

ЧАСТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ МНОГОПРОФИЛЬНЫЙ
КОЛЛЕДЖ»

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
к практическим занятиям и практической подготовке
по дисциплине
«Генетика человека с основами медицинской генетики»
для обучающихся по специальности
34.02.01 Сестринское дело

Ставрополь, 2020 г.

сведения о сертификате ЭЦ

Владелец: Кандаурова Наталья
Владимировна, директор
Сертификат:
0298d2a100a6b37d85433743564d5a7918
Действителен: с 01.12.2025 12:39:11 по
01.03.2027 12:49:11

Методические указания составлены в соответствии с Федеральным Государственным образовательным стандартом среднего профессионального образования по специальности 34.02.01 «Сестринское дело» утвержденным Минобрнауки России от 12 мая 2014 г. N 502 и программой дисциплины «Генетика человека с основами медицинской генетики».

Составитель: Запорожец Е.А.

Рассмотрено на заседании методического объединения укрупненных групп специальностей 34.00.00 Сестринское дело, протокол № 7 от «25» мая 2021 г.

Рекомендовано к использованию в учебном процессе Методическим советом СМК, протокол № 5 от «27» мая 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Практическое занятие № 1. Генетика человека с основами медицинской генетики–теоретический фундамент современной медицины

Практическое занятие № 2. Цитологические и биохимические основы наследственности

Практическое занятие № 3. Закономерности наследования признаков

Практическое занятие № 4. Методы изучения наследственности и изменчивости человека в норме и патологии

Практическое занятие № 5. Виды изменчивости и виды мутаций у человека. Факторы мутагенеза.

Практическое занятие № 6. Наследственность и патология

Практическое занятие № 7. Медико-генетическое консультирование

Практическое занятие № 8. Основные отрасли генетики

Практическое занятие № 9. Основные отрасли генетики

Список рекомендуемой литературы

ВВЕДЕНИЕ

Цели освоения дисциплины: Дать знания об основах общей и медицинской генетики

В результате освоения дисциплины обучающийся должен

Знать:

- биохимические и цитологические основы наследственности;
- закономерности наследования признаков, виды взаимодействия генов;
- методы изучения наследственности и изменчивости человека в норме и патологии;
- основные виды изменчивости, виды мутаций у человека, факторы мутагенеза;
- основные группы наследственных заболеваний, причины и механизмы возникновения;
- цели, задачи, методы и показания к медико-генетическому консультированию

Уметь:

- проводить опрос и вести учет пациентов с наследственной патологией;
- проводить беседы по планированию семьи с учетом имеющейся наследственной патологии;
- проводить предварительную диагностику наследственных болезней

Практическое занятие № 1. Генетика человека с основами медицинской генетики – теоретический фундамент современной медицины

Теоретическая часть

Генетика человека изучает явления наследственности и изменчивости в популяции людей, наследование нормальных и патологических признаков, влияние генетического конституции на возникновение и развитие заболеваний. Объектом медицинской генетики является человек. Основоположником был советский ученый Бачков. В генетике человека различают понятия наследственности и наследуемости. Наследственность – свойство организмов обеспечивать структурную и функциональную преемственность между поколениями. Под наследованием понимают передачу генетической информации от одного поколения организмов к другому. Самый старый метод – клинико-генеалогический. Человек, с которого составляется родословная называется пробанд. При анализе родословной можно выяснить характер наследования заболевания и тип наследования.

Азова, М.М. Генетика человека с основами медицинской генетики стр. 5-11

Вопросы к практическому занятию

1. Генетика человека с основами медицинской генетики наука, изучающая наследственность и изменчивость с точки зрения патологии человека.
2. Разделы дисциплины.
3. Связь дисциплины «Генетика человека с основами медицинской генетики» с другими дисциплинами.
4. История развития науки, вклад зарубежных и отечественных ученых.
5. Перспективные направления решения медико-биологических и генетических проблем.

Задания к практическому занятию

1. Подготовьте рефераты на темы «Методы генетики», «История изучения ДНК».

Практическое занятие № 2. Цитологические и биохимические основы наследственности

Теоретическая часть

Основной единицей живого является клетка. Она имеет вес свойства живого, то есть, способна размножаться, видоизменяться и реагировать на раздражения. Более мелкие единицы материи этих свойств не проявляют. Р. Вирхов писал: «Клетка есть последний морфологический элемент всех

живых тел, и мы не имеем права искать настоящей жизнедеятельности вне нее».

Среди живых организмов встречаются два типа организации клеток: прокариотическая клетка (у прокариот — бактерий и синезеленых водорослей) и эукариотическая клетка (у эукариот, то есть всех остальных одно- и многоклеточных организмов— растений, грибов и животных).

Прокариотическая клетка покрыта цитоплазматической мембраной, играющей роль активного барьера между цитоплазмой клетки и внешней средой. Снаружи от мембраны расположена клеточная стенка. У прокариотических клеток нет морфологически выраженного ядра, но имеется зона, заполненная ДНК, несущей наследственную информацию. В основном веществе цитоплазмы прокариотических клеток располагаются многочисленные рибосомы.

Бактерии размножаются путем простого деления. Находящаяся в ядерной области ДНК прикреплена к мезосоме— структуре, образуемой цитоплазматической мембраной. Деление бактериальной клетки начинается с деления мезосомы; затем две половинки мезосомы расходятся, увлекая за собой ДНК, последняя также делится на две части, из которых впоследствии образуются ядерные области двух дочерних клеток.

Клетка эукариот организована сложнее, чем прокариотическая. Она покрыта цитоплазматической мембраной, которая играет важную роль в регулировании состава клеточного содержимого, так как через нее проникают все питательные вещества и продукты секреции. Каждая клетка содержит небольшое шаровидное или овальное тельце, называемое ядром. Ядро служит важным регулирующим центром клетки, оно содержит наследственные факторы (гены), определяющие ври знаки данного организма, и управляет многими внутриклеточными процессами

Все клетки любого организма происходят от зиготы — клетки, образующейся в результате слияния двух гамет (половых клеток, имеющих одинарный, или гаплоидный, набор хромосом— n). Зигота содержит диплоидный набор хромосом ($2n$). Одинарный набор хромосом называют геномом.

Промежуток жизни клетки от ее образования до деления на две дочерние называют клеточным циклом. У разных организмов и в разных тканях продолжительность клеточных циклов различна.

Клеточный цикл соматических клеток высших растений и животных можно разделить на две стадии: митоз и интерфазу (рис. 2.1). Под интерфазой понимают период клеточного цикла между концом одного деления и началом следующего, т.е., между двумя последовательными митозами. При световой микроскопии ядра, находящегося на стадии интерфазы, хромосомы как отдельные структуры не видны, а их окрашенное вещество имеет вид гранул, более или менее равномерно распределенных в поле зрения. Интерфазу принято разделять на три периода: G_1 -пресинтетический, S - синтез ДНК и G_2 -

постсинтетический. Длительность интерфазы в клетках разных тканей различна, и определяется в основном периодом G_1 . Как правило, этот период — самый продолжительный. Примерно в середине G_1 находится контрольная точка, до достижения которой митоз можно заблокировать ингибиторами транскрипции и трансляции. После этой точки клетка неизбежно проходит стадии синтеза ДНК, постсинтетическую - G_2 и митоз. К началу деления клетки ее ДНК реплицирована и каждая хромосома уже состоит из двух идентичных нитей - хроматид, соединенных одной центромерой. Клетки, прекратившие деление, находятся в стадии покоя — G_0 .

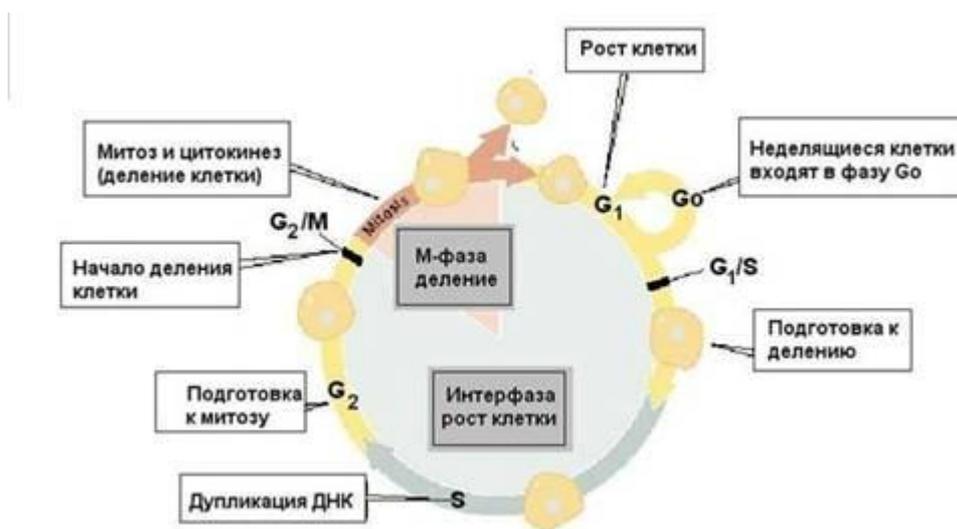


Рисунок 2.1 – Клеточный цикл

Митоз и мейоз. Генетическая роль митоза и мейоза

Митоз (реже: кариокинез или непрямое деление) — деление ядра эукариотической клетки с сохранением числа хромосом. В отличие от мейоза, митотическое деление протекает без осложнений в клетках любой ploidy, поскольку не включает как необходимый этап конъюгацию гомологичных хромосом в профазе.

