

Лекция 11. Наследственная изменчивость человека. Методы изучения наследственности человека.



Преподаватель
Сайко Ю.О.

План лекции.

1. Наследственная изменчивость человека.

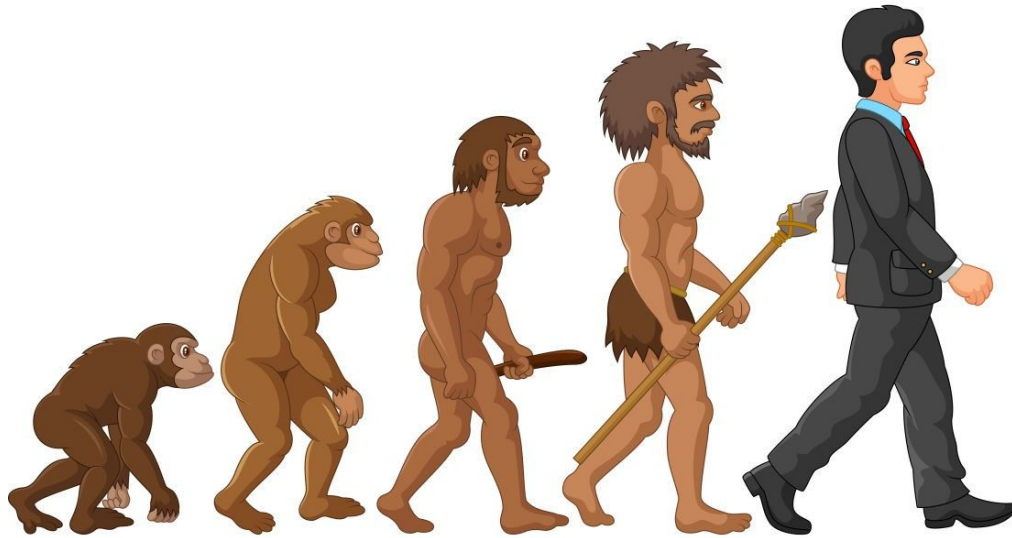
Наследственные болезни человека, их причины и профилактика.

2. Особенности человека как объекта генетических исследований.

3. Методы изучения генетики человека (генеалогический, цитогенетический, биохимический, близнецовый, популяционно-статистический).

1. Наследственная изменчивость человека. Наследственные болезни человека, их причины и профилактика.

Наследственное многообразие человека - результат длительной эволюции живой материи. У человека как социального существа естественный отбор со временем принимал все более специфические формы, что расширяло наследственное разнообразие популяций.

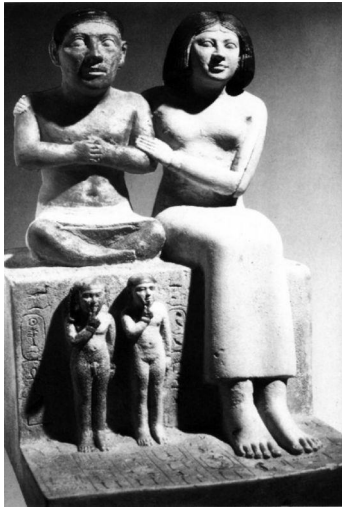


Большинство мутаций увеличивают полиморфизм человеческих популяций (группа крови, цвет волос, рост, разрез глаз и др.), но иногда мутации затрагивают жизненно важные функции, а это приводит к болезни.

Полноценное обеспечение пищей привело к утрате гена L-гулонолактоноксидазы, катализирующей у животных синтез аскорбиновой кислоты.

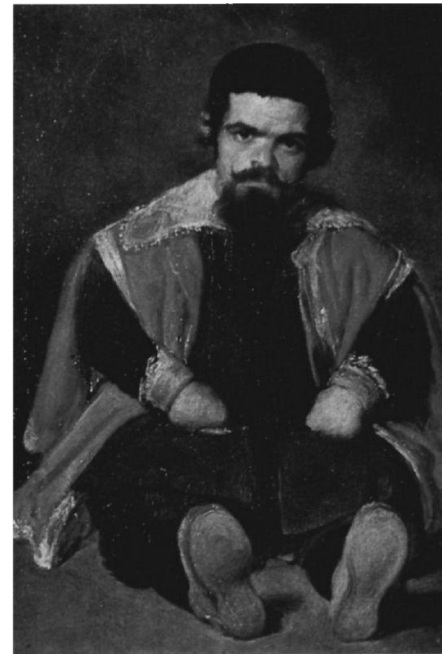


Наследственная патология - это часть наследственной изменчивости, накопившейся за время эволюции человека



Скульптура супружеской пары детьми периода 2563-2423 г. до н.э. (Музей египетского искусства в Каире). У мужчины укороченные конечности, уменьшенные кисти и стопы. Диагноз: одна из форм **хондродистрофий**, наиболее вероятно **гипохондроплазия**.

