

Генетика человека

Генетика человека изучает явления наследственности и изменчивости в популяциях людей, т.е. наследование нормальных и патологических признаков, зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и факторов среды. Является базой для медицинской генетики.

Генетика человека использует особые методы по ряду причин:

- людей невозможно экспериментально скрещивать, т.е. неприменим гибринологический метод
- смена поколений происходит медленно
- плодовитость низкая
- кариотип сложный

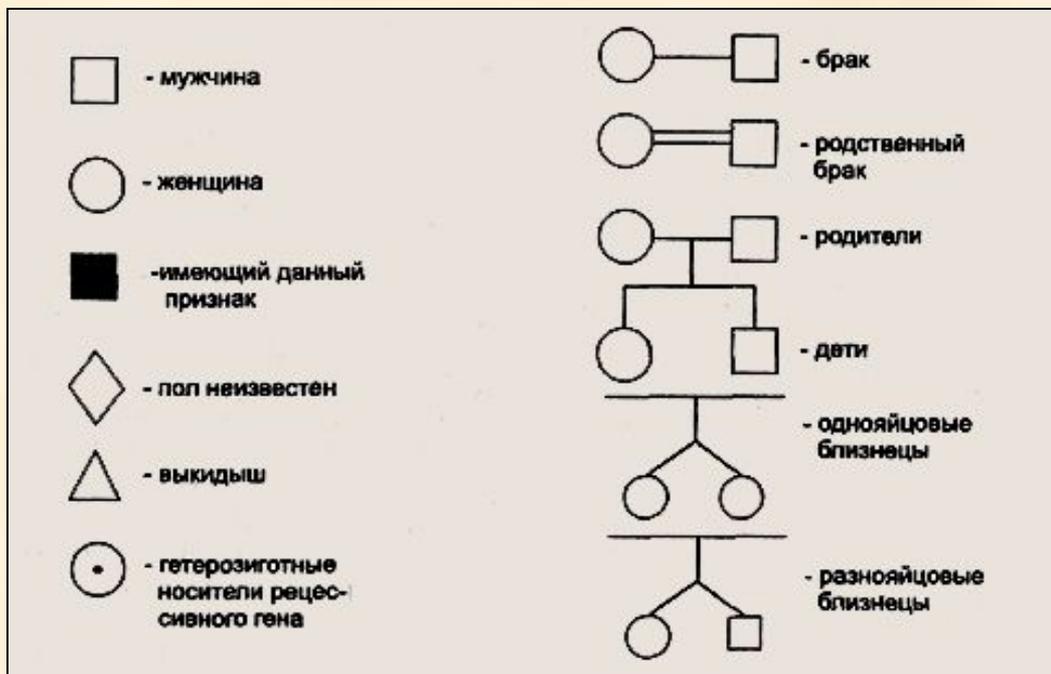
Методы генетики человека

- генеалогический
- близнецовый
- популяционно-статистический
- биохимический
- цитогенетический
- метод гибридизации соматических клеток
- метод моделирования

Обычно включают метод культуры тканей

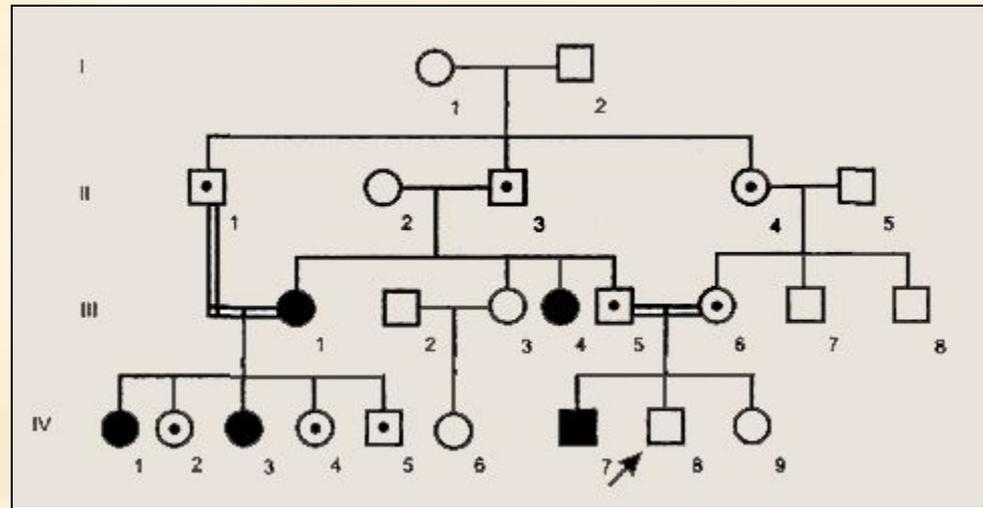
1. **Генеалогический метод** – признак прослеживается в ряду поколений (сбор сведений, ведется от пробанда, т.е. человека, чью родословную составляют). Затем ведется генеалогический анализ - выявляется характер наследования признака

