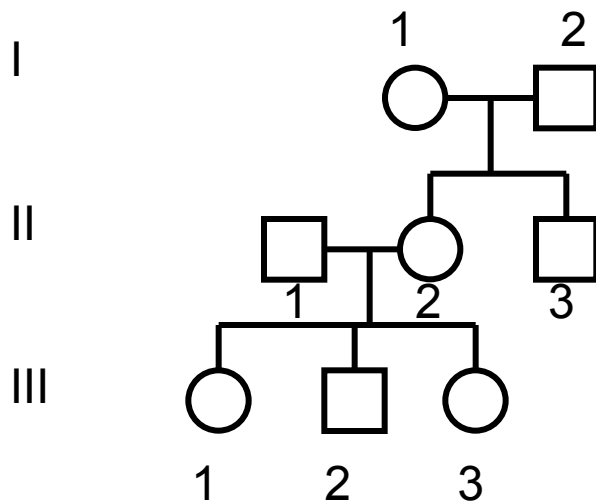
Здоровый мужчина		Больной мужчина		Гетерозиготные люди по аутосомным аллелям		Самостоятельное прерывание беременности	
Здоровая женщина		Больная женщина		Мужчина — носитель муковисцидоза		Женщина — носитель транслокации 14:21	
Здоровое лицо неизвестного пола		Больной неизвестного пола		Мертворождённые дети		Терминация беременности (плод мужского пола)	
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)	

## 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 (однойцевые) 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.



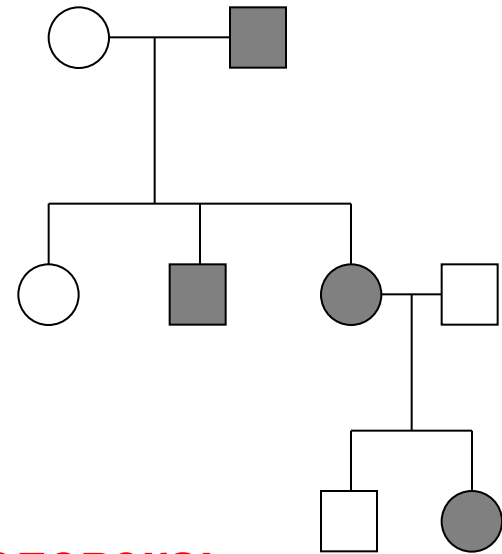
# Различают 5 основных типов наследования

- 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**

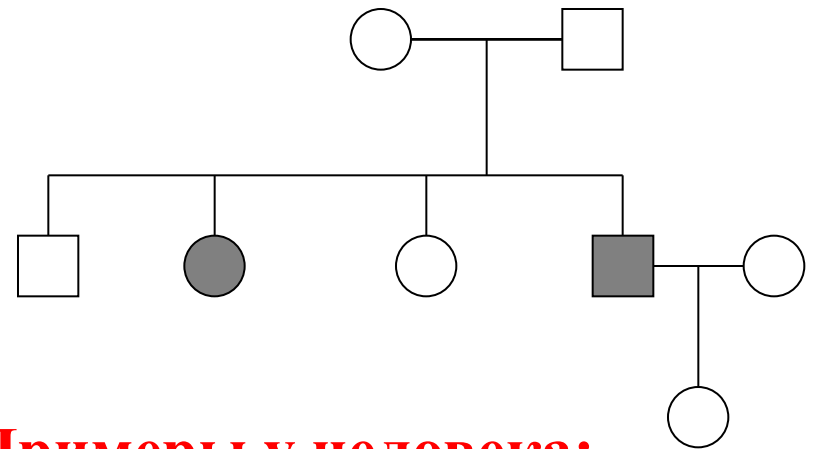
**Ахондроплазия**

**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**

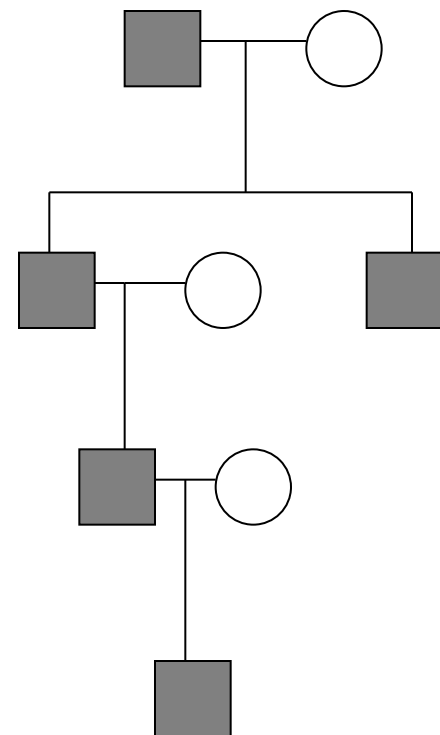
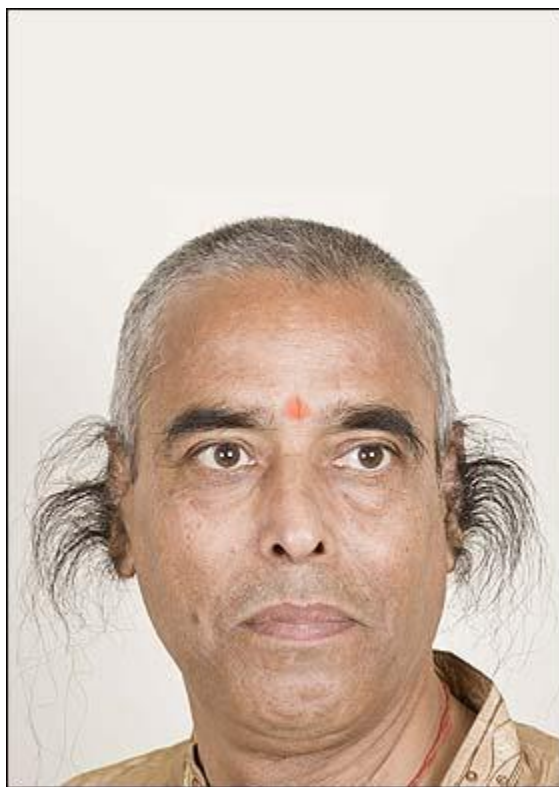
**Адрено-генитальный синдром**