Человек с картины Р. Веласкеса.
Диагноз: **ахондроплазия**



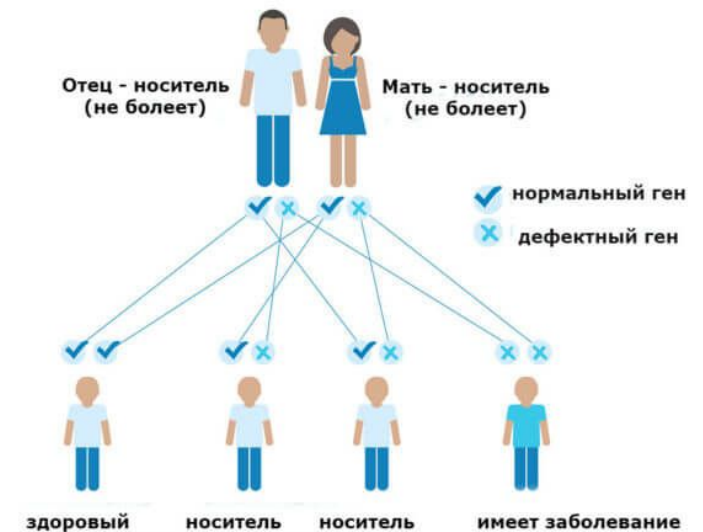
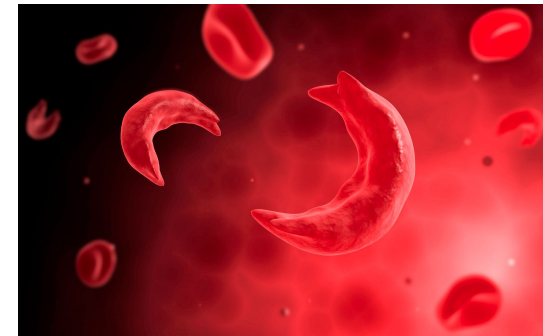
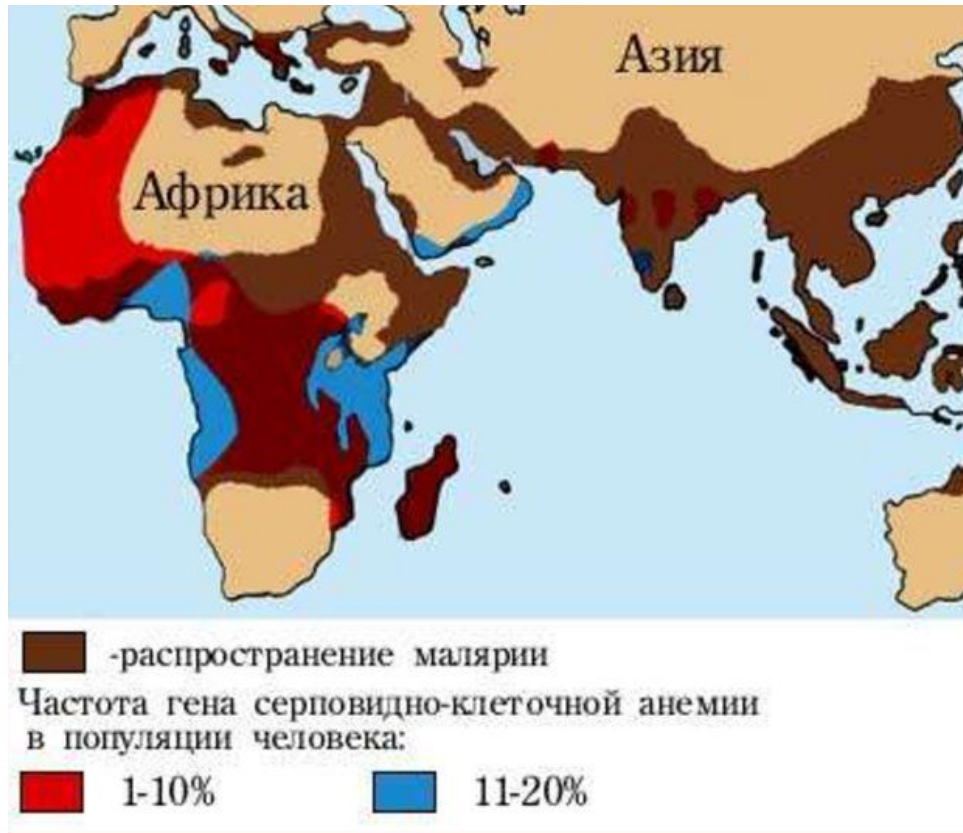
Мутационная изменчивость - основной источник многообразия наследственных признаков и их непрекращающейся эволюции.