Условные обозначения для построения родословных



Каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева. Символы, обозначающие особей одного поколения, располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами. Основной родословной является пробанд — лицо, с которого начинается исследование семьи; его братья и сестры - сибсы.

Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования



Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

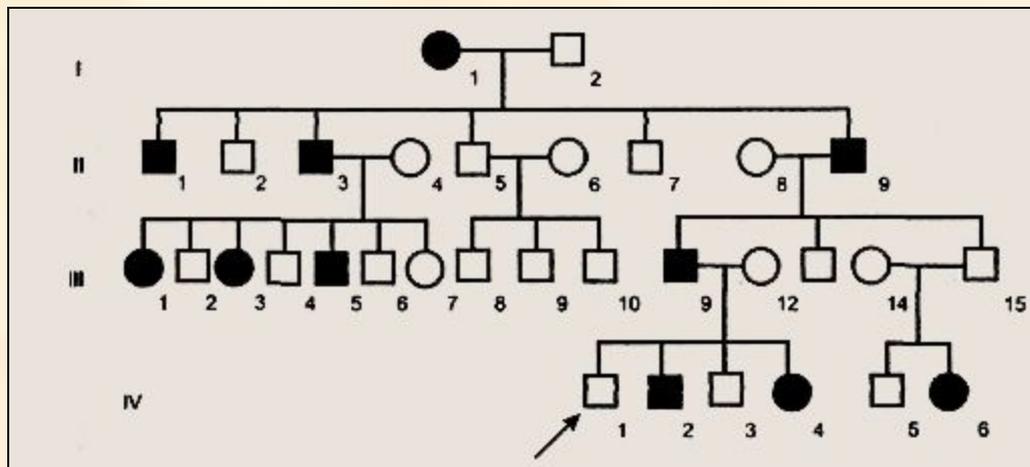
- 1) больные не в каждом поколении;
 - 2) больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
 - 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
 - 4) проявление признака (болезни) наблюдается по горизонтали (у сибсов);
 - 5) вероятность наследования 25 % (если оба родителя гетерозиготны), 50 % (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному признаку) и 100 % (если оба родителя рецессивные гомозиготы). Чаще всего вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25 %, так как вследствие тяжести заболевания такие больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак.
- Так наследуются у человека **фенилкетонурия** (фенилаланин не расщепляется, при накоплении токсичен), идиотия Тея-Сакса (нарушен липидный обмен в нейронах), **серповидно-клеточная анемия**, муковисцидоз, галактоземия, болезнь Вильсона-Коновалова, адреногенитальный синдром, мукополисахаридозы и др.

Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования

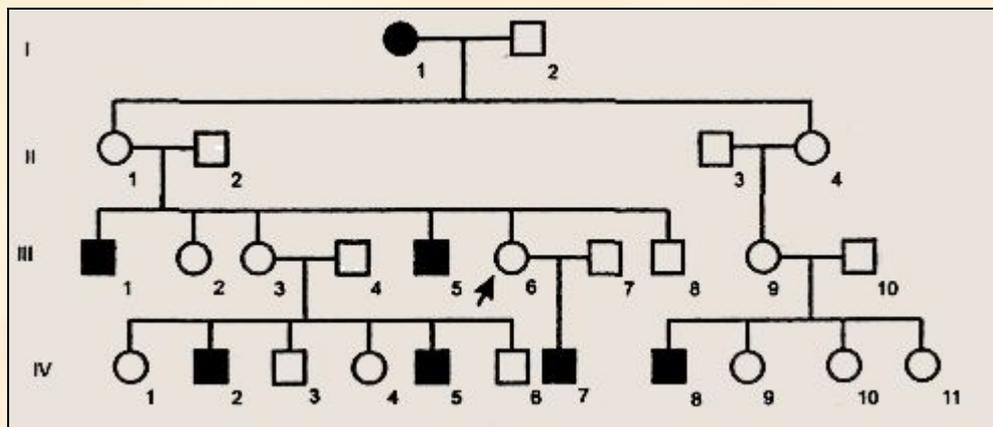
Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные в каждом поколении;
- 2) больной ребенок у больных родителей;
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается по вертикали и по горизонтали;
- 5) вероятность наследования 100 % (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75 % (если оба родителя гетерозиготны) и 50 % (если один родитель гетерозиготен).