# Голандрический тип (Y) наследования

Передается по  
мужской линии  
без пропуска  
поколений

Пример у  
человека:

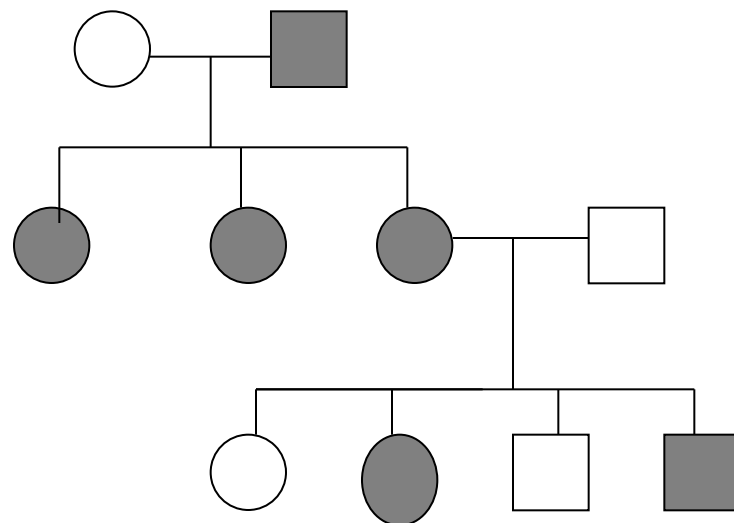
**Гипертрихоз  
ушной  
раковины**





# X-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.



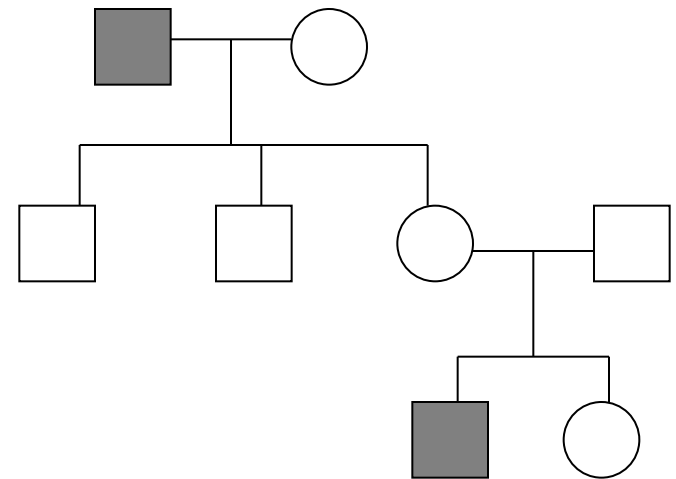
Примеры у человека:

**Рахит, резистентный к витамину Д**

**Коричневая эмаль зубов**

# X-сцепленный рецессивный (XR)

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



## Примеры у человека:

Гемофилия

Дальтонизм

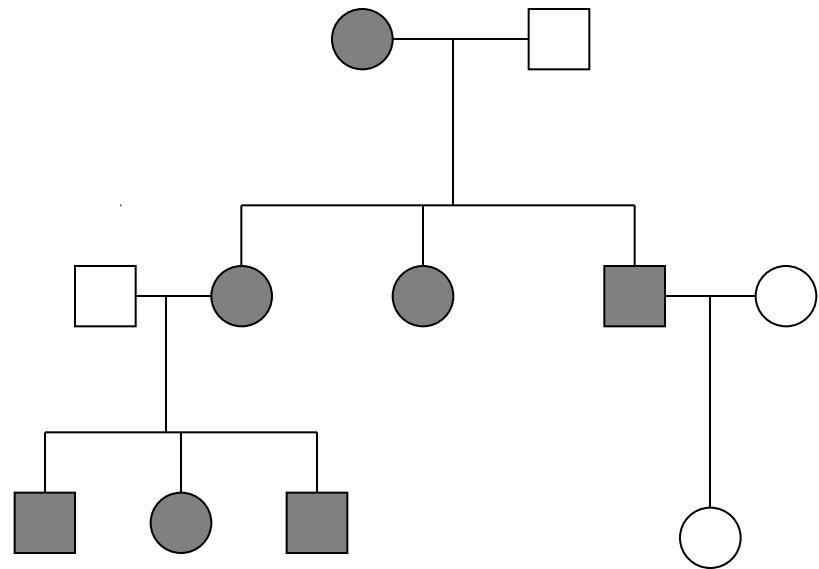
Мышечная дистрофия

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





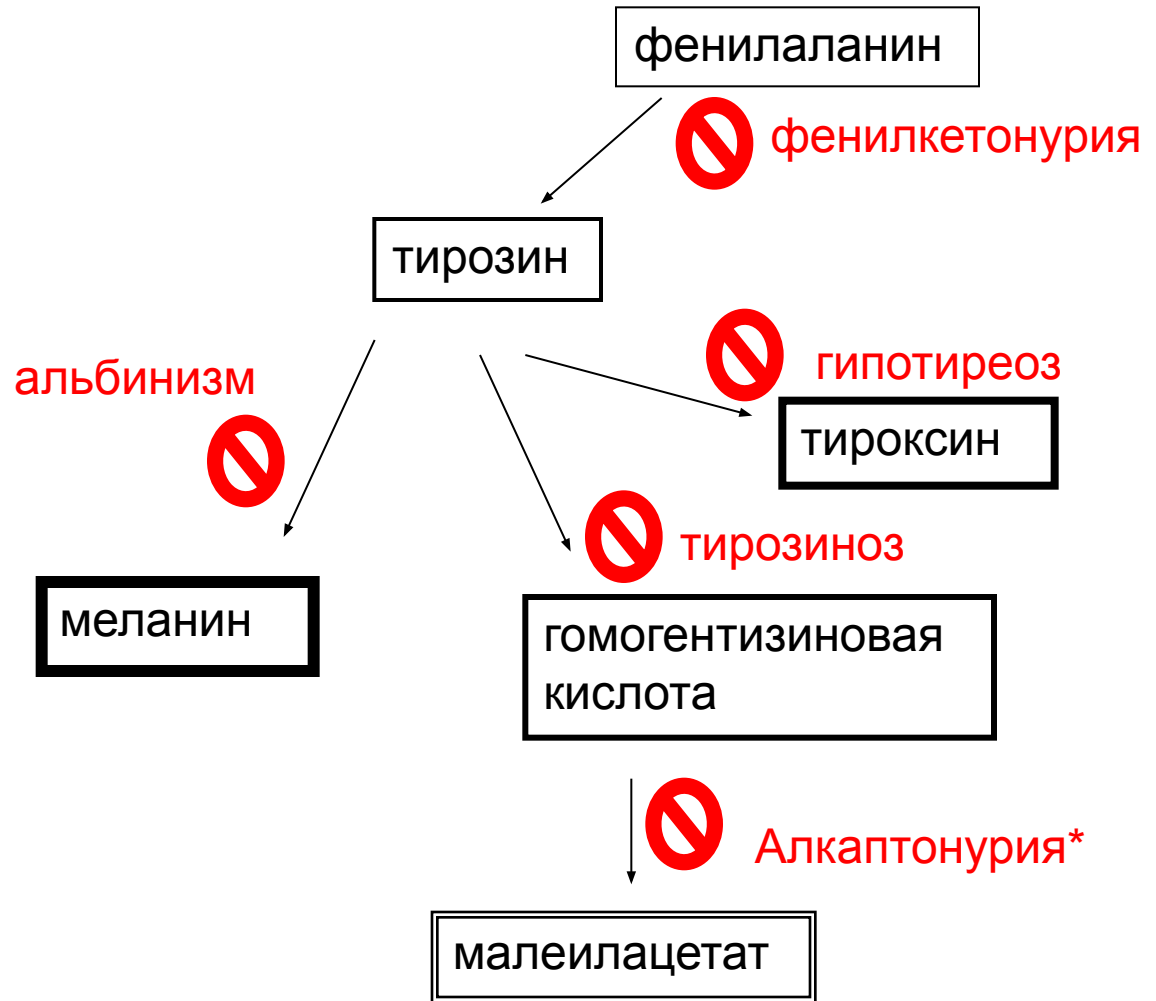
3.

Биохимический метод

# Биохимический метод

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

# Примеры ферментопатий

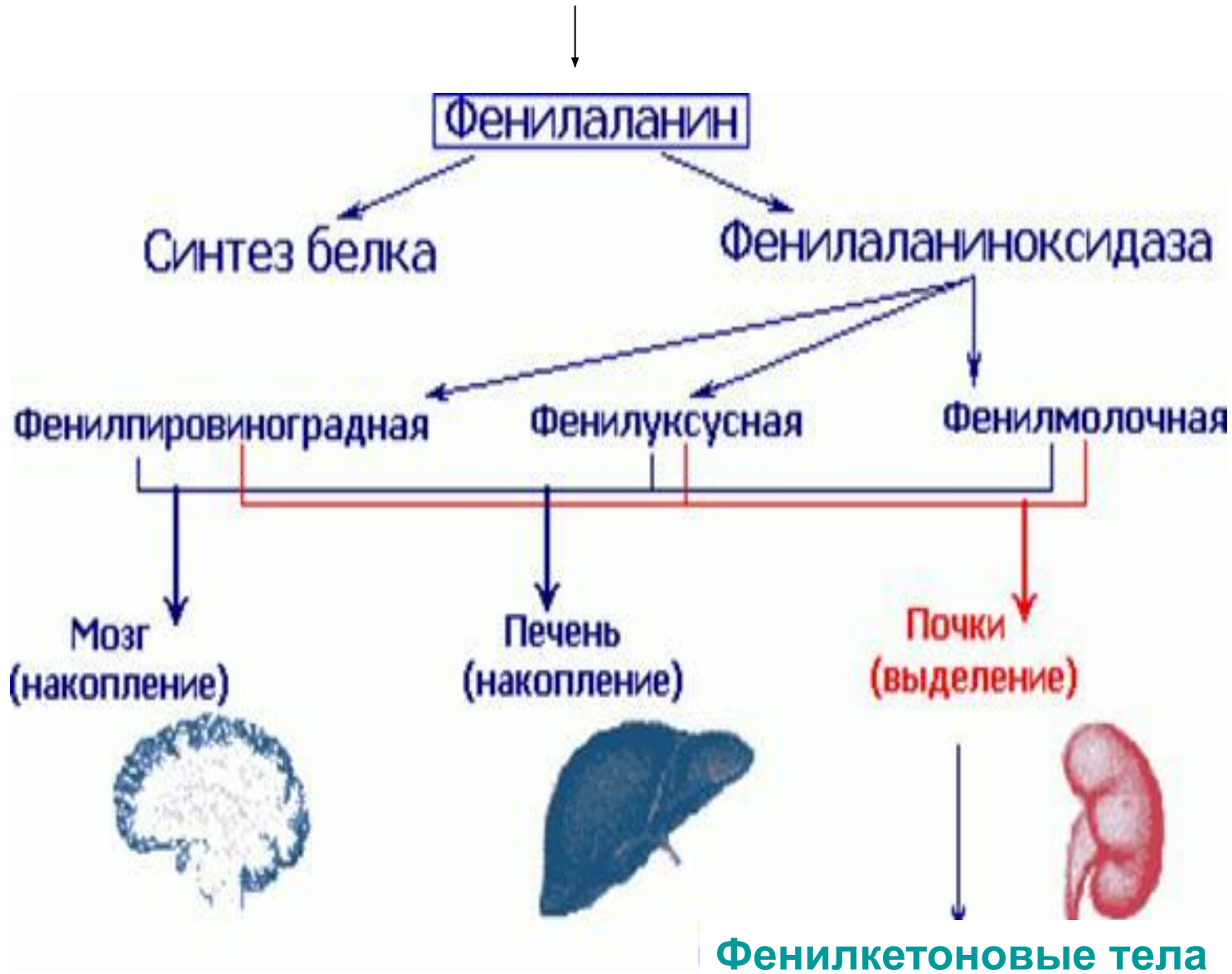


\* Первое описанное наследственное нарушение обмена веществ (Арчибальд Гаррод в начале XX века)

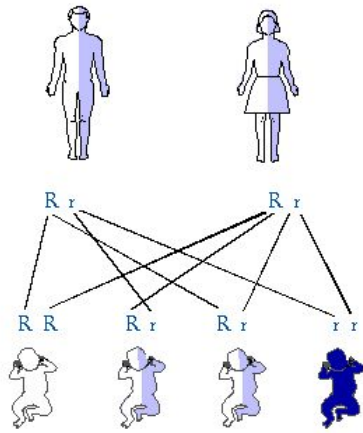
и так далее

Рассмотрим подробнее обмен  
фенилаланина и развитие  
фенилкетонурии (АР)  
**ОМIM 261600 и 261630**

# Пищевые белки



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



Аутосомно-рецессивное наследование ФКУ

Фенилаланин  $\beta$   
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.»

