

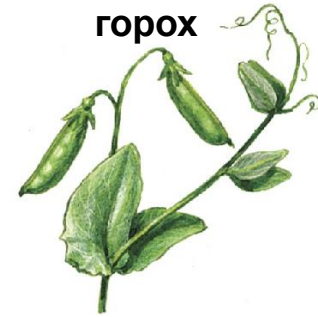


# Методы генетики человека

# Генетика человека

Каждый крупный этап развития генетики был связан с использованием определенных объектов для генетических исследований.

**Основные закономерности наследования признаков**



**плодовая мушка дрозофила**

**Хромосомная теория наследственности**



**Молекулярная генетика**



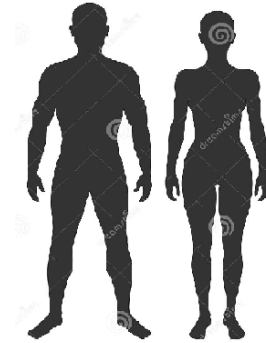
В настоящее время объектом активных генетических исследований стал человек



# Трудности изучения закономерностей наследственности у человека

Для генетических исследований человек является неудобным объектом, так как:

- малочисленное потомство
- большое число хромосом
- поздно наступает половая зрелость
- малое число потомков в каждой семье
- большая продолжительность жизни
- медленная смена поколений
- невозможность экспериментального скрещивания и проведения экспериментов
- высокая степень фенотипического полиморфизма, связанного с влиянием внешней среды



# Методы генетики

Несмотря на трудности, генетика человека достаточно хорошо изучена. Это стало возможным благодаря использованию разнообразных методов исследования:

- I. Генеалогический
- II. Цитогенетический: кариотипирование, картирования, экспресс-методы определения X и Y хромосом
- III. Близнецовый
- IV. Биохимический
- V. Антропологический: фенотипический анализ и дерматоглифика
- VI. Методы пренатальной диагностики: неинвазивные (определение сывороточных маркеров и УЗИ) и инвазивные (хорионбиопсия, амниоцентез, кордоцентез)
- VII. Методы ДНК диагностики
- VIII. Методы моделирования
- IX. Популяционно-статистические методы.

# Генеалогический метод

**Суть метода** - составление родословной. Метод основан на прослеживании какого-либо признака в ряду поколений с указанием родственных связей. Был введен **Ф. Гальтоном** в 1865 г.

**Значение и возможности метода:**

- установление наследственного характера признака
- определение типа наследования
- определение зиготности пробанда и родственников
- пенетрантность и экспрессивность признака
- определение механизмов взаимодействия генов, групп сцепления
- прогнозирование здорового потомства
- обоснование вреда родственных браков
- лежит в основе медико-генетического консультирования
- позволяет изучить мутационный процесс

# Генеалогический метод

При составлении родословной в генетике используется определенная система обозначений (символов).

**Пробанд** – лицо, для которого составляется родословная (указывается стрелкой)

**Сибсы** – братья и сестры пробанда

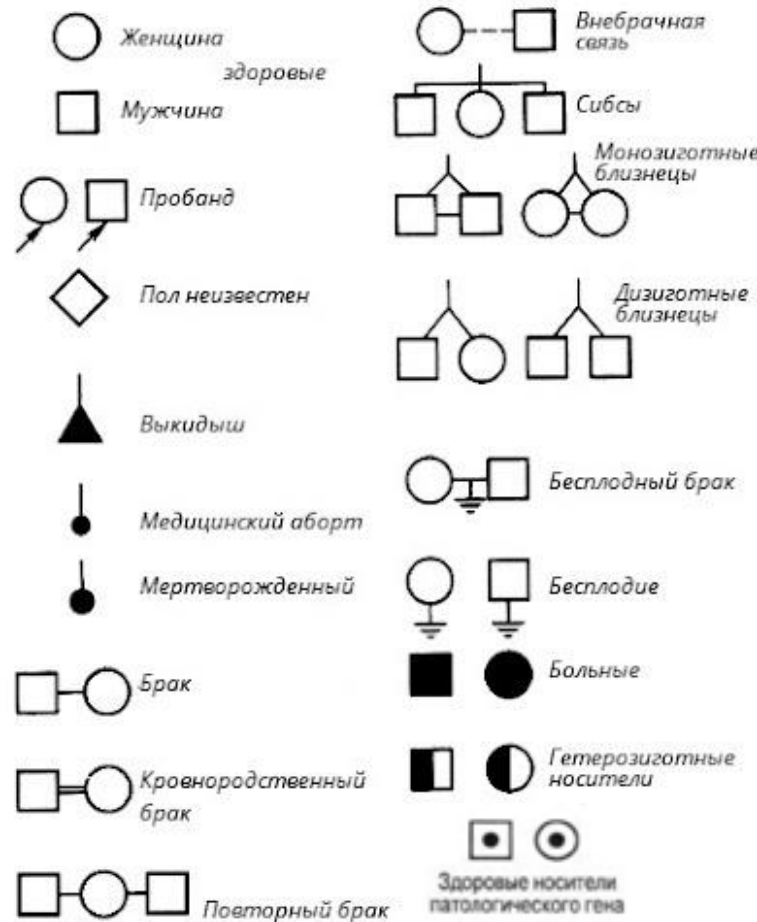
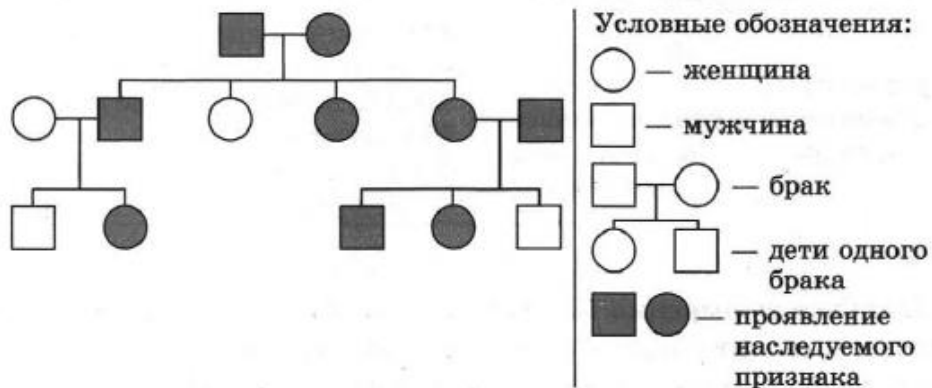


Рис. 1. Символы, используемые при составлении родословной.

