

Генетика человека

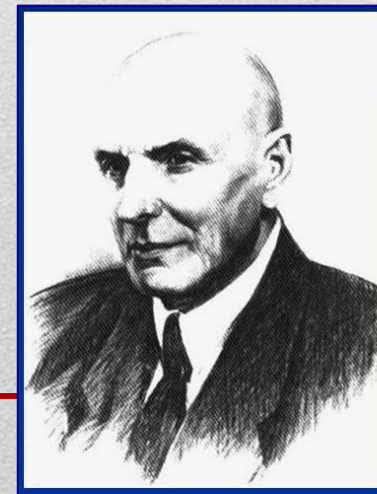


Лекция

Генетика человека – это наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости у человека. Генетика человека является одной из важнейших теоретических дисциплин медицины.

Медицинская генетика – это раздел генетики человека, который изучает генетические причины заболеваний человека, разрабатывает методы диагностики, профилактики и лечения наследственной патологии.

Основоположником медицинской генетики является русский врач, невролог и генетик Сергей Николаевич Давиденков.



Предметом изучения генетики человека является человек – существо биосоциальное, обладающее рядом особенностей, большинство из которых осложняет исследовательский процесс:

1) невозможность проведения экспериментов;

2) медленная смена поколений;

3) малое число потомков;

4) большое число групп сцепления генов;

5) большая фенотипическая изменчивость.



Положительная черта человека как объекта генетических исследований состоит в хорошей его фенотипической изученности в норме и при различных заболеваниях.

Методы, используемые в генетике человека:

- 1) **генеалогический,**
- 2) **близнецовый,**
- 3) **цитогенетический,**
- 4) **биохимический,**
- 5) **генетики соматических клеток,**
- 6) **популяционно-статистический,**
- 7) **методы моделирования,**
- 8) **молекулярно-генетические методы,**
- 9) **дерматоглифики и пальмоскопии.**



Генеалогический метод

Генеалогический метод, или метод сбора и анализа родословной, является основным в практике медико-генетического консультирования. Применяется с конца XIX века, разработан и внедрен в практику знаменитым английским исследователем Френсисом Гальтоном.

Основан на прослеживании нормального или патологического признака в ряду поколений, связанных между собой родственными связями.

Осуществляют в два этапа:

- 1) составление родословной;
 - 2) анализ родословной.
-

Составление родословной начинают с *пробанда*, т.е. человека, относительно которого проводится исследование. **В генетическую карту записываются сведения о сибсах (братьях и сестрах) пробанда, его родителях, о сибсах родителей и их детях и т.д.** Очень важно выяснить вопрос о наличии самопроизвольных аборт, мертворождений и ранней детской смертности.

На основании собранных сведений (легенды семьи) готовят графическое изображение родословной, используя условные символы, предложенные еще в начале 30-х годов XX века А. Ютом. Они были модифицированы и дополнены в последующем некоторыми другими авторами.

Метод применяется с целью:

- 1) **Выявления наследственного характера изучаемого признака. Если в семье регистрируется один и тот же признак несколько раз, то возможно предположить наследственную природу или семейный характер заболевания.**
 - 2) **Определения гетерозиготного носительства мутантного гена.**
 - 3) **Установления сцепленного наследования признаков.**
 - 4) **Определения пенетрантности гена.**
 - 5) **Изучения интенсивности мутационного процесса.**
 - 6) **Установления типа наследования моногенного заболевания.**
-



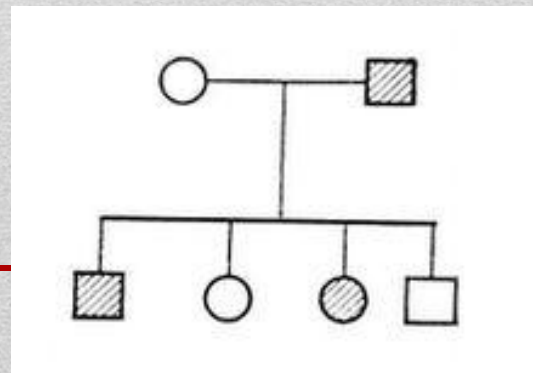
Моногенным называется заболевание, обусловленное действием одного патологического гена.

