

## **Лекция 6. Методы изучения наследственности и изменчивости человека в норме и патологии**

### **Содержание учебного материала**

План:

1. Особенности изучения наследственности человека
2. Клинико-генеалогический метод.
3. Цитогенетический метод.
4. Метод дерматоглифики.
5. Близнецовый метод.
6. Биохимический метод.
7. Иммуногенетический метод.
8. Популяционно-статистический метод.

### **Особенности изучения наследственности человека**

Генетика человека изучает закономерности наследования нормальных и патологических признаков в зависимости от генотипа и факторов внешней среды. Задачей медицинской генетики является выявление, лечение, профилактика наследственных болезней, а также прогнозирование потомства с наследственной патологией.

Особенности генетики человека:

- а) на людях запрещены экспериментальные браки;
- б) рождается малое количество потомков;
- в) наблюдается позднее половое созревание и большая продолжительность смены поколений (25-30 лет);
- г) у человека сложный кариотип (много хромосом и групп сцеплений);
- д) невозможность создания одинаковых условий жизни исследуемых.

Несмотря на перечисленные трудности, генетика человека изучена сегодня лучше, чем генетика многих других организмов.

Основные методы изучения наследственности человека: клинико-генеалогический метод, цитогенетический метод, метод дерматоглифики, близнецовый метод, биохимический метод, иммуногенетический метод, популяционно-статистический метод, методы пренатальной диагностики, метод моделирования.

### **Клинико-генеалогический метод**

Он был введен в конце XIX века Ф. Гальтоном и основан на составлении и анализе родословных.

Клинико-генеалогический метод, или метод сбора и анализа родословных, является одним из основных в медицинской генетике.

Задачи данного метода:

- установление наследственного характера признака;
- определение типа наследования болезни и пенетрантности гена;
- анализ сцепления и локализации генов на хромосомах.
- изучение интенсивности изменения наследственного материала (частота мутаций) у человека;
- расшифровка механизмов взаимодействия генов.
- расчет риска рождения больного ребенка при медико-генетическом консультировании.
- оценка прогноза заболевания.
- расчет риска для потомства.

В настоящее время изучено наследование многих нормальных и патологических признаков у человека, некоторые из них приведены в таблице.

Доминантные	Рецессивные
Курчавые волосы	Прямые волосы
Раннее облысение	Нормальное выпадение волос
Карие глаза	Голубые или серые глаза
Веснушки	Отсутствие веснушек
Полидактилия	Нормальное число пальцев
Отсутствие зубов	Наличие зубов
Нормальная свертываемость крови	Гемофилия
Отсутствие ногтей	Наличие ногтей
Близорукость	Нормальное зрение
Ресницы длинные	Ресницы короткие
Куриная слепота	Нормальное зрение
Нормальное цветовое зрение	Цветовая слепота

В генеалогическом методе можно выделить два этапа: составление родословной и генеалогический анализ.

### Правила составления родословной

Человек, для которого составляется родословная, – пробанд, его братья и сестры – сибсы.

• Для анализа и наглядного представления информации используют графическое изображение родословной. Для этого используют стандартные символы и приемы.

- Римскими цифрами сверху вниз обозначают поколения.
- Потомство одного поколения нумеруют арабскими цифрами последовательно слева направо (любой представитель семьи получает свой персональный номер, например: II-3, III-5).

• Братья и сестры в родословной располагаются в порядке их рождения.

• Все исследованные индивиды должны располагаться строго по поколениям горизонтально.

• На рисунке также регистрируется год рождения пробанда и его ближайших родственников.

После оформления изображения родословной приступают к ее анализу, целью которого является установление *генетических закономерностей*.

**Первая задача** - установление наследственного характера признака.

**Вторая задача** - определение типа наследования.

### Цитогенетический метод

Это микроскопическое изучение хромосом человека. Цитогенетика является важнейшим разделом практической дисциплины.

Первые полные сведения о числе и структуре хромосом были получены в 1956 г. Шведскими учеными Дж. Тийо и А. Леваном. Они установили, что нормальный кариотип человека включает 46 хромосом, из них 22 пары аутомосом и одна пара половых хромосом.