# Составление родословной

При составлении родословной исходным является человек, родословную которого изучают - **пробанд**, именно с него начинается составление родословной. Пробанд - это и есть больной, или носитель признака, наследование которого необходимо изучить. Родословная может собираться по одному или нескольким признакам.

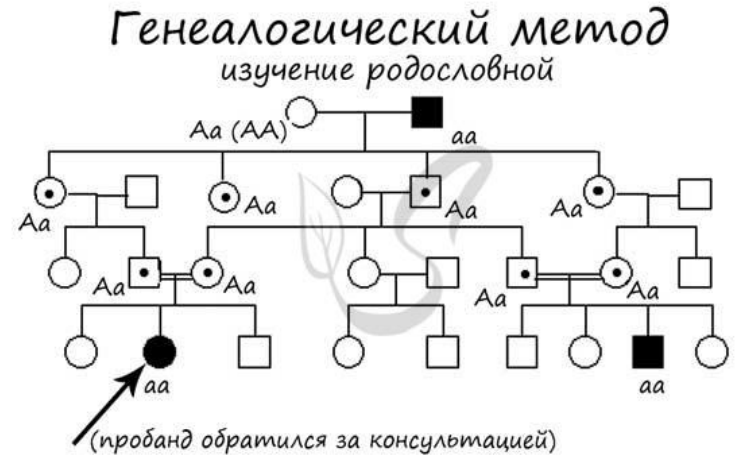
## Этапы метода:

1. Сбор сведений о семье.
2. Составление родословной.
3. Анализ родословной.

Необходимы сведения не менее чем о 3-4 поколениях семьи пробанда. Составление родословной сопровождается краткой записью о каждом члене родословной с точной характеристикой его родства по отношению к пробанду (**легенда родословной**).

Необходимо также отмечать обследованных и не обследованных на наличие исследуемого признака.

После сбора данных приступают к графическому изображению родословной, для чего используют стандартные символы.



# Составление родословной

Учитываются следующие моменты:

1. Родословная начинается с **пробанда**. Если в семье несколько детей, то **сibsы** (братья и сестры пробанда) располагаются в порядке рождения слева направо, начиная со старшего.

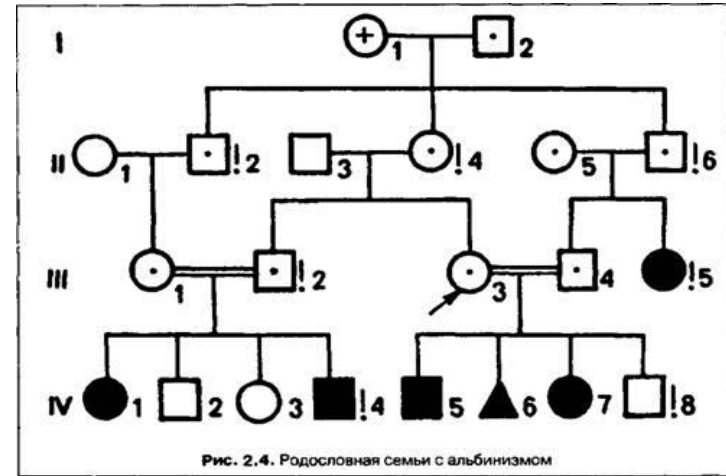
2. Каждое предшествующее поколение изображается **выше линии пробанда**, а **последующие ниже**.

3. Все члены родословной располагаются строго по поколениям в один ряд.

4. Поколения обозначаются **сверху вниз римскими цифрами**, которые ставятся **слева от родословной**.

5. **Арабскими цифрами** обозначаются потомство одного поколения **слева направо**.

6. Лично обследованные члены родословной обозначаются знаком «!».





# Генеалогический метод

Благодаря генеалогическому методу было установлено, что у человека наблюдаются все типы наследования признаков, известные для других организмов. Определены типы наследования некоторых конкретных признаков.

## Типы наследования:

Аутосомно-доминантное

Аутосомно-рецессивное

Промежуточное

Сцепленное с X-хромосомой

Сцепленное с Y-хромосомой (голандрическое)

# Аутосомно-доминантный тип наследования

- признак проявляется в гомо- и гетерозиготном состоянии;
- признак проявляется в каждом поколении;
- хотя бы один из родителей должен иметь этот признак;
- не зависит от пола, болеют и мужчины и женщины, передают и дочерям и сыновьям;
- минимальная вероятность рождения ребенка с доминантным признаком 50%.

## По аутосомно-доминантному типу наследуются:

- полидактилия (увеличенное количество пальцев)
- возможность свертывать язык в трубочку
- брахидактилия (короткопалость)
- синдактилия (сросшиеся пальцы)
- веснушки, раннее облысение
- заячья губа, волчья пасть
- катаракта глаз, хрупкость костей и др.