В зависимости от того, каким является патологический ген (доминантным или рецессивным), и где он расположен (в аутосоме или половой хромосоме), различают пять типов наследования:

- **аутосомно-доминантный,**
 - **аутосомно-рецессивный,**
 - **X-сцепленный доминантный,**
 - **X-сцепленный рецессивный,**
 - **Y-сцепленный, или голандрический.**
-

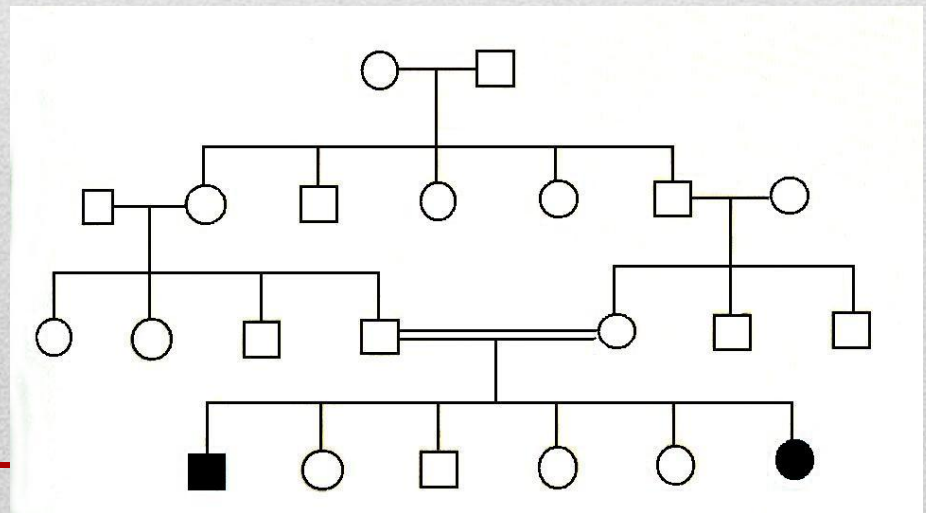
Признаки, характерные для родословной при аутосомно-доминантном типе наследования

- 1) Каждый больной член семьи обычно имеет больного родителя.**
- 2) Заболевание передается из поколения в поколение; больные есть в каждом поколении (вертикальное наследование).**
- 3) У здоровых родителей дети будут здоровы (при 100% пенетрантности гена).**
- 4) Вероятность рождения больного ребенка в семье, где один из супругов болен, составляет 50%.**
- 5) Одинаковая частота поражения мужчин и женщин.**



Признаки, характерные для родословной при аутосомно-рецессивном типе наследования:

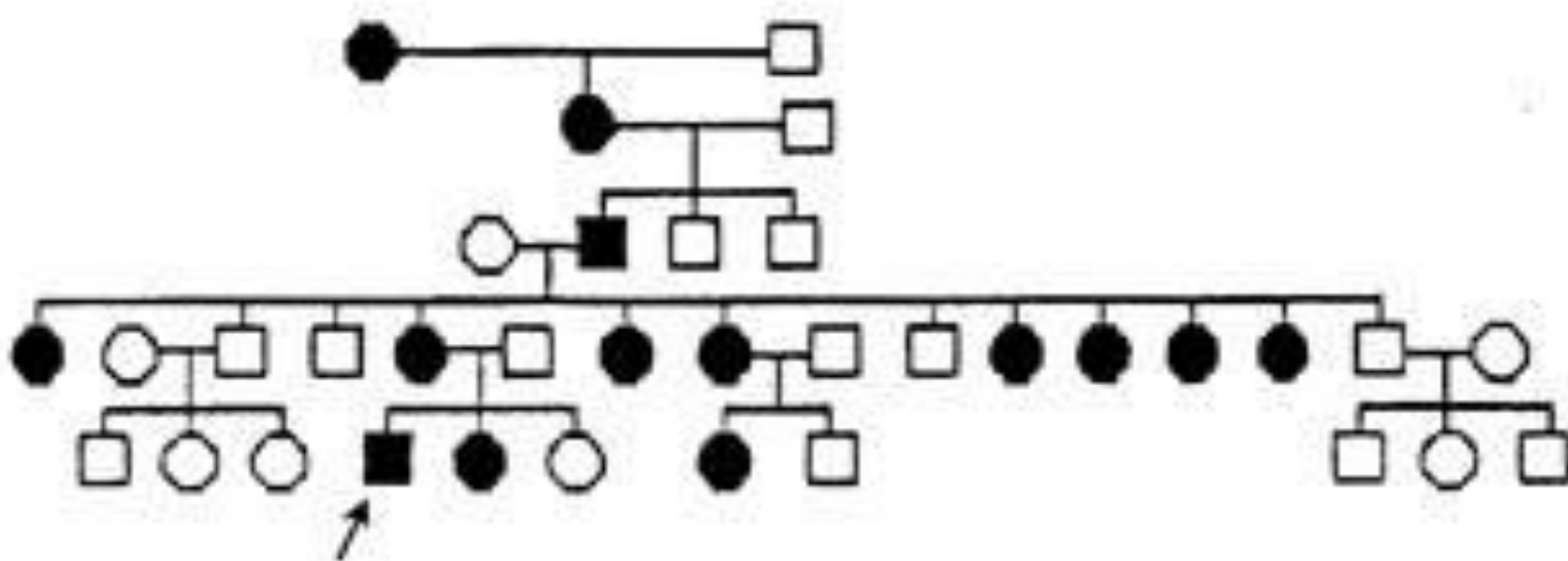
- 1) Наличие больных детей у здоровых родителей.
- 2) Накопление пораженных лиц в одном поколении (наследование по горизонтали).
- 3) **Одинаковая частота поражения мужчин и женщин.**
- 4) Повышенный процент инбридинга (кровно-родственный брак).



Признаки, характерные для родословной при X-сцепленном доминантном типе наследования:

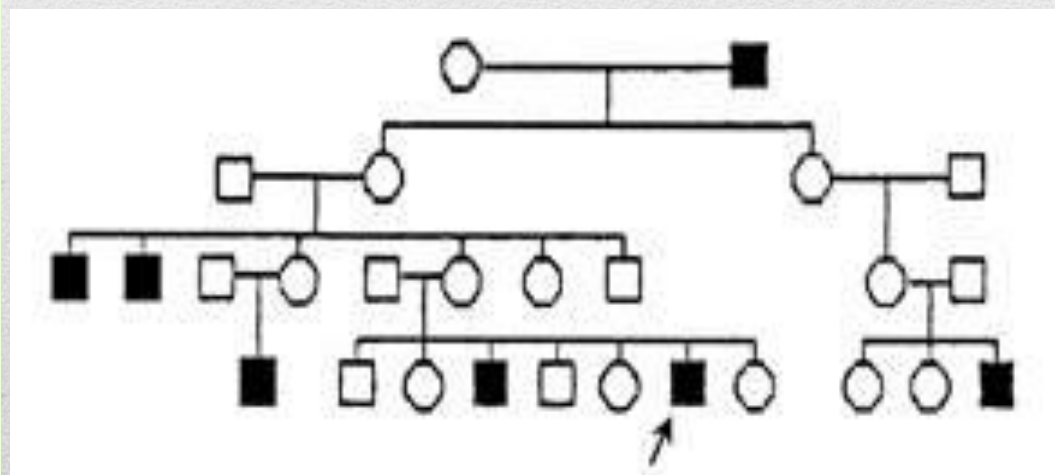
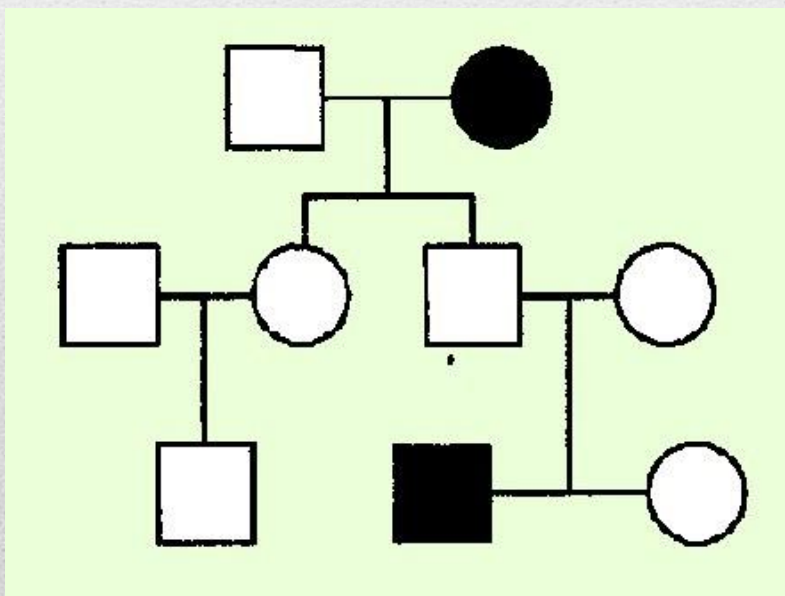
- 1) Рождение больных детей в семьях, где болен один из супругов.
 - 2) Если болен отец, то все дочери будут больны, а все сыновья здоровы.
 - 3) Если больна мать, то вероятность рождения больного ребенка составляет 50% независимо от пола.
 - 4) Болеют лица обоих полов, но частота поражения женщин в два раза выше, чем мужчин.
 - 5) Заболевание прослеживается в каждом поколении.
-

Признаки, характерные для родословной при X-сцепленном доминантном типе наследования:



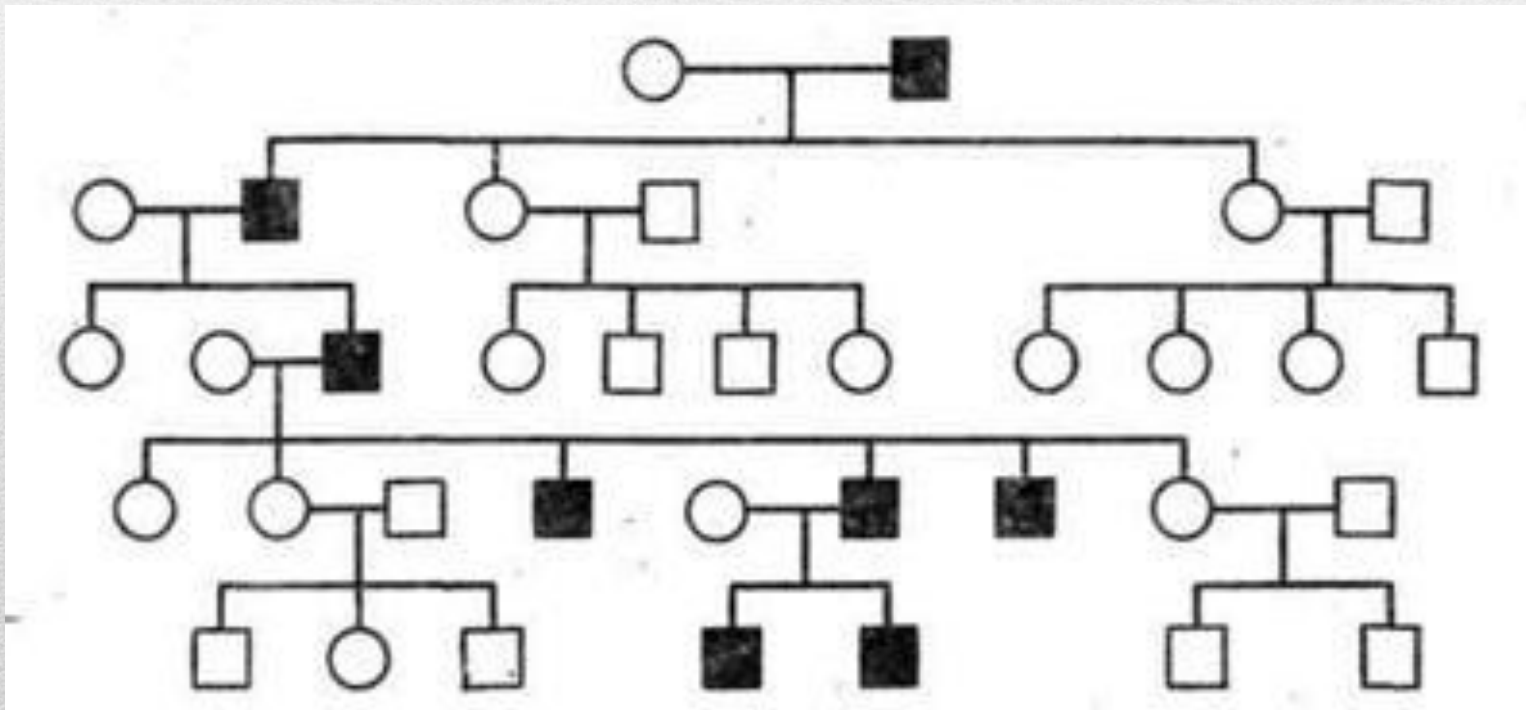
Признаки родословной при X-сцепленном рецессивном типе наследования:

- 1) Преимущественное поражение мужчин.**
- 2) Наличие здоровых сыновей у больных отцов.**
- 3) Передача патологического гена от больного отца дочерям, у которых высок риск рождения больного сына (25%).**



Признаки родословной при У-сцепленном (голландрическом) типе наследования:

- **Признак, имеющийся у отца, передается всем его сыновьям.**



Близнецовый метод

Метод предложен в конце XIX века Ф.Гальтоном. Близнецы рождаются в одном случае из 84 родов. Из них $1/3$ приходится на рождение монозиготных близнецов, $2/3$ – на дизиготных.

Монозиготные (MZ) близнецы развиваются из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом. Их генотип идентичен, и различия между близнецами определяются преимущественно факторами среды.



Близнецовый метод

Дизиготные (DZ) близнецы развиваются при оплодотворении двух яйцеклеток двумя сперматозоидами. Общих генов у них 50%, как у братьев и сестер, рожденных в пределах одной супружеской пары в разное время. Различия в фенотипе у DZ определяются как генотипом, так и факторами среды.



Близнецовые исследования проводятся в три этапа.

1)Подбор близнецовых пар.

2)Установление зиготности.

3)Сопоставление пар близнецов по изучаемым признакам.

**4)Совпадение у близнецов анализируемых признаков обозначается как *конкордантность*,
несовпадение – *дискордантность*.**

Метод позволяет установить роль наследственности и среды в развитии какого-либо признака.

На заключительном этапе исследования сравнивают показатели конкордантности признака между моно- и дизиготными близнецами.