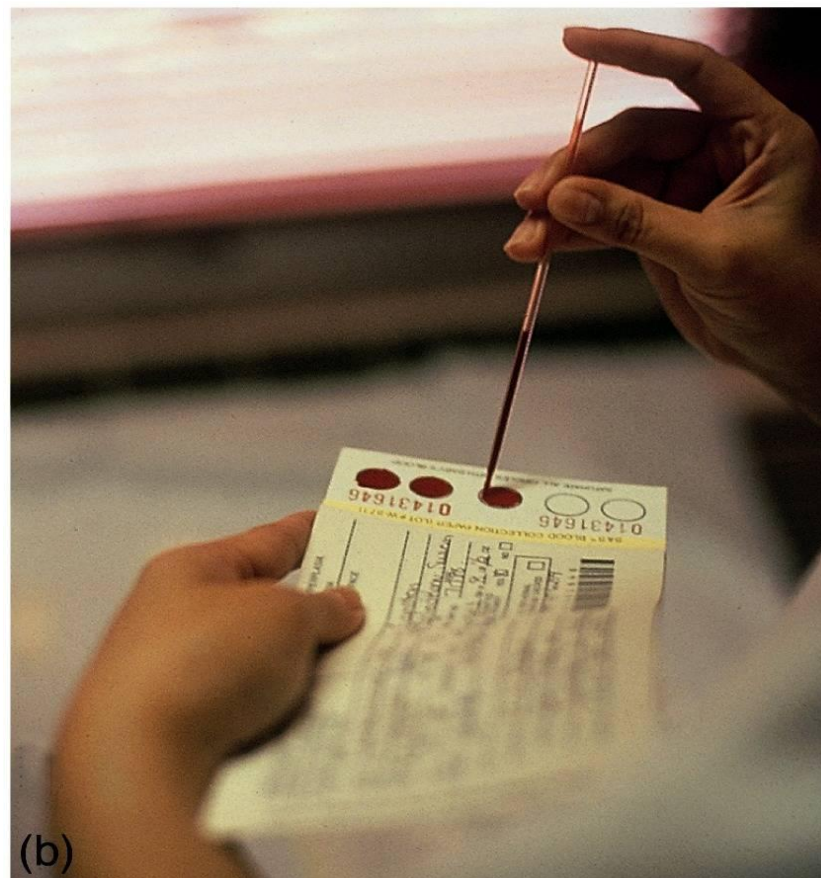




# Неонатальный скрининг – «просеивание» всех младенцев на наличие биохимических дефекты



(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-волосяная 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	$\beta$ -Талассемия

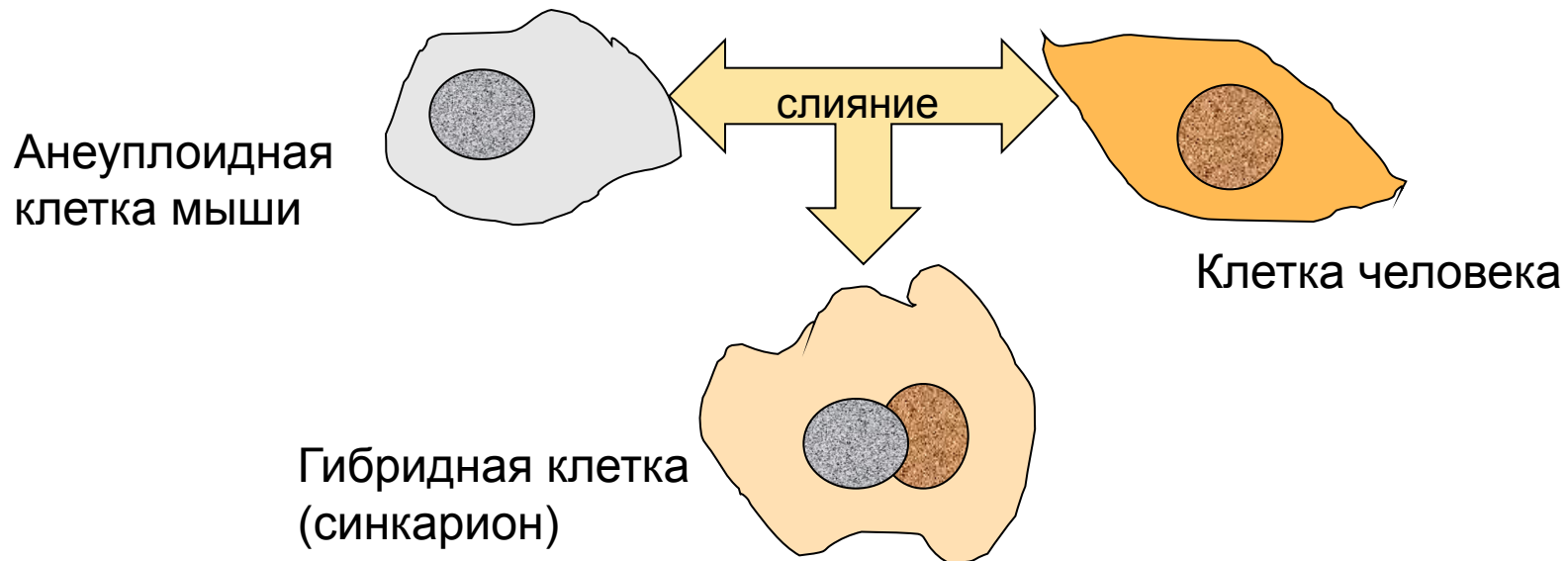


5.