Доминантно наследуемые болезни характеризуются полиморфизмом клинических проявлений и высокой вариабельностью сроков начала болезни (хорея Гентингтона проявляется в пожилом возрасте). Для большинства болезней этого типа характерны такие патологические состояния, которые не наносят серьезного ущерба здоровью человека и в большинстве случаев не влияют на его способность иметь потомство. Так наследуются у человека **полидактилия** (шестипалость), веснушки, курчавые волосы, нейрофиброматоз, ахондроплазия, синдром Марфана и др. Следует подчеркнуть, что перечисленные признаки аутосомно-доминантного типа наследования будут проявляться обычно только у гомозигот, у гетерозигот будет промежуточная форма наследования. Например, летальный в гомозиготе ген брахидактилии, в фенотипе у гетерозигот проявляется в виде коротких пальцев. **Для многих генов характерна неполная пенетрантность и экспрессивность или их эпистатическое подавление**

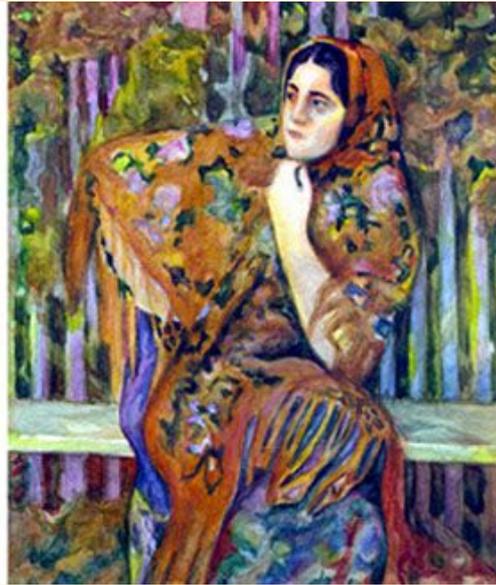


**Родословная с X-
сцепленным рецессивным
типом наследования**

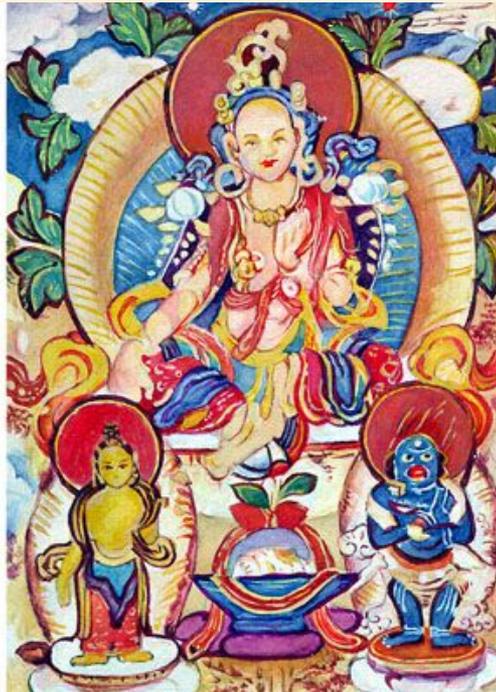


X-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные появляются не в каждом поколении;
- 2) больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- 3) болеют преимущественно мужчины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается преимущественно по горизонтали;
- 5) вероятность наследования — у 25 % всех детей, в том числе у 50 % мальчиков;
- 6) здоровые мужчины не передают болезни. Так наследуются у человека **гемофилия, дальтонизм**, умственная отсталость с ломкой X-хромосомой, мышечная дистрофия Дюшена, синдром Леша-Найхана, атрофия зрительного нерва, и др.