Митоз — лишь одна из частей клеточного цикла, но он достаточно сложен, и в его составе, в свою очередь, были выделены пять фаз: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза и телофаза (рис. 2.2). Удвоение хромосом и центриолей (в клетках животных) происходит еще в ходе интерфазы. В результате этого, в митоз хромосомы вступают уже удвоенными, напоминающими букву X (идентичные копии материнской хромосомы соединены друг с другом в области центромеры).

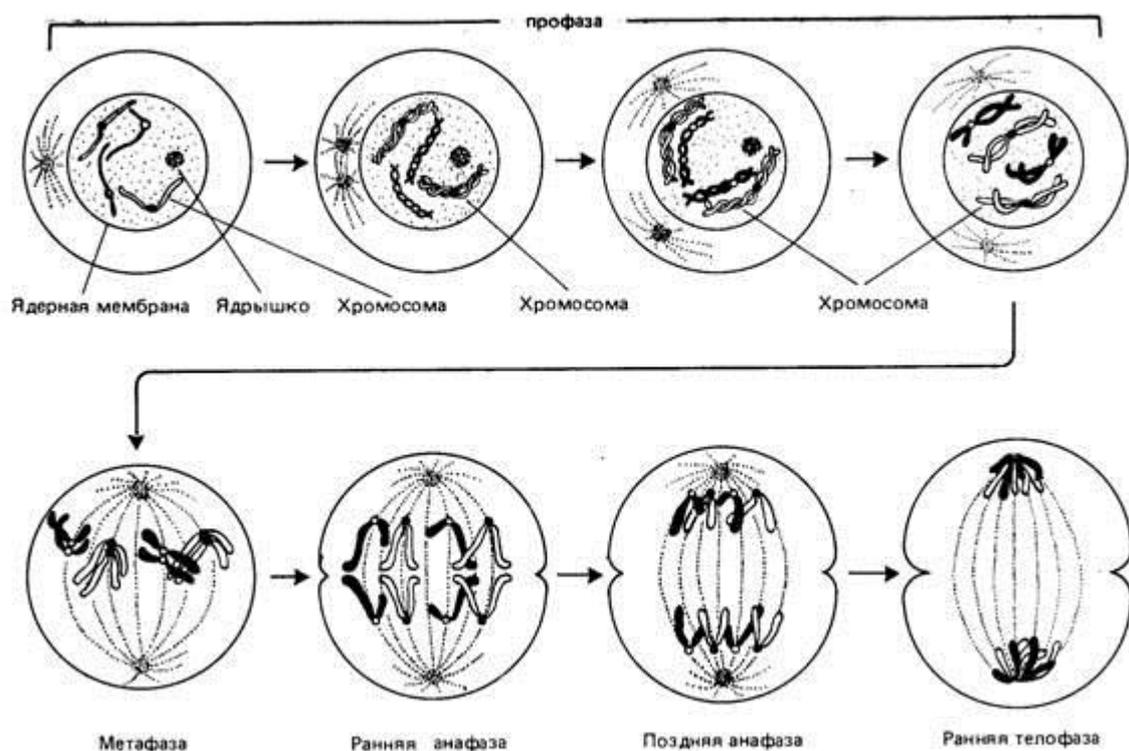


Рисунок 2.2 – Схематическое изображение стадий митоза

- В профазе происходит конденсация гомологичных (парных) хромосом и начинается формирование веретена деления. В клетках животных начинается расхождение пары центриолей (полюсов веретена).

- Прометафаза начинается с разрушения ядерной оболочки. Хромосомы начинают двигаться и их центромеры вступают в контакт с микротрубочками веретена деления, а полюса продолжают расхождение друг от друга. К концу прометафазы формируется веретено деления.

- В метафазе движения хромосом почти полностью замирают, и кинетохоры хромосом располагаются на «экваторе» (на равном расстоянии от «полюсов» ядра) в одной плоскости, образуя так называемую метафазную пластинку. Важно отметить, что они остаются в таком положении в течение довольно длительного времени. В это время в клетке происходят существенные перестройки, которые «разрешают» последующее расхождение хромосом. Обычно в связи с этим метафаза — наиболее удобное время для подсчета хромосомных чисел.

- В анафазе хромосомы делятся (соединение в районе центромеры разрушается) и расходятся к полюсам деления. Параллельно полюса веретена также расходятся друг от друга.

- В телофазе происходит разрушение веретена деления и образование ядерных оболочек вокруг двух групп хромосом, которые деконденсируются и образуют дочерние ядра.

Мейоз (или редукционное деление клетки) — деление ядра эукариотической клетки с уменьшением числа хромосом в два раза.

Происходит в два этапа: редукционный и эквационный. Мейоз не следует смешивать с гаметогенезом — образованием специализированных половых клеток, или гамет, из недифференцированных стволовых.

С уменьшением числа хромосом в результате мейоза в жизненном цикле происходит переход от диплоидной фазы к гаплоидной. Восстановление пloidности (переход от гаплоидной фазы к диплоидной) происходит в результате полового процесса.

В связи с тем, что в профазе первого, редукционного, этапа происходит попарное слияние (конъюгация) гомологичных хромосом, правильное протекание мейоза возможно только в диплоидных клетках или в чётных полиплоидах (тетра-, гексаплоидных и т. п. клетках). Мейоз может происходить и в нечётных полиплоидах (три-, пентаплоидных и т. п. клетках), но в них, из-за невозможности обеспечить попарное слияние хромосом в профазе I, расхождение хромосом происходит с нарушениями, которые ставят под угрозу жизнеспособность клетки или развивающегося из неё многоклеточного гаплоидного организма.

Этот же механизм лежит в основе стерильности межвидовых гибридов. Поскольку у межвидовых гибридов в ядре клеток сочетаются хромосомы родителей, относящихся к различным видам, хромосомы обычно не могут вступить в конъюгацию. Это приводит к нарушениям в расхождении хромосом при мейозе и, в конечном счете, к нежизнеспособности половых клеток, или гамет. Определенные ограничения на конъюгацию хромосом накладывают и хромосомные мутации (масштабные делеции, дупликации, инверсии или транслокации).

Мейоз состоит из двух последовательных делений с короткой интерфазой между ними (рис. 2.3).