- Если показатели конкордантности в обеих группах близки, это значит, что в развитии признака ведущая роль принадлежит факторам внешней среды.**
 - Чем больше разница между показателями конкордантности в группах моно- и дизиготных близнецов, тем больший вклад в развитие признаков вносит генотип.**
-

Существует формула, по которой можно определить роль наследственности и среды в развитии признака:

% сх-ва MZ - % сх-ва DZ

H – коэффициент наследуемости.

$$H = \frac{\text{---}}{100\% - \% \text{ сх-ва } DZ}$$

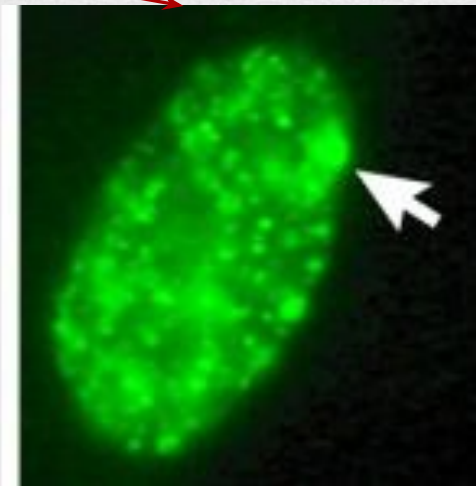
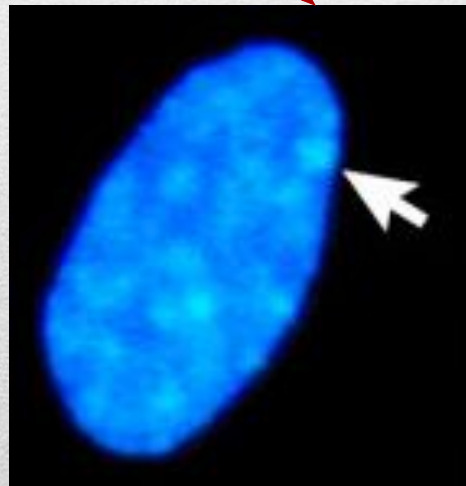
Признак	% сходства	
	MZ	DZ
Группа крови	100%	46%
Шизофрения	70%	13%
Корь	98%	94%

- Если $H = 1$, признак строго наследственный (группы крови).
 - Если $H = 0$, признак определяется факторами внешней среды (инфекционные болезни).
 - Если $H = 0,5$, признак определяется в равной степени и генотипом, и средой.
-

Цитогенетический метод

Включает два основных вида исследования:

- 1) изучение хромосомного набора в соматических клетках организма человека, т.е. кариотипа;
- 2) определение полового хроматина.

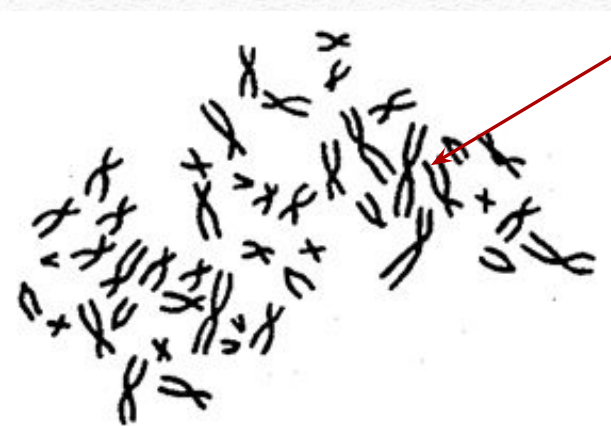


1. Исследование кариотипа. Бурное развитие этот метод получил после 1956 года, когда шведские ученые Дж. Тийо и А. Леван предложили новую методику исследования хромосомного набора и установили, что кариотип человека в норме содержит 46 хромосом.