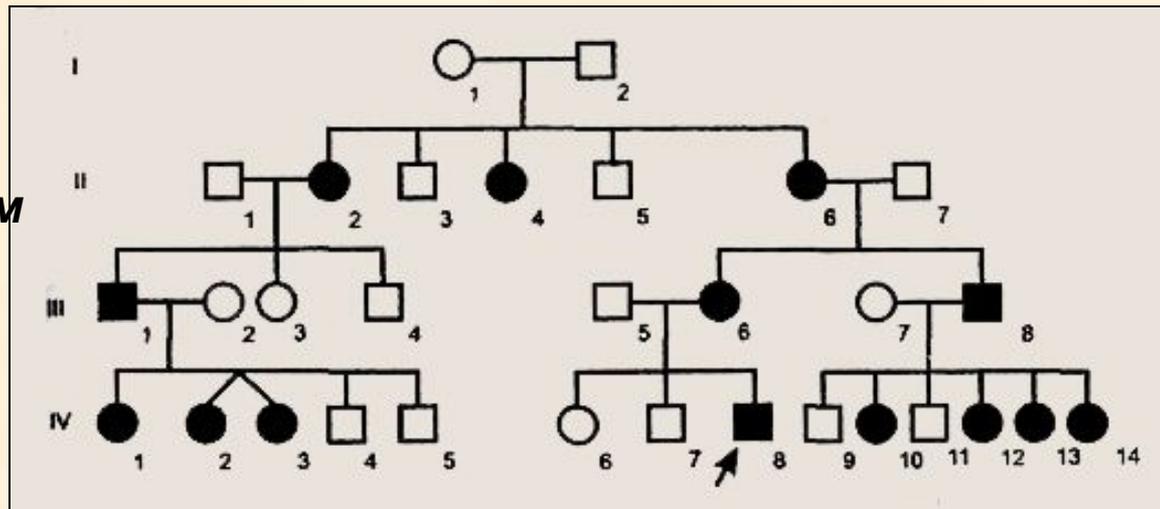
Цветовая слепота на красный (справа)



Д. встречается у 8% мужчин и у 0,5% женщин.

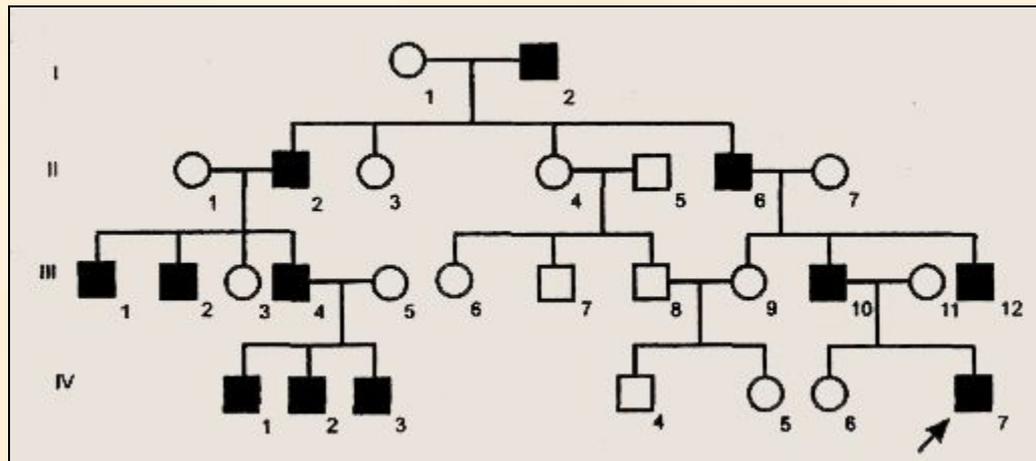
Цветовая слепота на зеленый (справа)

**Родословная с X-
сцепленным доминантным
типом наследования**



X-сцепленный доминантный тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак только дочерям (сыновья получают от отца Y-хромосому). Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D.

Родословная с голландрическим типом наследования



Голландрический тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные во всех поколениях;
- 2) болеют только мужчины;
- 3) у больного отца больны все его сыновья;
- 4) вероятность наследования у мальчиков 100 %.

Так наследуются у человека некоторые формы ихтиоза (чешуя на коже), волосяной покров в наружных слуховых проходах и на средних фалангах пальцев, некоторые формы синдактилии (перепонки между пальцами ног) и др.

Признаки, частично сцепленные с полом, т.е. локализованные в гомологичных участках хромосом X и Y, наследуются, как аутосомные (куриная слепота, пигментная ксеродерма и др.)

2. **Близнецовый метод** – анализ степени сходства по фенотипу в парах монозиготных и дизиготных близнецов; особенно эффективен при сравнении между собой монозиготных близнецов, выросших в разных условиях среды. Метод позволяет определить **норму реакции генотипа** (т.е. ту амплитуду, в пределах которой генотип может позволить фенотипу измениться в процессе онтогенеза под действием среды). Метод позволяет также выявить чувствительный период в онтогенезе, во время которого среда влияет на формирование фенотипа наиболее сильно.