Вероятность сбоя в точности репликации молекулы ДНК — $1:10^{-5}$ - $1:10^{-7}$.

Принимая во внимание исключительно большое число нуклеотидов в геноме, каждый индивид наследует 2-3 новые вредные мутации, которые могут давать летальный эффект или подхватываться отбором, увеличивая генетическое разнообразие человеческих популяций.

Некоторые мутации приводят к функциональным отклонениям, которые в определенных условиях жизни организма могут оказаться полезными, поэтому сохраняются, а иногда и умножаются в последующих поколениях

Серповидно-клеточная анемия в эндемичных по малярии районах



Устойчивость различных признаков к мутациям

Консервативные признаки (одинаковы у биологических видов значительной филогенетической отдаленности):

- гистоновые белки;
- сократительные белки актин и тубулин;
- ферментные белки репликации и транскрипции.

По-видимому, мутации в соответствующих генах летальны.

Неконсервативные признаки - большинство белков организма, особенно ферментных, существует в нескольких изоформах и подвержено таким мутационным изменениям, которые ведут к патологии:

- фермент фенилаланингидроксидаза (фенилкетонурия);
- факторы свертываемости крови (гемофилия);
- белки, отвечающие за репарацию ДНК (анемия Фанкони);
- фермент глюкоцереброзидаза (болезнь Гоше).

Летальные эффекты генов

Примерно 60% зигот погибают до имплантации, т.е. до клинической регистрации беременности.

Исходы всех клинически зарегистрированных беременностей: спонтанные аборт — 15%;

мертворождения — 1%;

живорождения - 84%.

Из 1000 живорожденных не менее 5 умирают в возрасте до 1 года по причине наследственной

Роль наследственности и среды в развитии патологии (причины наследственных заболеваний).

Любые проявления жизнедеятельности организма являются результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов.

Наследственными болезнями называют болезни, вызванные мутациями. Проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. Среда может только менять выраженность симптомов болезни и тяжесть ее течения (болезнь Дауна, нейрофиброматоз, гемофилия, фенилкетонурия, муковисцидоз, ахондроплазия и др.).

Болезни с наследственной предрасположенностью развиваются у лиц с определенной генетической

Профилактика наследственных заболеваний.

ПРОФИЛАКТИКА – это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и развития наследственных и врожденных болезней.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА наследственных болезней – это комплекс мероприятий, направленных на предупреждение зачатия больного ребенка. Реализуется это планированием деторождения и улучшением среды обитания человека.

Профилактика наследственных заболеваний.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

осуществляется за счет прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания у плода или установлению диагноза пренатально.

ТРЕТИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА направлена на предотвращение развития заболевания у родившегося ребенка или его тяжелых проявлений. Эту форму профилактики можно назвать

НОРМОКОПИРОВАНИЕМ, т.е. развитием здорового

2. Особенности человека как объекта генетических исследований.