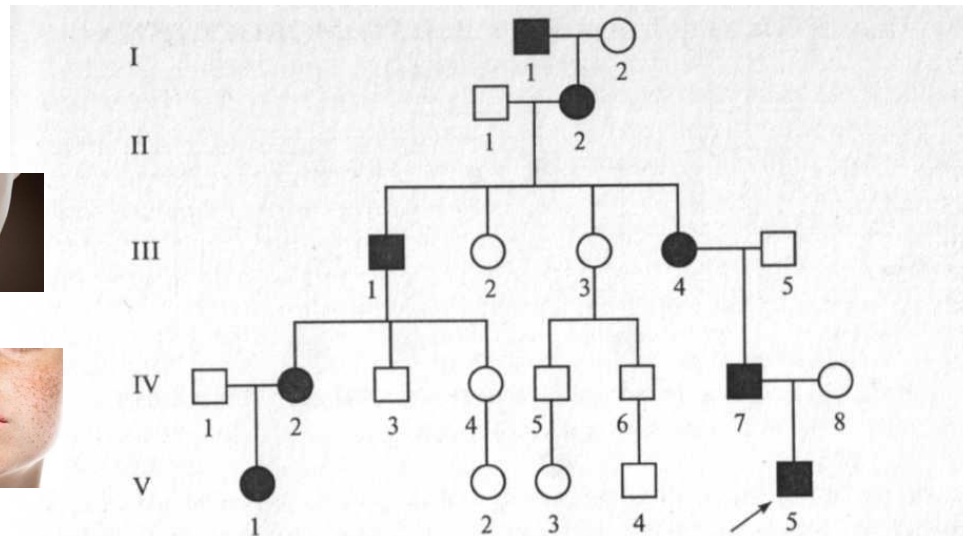
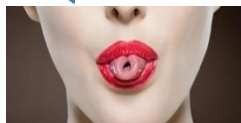


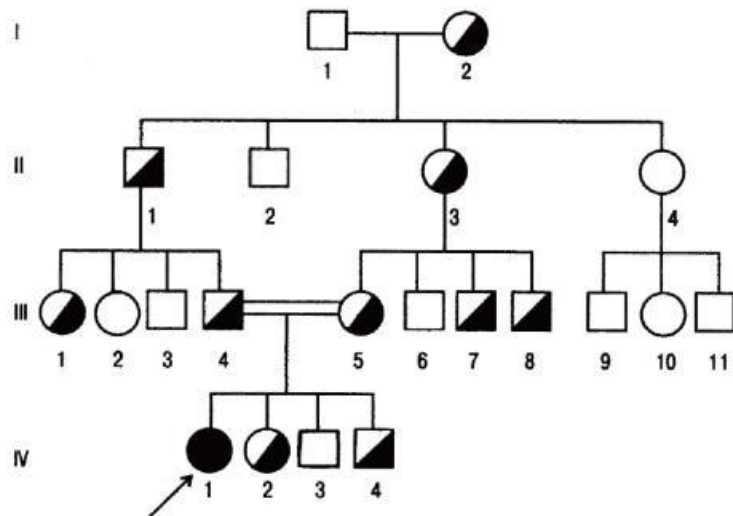
Рис. IX.6. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания (синдром Марфана)

# Аутосомно-рецессивный тип наследования

- признак проявляется только в гомозиготном состоянии;
- признак проявляется через поколение;
- родители не имеют этого признака, но оба должны быть гетерозиготными по данному гену;
- с равной вероятностью и у мужчин, и у женщин;
- вероятность рождения ребенка с рецессивным признаком у родителей, не имеющих его -25%.

По аутосомно-рецессивному типу наследуются:

- альбинизм
- рыжие волосы
- подверженность полиомиелиту
- сахарный диабет
- врожденная глухота и др.



Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (синдром Тея-Сакса)

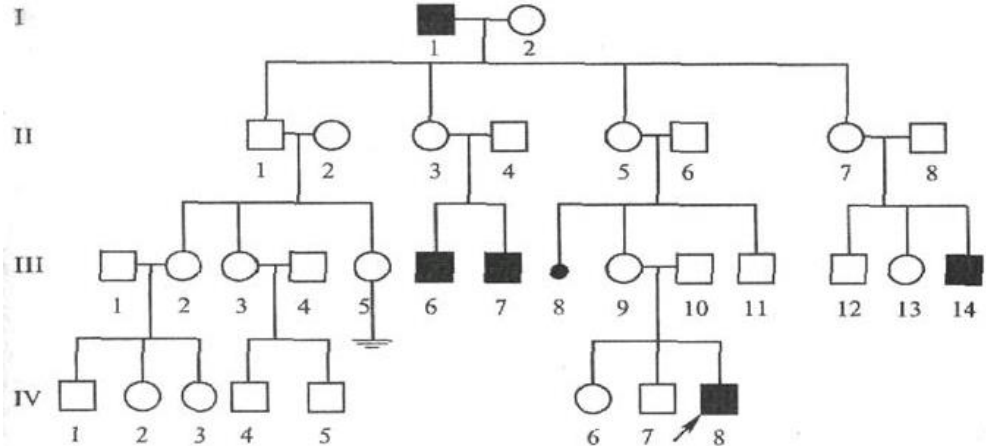
# Сцепленный с полом тип наследования

## Сцепленный с X-хромосомой рецессивный

- носители рецессивного гена женщины, а признак проявляется у мужчин (болеют в основном мужчины);
- мужчины, у которых нет фенотипического проявления данного признака, не передадут его своим детям;
- все девочки, у которых нет фенотипического проявления признака, рожденные от отца, у которого признак проявляется, являются носителями;
- мужчина, имеющий фенотипическое проявление признака, **не передает этот признак своему сыну.**

По данному типу наследуются:

- гемофилия
- дальтонизм
- мышечная дистрофия
- синдром Кабуки и др.



Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования заболевания (гемофилия А)

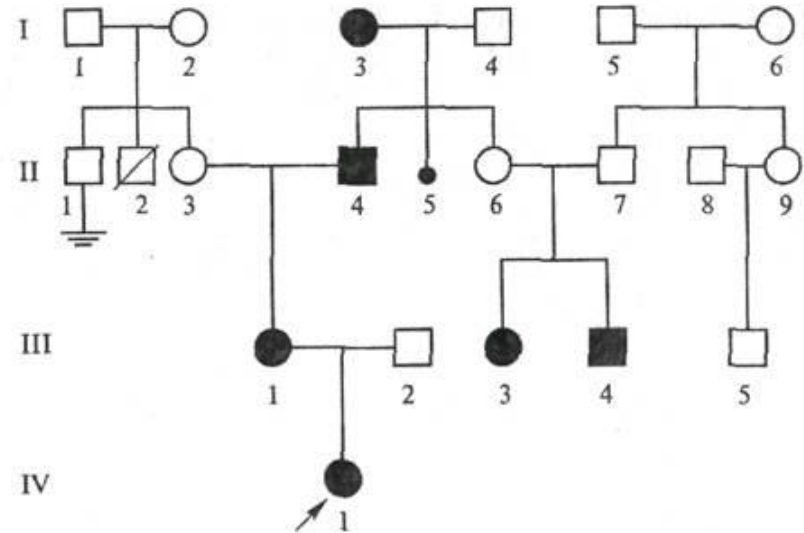
# Сцепленный с полом тип наследования

## *Сцепленный с X-хромосомой доминантный*

- признак проявляется у мужчин и у женщин;
- мужчина, имеющий данный признак, передает его всем своим дочерям и не передает его сыновьям;
- в среднем, у женщин данный признак проявляется менее выражено, чем у мужчин.

### По данному типу наследуются:

- витамин Д-устойчивый рахит;
- гипоплазия эмали (резкое истончение эмали, изменение цвета зубов);
- пигментный дерматоз и др.



Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования заболевания (витамин-Д-резистентный рахит)

# Сцепленный с полом тип наследования

## Сцепленный с У-хромосомой (голандрический тип наследования)

- больные во всех поколениях;
- болеют только мужчины;
- у больного отца больны все его сыновья;
- вероятность наследования 100% у мальчиков

### По данному типу наследуются:

- гипертрихоз (избыточный рост волос, не свойственный данному участку кожи);
- азооспермия (патологическое состояние, при котором в эякуляте отсутствуют сперматозоиды);
- ихтиоз (чрезмерное шелушение кожи).

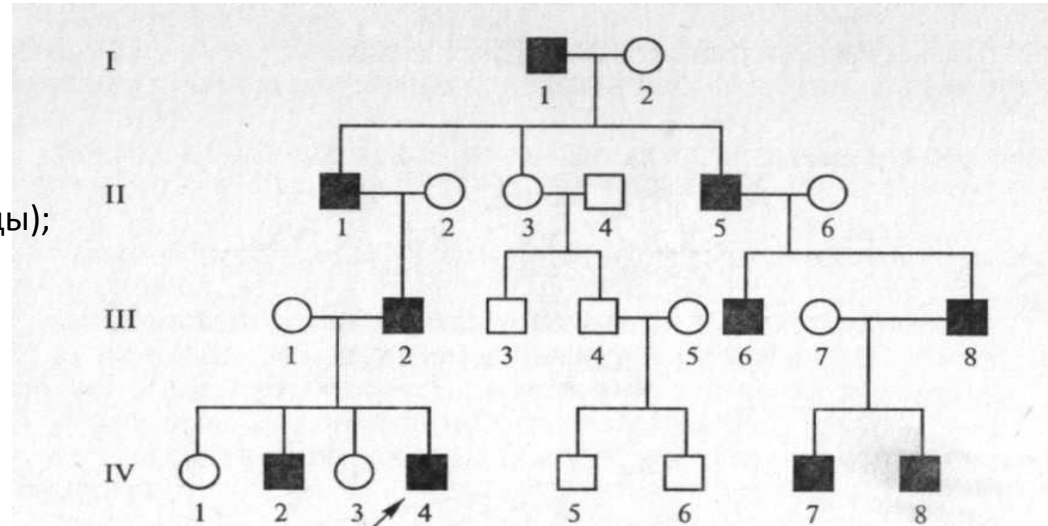


Рис. IX.16. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования признака (оволосение средней фаланги пальцев)

# Генеалогический метод

Значение этого метода не ограничивается **только установлением типа наследования признаков**. Использование генеалогического метода показало, что **при родственном браке**, по сравнению с неродственным, **значительно возрастает вероятность проявления уродств, мертворождений, ранней смертности в потомстве**. В родственных браках рецессивные гены чаще переходят в гомозиготное состояние, в результате развиваются те или иные аномалии. Ярким примером этого является **наследование гемофилии в царских домах Европы**.

Гемофилия, или «царская болезнь», — тяжелое проявление генетической патологии, поразившее королевские дома Европы в XIX — XX веках. Благодаря династическим бракам эта болезнь распространилась и на Россию. Заболевание проявляется в снижении свертываемости крови, поэтому у больных любое, даже незначительное, кровотечение остановить практически невозможно. В русскую царскую семью гемофилия попала от английской королевы Виктории (1819–1901). Ее внучка (дочь ее дочери Алисы) стала женой императора Николая II, русской императрицей Александрой Федоровной. От нее болезнь передалась ее сыну, великому князю Алексею, который с раннего детства страдал тяжелыми кровотечениями.

Цесаревич знал, что может умереть в любой момент от болезни, но принял другую смерть: немного не дожив до своего четырнадцатилетия, он был расстрелян вместе со всей семьей в Ипатьевском доме Екатеринбурга.