Признак	Конкордантность в %	
	Монозиготных	Дизиготных
Группа крови	100	46
Цвет глаз	99,5	28
Цвет волос	97	23
Папиллярные узоры	92	40
Шизофрения	70	13
Эпилепсия	67	3
Сахарный диабет	65	18
Гипертония	26,2	10
Туберкулез	27	15

В одном случае из 84 родов рождается двойня; из всех двоен 2/3 – дизиготные (ДБ), 1/3 – монозиготные (МБ)

Конкордантность – процент сходства по признаку

Риск заболевания шизофренией у родственников больных

Родство с больным	Коэффициент родства	Частота* заболеваемости шизофренией (%)
Неродственники	0,00	0,85
Сводные сибсы**	0,00	1,80
Полусибсы	0,25	3,20
Сибсы	0,50	7,0-15,0
Родители	0,50	5,0-10,3
Дети***	0,50	7,0-16,4
Внуки	0,25	3,0-4,3
Племянники или племянницы	0,25	1,8-3,9
Двоюродные братья или сестры	0,125	1,8-2,0

Для того, чтобы оценить тот вклад, который вносит в формирование признака наследственность, и то, до какой степени на этот процесс влияет среда, используют **коэффициент наследуемости H** (от Heredity)

Морфометрический признак	Наследуемость, %
Длина тела, верхних и нижних конечностей	85-90
Длина туловища, плеча, предплечья, бедра и голени	80-85
Масса тела, ширина таза и бедер, плечевой кости и колена	70-80
Ширина плеч, голени и запястья	60-70
Обхват запястья, лодыжки, бедер и голени, плеча и предплечья, шеи, талии, ягодиц	60 и менее

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

Пример с шизофренией:

$$H = \frac{70 - 13}{100 - 13} = 57/87 = 0,65 = 65\%$$

Наследуемость 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%



Рис. 10.18

Суммарные данные о наследуемости физических качеств. Точками обозначены величины коэффициентов наследуемости по данным разных исследований

Из данных, приведенных на рисунке слева видно, что скорость реакции имеет самый высокий коэффициент наследуемости, разброс данных по этому признаку минимальный

3. **Биохимические методы** – используются для диагностики болезней обмена веществ. С помощью этих методов выявлено более 2000 болезней, связанных с генными точечными мутациями (в популяции их частоты – 2-4%).

Примеры аутосомно-рецессивных сублетальных мутаций:

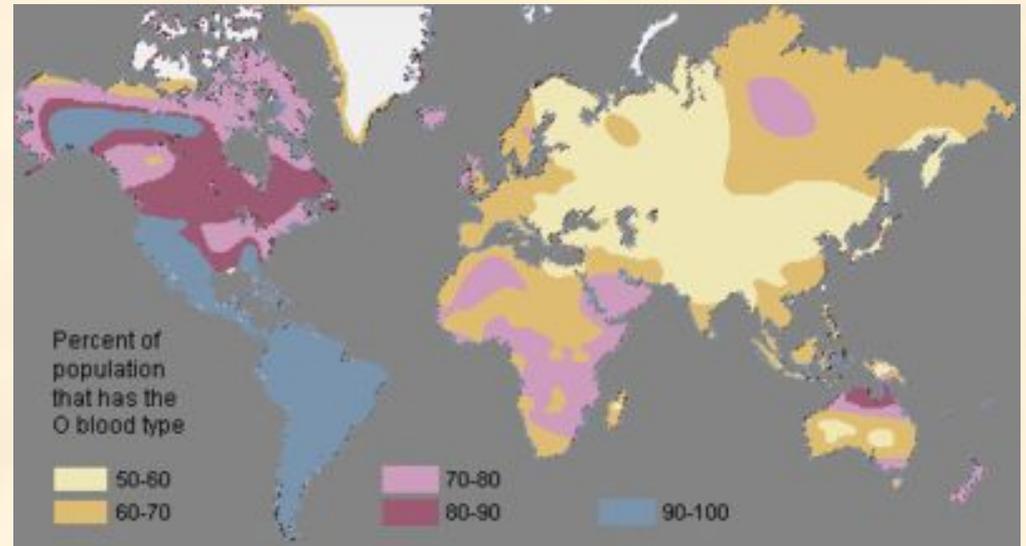
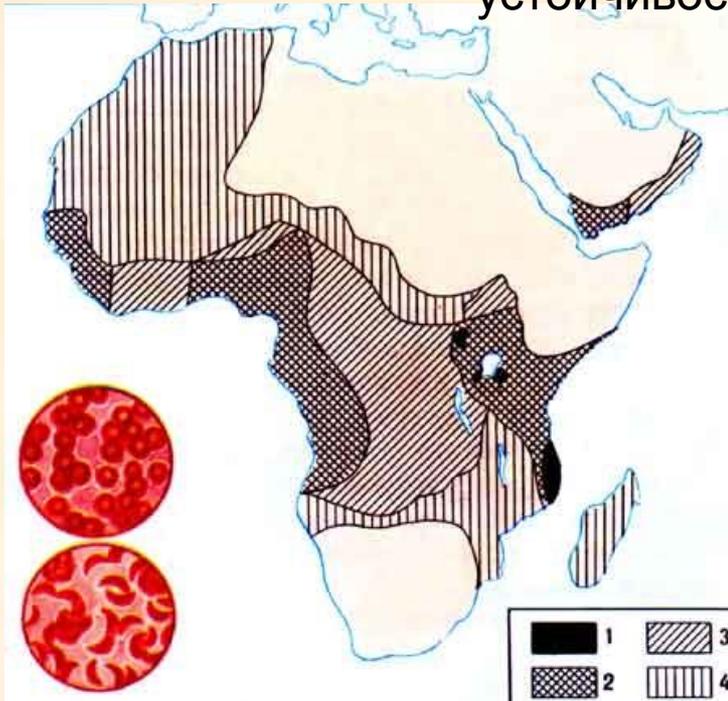
– **фенилкетонурия**: из-за нарушения метаболизма фенилаланина прекращается образование миелиновой оболочки вокруг аксонов, причина - рецессивная мутация гена фенилаланингидроксилазы, расположен в длинном плече 12-й хромосомы, в моче обнаруживается фенилпировиноградная кислота;