Трудности в изучении:

- невозможно использовать основной метод в генетике – гибридологический, т.е. проведения прямых экспериментов;
- сложный кариотип - большое число хромосом в кариотипе: $2n - 46$, большое число групп сцепления – у женщин – 23, у мужчин – 24. Аутомсомных – 22 и две по половым хромосомам: по X и Y хромосомам;
- немногочисленное потомство;
- невозможность формировать необходимую схему брака, так как люди свободно вступают в брак (в основе браков лежат любые мотивы, кроме научно-исследовательских целей) ;
- позднее половое созревание- продолжительность цикла развития до наступления половой зрелости;
- редкая смена поколений – одно поколение у человека 25 лет;
- продолжительность жизни соизмерима с жизнью исследователя, одновременно можно наблюдать и проанализировать 3 – 4 поколения;

2. Особенности человека как объекта генетических исследований.

Преимущества:

- исчерпывающие знания по анатомии и физиологии человека;
- большое число изученных мутаций, пополняемых и в настоящее время;
- многочисленность человеческой популяции в целом, позволяют всегда выбрать нужную схему брака.



2. Особенности человека как объекта генетических исследований.

Пути компенсации «недостатков человека» как объекта генетических исследований:

- возможность выбора из популяции брачных пар, которые соответствуют целям генетического исследования;
- в больших популяциях можно выбрать достаточное количество семей с данным признаком для проведения статистического анализа;
- возможность подбора и регистрации в течение длительного времени семей с интересующими исследователя признаками. В некоторых семьях определённые признаки прослеживаются на протяжении многих поколений;
- высокая степень изученности фенотипа человека методами анатомии, физиологии, иммунологии, биохимии в клинике врачами всех специальностей;
- разработка новейших методов работы с ДНК, методов гибридизации соматических клеток человека и животных, что позволяет эффективно осуществлять картирование человеческих хромосом, т.е. определять расположение генов в хромосомах.

3. Методы изучения генетики человека

- Генеалогический;
- Цитогенетический;
- Биохимический;
- Близнецовый;
- Популяционно-статистический;
- Молекулярно — генетический



А) Клинико-генеалогический метод.

Три этапа:

- клиническое обследование;
- составление родословной;
- генеалогический анализ.

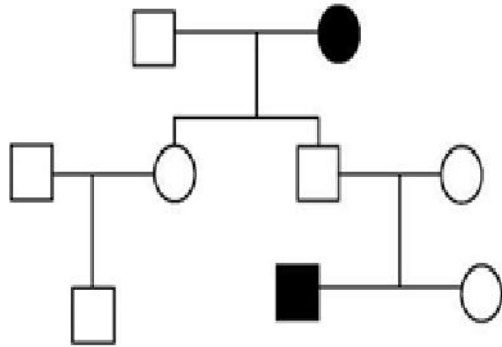
Устанавливаются:

- тип наследования
- генотипы членов родословной,

Составляется прогноз рождения детей с наследственной патологией.

Определите тип наследования:

А



Условные обозначения



– женщина



– мужчина



– брак

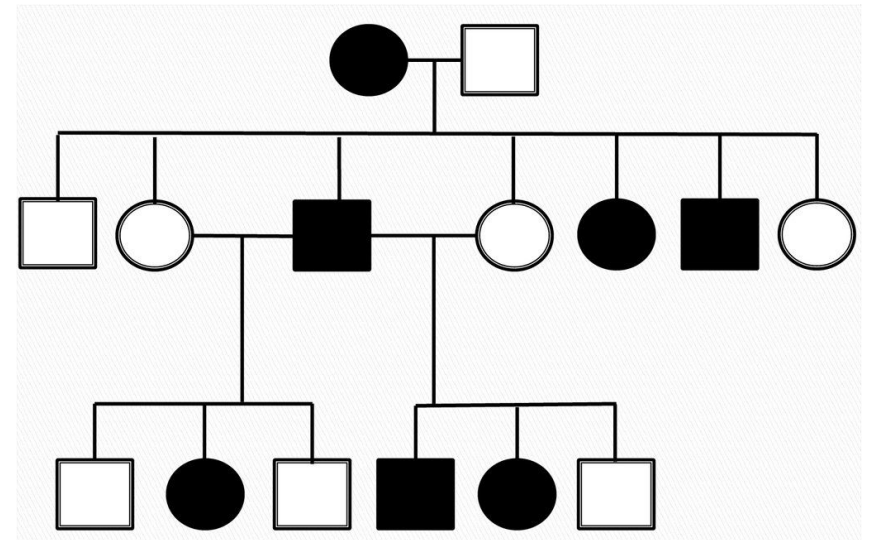


– дети одного брака



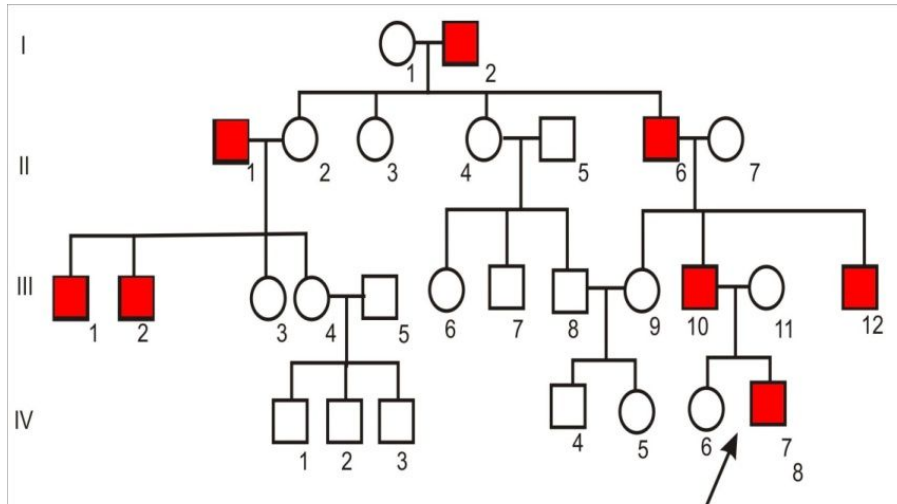
– проявление исследуемого признака

Б

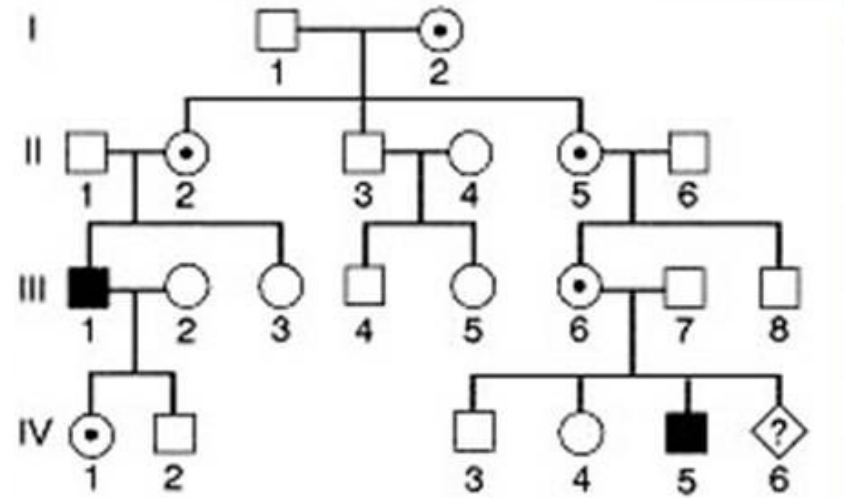


Определите тип наследования:

А



Б



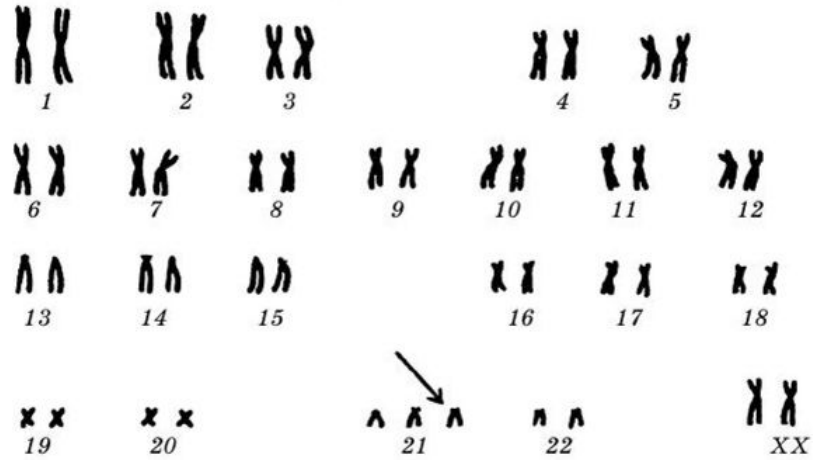
Б) Цитогенетический метод (Кариотипирование)

- Позволяет обнаружить наследственные заболевания, связанные с изменением количества хромосом, их формы, дефектом отдельных генов.
- Для исследования кариотипа человека достаточно получить образец периферической крови в количестве 1-2 мл.