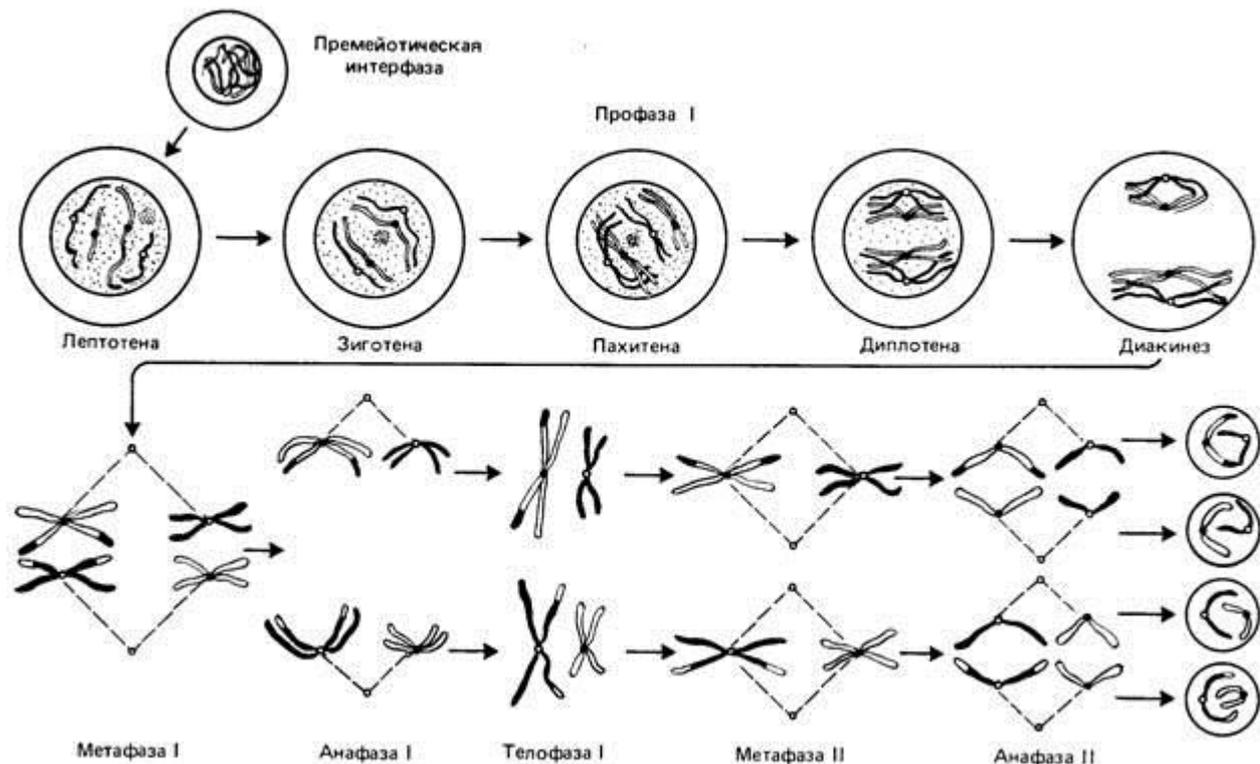


Рисунок 2.3 – Схематическое изображение последовательных стадий мейоза

- Профаза I — профазы первого деления очень сложная и состоит из 5 стадий:
 - Фаза лептотены или лептонемы — конденсация ДНК с образованием хромосом в виде тонких нитей.
 - Зиготена или зигонема — конъюгация (соединение) гомологичных хромосом с образованием структур, состоящих из двух соединённых хромосом, называемых тетрадами или бивалентами.
 - Пахитена или пахинема — кроссинговер (перекрест) обмен участками между гомологичными хромосомами; гомологичные хромосомы остаются соединёнными между собой.
 - Диплотена или диплонема — происходит частичная деконденсация хромосом, при этом часть генома может работать, происходят процессы транскрипции (образование РНК), трансляции (синтез белка); гомологичные хромосомы остаются соединёнными между собой.
 - Диакинез — ДНК снова максимально конденсируется, синтетические процессы прекращаются, растворяется ядерная оболочка; гомологичные хромосомы остаются соединёнными между собой.
- Метафаза I — бивалентные хромосомы выстраиваются вдоль экватора клетки.
- Анафаза I — микротрубочки сокращаются, биваленты делятся и хромосомы расходятся к полюсам. Важно отметить, что, из-за конъюгации

хромосом в зиготене, к полюсам расходятся целые хромосомы, состоящие из двух хроматид каждая, а не отдельные хроматиды, как в митозе.

- Телофаза I — хромосомы деспирализуются и появляется ядерная оболочка.

Второе деление мейоза следует непосредственно за первым, без выраженной интерфазы: S-период отсутствует, поскольку перед вторым делением не происходит репликации ДНК.

- Профаза II — происходит конденсация хромосом, клеточный центр делится и продукты его деления расходятся к полюсам ядра, разрушается ядерная оболочка, образуется веретено деления.

- Метафаза II — унivalentные хромосомы (состоящие из двух хроматид каждая) располагаются на «экваторе» (на равном расстоянии от «полюсов» ядра) в одной плоскости, образуя так называемую метафазную пластинку.

- Анафаза II — унivalentы делятся и хроматиды расходятся к полюсам.

- Телофаза II — хромосомы деспирализуются и появляется ядерная оболочка.

В результате из одной диплоидной клетки образуется четыре гаплоидных клетки. В тех случаях, когда мейоз сопряжён с гаметогенезом (например, у многоклеточных животных), при развитии яйцеклеток первое и второе деления мейоза резко неравномерны. В результате формируется одна гаплоидная яйцеклетка и два так называемых редуционных тельца (абортивные дериваты первого и второго делений).

Кариотип

Набор хромосом соматической клетки, свойственный тому или иному виду животных или растений, называют кариотипом. Он включает все особенности хромосомного комплекса: число хромосом, их форму, наличие видимых под световым микроскопом деталей строения отдельных хромосом.

Кариотип — это совокупность признаков, по которым можно идентифицировать данный хромосомный набор: число хромосом, их форма, определяемая прежде всего расположением центромер, наличие вторичных перетяжек, спутников, чередование эухроматиновых и гетерохроматиновых районов и т. д. Таким образом, кариотип — это паспорт вида. Кариотип может быть изображен в виде идиограммы — схемы, на которой хромосомы располагают в ряд по мере убывания их длины. На идиограмме принято изображать по одной из каждой пары гомологичных хромосом (рис. 2.4).

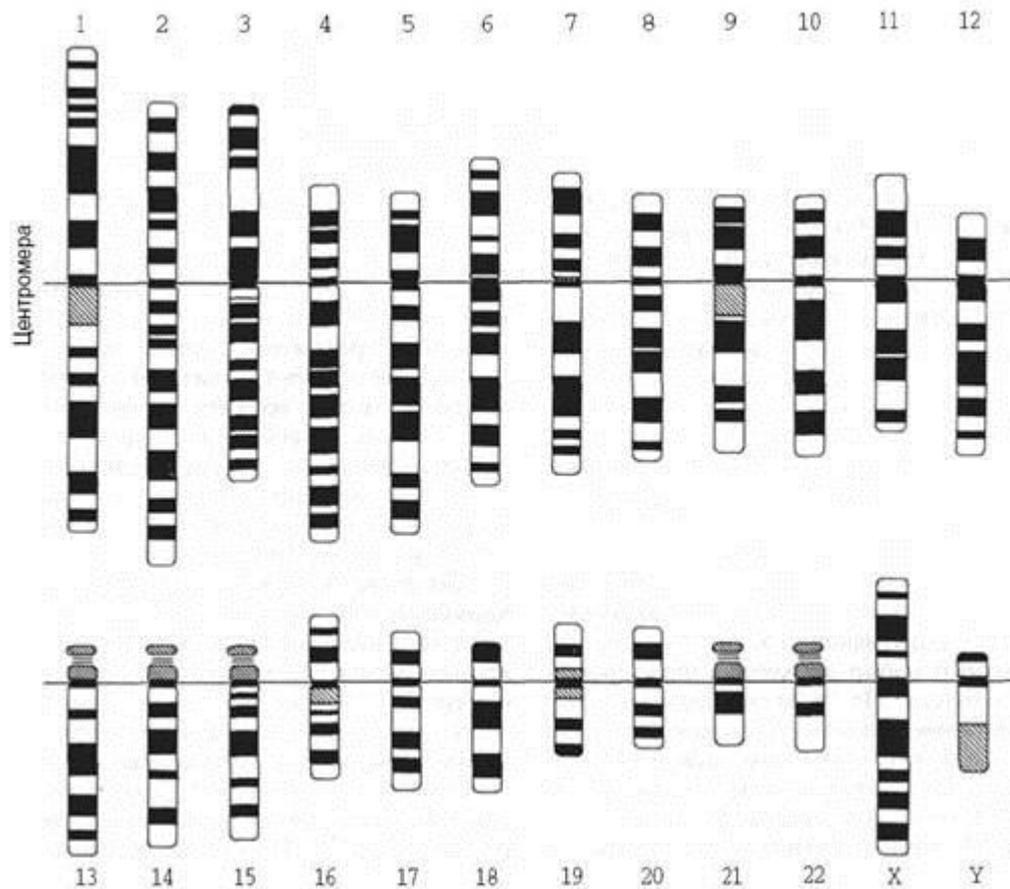


Рисунок 2.4 – Идиограмма

Наименьшее число хромосом среди эукариот имеет нематода *Ascaris megalocephala univalent* ($2n = 2$). Наибольшие числа хромосом встречаются у простейших и папоротников, для которых характерны высокие уровни полиплоидии. У них число хромосом достигает нескольких сот. Обычны диплоидные наборы, содержащие от десятка до нескольких десятков хромосом.

У многих растений, а также животных наряду с постоянными компонентами кариотипа — так называемыми А-хромосомами — в ядрах некоторых особей данного вида содержатся дополнительные, или В-хромосомы. Часто они почти целиком состоят из гетерохроматина. Число их варьирует от одного до нескольких десятков у некоторых видов *Humenocallis* (растение). Причины их появления и выполняемые ими функции до сих пор не ясны.