- **серповидноклеточная анемия** – нарушение в строении бета-цепи гемоглобина: вместо глутаминовой кислоты в 6-м положении стоит валин. У гомозигот нормальный HbA на 80-100% замещен на HbS, транспорт кислорода нарушен, и структура мембран эритроцитов изменена, в результате чего они приобретают форму серпа. От этого возрастает вязкость крови и нарушается прохождение эритроцитов по капиллярам. Гомозиготы в детстве умирают, но гетерозиготы почти не страдают от анемии, имеют эритроциты нормальной формы и важное преимущество в районах, где распространена малярия – в их крови малярийный плазмодий не способен паразитировать (пример разнонаправленного действия естественного отбора)

В тех случаях, когда количество тестируемого вещества очень маленькое, в дополнение к биохимическим тестам используют микробиологические – штаммы бактерий, нуждающиеся в данном веществе, хорошо растут и размножаются в его присутствии несмотря на крайне низкую концентрацию

4. **Популяционно-статистический метод** – анализ архивов больниц, данных диспансеризации населения, результатов анкетирования. Используется для определения генетической структуры популяции, т.е. частот гомо- и гетерозигот, для выяснения распространения в популяциях наследуемых признаков, в т.ч. патологических.

Благодаря этому методу выяснено, что бывают болезни с универсальным распространением – например, дальтонизм, которым страдают 7-8% мужчин и 0,5% женщин (однако носителей дальтонизма среди женщин 13-15%), бывают болезни с локальным распространением – серповидноклеточная анемия чаще встречается в районах, где распространена малярия, из-за устойчивости к ней гетерозигот (рис. слева)



Распространение людей с I группой крови – эффект «бутылочного горлышка»

Резус-фактор наследуется по аутосомно-доминантному типу, у гетерозигот резусный белок (антиген Rh+) есть; среди европейцев резус-положительны 85% людей. При попадании крови от Rh+ к Rh- у реципиента вырабатываются антитела, которые разрушают эритроциты с Rh+ - развивается гемолитическая желтуха (резус-конфликт)