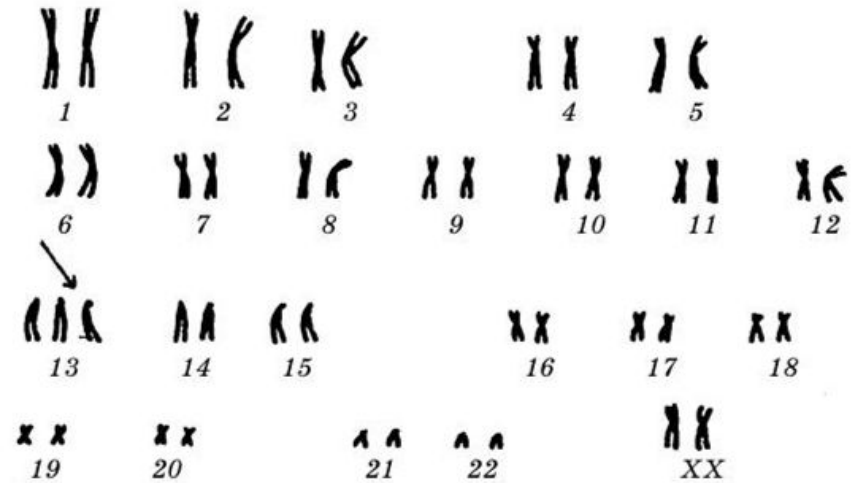


Идеограммы с геномными мутациями.

А



Б



<https://www.youtube.com/watch?v=IJQJO7vMdl8>

Цитогенетический анализ

Этапы:

1) культивирование клеток;

2) окраска препарата;

3) микроскопический анализ
препарата.

Исследование проводят в следующих случаях:

- наличие хромосомной патологии в семье или у родственников,
- привычное невынашивание беременности,
- возраст беременной женщины более 35 лет (1 случай из 30 родов - с генетической патологией)
- оценка мутагенных воздействий

В) Биохимические методы.

- Позволяют изучать наследственные заболевания, обусловленные генными мутациями – причины болезней обмена веществ (фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия).
- С помощью этого метода описано более 1000 врожденных болезней обмена веществ.
- Дефекты ферментов определяют путем определения содержания в крови и моче продуктов метаболизма, являющихся результатом функционирования данного белка.
- С помощью биохимических нагрузочных тестов можно выявлять гетерозиготных носителей патологических генов, например, фенилкетонурии.

ФКУ диагностируется в роддоме при помощи неонатального скрининга –

«просеивания» всех младенцев на
наличие биохимических нарушений

В настоящее время детей тестируют на
наличие **фенилкетонурии, муковисцидоза,
врожденного гипотиреоза,
адреногенитального синдрома и
галактоземии**



- <https://www.youtube.com/watch?v=pE2yA6WTJ>
[Vk](#)

Г) Близнецовый метод.

- Сравнение проявления признака в разных группах близнецов при учете сходства или различия их генотипов.
- Позволяет определить



Д) Популяционно-статистический метод

- Изучение частоты генов и генотипов в популяции.
- Сравнительные данные о наследственной патологии в изолятах и крупных городах или странах

Закон Харди-Вайнберга

Частота генов (генотипов) в популяции есть величина постоянная и не изменяется из поколения в поколение.

Равновесие генных частот:

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

где p^2 - частота доминантных гомозигот (AA);
 $2pq$ - частота гетерозигот (Aa);
 q^2 - частота рецессивных гомозигот (aa).