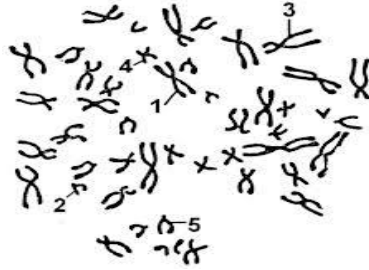
Николай II с наследником Алексеем



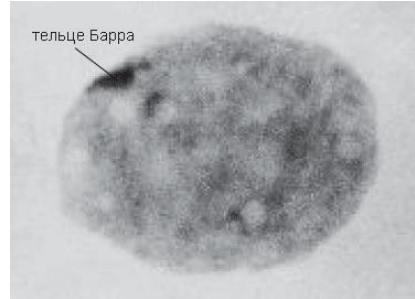
# Цитогенетический метод

Значение метода: изучение числа и структуры хромосомного набора (кариотипа). Выделяют следующие цитогенетические методы:

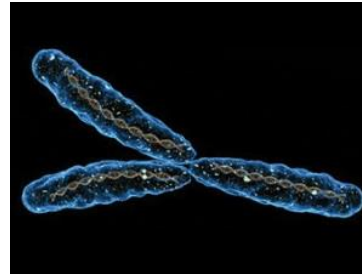
- Кариотипирование →



- Экспресс-метод  
определения X-хроматина  
(тельца Барра) →



- Экспресс-метод  
определения Y-хромосомы →





# Кариотипирование

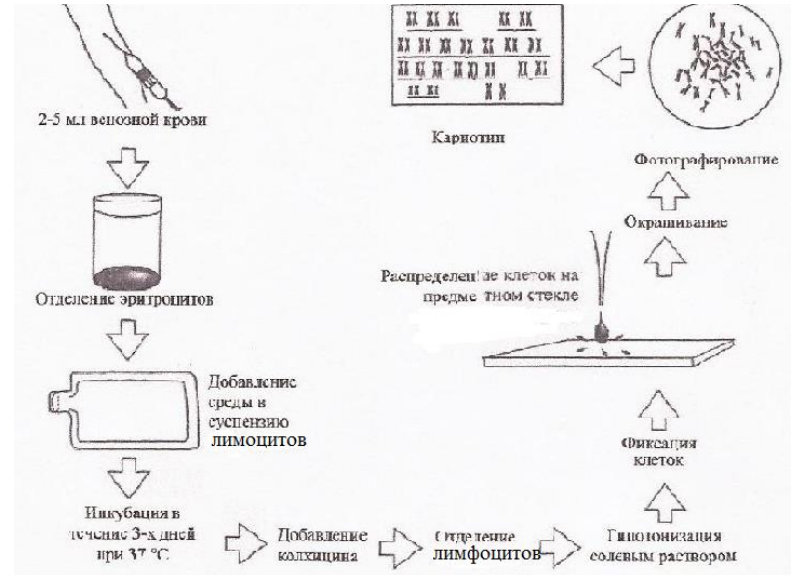
## Возможности метода:

- выявление изменений числа и структуры хромосом;
- определение заболеваний, вызванных геномными и хромосомными мутациями;
- определение пола плода.

Для проведения кариотипирования берут **клетки, обладающие высокой митотической активностью**: клетки костного мозга, ткань семенников и др., но чаще всего – **лимфоциты периферической крови**.

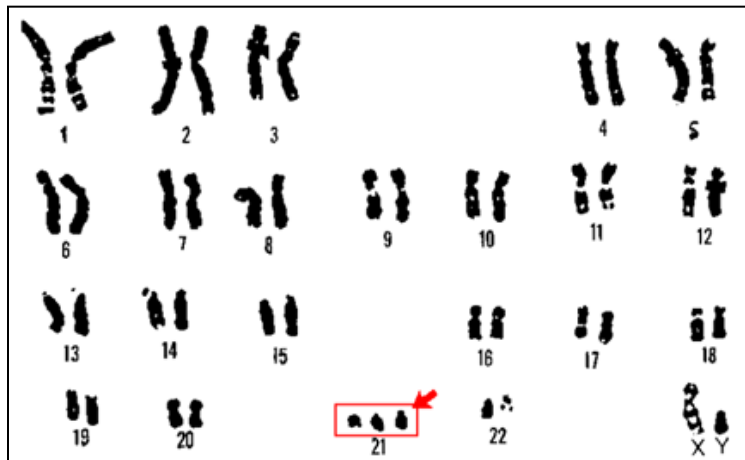
## Методика кариотипирования:

1. Забор крови
2. Культивирование лимфоцитов на среде с фитогемаглютенином (митоген) – получение делящихся клеток.
3. Остановка деления с помощью колхицина (цитостатик).
4. Приготовление микропрепарата.
5. Нахождение метафазных пластинок, их фотографирование.
6. Анализ кариотипа с помощью компьютерных программ.

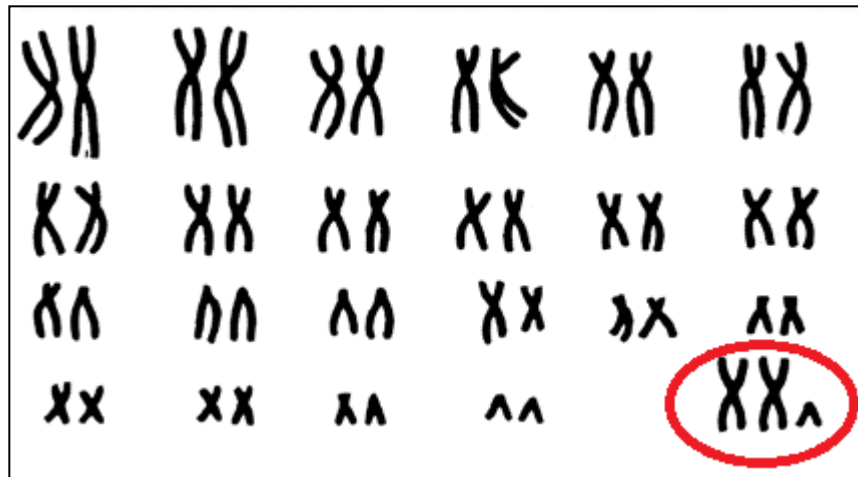


# Кариотипирование

позволяет диагностировать наследственные заболевания, вызванные геномными и хромосомными мутациями: с. Патау, с. Эдвардса, с. Дауна, с. «Кошачьего крика», с. Клайнфельтера, с. Шерешевского-Тернера, с. трисомии по половой X-хромосоме.