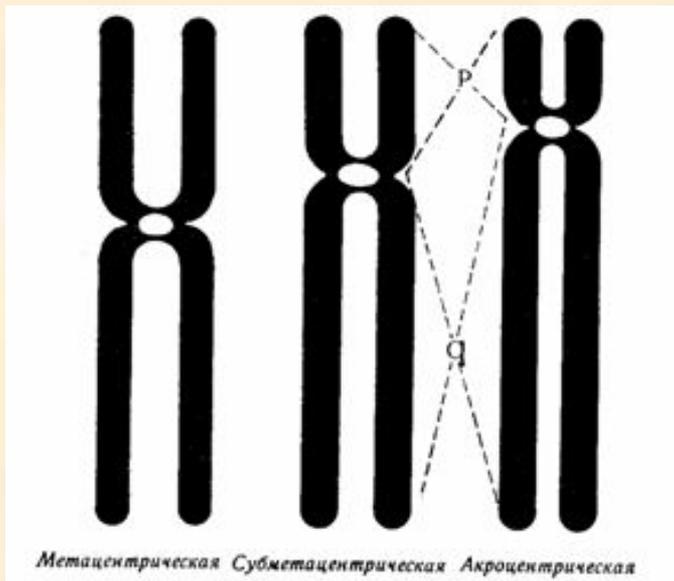
резус-фактор	отец	Rh- (-)		Rh+ (-+)		Rh+ (++)	
мать	ген	-	-	-	+	+	+
Rh- (-)	-	Rh- (-)	Rh- (-)	Rh- (-)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)
	-	Rh- (-)	Rh- (-)	Rh- (-)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)
Rh+ (-+)	-	Rh- (-)	Rh- (-)	Rh- (-)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)
	+	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (++)	Rh+ (++)	Rh+ (++)
Rh+ (++)	+	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (++)	Rh+ (++)	Rh+ (++)
	+	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (-+)	Rh+ (++)	Rh+ (++)	Rh+ (++)

5. **Цитогенетический метод** – микроскопирование хромосом, построение кариограмм, изучение кариотипа. Для получения препаратов на стадии метафазы проводят обработку клеток колхицином, который блокирует работу веретена деления и можно сделать фотографии хромосом. По размерам хромосом и их центромерному индексу (соотношению длин плеч) 22 пары аутосом разделены на 7 групп, восьмая группа – половые хромосомы. Окрашивание специальными красителями показывает неравномерность строения хромосом – каждая пара имеет свой рисунок из чередующихся

СВЕТЛЫХ И ТЕМНЫХ ДИСКОВ



Кариотип и кариограмма
человека



Хромосомы с разным центромерным индексом

Цитогенетический метод позволяет выявить различные типы хромосомных и геномных мутаций

К **геномным** относят увеличение числа наборов хромосом, в результате чего организм становится полиплоидным ($3n$, $4n$ и т.д.). Такие мутации широко распространены у растений, обычно они приводят к увеличению вегетативной массы растений. Человек с такими мутациями жить не может.

Хромосомные мутации включают изменения количества отдельных хромосом и различные хромосомные перестройки внутри той или иной хромосомы. Чаще всего у человека такие мутации приводят к бесплодию либо летальны, поэтому не наследуются, заново возникают в каждом поколении с частотой 0,5 – 0,7%. Частота таких мутаций, как синдром Дауна, в 10 раз выше при рождении ребенка у матери в возрасте старше 35 лет.

Анеуплоидия (моносомия, трисомия) – хромосомная мутация, связанная с изменением количества отдельных

хромосом
 XX - нормальный женский организм.
 XXX - синдром трисомии X.
 XO - синдром Шерешевского-Тернера
 XY - нормальный мужской организм.
 XXY и XXXY - синдром Клайнфельтера

Половые хромосомы в гаметях	X	XX	0
X	XX	XXX	X0
Y	XY	XXY	Y0
XY	XXY	XXX Y	XY
0	X0	XX	00