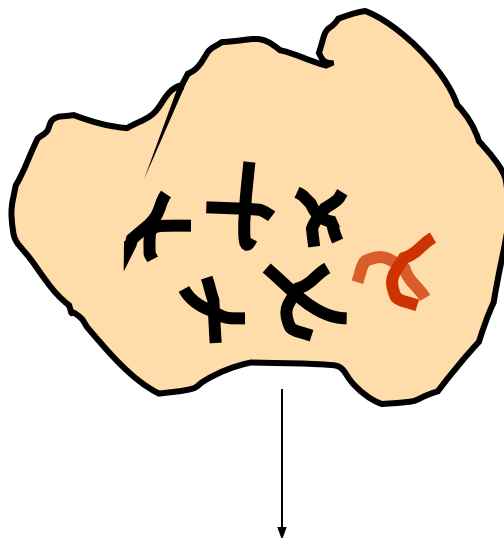
# Генетика соматических клеток

# Метод генетики соматических клеток

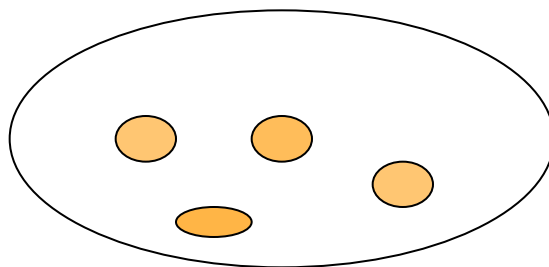
- Клетки выращивают в культуре.
- Этим методом удалось картировать гены человека.
- Метод своеобразен:



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 А)