Синдром Дауна



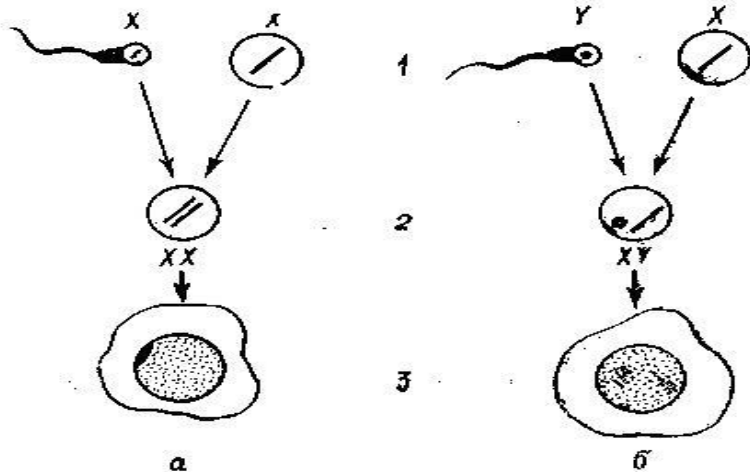
Синдром  
Клайнфельтера

# Цитогенетический метод

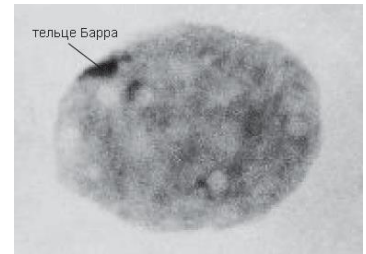
## Определение полового хроматина

У нормального мужчины одна X-хромосома → тельце Барра в клетках нет (рис.б).

У нормальной женщины – одно тельце Барра (рис.а).



- Половой хроматин – небольшое дисковидное, интенсивно окрашивающееся тельце под оболочкой ядра
- Представляет собой спирализованную инактивированную X-хромосому
- В клетке всегда «работает» одна X-хромосома, остальные находятся в спирализованном состоянии
- Впервые половой хроматин был обнаружен в нейронах кошки в 1949г. Барром и Бертрамом. Поэтому половой хроматин называют тельцем Барра.

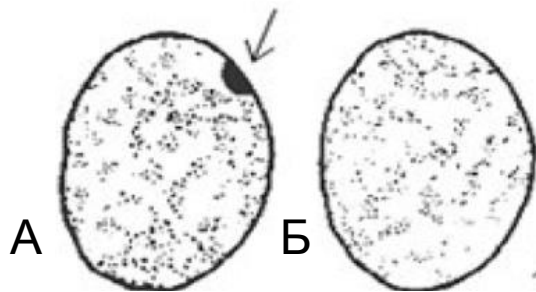


# Определение полового хроматина

Половой хроматин можно обнаружить в любых тканях, чаще используется **эпителий щеки человека**.

**Этапы метода определения тельца Барра:**

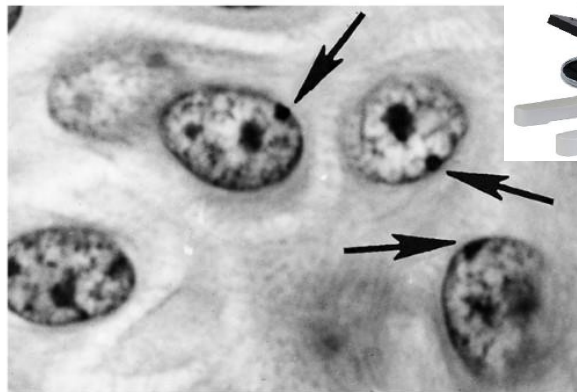
1. Соскоб эпителия щеки.
2. Приготовление микропрепарата и его окрашивание ацеторсеином.
3. Просмотр под микроскопом.



**Тельце Барра, или половой хроматин (указано стрелкой):**

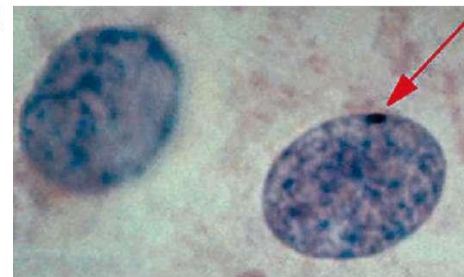
- А - клетки женщины (XX) имеют одно тельце Барра;  
Б - в клетках мужчины (XY) тельце Барра отсутствует.

Тельце Барра



From N. Aarvoldt, Figure 9.9, Biological World, 1973

Тельце Барра представлено инактивированной X хромосомой и находится у женщин в соматических клетках





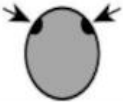

# Определение полового хроматина

## Применение метода:

Диагностика болезней, вызванных изменением числа X-хромосом:

- 45, XO – синдром Шерешевского -Тернера – нет телец Барра;
- 47, XXX – синдром трисомии X – два тельца Барра;
- 47, XXY – синдром Клайнфельтера – одно тельце Барра.

Глыбки полового X-хроматина (тельца Барра)  
в ядрах соматических клеток человека

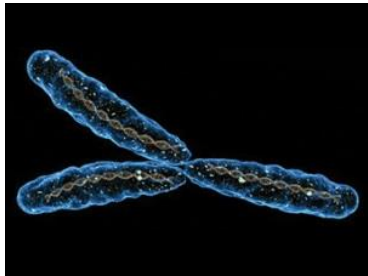
	Нормальный мужчина (XY) или женщина с синдромом Шерешевского-Тернера (XO)
	Нормальная женщина (XX) или мужчина с синдромом Клайнфельтера (XXY)
	Женщина с трисомией X (XXX) или мужчина с синдромом Клайнфельтера (XXXY)
	Женщина с полисомией X (XXXX) или мужчина с синдромом Клайнфельтера (XXXY)