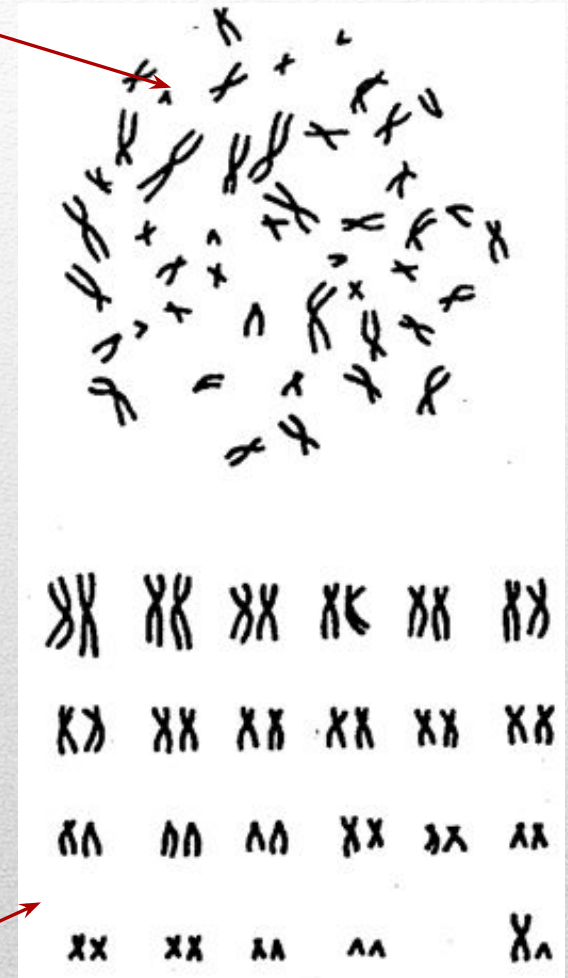
Для исследования берут 1 мл крови, выделяют из нее лимфоциты и культивируют их на питательной среде. Через определенное время воздействуют на культуру клеток колхицином, который останавливает деление лимфоцитов на стадии метафазы. Клеточную суспензию наносят на предметные стекла, окрашивают и микроскопируют.



Изучению подвергаются метафазные пластинки.



Микропрепарат фотографируют, делают отпечатки на фотобумаге, вырезают изображение каждой хромосомы ножницами и наклеивают на белую бумагу в ряд попарно, начиная с первой пары гомологов и заканчивая парой половых хромосом. Такое расположение хромосомного набора называется идиограммой.



Возможности метода. Метод позволяет изучить кариотип человека. С помощью кариотипирования возможно поставить диагноз хромосомного заболевания, связанного с нарушением числа и структуры хромосом.

2. Исследование полового хроматина (экспресс-метод).

Методика.

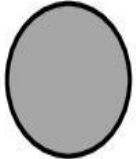
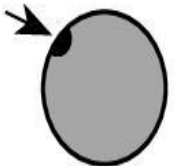
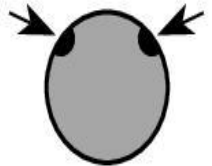
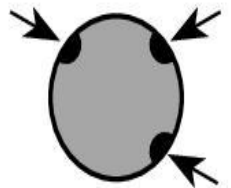
При помощи шпателя делают соскоб слизистой щеки, наносят мазок на предметное стекло, окрашивают и исследуют под микроскопом клетки, находящиеся на стадии интерфазы.

Возможности метода.

Метод позволяет установить количество X-хромосом в кариотипе. В норме у женщин одна из X хромосом в период интерфазы формирует тельце Барра и хорошо видна в микроскоп как глыбка хроматина, прилежащая к ядерной мембране. В мужских соматических клетках в норме нет X-хроматина.



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 (XXXXY)

Биохимический метод

Метод основан на знании принципов реализации гена в признак: ген – фермент – биохимическая реакция – признак. О наличии нормального или мутантного гена можно судить по ферментам или продуктам биохимических реакций, которые они катализируют. Осуществляется в два этапа.



На первом этапе проводится обследование большого контингента лиц с целью выявления предположительных случаев заболевания или носительства патологического гена.