Среди всех хромосом кариотипа различают пары аутосом, одинаковые для мужских и женских особей, и одну пару половых хромосом, различающихся у мужских и женских особей. Половые хромосомы женских особей млекопитающих обозначают буквами XX и мужских особей — XY, поэтому женский пол называют гомогаметным, мужской — гетерогаметным. У птиц и бабочек, наоборот, женский пол гетерогаметный, мужской гомогаметный.

Молекулярные основы наследственности

Материальным носителем наследственности является молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Молекула ДНК состоит из двух нитей, закрученных друг относительно друга. Каждая из цепочек образована отдельными блоками - нуклеотидами, в последовательности которых закодирована генетическая информация. Информация считывается лишь с одной нити, вторая способствует более компактной упаковке огромной молекулы в клетке.

Клетка обладает способностью на основе ДНК строить молекулы белков. Генетический код универсален - у всех организмов, от простейших до самых высоко организованных определенная последовательность нуклеотидов "воплощается" в идентичную структуру белка. Функции белков в организме необыкновенно разнообразны, их специфика прямо или опосредованно влияет на любое свойство индивидуума.

ДНК представляет собой полимерную молекулу, в состав которой входят четыре основания: пуриновые — аденин (А), гуанин (G) и пиримидиновые — тимин (Т), цитозин (С). Каждый из них соединен с одной молекулой сахара — дезоксирибозой и с остатком фосфорной кислоты в виде дезоксирибонуклеотидов, которые и представляют собой мономеры, входящие в состав ДНК и образующие полидезоксирибонуклеотиды, или полинуклеотиды. Как показал в 1949—1951 гг. Э. Чаргафф, количество А в любой молекуле ДНК равно количеству Т, а количество G равно количеству С (правило Чаргаффа).

Дж. Уотсон и Ф. Крик, опираясь на это правило, обобщили данные рентгеноструктурного анализа, полученные в лабораториях М. Уилкинса и Р. Франклин, и построили молекулярную модель ДНК. Дж. Уотсон и Ф. Крик так описали основные черты этой модели (рис. 2.5):

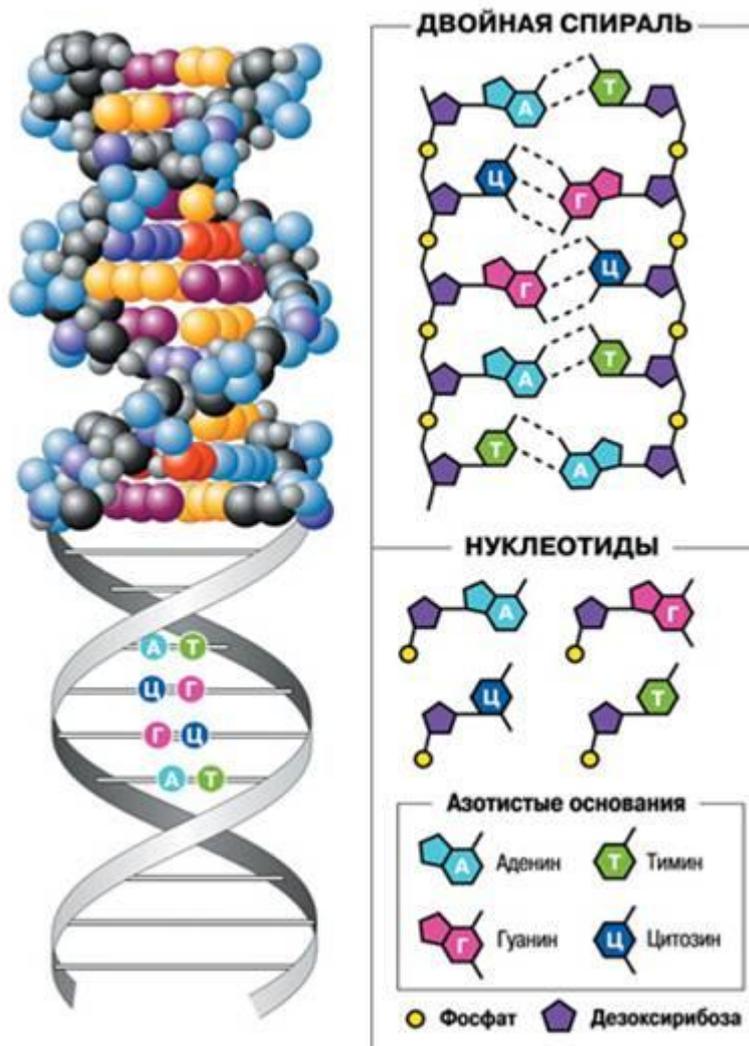


Рисунок 2.5 – Строение ДНК

1. Число полинуклеотидных цепей равно двум.
2. Цепи образуют правозакрученные спирали по 10 оснований в каждом витке.
3. Цепи закручены одна вокруг другой и вокруг общей оси.
4. Последовательность атомов (по отношению к кольцу дезоксирибозы) одной цепи противоположна таковой в другой цепи, т. е. цепи антипараллельны.
5. Фосфатные группировки находятся снаружи спиралей, а основания — внутри и расположены с интервалом 0,34 мкм под прямым углом к оси молекулы.
6. Цепи удерживаются вместе водородными связями между основаниями.
7. Пары, образуемые основаниями А — Т и G — С, в высшей степени специфичны. Таким образом, полинуклеотидные цепи комплементарны друг другу.

На основании этой модели Дж. Уотсон и Ф. Крик предположили, что гены отличаются друг от друга чередованием пар нуклеотидов, и

наследственная информация закодирована в виде последовательности нуклеотидов.

Воспроизведение генов заложено в структуре ДНК — в комплементарности ее оснований и заключается в разъединении комплементарных полинуклеотидных цепей и последующей достройке новых, комплементарных цепей из нуклеотидов клетки.

Долго считалось, что ДНК может быть только в виде правозакрученной спирали, однако в 1979 г. американский ученый А. Рич доказал, что ДНК существует и в виде левозакрученной спирали. Эта форма — Z-ДНК — встречается на участках, обогащенных парами G—C и, по-видимому, играет существенную роль в процессах рекомбинации и регуляции действия генов.

Дальнейший прогресс в понимании механизмов репликации генов, их функционирования и перекомбинации всецело связан с успехами молекулярной генетики. На основе этих исследований родилась новая отрасль науки — геновая инженерия, которая позволяет манипулировать индивидуальными генами, получать в пробирке их новые сочетания, получать мутации по желанию экспериментатора, переносить гены одних организмов в клетки других и таким образом конструировать биологические системы, которых никогда не было в природе.

Азова, М.М. Генетика человека с основами медицинской генетики стр. 16-44

Вопросы к практическому занятию

1. Морфофункциональная характеристика клетки: общие понятия о клетке и ее функциях, химическая организация клетки; плазмолемма, цитоплазма и ее компоненты, органеллы и включения.
2. Клеточное ядро: функции, компоненты.
3. Морфофункциональные особенности компонентов ядра в различные периоды клеточного цикла.
4. Строение и функции хромосом человека.
5. Кариотип человека.
6. Основные типы деления эукариотических клеток.
7. Клеточный цикл и его периоды.
8. Биологическая роль митоза и амитоза. Роль атипических митозов в патологии человека.
9. Биологическое значение мейоза.
10. Развитие сперматозоидов и яйцеклеток человека.
11. Химическое строение и генетическая роль нуклеиновых кислот: ДНК и РНК.
12. Сохранение информации от поколения к поколению.
13. Гены и их структура. Реализация генетической информации.
14. Генетический код и его свойства

Задания к практическому занятию

1. Решите задачи на биосинтез белка

— Одна из цепочек молекулы ДНК имеет такую последовательность нуклеотидов: А Г Т А Ц Ц Г А Т А Ц Т Ц Г А Т ТТ А Ц Г Какую последовательность нуклеотидов имеет вторая цепочка той же молекулы?

— Какое строение будет иметь молекула РНК, если порядок нуклеотидов в цепочке соответствующего гена, на которой она синтезируется, имеет следующую последовательность: Г Т Г Т А А Ц Г А Ц Ц Г А Т А Ц Т Г Т А?

— Определите порядок следования друг за другом аминокислот в участке молекулы белка, если известно, что он кодируется такой последовательностью нуклеотидов ДНК: Т Г А Т Г Ц Г Т ТТ А Т Г Ц Г Ц.....

— Большая из двух цепей белка инсулина (так называемая цепь В) начинается со следующих аминокислот: фенилаланин – валин – аспарагин – глутаминовая кислота – гистидин – лейцин. Напишите последовательность нуклеотидов участка молекулы ДНК, хранящего информацию об этом белке.