# Цитогенетический метод

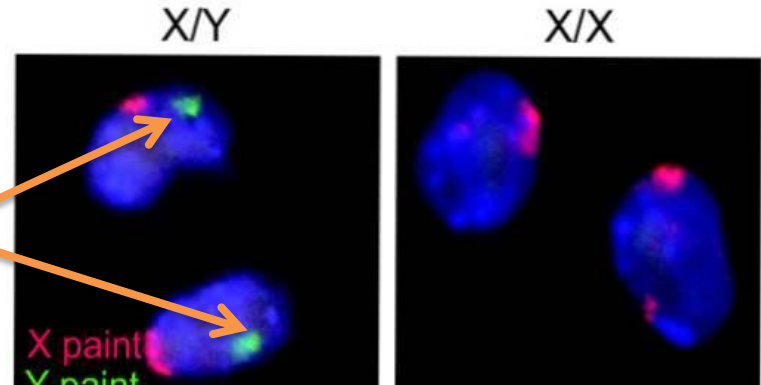
## Определение Y - хромосомы

У мужчин в норме выявляется **Y-половой хроматин** (он представляет длинное плечо Y-хромосомы), который обнаруживается с помощью **люминисцентной микроскопии** и выглядит в виде яркого пятна диаметром 0,3-1 мкм. Y-хроматин выявляется при **окраске ядра флюорохромами** (акрихин, акрихиниприт) и исследовании в ультрафиолетовом свете.

Определение Y-полового хроматина используется как экспресс-метод при пренатальном и постнатальном **определении пола ребенка и диагностике болезней, сцепленных с полом.**



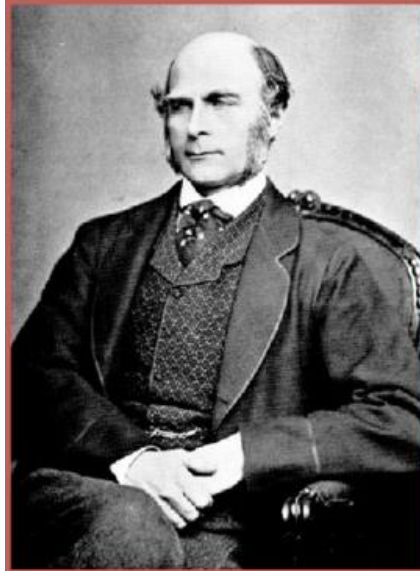
Y-половой хроматин



# Близнецовый метод

- Дает возможность оценить степень влияния наследственности и среды на развитие какого-либо нормального или патологического признака.
- Основан на обследовании моно- и дизиготных близнецов и определении коэффициента наследственности (H).
- Введен английским антропологом Фрэнсисом Гальтоном (занимался вопросами наследственности, первым начал изучение однойяцевых близнецов).

Фрэнсис Гальтон



Основоположник близнецового метода. Автор книги «Близнецы, как критерий силы наследственности и среды»

# Виды близнецов

**Однояйцевые (монозиготные МЗ)** – развиваются из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом и имеют 100% сходство.

**Двужайцевые (дизиготные ДЗ)** – развиваются из двух яйцеклеток, каждая из которых оплодотворена одним сперматозоидом и имеют 50% сходства по генотипу.



Монозиготные близнецы всегда  
одного пола

Дизиготные близнецы могут  
быть однополыми и  
разнополыми



# Конкордантность

**Конкордантность** — наличие определённого признака у обоих близнецов.

Сравнение конкордантности по данному признаку у монозиготных и дизиготных близнецов **помогает более объективно судить о роли генотипа в формировании признака (фенотипа).**

**Монозиготные близнецы** развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки и имеют идентичный генотип. Поэтому среди таких близнецов наблюдается **высокий процент конкордантных пар**, в которых признак развивается у обоих близнецов. Степень конкордантности у монозиготных близнецов приближается к **100%**. **Дизиготные близнецы имеют в среднем лишь 50 % общих генов**. Степень конкордантности у дизиготных близнецов составляет **около 50 - 70%**.

Поэтому:

- Высокая конкордантность в парах монозиготных близнецов и существенно более низкая конкордантность в парах дизиготных близнецов свидетельствуют о решающем значении наследственности в формировании признака.
- Сходство показателя конкордантности у моно- и дизиготных близнецов означает, что роль наследственности в формировании признака незначительна.
- Низкие показатели конкордантности в обеих группах близнецов говорят о преобладающем значении окружающей среды в формировании данного признака.

# Этапы близнецового метода

1. Подбор близнецов с изучаемым признаком.
2. Определение зиготности (монозиготные всегда одного пола, внешне похожи, имеют одинаковую группу крови).
3. Анализ по изучаемому признаку.
  - Если признак присутствует у обоих близнецов, то они называются **конкордантными**
  - Если признак только у одного, то близнецы называются **дискордантными**
4. Расчет коэффициента наследственности (H)

$$H = \frac{\% \text{ сходства МЗБ} - \% \text{ сходства ДЗБ}}{100 - \% \text{ сходства ДЗБ}}$$



- H=1 – признак определяется полностью наследственным компонентом;  
H=0 – определяющую роль играет фактор среды;  
H=0,5 – свидетельствует о примерно одинаковом влиянии наследственности и среды на формировании признака.

# Близнецовый метод

- С помощью близнецового метода выяснено, что такие признаки как группа крови, резус фактор, цвет глаз, узоры на подушечках пальцев полностью определяются генотипом.
- Благодаря близнецовому методу была выяснена наследственная предрасположенность человека к ряду заболеваний: шизофрении, эпилепсии, сахарного диабета, умственной отсталости и др.
- Наблюдения за однояйцевыми близнецами дают материал для выяснения роли наследственности и среды в развитии признаков. Причем, под внешней средой понимают не только физические факторы среды, но и социальные условия.



