

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ
по учебной дисциплине «Медико-биологические основы
коррекционной педагогики и психологии:
основы генетики человека»

ЧАСТЬ 3: ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ
§3.1. Основные методы исследования генетики человека

Генеалогический метод предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Это метод анализа родословных (прослеживание наследования нормального или патологического признака в семье с указанием типа родственных связей между членами родословной). В медицинской генетике его называют *клинико-генеалогическим*, так как он сочетается с методами клинического исследования патологических признаков.

Суть метода: выявление родственных связей и прослеживание изучаемого признака среди близких, далеких, прямых и непрямых родственников.

Этапы метода:

1. Сбор сведений о родственниках у пробанда (человека, относительно которого составляется родословная).
2. Составление родословной.
3. Анализ родословной.

Метод применяется для установления наследственного характера признака, типа наследования, генотипов членов родословной, пенетрантности (частоты проявления *гена* в фенотипе его носителей).

Для построения родословных используется система символов, предложенная в 1931 г. английским ученым Юстом (рис.16).

При построении родословных необходимо соблюдать следующие правила:

- необходимо выяснить по собранному анамнезу число поколений;
- родословная начинается с пробанда;
- каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева;
- символы, обозначающие особей одного поколения, располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами.

Анализ родословной позволяет выявить следующие *типы наследования* признаков: аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный; сцепленный с

X-хромосомой (с полом) доминантный; сцепленный с X-хромосомой (с полом) рецессивный; голандрический (сцепленный с Y-хромосомой).