Клетки выжили, значит ген А лежит в хромосоме 17

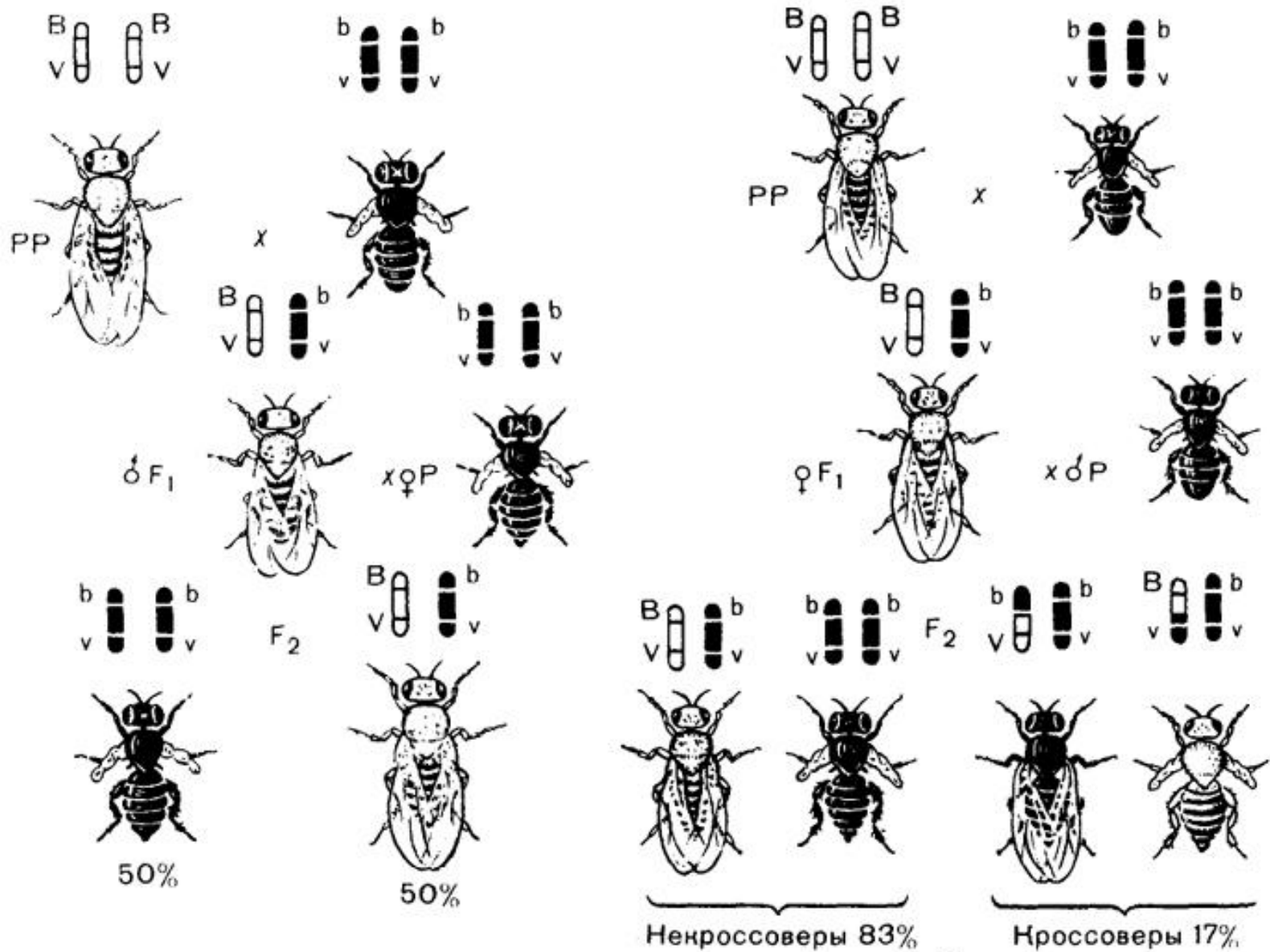
Это один из методов картирования генов

# Основные методы составления генетических (хромосомных) карт

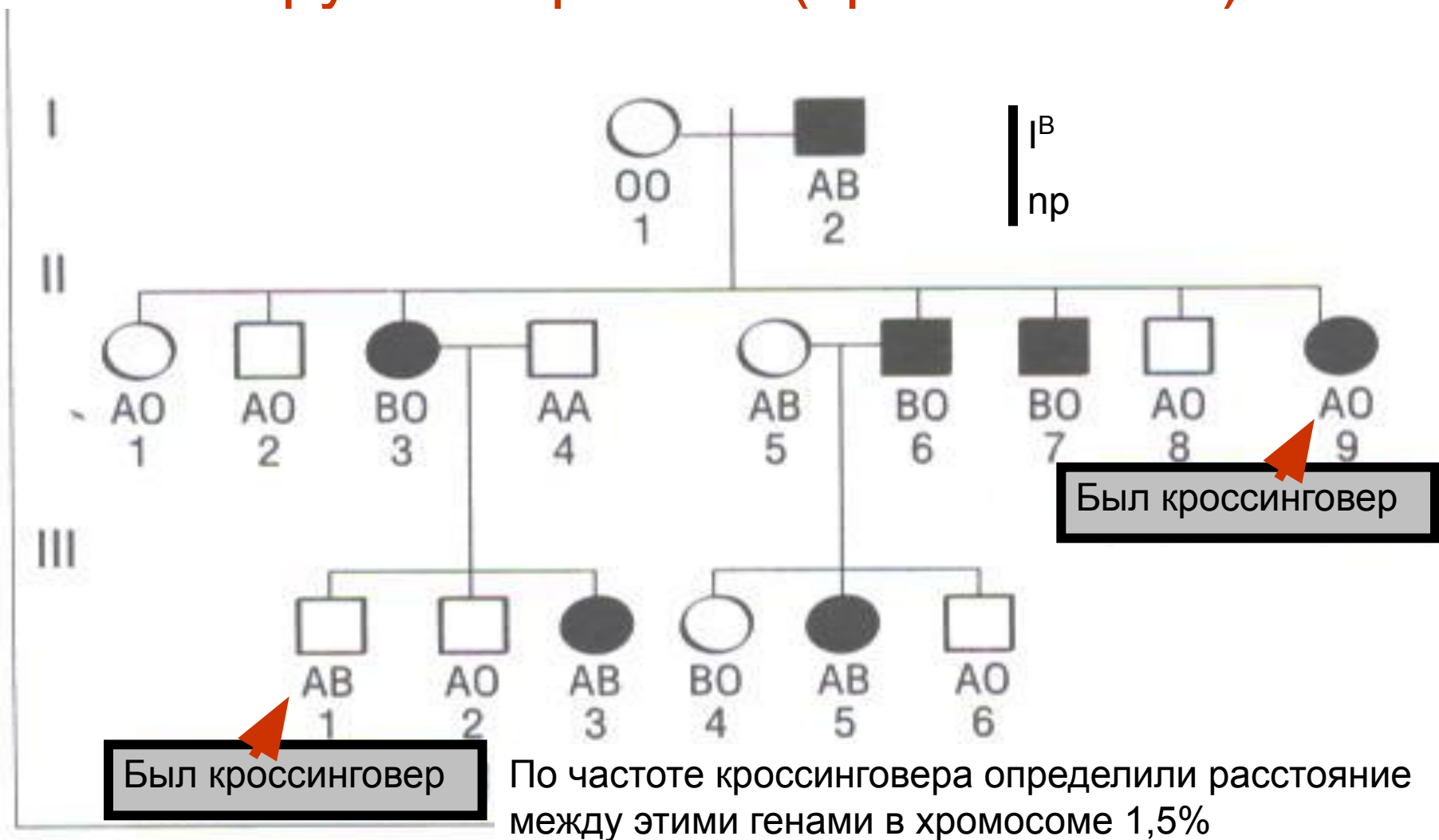
- На основе скрещиваний - **не у человека!** (гибридологический метод) - % кроссоверных потомков – морганида (сентиморган)
- На основе родословных
- Методами генетики соматических клеток
- Методом ДНК зондов (фрагментов ДНК с известной последовательностью)
- Методами секвенирование генома