Д) Популяционно-статистический метод

- Общая частота новорожденных с генными болезнями в популяциях в целом составляет примерно 1 %;
- Из них с аутосомно-доминантным типом наследования - 0,5 %;

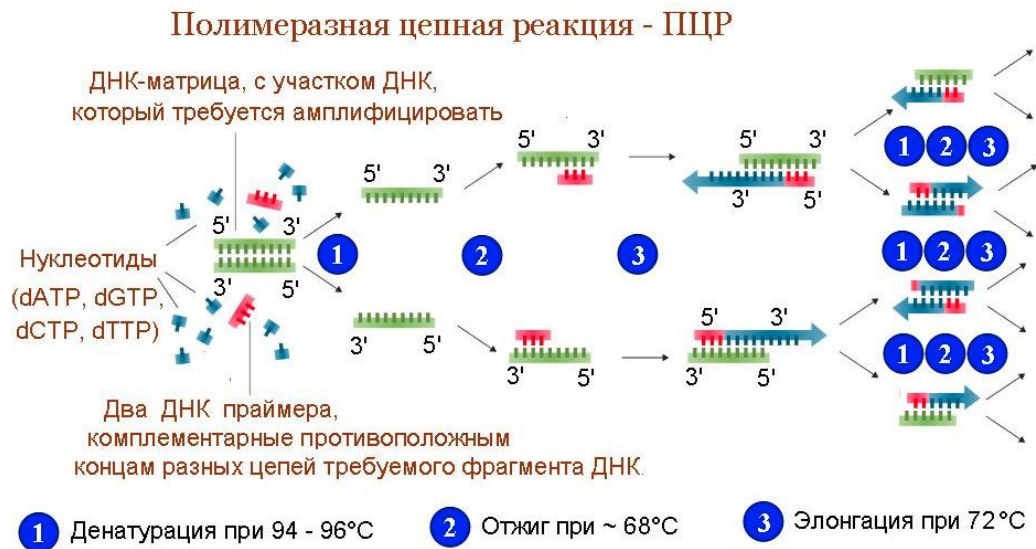
Наиболее частые наследственные заболевания в России

Заболевание	Частота
Муковисцидоз	1:8'000
Фенилкетонурия	1:10'000
Спинальная амиотрофия	1:6'500
Нейросенсорная тугоухость	1:1'500

Е) Молекулярно — генетический метод.

- Разработан для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК и расшифровки первичной последовательности нуклеотидов.

- В большинстве случаев



<https://www.youtube.com/watch?v=59KSTqWImXk>

4. Наследственные болезни человека. Влияние алкоголизма, наркомании, курения на наследственность.



При употреблении алкоголя происходит накопление токсичного соединения ацетальдегида (уксусного альдегида), который может вызывать необратимые повреждения ДНК.

Влияние алкоголя на наследственность

- Смертность младенцев, рожденных от алкоголиков, в раннем возрасте выше в 3 раза.
- Дети с раннего возраста страдают повышенной возбудимости вегетативной нервной системы, двигательным беспокойством, плохим сном, частыми приступами громкого плача, вплоть до «закатывания».
- У детей, рожденных от матери, алкоголизм которой достиг 2 или 3 стадии, возникают более

Ребенок видит — ребенок делает!



Курение и наследственность



«Ребята, вы слишком много курите...»
МФ «Остров сокровищ»

- Повышает риск самопроизвольного аборта, смерти плода и новорожденного, синдрома внезапной детской смерти.
- Отдаленные последствия курения во время беременности - задержка

Компоненты табачного дыма



- Большинство из 4800 компонентов табачного дыма сразу напрямую попадает в развивающийся внутри женщины новый человеческий организм.
- У самих курильщиков

Почему мальчики?



Трудности с рождением мальчика:



- Y-хромосома гораздо более чувствительна к негативным воздействиям внутриутробная гибель плода с Y-

Риски при курении



Заячья губа



Дети с синдромом Дауна



Волчья пасть



Конская стопа

**Дети курящих родителей чаще становятся
курильщиками!!!**



<https://www.youtube.com/watch?v=sKt9SXFxawc>

Наркотики и наследственность



- **Выкидыши;**
- **Бесплодие;**
- **Уродства плода.**
- **Замедленное психическое развитие;**
- **Дистрофия – типичная картина «развития» ребенка от родителей, предпочитавших марихуану.**
- **Синдром внезапной детской смерти.**



https://www.youtube.com/watch?v=xkW_YsixPc

https://www.youtube.com/watch?v=Iz_3EgpQAcQ

<https://www.youtube.com/watch?v=IldBy-L6C7A>