Он включает:

а) *методы экспресс-диагностики пола* - определение X- и Y-хроматина;

б) *кариотипирование* - определение количества и качества хромосом с целью диагностики хромосомных болезней (геномных мутаций и хромосомных aberrаций).

Основными показаниями для цитогенетического исследования являются:

1) пренатальная диагностика пола в семьях,отягощенных заболеваниями, сцепленными с X-

- хромосомой;
- 2) недифференцированная олигофрения (слабоумие);
  - 3) привычные выкидыши и мертворождение;
  - 4) множественные врожденные пороки развития у ребенка;
  - 5) бесплодие у мужчин;
  - 6) нарушение менструального цикла (первичная аменорея);
  - 7) пренатальная диагностика при возрасте матери старше 35 лет.

Материалом для цитогенетического исследования могут быть: клетки периферической крови (лимфоциты); фибробласты кожи; клетки, полученные при амниоцентезе или биопсии хориона; клетки абортусов, мертворожденных и др.

### **Генетика соматических клеток**

изучает наследственность и изменчивость соматических клеток.

Соматические клетки человека для генетических исследований получают из материала биопсий (прижизненное иссечение тканей и органов) и аутопсий (кусочки тканей или органов от трупов). Чаще всего используют клеточные культуры фибробластов и лимфоидных клеток.

В настоящее время применяют следующие методы генетики соматических клеток человека:

1. Простое культивирование - размножение клеток на питательных средах с целью получения их в достаточном количестве для цитогенетического, биохимического, иммунологического и других методов исследования.

2. Гибридизация - это слияние клеток двух разных типов. Образуется гетерокарион (гибридная клетка с двумя ядрами разных типов клеток), а затем ядра этой клетки сливаются с образованием синкариона. Этот метод позволяет установить группы сцепления, выяснять последовательность расположения генов и строить генетические карты хромосом человека.

3. Клонирование - получение потомков одной клетки (клона), взятой из общей клеточной массы. Все клетки будут с одинаковым генотипом. Одним из примеров метода клонирования является получение гибридом.

4. Селекция - отбор клеток с заранее заданными свойствами при культивировании их на селективных питательных средах.

### **Метод дерматоглифики**

Представляет собой изучение папиллярных узоров пальцев, ладоней и стоп. На этих участках кожи имеются крупные дермальные сосочки, а покрывающий их эпидермис образует гребни и борозды. Дерматоглифические узоры обладают высокой степенью индивидуальности и остаются неизменными в течение всей жизни.

Дерматоглифический анализ используется для определения зиготности близнецов, диагностики болезни Дауна, Патау и других, для идентификации личности в криминалистике.

### **Близнецовый метод**

Близнецовый метод, введенный в генетику английским антропологом и психологом Ф. Гальтоном, основан на сравнении близнецов. Этот метод позволяет определить роль генотипа, а также оценить влияние внешних факторов, например, как обучение, воспитание и т.п., в наследовании признаков.

Близнецы - это природный материал для изучения роли генетических и средовых факторов в развитии конкретных признаков или заболеваний. Известны два типа близнецов: монозиготные и дизиготные.

Монозиготные близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) с образованием двух эмбрионов, которые имеют одинаковые генотипы. Различия монозиготных близнецов зависят только от факторов внешней среды, так как они генетически идентичны (они всегда одного пола, поразительно похоже, у них одинаковая группа крови, одинаковые отпечатки пальцев, их путают даже родители, а собаки не различают по запаху). Только у них пересадки органов проходят всегда успешно. На долю однояйцевых у человека приходится около 40 % от общего числа близнецов.

Дизиготные (разнойцевые РБ) близнецы рождаются, когда образуется одновременно две яйцеклетки, оплодотворенные двумя сперматозоидами. Дизиготные близнецы имеют различные генотипы, они сходны между собой не более чем братья и сестры, рожденные порознь. Различие их признаков обусловлено различными генотипами.