# Опыты Моргана по сцеплению у дрозофилы.

## Расстояние генов В и V – 17 морганид



# Родословная, показывающая сцепление гена синдрома «ногтей-надколенника» $np$ с группой крови В (хромосома 9)

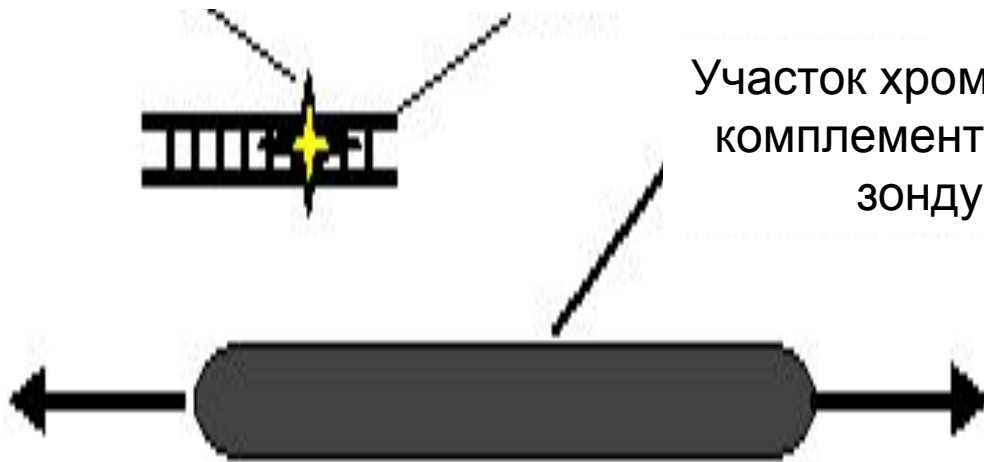


# Картирование FISH-методом

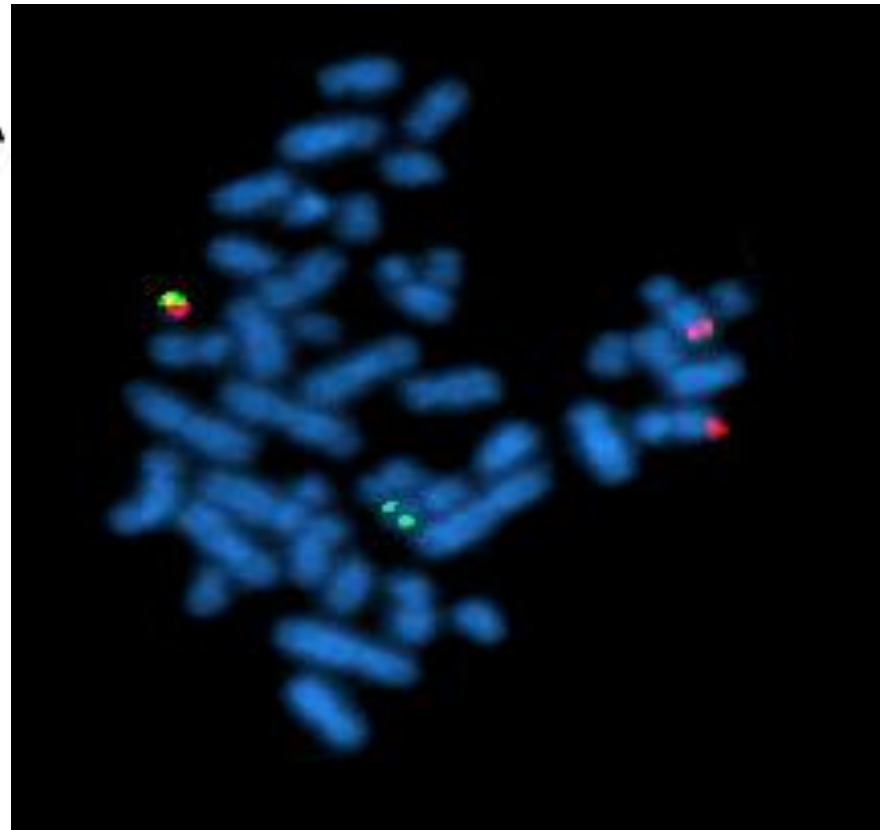
Флуоресцентная  
метка

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

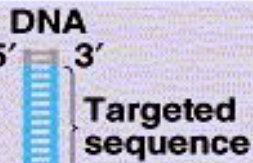
# Некоторые термины, использующиеся при анализе ДНК