— В молекуле ДНК на долю цитозиновых нуклеотидов приходится 18%. Определите процентное соотношение других нуклеотидов, входящих в молекулу ДНК.

Практическое занятие № 3. Закономерности наследования признаков

Теоретическая часть

Наследование – процесс передачи генетической информации через гаметы (морфологических, биохимических и физиологических и др. признаков) от родителей к потомству. Наследственность – свойство живых организмов передавать из поколения в поколение генетические признаки.

Гомологичные пары. В соматических клетках есть два набора хромосом, т.к. от каждого из родителей в клетку попадает по одному набору хромосом. Каждая хромосома составляет пару с хромосомой из другого набора. Парные хромосомы идентичны и несут те же самые гены. В клетках человека находятся 23 пары гомологичных хромосом.

Гомологичные хромосомы – хромосомы одинаковые по форме и размерам, парные, содержащие одинаковые гены, которые расположены в идентичных участках и отвечают за один и тот же признак. Гомологичные хромосомы образуются в зиготе после слияния гаплоидных ядер яйцеклетки и сперматозоида. Одна из гомологичных хромосом – материнская, а вторая – отцовская.

Аутосомы и половые хромосомы. Аутосомы – все хромосомы, кроме половых. В соматических клетках каждая аутосома представлена дважды. Их всего 22 пары. Аутосомами они называются за внешнее сходство. Половые хромосомы, 23-я пара, определяют пол человека.

Аллельные гены – гены, которые расположены в идентичных участках гомологичных хромосом. Аллельные гены – А и а; в и в; А и А; В и в и т. д. – образуют аллеломорфные пары. Различные формы гена

называются аллелями. Наследуются две аллели каждого гена: одна от матери и вторая – от отца.

Ген – функциональный участок молекулы ДНК, содержащий код (несколько тысяч пар нуклеотидов), определяющий синтез одной из видов РНК, последовательность аминокислот в полипептиде (белке), который обеспечивает какой-либо признак.

Различают доминантные и рецессивные гены. Рецессивный ген – ген, проявление которого подавляется другими аллелями данного гена.

Генотип – совокупность ядерных генов организма, или совокупность генов для данного признака. Фенотип – совокупность всех признаков и свойств организма, или выражение аллелей генов.

Гомозигота – организм, гомологичные хромосомы которого в данных локусах несут одинаковые аллельные гены (аллели). Она формирует один тип гамет. Например гомозигота АА формирует гаметы А, А; гомозигота ВВ формирует гаметы одного типа В, В; гомозигота аа формирует гаметы а, а и т. д.

Гетерозигота – организм, гомологичные хромосомы которого в данных локусах несут разные аллельные гены (аллели). Она формирует два типа гамет. Например, гетерозигота Аа формирует гаметы двух типов А и а; гетерозигота Вв – гаметы В и в.

Гемизигота – диплоидный организм, в котором присутствует один ген из аллельной пары, и, при этом, признак проявляется. Например, у гемизиготы

X^dY гены d и D отсутствуют в Y -хромосоме, но, несмотря на это, признак (заболевание дальтонизм) проявится.

Дигетерозигота – объединение двух гетерозигот в один организм. Она формирует четыре типа гамет. Например, дигетерозигота АаВв формирует гаметы: АВ, Ав, аВ, ав.

Задачи и методы генетического исследования

Основными задачами генетики являются: 1) изучение механизмов и закономерностей наследования генетической информации; 2) изучение механизмов и закономерностей изменчивости организмов; 3) выявление способов исправления повреждений генетического аппарата и др.

Основными методами генетического исследования являются: 1) метод скрещиваний (гибридологического анализа), разработанный Г. Менделем, суть которого заключается в анализе наследования отдельных альтернативных признаков в ряду поколений, в количественном учете потомков с различной комбинацией признаков; 2) цитогенетический – изучение кариотипа (набора хромосом) в клетках различных групп организмов с целью выявления мутаций; 3) биохимический – изучение химического состава клеток и активности ферментов, которая определяется наследственностью; 4) генеалогический метод, используемый в генетике человека и селекции животных, позволяющий изучать их родословные и др.

Закономерности наследования признаков

Началом для объяснения закономерностей наследования признаков послужили многолетние опыты чешского ученого Г. Менделя по скрещиванию нескольких сортов гороха (1856–1863 гг.). В 1865 году вышла его работа «Опыты над растительными гибридами», в которой он изложил закономерности наследования признаков. Г. Мендель разработал генную теорию наследственности. В своих исследованиях он использовал метод гибридологического анализа (метод скрещиваний). Гибридизация – получение гибридных организмов от скрещивания генетически различающихся организмов.

Гибрид – организм, полученный в результате скрещивания двух форм с альтернативными (контрастными) признаками. Для опытов Г. Мендель использовал растение-самоопылитель – душистый горошек. При самоопылении был получен генетически чистый материал (чистые линии, или гомозиготы).

Г. Мендель выделил 2 типа скрещивания – моногибридное и дигибридное.

Моногибридное – скрещивание по одной паре альтернативных признаков. Доминантный аллельный ген А определяет развитие желтой окраски семян, а рецессивный аллельный ген а – зеленой окраски. Таким образом, развитие признака окраски семян обусловлено одной парой аллельных генов, А и а.

Дигибридное – скрещивание по двум парам альтернативных признаков. Аллельные гены А и а определяют развитие, соответственно, желтой и зеленой окраски семян, а аллельные гены В и b – детерминируют развитие формы семян, соответственно, ген В – гладкой и ген b – морщинистой. Таким образом, развитие признаков обусловлено двумя парами аллельных генов (А и а – гены окраски; В и b – гены формы).

Г. Мендель ввел следующую буквенную символику: Р – родители; А – доминантный (подавляющий) аллель гена окраски; а – рецессивный (подавляемый) аллель гена окраски; х – скрещивание; F_{1,2} – гибриды первого и второго поколений; АА – доминантная гомозигота; аа – рецессивная гомозигота; Аа – гетерозигота.

Закономерности наследования при моногибридном скрещивании

Моногибридное скрещивание включает два этапа.

Первый этап – скрещивание гомозиготных доминантных и гомозиготных рецессивных особей.

Р ♀ АА × ♂ аа (АА – особи с желтыми семенами; аа – особи с зелеными семенами)

G А, а

F₁ Аа (полное доминирование, – т. к. все особи с желтыми семенами)

Полное доминирование – доминантный ген полностью подавляет действие рецессивного гена, и поэтому все особи имеют семена желтой окраски.

Первый закон Г. Менделя – закон единообразия гибридов первого поколения – при скрещивании гомозиготных особей, различающихся по одной паре альтернативных признаков, наблюдается единообразие гибридов первого поколения, как по генотипу, так и по фенотипу.

Второй этап – скрещивание гибридов первого поколения, т. е. гетерозиготных особей между собой.

P ♀ Aa x ♂ Aa

G A, a, A, a

F₂ AA; Aa; Aa; aa (расщепление по фенотипу – 3:1).

Второй закон Г. Менделя – закон расщепления – при скрещивании гетерозиготных особей, отличающихся по одной паре альтернативных признаков, наблюдается расщепление в соотношении 3:1 – по фенотипу и 1:2:1 – по генотипу.

Г. Мендель также исследовал неполное доминирование (промежуточное наследование). Неполное доминирование встречается в том случае, когда доминантный ген не полностью подавляет действие рецессивного гена и проявляется промежуточный характер наследования. При скрещивании гомозиготных растений ночной красавицы с красными (AA) и белыми (aa) цветками в первом поколении наблюдается промежуточный характер наследования, т. к. появляются особи с розовыми цветками (Aa).

P ♀ AA x ♂ aa (AA – растения с красными цветками; aa – растения с

G A, a белыми цветками)

F₁ Aa (растения с розовыми цветками)

При скрещивании гетерозиготных особей с розовыми цветками между собой наблюдается расщепление в соотношении 1:2:1, как по фенотипу, так и по генотипу.

P ♀ Aa x ♂ Aa

G A, a, A, a

F₂ AA; Aa; Aa; aa

При неполном доминировании получено: 1 часть растений с красными цветками (AA), 2 части растений с розовыми цветками (Aa) и 1 часть – с белыми цветками (aa).

Гипотеза чистоты гамет предложена английским ученым У. Бэтсоном: пары альтернативных признаков (гены) между собой не смешиваются при образовании гамет, остаются в чистом аллельном состоянии, и в ходе мейоза в каждую гамету попадает только один ген из аллельной пары. Гипотеза чистоты гамет поясняет, что закономерности наследования признаков – результат случайного сочетания гамет, хромосом и генов.