Конкордантными считаются близнецы, если данный признак присутствует в фенотипе обоих близнецов, дискордантными - если признак имеется только у одного. Некоторые признаки проявляют очень высокую степень конкордантности у обоих близнецов (как монозиготных, так и дизиготных) - например, корь, другие - имеют более высокую конкордантность у однояйцевых близнецов и меньшую - у двуяйцевых, например сахарный диабет, гипертония. Степень конкордантности выражается в процентах (доля близнецов, совпадающих по признаку, по отношению ко всем обследованным группам близнецов).

При аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваниях конкордантность монозиготных близнецов составляет 100 %, т.к. они идентичны по своему генотипу. В то же время конкордантность дизиготных близнецов в этих случаях равна 50 и 25 % соответственно, как для обычных братьев и сестер.

У однояйцевых близнецов группы крови идентичны на 100%, форма волос - на 99,5%, дактилоскопический узор - на 81%, цвет кожи, ресниц, бровей, форма носа, цвет радужки глаз - 75%. Маниакально-депрессивный психоз, умственная отсталость зависят от генотипа и развиваются независимо от внешней среды и одинаковы у монозиготных близнецов на 97%. А такие признаки как вес, веснушки, интеллигентность разовьются у ОБ в зависимости от условий среды.

Если один из монозиготных близнецов болен сахарным диабетом, то второй заболевает в 65% случаев. Но если один из дизиготных близнецов заболел сахарным диабетом, то второй заболевает в 18% случаев.

Чем выше конкордантность, тем больше роль наследственности в развитии данного признака, чем выше дискордантность, тем больше влияние среды на данный признак.

Влияние наследственности на заболевания определяют по формуле Хольцингера:

$$H + E = 1, \text{ где } H - \text{ коэффициент наследуемости;}$$
$$E - \text{ коэффициент влияния среды.}$$

Н определяют по формуле:  $H = (K_{мб} - K_{дб}) / (100\% - K_{дб})$ ,

где  $K$  – конкордантность близнецов;

$мб$  – монозиготные близнецы;

$дб$  – дизиготные близнецы.

### Решить задачу:

Конкордантность монозиготных близнецов по заболеванию туберкулезом составляет 37%, а дизиготных - 15%. Что оказывает большее влияние на развитие этого заболевания - наследственность или среда?

### Решение

$$K_{мб} = 37\%$$

$$K_{об} = 15\%$$

$$H = (37\% - 15\%) / (100\% - 15\%) = 0,26$$

$$E = 1 - H = 1 - 0,26 = 0,74$$

$$E > H$$

Ответ: на развитие заболевания большее влияние оказывает среда (E).

### Биохимический метод

Метод основан на изучении наследственно обусловленного обмена веществ. Причиной нарушения обмена веществ является изменение активности определенных ферментов. Этот метод используют в медико-генетическом консультировании для определения вероятности рождения ребенка с наследственным заболеванием. Этот метод позволяет определять любые метаболиты, специфические для конкретной наследственной болезни.

Материалом для биохимических исследований являются моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, фибробласты, лимфоциты. Используются современные биохимические методы: электрофорез, хроматография, спектроскопия и др.

Применяют при заболеваниях, в основе которых лежит нарушение обмена веществ: фенилкетонурия, галактоземия, алкаптонурия и др.

### Иммуногенетический метод

Заключается в изучении иммунного статуса индивидуума - способности организма к иммунному ответу на внедрение в него чужеродных веществ (антигенов) с помощью комплекса клинических и лабораторных иммунологических исследований в данной семье.

Этот метод позволяет поставить или уточнить диагноз:

- 1) при врожденных иммунодефицитных состояниях;
- 2) при подозрении на антигенную несовместимость матери и плода по тем или иным системам групп крови, резус-фактора.

### Популяционно-статистический метод

Популяция - это группа свободно скрещивающихся особей одного вида, существующая в определенном пространстве и времени.

Одной из основ популяций является закон Харди-Вайнберга - позволяет рассчитать в популяции частоту нормальных и патологических генов и генотипов и фенотипов.