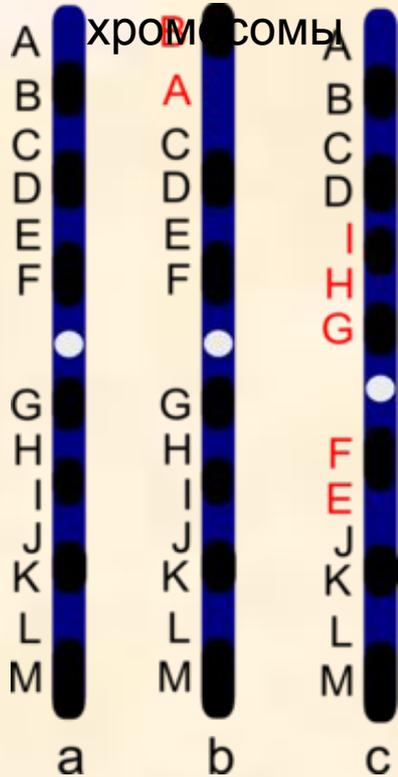


Синдром Дауна – трисомия по 21 хромосоме

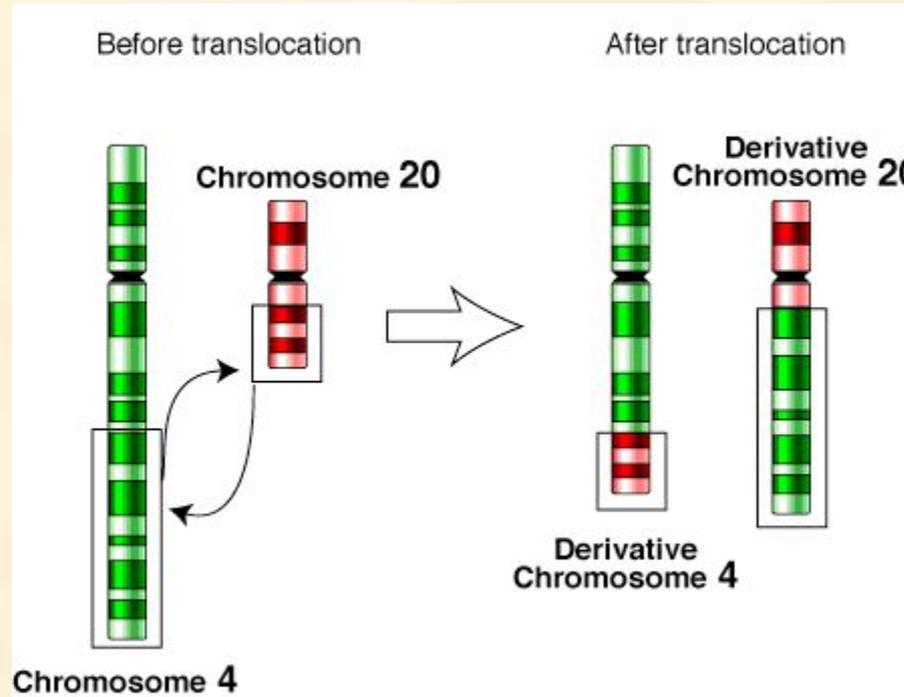
Хромосомные перестройки

Инверсия

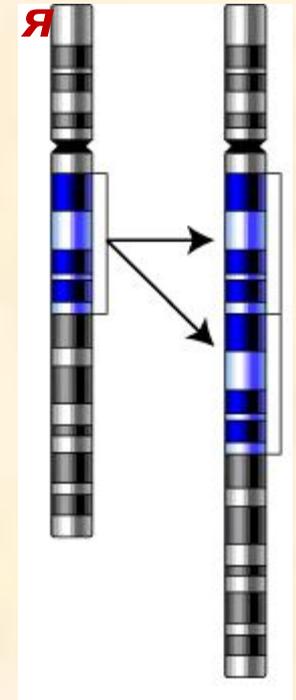
разворот участка



Транслокация – перемещение участка хромосомы с одного плеча на другое, либо на другую хромосому

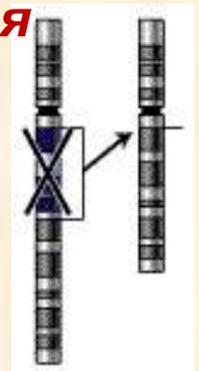


Дупликация



Интересной делецией является делеция в гене, кодирующем рецептор CCR5. Этот рецептор используется ВИЧ для распознавания своей цели — Т-лимфоцитов. Продукт гена с делецией получил название CCR5-Δ32, этот вариант CCR5 не узнается ВИЧ, и носители такой мутации к ВИЧ невосприимчивы (это порядка 10 % европейцев).

Делеция



6. **Методы культуры тканей** в сочетании с методами гибридизации клеток, цитогенетическими, биохимическими и иммунологическими. Клетки культуры тканей обрабатывают инактивированным с помощью УФ вирусом парагриппа Сендай, который воздействует на мембраны клеток. Клетки, в том числе мыши и человека, приобретают способность к слиянию друг с другом.

Образуется гетерокарион, после митоза – синкарион. В процессе серии делений синкариона в нем постепенно происходит элиминация хромосом, и одновременно потеря серии ферментов, что позволяет картировать кодирующие их гены.

Методы позволяют выявить первичное (на биохимическом уровне) действие генов, механизмы взаимодействия генов, мутагенное действие факторов среды.

7. **Методы моделирования.** Согласно закону гомологических рядов наследственной изменчивости Н.И.Вавилова для близких видов и родов характерны сходные ряды наследственной изменчивости. Пользуясь этим обстоятельством, можно изучать наследование ряда признаков на тех животных, у которых это сделать легче, чем у человека.