- **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:** 

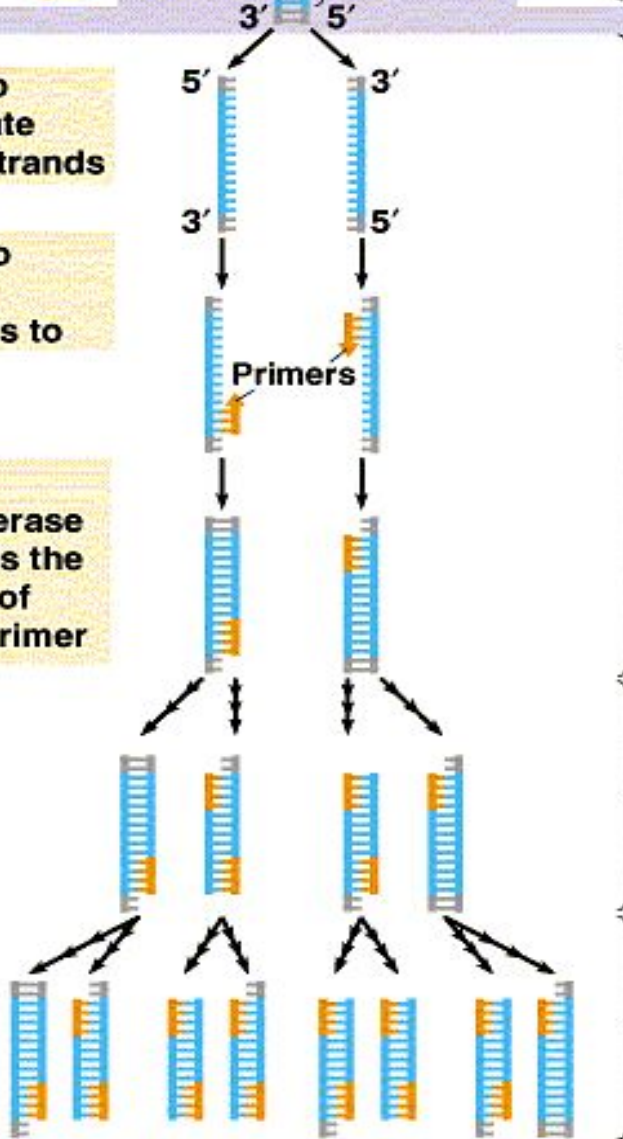


**Nucleotides:**  
dATP  
dCTP  
dGTP  
dTTP

**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

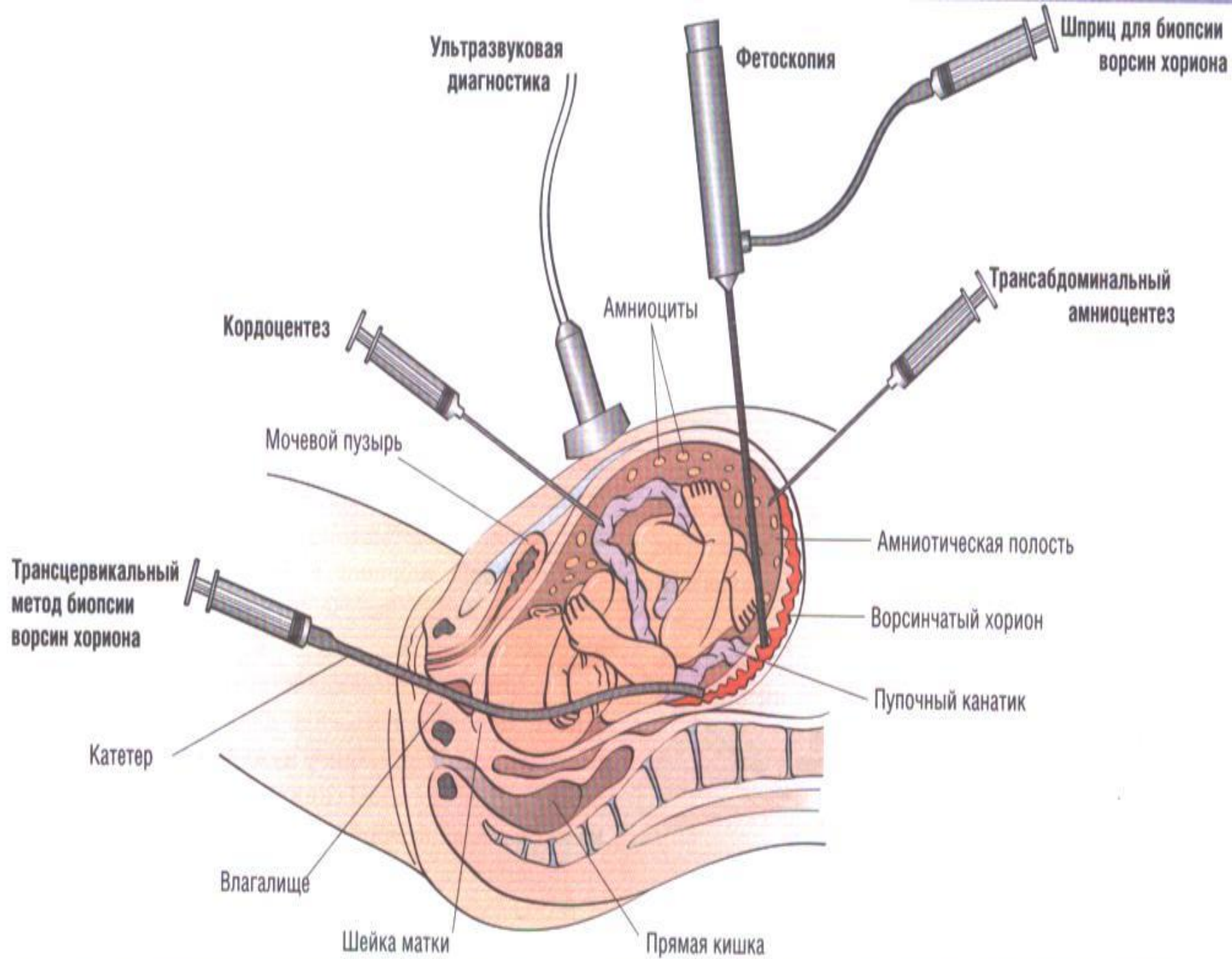


# Пренатальная (дородовая) диагностика

Неинвазивная –  
УЗИ, кровь матери

Инвазивная -

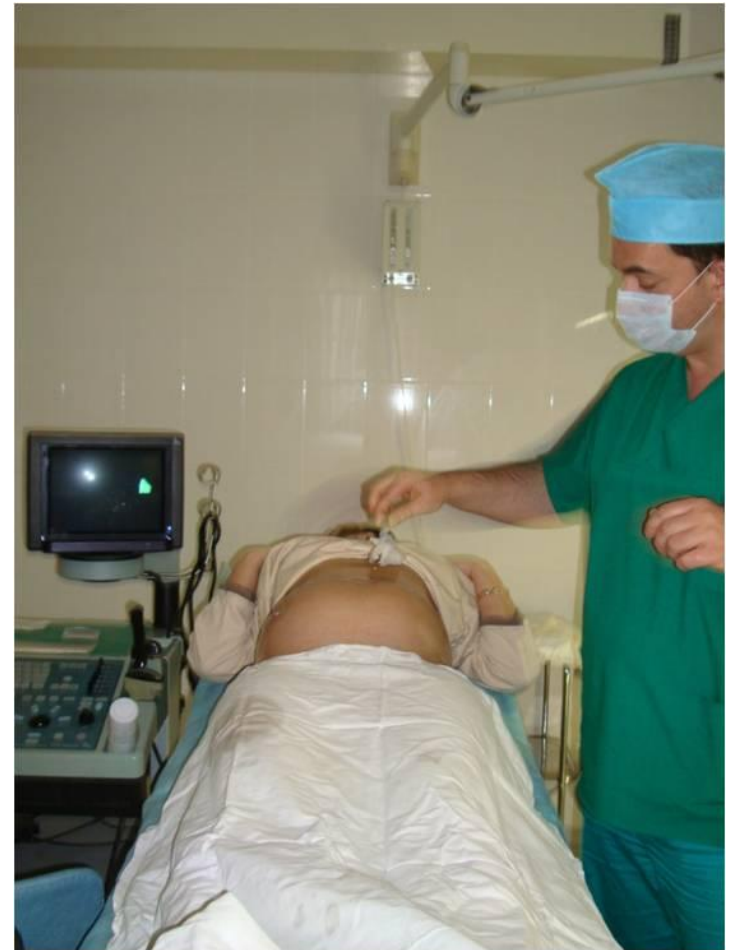
- Использует для исследования ткани плода или зародышевых оболочек
- Использует цитогенетические, биохимические, ДНК методы
- Различают:
- Предимплантационную диагностику;
- Биопсию хориона (взятие ворсин хориона);
- Кордоцентез (взятие пуповинной крови);
- Амниоцентез (взятие околоплодной жидкости);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



# Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности

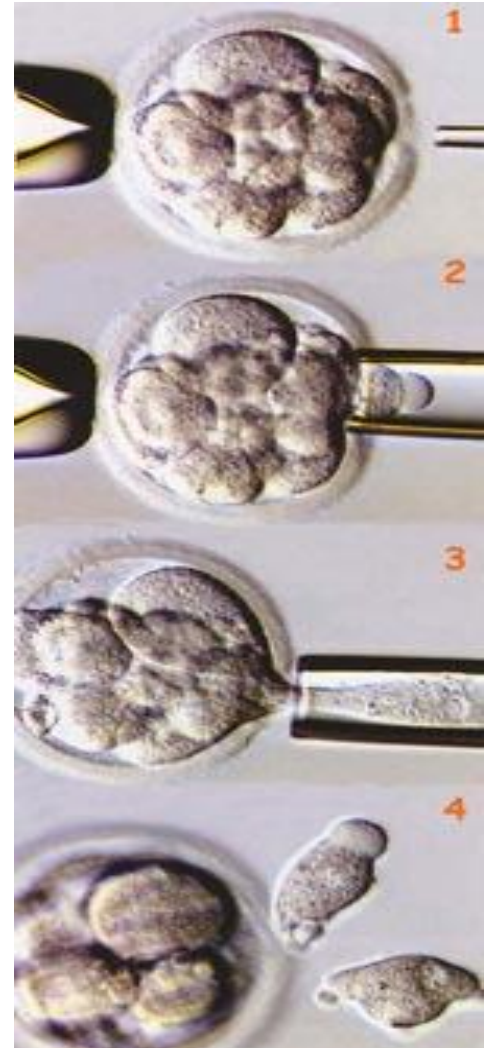


# Ультразвуковое исследование



# Предимплантационная диагностика

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





**Конец, спасибо за внимание!**