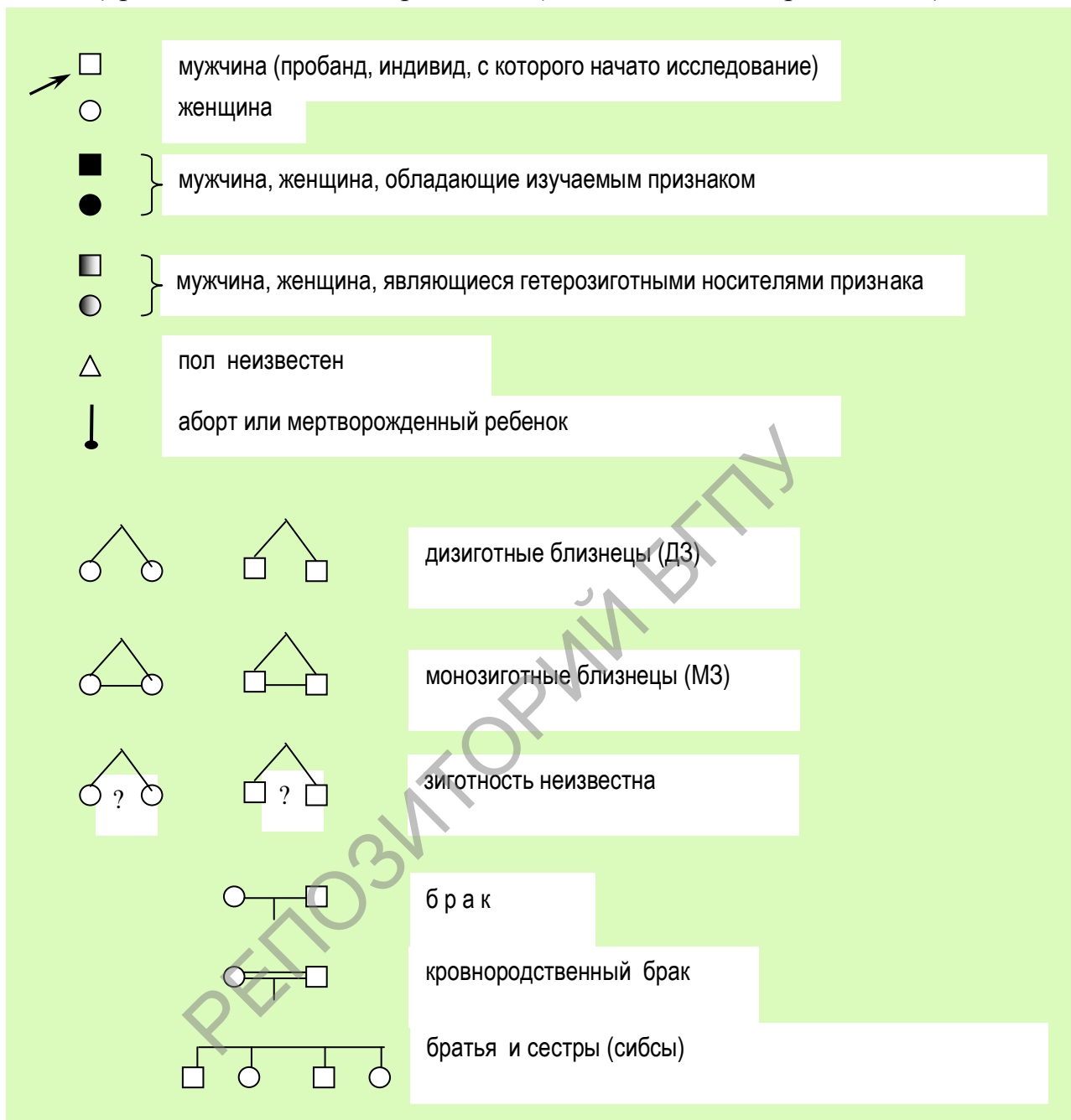


Рис 16. Символика, используемая при составлении родословных

Аутосомно-доминантный тип наследования:

- Больные встречаются в каждом поколении.
- Болеют в равной степени и мужчины, и женщины.
- Больной ребенок рождается у больных родителей с вероятностью 100%, если они гомозиготны; 75%, если они гетерозиготны.
- Вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 0%.

Аутосомно-рецессивный тип наследования:

- Больные встречаются не в каждом поколении.
- Болеют в равной степени и мужчины, и женщины.
- Вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 25%, если они гетерозиготны; 0%, если они оба или один из них гомозиготен по доминантному («нормальному») гену.
- Часто проявляется при близкородственных браках.

Сцепленный с X-хромосомой (с полом) доминантный тип наследования:

- Больные встречаются в каждом поколении.
- Болеют в большей степени женщины.
- Если отец болен, то все его дочери больны.
- Больной ребенок рождается у больных родителей с вероятностью 100%, если мать гомозиготна, и 75%, если мать гетерозиготна.
- Вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 0%.

Сцепленный с X-хромосомой (с полом) рецессивный тип наследования:

- Больные встречаются не в каждом поколении.
- Болеют в основном мужчины.
- Вероятность рождения больного мальчика у здоровых родителей 25%, больной девочки – 0%.

Голандрический (сцепленный с Y-хромосомой) тип наследования:

- Больные встречаются в каждом поколении.
- Болеют только мужчины.
- Если отец болен, то все его сыновья больны.
- Вероятность рождения больного мальчика у больного отца 100%.

Близнецовый метод (предложен в 1876 г. Ф. Гальтоном для изучения генетических закономерностей на близнецах).

Суть метода: сравнение признаков у различных групп близнецов, исходя из их сходства (конкордантности) или различия (дискордантности).

Этапы метода:

1. Составление выборки близнецов из всей популяции.
2. Диагностика зиготности близнецов.
3. Установление соотносительной роли наследственности и среды в формировании признака.

Для оценки роли наследственности и среды в формировании и развитии признака используют *формулу Хольцингера*:

$$H = (КМБ\% - КДБ\%) / 100\% - КДБ\%$$

где H – доля наследственных факторов,

КМБ% – конкордантность монозиготных близнецов в процентах

КДБ% – конкордантность дизиготных близнецов в процентах

Если H больше 0,5, то в формировании признака большую роль играет генотип, если H меньше 0,5, то большую роль играет среда.

Цитогенетический метод – это изучение кариотипа с использованием микроскопии.

Этапы метода:

1. Получение и культивирование клеток (лимфоциты, фибробласты) на искусственных питательных средах.
2. Добавление в питательную среду фитогемагглютина для стимуляции клеточного деления.
3. Остановка деления клетки на стадии метафазы добавлением колхицина.
4. Обработка клеток гипотоническим раствором $NaCl$, вследствие чего разрушается клеточная оболочка и получается «россыпь» хромосом.
5. Окрашивание хромосом специфическими красителями.
6. Микроскопирование и фотографирование хромосом.
7. Составление идиограммы и ее анализ.

Метод позволяет диагностировать геномные и хромосомные мутации, определить генетический пол организма.

Биохимические методы. Причиной большинства наследственных моногенных заболеваний являются дефекты обмена веществ, связанные с ферментопатиями (нарушениями структуры ферментов, участвующих в реакциях обмена). При этом в организме накапливаются промежуточные продукты обмена, поэтому, определяя их или активность ферментов с помощью биохимических методов, можно диагностировать наследственные болезни обмена веществ, обусловленные генными мутациями. Количественные биохимические методы (нагрузочные тесты) позволяют выявить гетерозиготное носительство патологического рецессивного гена.