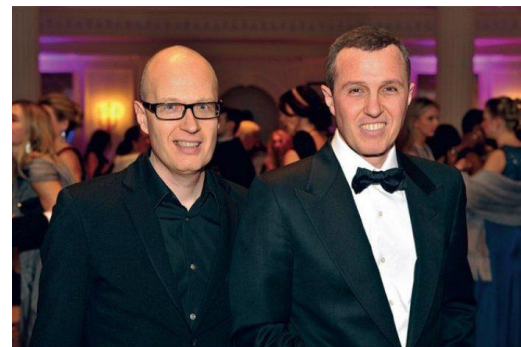
# Близнецы среди знаменитостей



Актрисы Ольга и Татьяна Арнтгольц



Братья Торсуевы в фильме  
«Приключения Электроника»



Игорь и Вадим Верники



Музыканты братья  
Бурдаевы («Братья Грим»)



Артисты Андрей и Сергей Сафроновы



Певицы Татьяна и Елена Зайцевы

# Биохимический метод

- Основывается на взятии и исследовании **биологических жидкостей человека** (кровь, моча, лимфа, слюна, сперма и др.)
- Позволяет выявить многие **наследственные болезни человека, возникающие в результате генных мутаций** и приводящие к нарушению обмена веществ (углеводного, липидного, белкового).
- Используется для диагностики **генных болезней** (фенилкетонурия, галактоземия, фруктозурия и многих других).
- Обнаруживается **либо сам аномальный белок, либо аномальные продукты обмена.**
- Может применяться на **разных этапах жизни.**



# Неонатальный скрининг

С целью ранней диагностики и своевременного лечения проводится массовый **неонатальный скрининг** (на 3-4 день после рождения) всех новорожденных детей на 5 генных заболеваний:

- *Фенилкетонурия*
- *Галактоземия*
- *Муковисцидоз*
- *Адреногенитальный синдром*
- *Врожденный гипотериоз*

**Селективный скрининг** проводится выборочно, для тех лиц, у кого массовый скрининг дал положительный результат.



# Антропогенетические методы

- **Фенотипический анализ**
- **Метод дерматоглифики** позволяет изучить папиллярные линии и узоры на основе отпечатков узоров ладоней, пальцев, а также стоп и диагностировать некоторые наследственные заболевания.
  - ✓ дактилоскопия – пальцы
  - ✓ пальмоскопия – ладонь
  - ✓ плантоскопия – подошва

Используется как вспомогательный метод при диагностике наследственных заболеваний. Например, при синдроме Дауна – поперечная ладонная складка.



**A** – дуга  
**L** - петля  
**W** - ЗАВИТОК



# Пренатальная (дородовая) диагностика

Методы пренатальной диагностики используются для предупреждения рождения ребенка с патологией. Выделяют:

## Неинвазивные методы

1. УЗИ
2. Скрининг материнских сывороточных факторов (СМСФ)



## Инвазивные методы

1. хориоцентез – забор клеток ворсинок хориона
2. амниоцентез – забор околоплодной жидкости
3. кордоцентез – забор крови из пуповины





# Метод моделирования

- Теоретической основой является закон гомологических рядов Н.И. Вавилова:
- Близкородственные виды характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости. Зная ряд форм у одного рода, можно предсказать наличие аналогичных форм у другого рода.
- Например, у всех злаков есть остистые и безостые формы, твердые и мягкие.
- Наличие гомологических рядов объясняется сходством генотипов родственных видов (возникают сходные мутации)



Н.И. Вавилов



# Метод моделирования

Гомологические ряды могут выходить за рамки родов и семейств. Например, альбинизм встречается во всех классах позвоночных животных.

Используя мутантные линии животных, **можно создавать модели наследственных болезней, которые могут быть у животных и человека** (гемофилия, эпилепсия, сахарный диабет и др.), **изучать механизмы их возникновения, характер наследования, методы диагностики.**



Альбинизм у человека и животных.

# Метод моделирования

- Можно предвидеть, что в пределах класса млекопитающих можно обнаружить мутации, сходные по фенотипическим проявлениям с мутациями человека.
- У хомяков и крыс обнаружены гемофилия, сахарный диабет, мышечная дистрофия
- У мышей – незаращение губы и неба
- У морских свинок – наследственная глухота
- Для моделирования наследственных заболеваний человека подбирают и изучают мутантные линии животных
- Это дает возможность уточнить механизм развития заболевания, разработать методы лечения.

# Метод гибридизации соматических клеток

- ❖ **Метод гибридизации соматических клеток** - культивируя в одной питательной среде клетки различных видов, можно получить гибридные клетки и использовать их для картирования хромосом.
- ❖ **Картирование** - это метод составления генетических карт хромосом (исследователь определяет в какой хромосоме, в каком локусе находится тот или иной ген, составляет группы сцепления, определяет расстояние между генами).
- ❖ **Проводится в НИИ.**



# Метод картирования

## Генетические карты хромосом —

это схема взаимного расположения и относительных расстояний между генами определенных хромосом, находящихся в одной группе сцепления. Генетические карты человека используются в медицине при диагностике ряда тяжелых наследственных заболеваний человека. В исследованиях эволюционного процесса сравнивают генетические карты разных видов живых организмов.

## Физическая карта —

графическое представление порядка следования физических маркеров (фрагментов молекулы ДНК), расстояние между которыми определяется в парах нуклеотидов.

## Рестрикционная карта —

вид физической карты, на которой указан порядок следования и расстояния между сайтами расщепления ДНК рестриктазами.



# Популяционно-статистический метод

- ❖ Основан на законе Харди-Вайнберга (был открыт в 1908 г. двумя учеными, независимо друг от друга: математик Харди и врач – Вайнберг).
- ❖ Позволяет определить генетическую структуру популяции.

**Закон:** В идеальной популяции из поколения в поколение поддерживается одинаковая частота доминантных и рецессивных аллелей, а также гомо- и гетерозигот.

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

**Условия действия закона:**

- Учитывается одна пара аутосомных генов, которые не снижают жизнеспособности
- в популяции существует панмиксия (свободное скрещивание)
- популяция многочисленна и все особи жизнеспособны
- в популяции не действуют эволюционные факторы



**Благодарю  
за внимание !**