Моногибридное анализирующее скрещивание. Если при полном доминировании не известен генотип особи с доминантным признаком, то для его определения используют моногибридное анализирующее скрещивание. В этом случае возможны два варианта скрещиваний: 1) скрещивание

доминантной гомозиготы с рецессивной гомозиготой по данной аллели, 2) скрещивание гетерозиготы с рецессивной гомозиготой.

1) P ♀ AA x ♂ aa 2) P ♀ Aa x ♂ aa

G A, a G A, a , a

F₁ Aa F₁ Aa; aa

В первом случае в результате скрещивания в F₁ нет расщепления, поэтому анализируемая особь – гомозигота (AA). Во втором случае в F₁ наблюдается расщепление в соотношении 1:1, поэтому анализируемая особь – гетерозигота (Aa).

Азова, М.М. Генетика человека с основами медицинской генетики стр. 81-121

Вопросы к практическому занятию

1. Сущность законов наследования признаков у человека.
2. Типы наследования менделирующих признаков у человека.
3. Генотип и фенотип.
4. Взаимодействие аллельных и неаллельных генов: полное и неполное доминирование, кодоминирование, эпистаз, комплементарность, полимерия, скрещивание.
5. Взаимодействие между генами.
6. Пенетрантность и экспрессивность генов.
7. Плейотропия.
8. Хромосомная теория Т. Моргана.
9. Сцепленные гены, кроссинговер.
10. Карты хромосом человека.
11. Механизм наследования групп крови системы АВО и резус системы.
12. Причины и механизм возникновения осложнений при гемотрансфузии, связанных с неправильно подобранной донорской кровью.
13. Причины и механизм возникновения резус конфликта матери и плода.

Задания к практическому занятию

1. Рассмотрите и запишите общие требования к решению ситуационных задач по генетике.
 - Буквами латинского алфавита обозначают аллельные гены, которые отвечают за альтернативные признаки.
 - Для обозначения родителей используют букву P (лат. parentes – родители).
 - Женский генотип записывается на первом месте и имеет символ ♀ (зеркало богини красоты Венеры), перед мужским генотипом относится символ ♂ (щит и копье бога войны Марса).
 - Скрещивания сказывается знаком умножения (×).
 - Потомство, полученное от скрещивания, объединяется буквой F (лат. filii - дети) с цифровым индексом, который отвечает номеру поколения (F₁ – дети, F₂ – внуки и т.п.).

— В записи схемы скрещивания сохранять установленный порядок:
 а) писать литеру **P**, дальше женский, потом – мужской генотипы;
 б) в второй строке записать гаметы, соответственно, под женским и мужским генотипами;

в) в третьей строке после буквы **F** записать генотипы гибридов через точку с запятой.

2. Ознакомьтесь с примерами решения задач на наследование менделирующих признаков.

1. Сколько типов гамет и какие именно образуют особи с такими генотипами: **Aa**, **Aabb**, **AaBbCc**, **XxеePpHH**?

Решение

а) с генотипом **Aa**; $2^1 = 2$; **A**, **a**;

б) с генотипом **Aabb**; $2^1=2$; **Ab**, **ab**;

в) с генотипом **AaBbCc**; $2^3 = 8$; **ABC**, **Ab**, **Abc**, **Abc**, **aBC**, **aBc**, **ab**, **abc**;

г) с генотипом **XxеePpHH**; $2^2=4$; **XePH**, **XepH**, **xePH**, **xepH**.

2. У человека карие глаза – доминантный признак, голубые – рецессивный. Голубоглазый мужчина, родители которого имели карие глаза, вступил в брак с кареглазой женщиной, у отца которой глаза были голубые, а в матери – карие. Какие глаза могут быть у их детей? Определите генотипы всех упомянутых лиц.

Решение:

A – ген карих глаз	P: ♀ Aa × ♂ aa
a – ген голубых глаз	Гаметы: A , a a
♂ – aa	F₁ Aa ; aa
♀ – Aa	
P – ? F₁ – ?	

Ответ. Поскольку родители мужчины имели карие глаза, оба были гетерозиготами **Aa**. Генотип матери женщины может быть **AA** или **Aa**. В этом браке с равной вероятностью (по 50 %) могут родиться дети и с карими (**Aa**), и с голубыми (**aa**) глазами.

3. Решите ситуационные задачи по медицинской генетике на моно- и дигибридное скрещивания.

— Как определить, есть ли организм гомозиготным по доминантному признаку?

— У человека ген брахидактилии (укороченные пальцы) – аутосомный доминантный признак. Признак проявляется в гетерозиготном состоянии, а в гомозигот этот ген вызывает гибель зародышей на ранних стадиях развития:

а) От брака женщины с нормальными пальцами и мужчины с брахидактилией родился ребенок с нормальным строением кисти. Определите

генотипы упомянутых лиц и возможность рождения ребенка с указанной аномалией?

б) Определите вероятность рождения больных и здоровых детей в браке, где оба родителей с брахидактилией.

— У человека близорукость доминирует над нормальным зрением, умения лучше владеть правой рукой доминирует над умением лучше владеть левой рукой.

а) У близоруких родителей, которые являются правшами родился сын левша с нормальным зрением. Установите генотипы родителей и ребенка.

б) Мужчина с нормальным зрением, правша, мать которого была левшой, вступил в брак с близорукой женщиной левшой. Первый ребенок от этого брака – близорукий правша, второй – правша с нормальным зрением. Установите генотипы родителей и детей.

Практическое занятие № 4. Методы изучения наследственности и изменчивости человека в норме и патологии

Теоретическая часть

Изучение генетики человека связано с большими трудностями: сложный кариотип – много хромосом и групп сцепления; позднее половое созревание и редкая смена поколений; малое количество потомков; невозможность экспериментирования невозможность создания одинаковых условий жизни. Несмотря на перечисленные трудности, генетика человека изучена на сегодня лучше, чем генетика многих других организмов (например, млекопитающих) благодаря потребностям медицины и разнообразным современным методам исследования.

1 *Генеалогический метод. Методика составления родословных и их анализ.*

Генеалогия — это учение о родословных. Родословные представляют собой графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях. Анализ распределения каких-либо признаков или заболеваний среди представителей одной семьи представляет собой сущность генеалогического метода. Клинико-генеалогический метод является дешевым и доступным для любого медучреждения.

Задачи метода: установление наследственного характера признака, определение типа наследования признака или заболевания, оценка пенетрантности гена, анализ сцепления генов и картирование хромосом, изучение интенсивности мутационного процесса, расшифровка механизма действия генов, расчет рождения больногоробенка при медико-генетическом консультировании. Метод условно включает 2 этапа: 1 — составление родословной, 2 — генеалогический анализ.

Предложена в 1865 году Фр.Гальтоном, в 1931 г. Юст ввел систему обозначений (Бочков Н.П. Медицинская генетика, стр. 56). Тот, относительно кого строится родословная — пробанд. Родные брат и сестра — сибсы, полусибсы — двоюродные братья и сестры или имеют одного общего

родителя. Для графического изображения родословных используют стандартные символы и приемы. Графическое изображение родословной сопровождается легендой родословной.

Типы наследования признаков.

Первая задача при анализе родословной — установление наследственного характера признака. Т.е. Если признак встречается несколько раз, можно говорить о его наследственной природе, при этом следует исключить фенкопии — заболевания, протекающие сходно с наследственным, но их причиной являются факторы среды. Например родственники работали при одинаковом воздействии внешних факторов и родились дети со сходными аномалиями.

После установления наследственного характера устанавливается тип наследования:

· **Доминантный аутосомный**

Встречается с одинаковой вероятностью у мужчин и женщин, у больного или носителя хотябы 1 из родителей обладал этим признаком, у здоровых родителей — только здоровые дети, в тех семьях где 1 родитель болен, а другой здоров 50% детей наследуют данный признак.

· **Рецессивный аутосомный**

Если встречается с одинаковой вероятностью у м и ж, у здоровых родителей может появиться больной ребенок, такое же заболевание часто встречается у дальних или близких родственников, в семьях где 1 родитель здоров больные дети рождаются с вероятностью менее 50%.

· **Доминантный, сцепленный с X-хромосомой**

У женщин проявляется значительно чаще чем у мужчин (в 2 раза), в тех семьях, где болен отец — все девочки больны, все мальчики здоровы, у здоровых родителей только здоровые дети.

· **Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой**

Встречается у м чаще чем у ж, у здоровых родителей может появиться больной ребенок, если мать больна а отец здоров, то все мальчики — больны, все девочки здоровы.