Дерматоглифический анализ – это изучение гребешковой кожи человека (кожи подушечек пальцев, ладонной стороны кистей и подошвенной стороны стоп), где сильно выражен сосочковый слой дермы.

Метод применяется:

- а) для установления зиготности близнецов;
- б) как экспресс-метод диагностики врожденного компонента некоторых наследственных заболеваний.

Обычно при геномной патологии отмечается сочетание некоторых показателей: радиальные петли на 4 и 5 пальцах, четырехпальцевая борозда, главный ладонный угол от 60° до 80° и др.

Химические методы основаны на качественных цветных химических реакциях. Используются для предварительной диагностики наследственных болезней обмена веществ. Как скрининг-тест диагностики *фенилкетонурии* используется метод смачивания мочой ребенка полосок бумаги, пропитанной 10% раствором $FeCl_3$ (проба Фелинга) или 2,4 динитрофенил-гидразина. При наличии в моче фенилпировиноградной кислоты появляется зеленоватое окрашивание фильтровальной бумаги.

Определение X- и Y- полового хроматина. Для исследования используются клетки буккального эпителия или лейкоциты. X-хроматин определяется при окрашивании препарата ацеторсеином, а Y-хроматин – при окрашивании акрихинипритом. Эти методы позволяют выявить число половых хромосом в кариотипе (число X-хромосом всегда на одну больше, чем число глыбок X-хроматина, число Y-хромосом равно числу глыбок Y-хроматина); установить генетический пол особи, диагностировать хромосомные болезни пола (в комплексе с другими методами).

Методы пренатальной (дородовой) диагностики наследственных болезней позволяют установить наследственные дефекты плода на ранних стадиях беременности. С их помощью возможно задолго до рождения ребенка определить заболевание, и если необходимо, прервать беременность.

Основными показателями к проведению пренатальной диагностики являются:

- Точно установленное наследственное заболевание в семье.
- Возраст матери выше 35 лет, отца – от 40 лет.
- Наличие в семье заболевания, сцепленного с полом.
- Наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей (особенно транслокаций и инверсий).
- Гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при аутосомно-рецессивном заболевании.
- Наличие в анамнезе беременной длительной работы на вредных для здоровья производствах или проживания в местах с повышенным радиационным фоном и др.
- Повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребенка с врожденными пороками развития, сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной, лекарственная терапия.

Методы пренатальной диагностики можно разделить на:

1) *Просеивающие*: позволяют выделить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребенка с врожденной патологией или наследственной болезнью. Методы доступны для широкого применения и относительно недороги. К просеивающим методам относят:

- определение концентрации α -фетопротеина (АФП);
- определение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ);
- определение уровня несвязанного эстриола;
- выявление ассоциированного с беременностью плазменного белка А;
- выделение клеток или ДНК плода из организма матери.

2) *Неинвазивные*: методы обследования плода без оперативного вмешательства. В настоящее время к ним относится ультразвуковое исследование плода (УЗИ). УЗИ можно применять как при просеивающем, так и при уточняющем методах. Накопленные данные показывают, что УЗИ не приносит вреда плоду. В некоторых странах УЗИ проводят всем беременным. Это позволяет предупредить рождение 2–3-х детей с серьезными врожденными пороками развития на 1 000 новорожденных, что составляет примерно 30% всех детей с такой патологией.

3) *Инвазивные*: методы основанные на анализе генетического материала клеток или тканей плода. Проводятся по строгим показаниям. К инвазивным методам относят:

- биопсия хориона и плаценты (для цитогенетических, биохимических исследований и анализа ДНК);
- амниоцентез (забор амниотической жидкости плода для диагностики генных, хромосомных и геномных мутаций);
- кордоцентез (взятие крови из пуповины с целью ранней диагностики наследственных болезней крови);
- фетоскопия (введение фиброоптического эндоскопа в полость амниона с целью осмотра плода, плаценты, пуповины и др).

Вопросы для самоподготовки (15):

1. Дайте краткую характеристику генеалогическому методу;
2. Составьте и заполните таблицу, характеризующую основные типы наследования;
3. Дайте краткую характеристику близнецовому методу;
4. Дайте краткую характеристику цитогенетическому методу;
5. Дайте краткую характеристику химическим и биохимическим методам;
6. Дайте краткую характеристику биохимическим методам;
7. Дайте краткую характеристику дерматоглифическому анализу;
8. Перечислите основные показатели к проведению пренатальной диагностики;
9. Охарактеризуйте методы пренатальной (дородовой) диагностики