Эти программы называются *просеивающими*, или *скрининг-программами*. Использование программ просеивания преследует две цели:

- 1) выявление больных в доклинической стадии, т.е. до развития симптомов заболевания, когда возможно эффективное лечение;
 - 2) выявление здоровых носителей патологического гена с целью определения дальнейшей тактики по планированию семьи.
-

Просеивающие программы подразделяются на два вида:

1) Массовые, когда объектом обследования является максимально большое количество видимо здоровых лиц в популяции.

2) Выборочные, или селективные, когда объектом просеивания являются только определенные контингенты больных, среди которых ожидается повышенная частота встречаемости патологического генотипа.

На втором этапе с помощью более сложных методов обследуют выявленных в ходе просеивания лиц с целью подтверждения диагноза.



Популяционно-статистический метод

Метод заключается в изучении закономерностей изменения генофондов популяций. Теоретической основой данного метода является основной закон генетики популяций – закон Харди-Вайнберга.

Метод позволяет установить:

- 1) **Частоту встречаемости аллелей одного гена в популяции, т.е. генные частоты.** По частоте встречаемости гены можно разделить на две группы:
 - а) **гены, имеющие универсальное распространение**, т.е. встречающиеся в разных популяциях с одинаковой частотой,
 - б) **гены, имеющие локальное распространение.**
-

- Например, ген, определяющий серповидно-клеточную анемию, распространен в странах Средиземноморья и на Африканском континенте.
- Ген, определяющий врожденный вывих бедра, распространен у малых народов Севера.
- Гены, определяющие нарушение строения гемоглобина, распространены в средиземноморских популяциях.



Изучение генных частот в разных популяциях лежит в основе современной *геногеографии*.

Методы генетики соматических клеток

Целью данной группы методов является изучение процессов наследственности и изменчивости соматических клеток, что позволяет судить о генетических закономерностях организма в целом.

Соматические клетки человека получают из различных органов и тканей (клетки крови, кожных покровов и слизистых, костного мозга, эмбриональные клетки). Чаще всего для исследования берут фибробласты и лимфоциты. Полученный клеточный материал можно использовать по следующим направлениям:

Полученный клеточный материал можно использовать по следующим направлениям:

- 1) Культивирование**, т.е. размножение клеток для последующего цитогенетического, биохимического, иммунологического и других видов исследований.
 - 2) Клонирование**, т.е. получение потомков одной клетки.
 - 3) Селекция** соматических клеток, т.е. целенаправленный отбор клеток с определенными свойствами.
 - 4) Гибридизация** соматических клеток, основанная на слиянии двух типов клеток с образованием гибридной клетки после предварительной обработки вирусом парагриппа Сендай.
-

Для гибридизации могут использоваться клетки от особей как одного биологического вида, так и от разных видов (например, клетки человека и мыши, крысы, обезьяны, комара и т.д.).

В смешанной культуре двух типов клеток образуются клетки с наличием в общей цитоплазме ядер обеих родительских клеток - гетерокарионы. После митоза двухядерного гетерокариона возникают две одноядерные клетки – синкарионы.

Гибридная клетка, содержащая два хромосомных набора, при делении обычно утрачивает хромосомы одного из видов. Выпадает каждый раз пара хромосом того вида, клетки которого имеют более длительный митотический цикл.

Например, в 1967 году H.Green было обнаружено исчезновение человеческого хромосом в процессе длительного культивирования гибридных клеток мышей и человека. Клетки, в которых после ряда делений остается диплоидный набор мышинных хромосом и пара гомологичных хромосом человека, клонируют и исследуют в них набор ферментов, предварительно изучив набор ферментов в мышинной клетке. По наличию фермента, несвойственного мышинной клетке, приходят к выводу о локализации структурного гена в определенной паре гомологичных хромосом человека

Метод позволяет установить:

- 1) локализацию гена в хромосоме;
- 2) группы сцепления;
- 3) механизм взаимодействия генов;
- 4) мутагенное действие тех или иных веществ;
- 5) заболевание в дородовой период.