2. Близнецовый метод. Роль наследственности и среды в формировании признаков.

Автор Фр.Гальтон. Применяется для изучения вклада генотипа и условий среды в формировании различных признаков у человека. Основан на 3х положениях: 1 однояйцевые близнецы имеют одинаковые генотипы, разнаяйцевые — разные, 2 среда, в которой развиваются близнецы может быть как одинаковой, так и разной, 3 все признаки и свойства организма определяют взаимодействием 2х факторов: генотипа и среды.

Частота рождения близнецов в Европейской части РФ составляет 1 случай на 80 родов. Наиболее часто близнецы рождаются а Африке, наименьшее количество — на Дальнем Востоке. В среднем частота рождения близнецов у людей составляет 1% от всех рождений. Самое большое

количество плодов во время одной беременности зафиксировано в 1998 г — 8 детей.

Существует несколько разновидностей близнецового метода:

8. сравнение однояйцевых близнецов между собой
9. экспериментальное сравнение однояйцевых близнецов (один — контрольный, второй — опытный)
10. сравнение однояйцевых близнецов с разнаяйцевыми
11. сравнение близнецов с другими братьями и сестрами
12. сравнение однояйцевых близнецов выросших отдельно, с однояйцевыми выросшими вместе.

3 Биохимический метод. Качественные тесты, позволяющие определять нарушения обмена веществ.

Оценивается фенотип организма на молекулярном уровне (проявление наследственной болезни — фенотип). Сложность метода заключается в том, что многие наследственные болезни по некоторым биохимическим показателям мочи или крови могут быть сходными. Используются классические биохимические методы: электрофорез, хроматография, спектроскопия и современные методы: жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, мрт и т. п. Объектами биохимической диагностики являются: моча, пот, плазма и сыворотка крови.

Выделяют 2 типа: массовые и селективные. Массовые используют для выявления среди новорожденных фенилкетонурии, гипотиреоза, гиперплазии надпочечников, муковисцидоза и т. п. Кровь новорожденных посылают в лабораторию для анализа. Применяется не только для новорожденных, но так же для выявления болезней, распространенных в каких-либо группах населения. Например в США среди евреев-ашкенази высокая частота заболевания Тей-Сакса, в связи с этим организована просеивающая программа для таких семей. Селективные предусматривают проверку биохимических аномалий обмена (моча, кровь) у пациентов, с подозрением на наследственную болезнь. Используются простые качественные реакции (например тест с хлоридом железа для выявления фенилкетонурии) или более точные методы (например тонкослойная хроматография).

В современных условиях многие этапы биохимической диагностики осуществляются автоматическими приборами

Показания для применения биохимических методов у новорожденных: судороги, рвота, желтуха, специфический запах мочи и пота, остановка роста.

4 Цитогенетический метод. Основные показания для цитогенетического исследования. Кариотипирование — определение количества и качества хромосом.

Основан на анализе кариотипа и выявлении взаимосвязи между аномалиями и наследственными заболеваниями. Изучают геномные и хромосомные заболевания. Суть заключается в микроскопическом анализе

хромосом, позволяющем выявить числовые и структурные изменения кариотипа. Объектом являются хромосомы в стадии метафазы митоза.

Методы цитогенетического исследования условно делят на прямые и непрямые. Прямые — это методы получения препаратов делящихся клеток без культивирования. Применяются для изучения клеток опухолей или костного мозга. Непрямые — получение препаратов хромосом из клеток, культивированных в искусственных питательных средах. Например изучение лимфоцитов периферической крови.

Важным моментом является окрашивание хромосом: рутинная окраска и дифференциальное окрашивание.

5 Метод дерматоглифики.

Дерматоглифика - раздел генетики, изучающий наследственные обусловленные рельефы кожи на пальцах, ладонях и подошв стоп. На этих частях тела имеются эпидермальные выступы - гребни, которые образуют сложные узоры. Рисунки кожных узоров строго индивидуальны и генетически обусловлены. Процесс образования капиллярного рельефа происходит в течение 3-6 месяцев внутриутробного развития. Механизм образования гребней связан с морфогенетическими взаимоотношениями между эпидермисом и нижележащими тканями.

Гены, обеспечивающие формирование узоров на подушечках пальцев, участвуют в регуляции насыщения жидкостью эпидермиса и дермы. Выделяют три основных типа узоров на подушечках пальцев. Частота встречаемости узоров: дуги - у 6%, петли - около 60%, завитки - 34%. Количественным показателем дерматоглифики является гребневой счет (число папиллярных линий между дельтой и центром узора; дельта - пункты сближения папиллярных линий, образующих фигуру в виде греческой буквы дельта Δ).

Ладонный рельеф (пальмоскопия) более сложный. В нем выявляют ряд полей подушечек и ладонных линий. Кожные узоры наследственно обусловлены. Гребневой рельеф кожи наследуется полигенно.

На формирование дерматоглифических узоров могут оказывать некоторые повреждающие факторы на ранних стадиях эмбриогенеза (например, внутриутробное действие вируса краснухи дает отклонение в узорах сходные с болезнью Дауна).

Метод дерматоглифики используется в клинической генетике в качестве дополнительного подтверждения диагноза хромосомных синдромов с изменением кариотипа.

6 Методы генетики соматических клеток (простое культивирование, гибридизация, клонирование, селекция).

Задачи: изучение устойчивости клеток к мутагенам, ядовитым веществам, вирусам, проверка лекарственных препаратов.

7 Популяционно-статистический метод. Закон Харди-Вайнберга.

Основан на изучении частоты встречаемости аллелей в различных популяциях. В его основе лежит закон Харди-Вайнберга. С помощью этого

метода оценивается степень гомо- и гетерозиготности в популяциях. Исследование частоты распределения генов имеет важное значение для анализа распространения наследственных болезней человека. Известно, что подавляющее число рецессивных аллелей представлено в гетерозиготном состоянии. Закон Харди-Вайнберга позволяет выявить частоту носительства патологического гена.

8 Методы пренатальной диагностики

Это дородовое определение врожденной или наследственной патологии у плода. Показания для проведения: наличие в семье точно установленного наследственного заболевания, возраст матери старше 35 лет и отца старше 45 лет, наличие у матери X-сцепленного рецессивного патологического гена, беременные имеющие в анамнезе спонтанные аборт и мертворождения, наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей, гетерозиготность обоих родителей при аутосомно-рецессивных заболеваниях.

Используются неинвазивные и инвазивные методы. Неинвазивные — УЗИ (диагностика пороков развития конечностей, дефекты нервной трубки, передней брюшной стенки, микроцефалия, пороки сердца, аномалии почек), определение фетопротеина (являются просеивающими для выявления врожденных пороков развития). Инвазивные — Амниоцентез (получение амниотической жидкости путем пункции амниотического мешка через переднюю брюшную стенку или влагалище. Клетки плода культивируются для последующей диагностики), Хорионбиопсия (анализ клеток ворсин хориона), Кордоцентез (взятие крови из пупочной вены плода с последующим культивированием).

Азова, М.М. Генетика человека с основами медицинской генетики стр. 143-156

Вопросы к практическому занятию

1. Особенности изучения наследственности человека как специфического объекта генетического анализа.
2. Генеалогический метод.
3. Методика составления родословных и их анализ.
4. Особенности родословных при аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном и сцепленным с полом наследованиям.
5. Близнецовый метод. Роль наследственности и среды в формировании признаков.
6. Биохимический метод.
7. Качественные тесты, позволяющие определять нарушения обмена веществ.
8. Цитогенетический метод.
9. Основные показания для цитогенетического исследования.
10. Кариотипирование — определение количества и качества хромосом.
11. Методы экспресс-диагностики определения X и Y хроматина.

12. Метод дерматоглифики.
13. Методы генетики соматических клеток (простое культивирование, гибридизация, клонирование, селекция).
14. Популяционно-статистический метод.
15. Закон Харди-Вайнберга.
16. Иммуногенетический метод.
17. Методы пренатальной диагностики (УЗИ, амниоцентез, биопсия хориона, определение фетопротеина).