**Закон Харди-Вайнберга** гласит, что при наличии альтернативных форм (аллелей) в популяции при условии свободного скрещивания, при одинаково высокой жизнеспособности разных генотипов первоначальное отношение аллелей сохраняется во всех последующих поколениях, независимо от абсолютной исходной частоты.

Частота генотипов и фенотипов рассчитывается по формуле Харди-Вайнберга:

$$p^2 + 2pq + q^2 = (p + q)^2 = 1,$$

где  $p$  - частота доминантного гена  $A$ ;

$q$  - частота рецессивного гена  $a$ ;

$q^2$  - частота гомозигот по рецессивному гену ( $aa$ ).

Закон Харди-Вайнберга имеет большое значение при организации и планировании видов и объема специализированной медицинской и медико-генетической помощи населению.

С его помощью можно определить:

- частоту генов в популяции,
- количество гетерозиготных и гомозиготных индивидов,
- генетическую структуру популяции.

Для примера рассмотрим ситуацию, когда нужно определить количество гетерозиготных носителей в популяции. В случае аутосомно-рецессивной патологии, при которой выявление гетерозиготных носителей невозможно либо оно представляет сложную диагностическую проблему, расчет возможен на основании закона Харди-Вайнберга.

$AA$  – здоровые индивиды, гомозиготные по «нормальному» доминантному аллелю,

$Aa$  – здоровые индивиды, гетерозиготные носители,

$aa$  – больные аутосомно-рецессивным заболеванием.

Тогда  $p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa = 1$ .

Например, проявление альбинизма с частотой 1:20000, т.е. заболевание встречается с частотой 1 больной ребенок на 20000 новорожденных,  $q^2 = 1/20000$ . Тогда  $q = \sqrt{1/20000} \approx 0,00709$ , это есть частота рецессивного аллеля, а частота его доминантного аллеля  $p = 1 - q \approx 0,99291$ , т.е. приблизительно единица. Число носителей гетерозигот  $2pq = 2 \times 0,00709 \times 0,99291 = 0,01418$ , полученную величину умножить на количество индивидов в обследованной выборке. Если, например, в обследованном районе проживают 25 тыс. человек, то количество гетерозиготных носителей составит  $25\ 000 \times 0,01418 = 354$  человек.

Популяционно-статистические исследования показали нежелательность родственных браков, накопление вредных мутаций, которые определяют появление особей с наследственными болезнями в популяциях, называют генетическим грузом. Изучение генетического груза человека важно для решения практических вопросов медицинской генетики, выяснения природы генетических мутаций.

Таким образом, из описанных к настоящему времени 4 тыс. наследственных заболеваний достаточно хорошо изучены около 600. Использование различных методов позволяет выявить закономерности наследования признаков у человека в норме и при различных патологиях. Благодаря этому в последние годы стало возможным предупреждение появления на свет детей с врожденными дефектами с помощью дородовой диагностики. Во многих странах мира, в том числе и в России, существует сеть учреждений, обеспечивающих медико-генетическое консультирование населения. В первую очередь их услугами должны пользоваться молодожены, у которых имеются генетически неблагополучные родственники. Генетическая консультация обязательна при вступлении в брак родственников, лиц старше 30 лет, а также работающих на производстве с вредными условиями труда. Врачи и генетики смогут обеспечить снижение риска рождения генетически неполноценного потомства.

## Задачи домашнего задания

*Решите задачи*

1. Оба монозиготных близнеца страдают маниакально-депрессивным психозом в 96% случаев, а дизиготные близнецы - только в 19%. Определите долю влияния наследственности на развитие данного заболевания.

2. Что оказывает решающее влияние - наследственность или среда на развитие у ребенка сахарного диабета? Дискордантность монозиготных близнецов по данному заболеванию составляет 35%, а дизиготных близнецов - 82%.

3. Частота алкаптонурии (аутосомно-рецессивное заболевание) среди новорожденных  $1/100000$ . Рассчитайте частоту гетерозигот по гену этого заболевания в изучаемой популяции, состоящей из 48000 человек.