Задания к практическому занятию

1. Решите тест:
 - 1) Как называется метод, сущность которого составляет скрещивание родительских форм, различающихся по ряду признаков, анализ их проявления в ряде поколений?
 - А) гибридологическим
 - Б) цитогенетическим
 - В) близнецовым
 - Г) биохимическим
 - 2) С помощью какого метода выявляется влияние генотипа и среды на развитие ребенка?
 - А) генеалогического
 - Б) близнецового
 - В) цитогенетического
 - Г) гибридологического
 - 3) Хромосомные наборы здоровых и больных людей изучают, используя метод
 - А) генеалогический
 - Б) цитогенетический
 - В) близнецовый
 - Г) гибридологический
 - 4) Хромосомные наборы здоровых и больных людей изучают, используя метод
 - А) генеалогический
 - Б) цитогенетический
 - В) близнецовый
 - Г) гибридологический
 - 5) Какая изменчивость обуславливает различие фенотипов однойцевых близнецов
 - А) генная
 - Б) геномная

- В) модификационная
- Г) мутационная

6) Однояйцовые близнецы в отличие от разнояйцовых

- А) могут быть разного пола
- Б) всегда одного пола
- В) имеют одинаковый вес
- Г) имеют одинаковые размеры

7) С помощью генеалогического метода, можно выяснить

- А) характер изменения генов
- Б) влияние воспитания на развитие психических особенностей человека
- В) закономерности наследования признаков у человека
- Г) характер изменения хромосом

8) Метод изучения наследственности человека, в основе которого лежит изучение числа хромосом, особенностей их строения, называют

- А) генеалогическим
- Б) близнецовым
- В) гибридологическим
- Г) цитогенетическим

Практическое занятие № 5. Виды изменчивости и виды мутаций у человека. Факторы мутагенеза.

Теоретическая часть

Наследственность - это способность организма сохранять и передавать свои признаки и особенности потомству. Явления наследственности и изменчивости лежат в основе всех жизненных проявлений. Наследственность обеспечивает сходство морфологических характеристик, механизмов развития и жизнедеятельности, а структурно-функциональное разнообразие особей любого вида зависит от другого фундаментального свойства живых организмов — изменчивости. Изменчивость — это способность организмов отличаться от своих родителей и приобретать новые признаки и свойства. Процессы, определяющие изменчивость, неоднородны. Одни из них могут проявляться только в виде вариации признаков, т. е. только как изменение признака; другие затрагивают генетический аппарат. Соответственно этому выделяют фенотипическую (ненаследственную) и генотипическую (наследственную) изменчивость.

I Ненаследственная (фенотипическая). Изменчивость, при которой генотип не изменяется и по наследству она не передается. Они касаются только признаков индивида и происходят под действием факторов внешней и внутренней среды. Подобные изменения не передаются по наследству, даже если они обусловлены постоянным воздействием на протяжении исторически длительного времени. Например, у некоторых народов известны ритуалы, связанные с нанесением специфических повреждений: протыкание носовой

перегородки или губ, удаление зубов (клыков), уродование ступней или костей черепа. Подобные изменения не наследуются.

Степень вариабельности признака под влиянием факторов внешней среды характеризуется нормой реакции. Она обозначает в каких пределах может изменяться признак под воздействием внешней среды. Все признаки условно делят на 2 группы:

1. с широкой (в сильной степени меняются при условиях окружающей среды)
2. с узкой нормой реакции (в малой степени зависят от условий).

Если изменения признака являются реакцией на действие определенного фактора и по выраженности не выходят за пределы нормы реакции, то такие изменения называют модификационными. Наиболее четко модификационная изменчивость проявляется как реакция организма на изменения факторов среды: например, географических условий проживания, интенсивности солнечной радиации, характера питания и т.д. Модификационная изменчивость имеет адаптивное (приспособительное) значение.

В некоторых случаях среда так воздействует на организм человека, что проявляется действие гена, которого нет в генотипе. Такое состояние получило название «фенокопия». Термин «фенокопия» был предложен для обозначения признаков, болезней или пороков развития, возникающих под воздействием определенных условий среды, но фенотипически (клинически) похожих на такие же состояния, обусловленные генетическими факторами мутациями. Таким образом, фенокопия — это признак, развивающийся под действием средовых факторов, но лишь копирующий наследственно обусловленный признак. Например, загорелые, но наследственно светлокожие индивиды представляют собой как бы «копии» генетически темнокожих людей. Слепота, обусловленная помутнением хрусталика глаза (катаракта), может быть вызвана механическими повреждениями, или действием ионизирующего излучения, или в результате внутриутробного поражения вирусом краснухи. Но развитие катаракты может вызвать специфический ген без какого-либо дополнительного внешнего воздействия на организм. Слабоумие может быть обусловлено специфическим генотипом (например, генной или геномной мутацией), но может развиваться при отсутствии йода в рационе ребенка или в результате повреждающего воздействия цитомегаловирусной инфекции на мозг плода во время внутриутробного развития.

II Наследственная (генотипическая) имеет отношение к изменениям в генотипе, такая изменчивость передается по наследству. Наследственную изменчивость подразделяют на мутационную и комбинативную.

1. Комбинативная. Сами гены не меняются, но у потомка возникают новые сочетания генов, полученных от родителей. Обеспечивается путем случайностью слияния яйцеклетки и сперматозоида (100 000 ооцитов и 120 млн сперматозоидов), независимым расхождением хромосом в гаметы при

мейозе (Известно, что в геноме; человека содержится примерно 30-40 тыс. генов. Около трети всех генов имеют более чем один аллель, т. е. являются полиморфными, Однако даже при наличии лишь небольшого числа локусов, содержащих по несколько аллелей, только при рекомбинации (вследствие перемешивания генных комплексов) возникает колоссальное множество уникальных генотипов. Так, только при 10 генах, содержащих по 4 аллеля каждый, теоретическое число уникальных диплоидных генотипов составляет 10 миллиардов! Поскольку около одной трети генов в геноме человека являются полиморфными, то только за счет рекомбинации создается неисчерпаемое генетическое разнообразие человека) и кроссинговером.

2. Мутационная. Внезапные скачкообразные изменения генов или хромосом, которые приводят к появлению нового признака, передающегося по наследству. Мутационная изменчивость обусловлена мутациями (от лат. *mutatio* — изменение, перемена).

Мутационная теория зародилась в начале 20-го века в работах Г. де Фриза (1901-1903). Суть мутационной теории де Фриза сводится к следующим положениям:

1 Мутации возникают внезапно

2 Мутации как правило представляют собой качественные изменения и не образуют непрерывных вариационных рядов

3 Мутации могут идти в различных направлениях, поэтому бывают как полезные и нейтральные, так и вредные (1 к 1000)

4 Мутации возникают с низкой частотой, а поэтому вероятность обнаружения мутации зависит от числа исследованных особей

5 Сходные мутации могут возникать повторно

Мутагенные факторы делятся на 3 группы:

· Физические (все виды радиации, рентгеновское и УФ излучение, ультразвук) провоцирует мутации и в половых и в соматических клетках.

· Химические (диэтилсульфат, нитрозозэтилмочевина, нитрозометилмочевина, алкоголь, наркотики, кофеин, пищевые добавки, противоопухолевые лекарства)

· Биологические (вирусы, стрессы, старение, гормоны)

Известно много принципов классификации мутаций. Фактически все авторы отмечают, что очень трудно создать хорошую классификацию мутаций, и что все существующие классификации очень схематичны.

По характеру воздействия на генотип:

· *Генные мутации* или точечные. Происходит изменение порядка нуклеотидов. Возникают наиболее часто. Например сдвиг рамки считывания, транзиция, трансверсия.

· *Хромосомные перестройки*. Связаны с изменением структуры хромосом. Например делеция, дупликация, инверсии, транслокации, транспозиции. (Тимолянова стр. 171)

· *Геномные мутации*. Характеризуются изменением числа хромосом. Например полиплоидия, анеуплоидия, гаплоидия.

В зависимости от локализации:

· *Генеративные*, т.е. индуцированные в половых клетках. Т.е. передаются по наследству. Генеративная мутация может возникнуть на любом этапе развития половых клеток. Если такая мутация возникает на ранних стадиях развития клеток зародышевого пути, она размножится во многих клетках, число которых будет пропорционально числу клеточных делений после возникновения мутации. В результате эта мутация будет представлена многими копиями, которые в совокупности называют пучком мутаций. Мутации, возникшие на последних этапах развития половых клеток, в сперматозоидах и яйцеклетках, только в этих клетках и представлены.

· *Соматические*, индуцированные в соматических клетках. Наследуются только при бесполом размножении. Проявление мутантного фенотипа соматических мутаций также сильно зависит от стадии, на которой произошла мутация. Чем раньше мутация возникает, тем больший эффект она вызывает. Не исключено, что соматические мутации имеют отношение к процессам старения человеческого организма, т.к. с возрастом может происходить накопление физиологических мутаций.

Одним из механизмов, приводящих к развитию злокачественных заболеваний человека являются мутации онкогенов. Онкогены — это гены, участвующие в процессе опухолевого перерождения клеток. Мутации этих генов приводят к трансформации клеток в опухолевые, которые способны к неограниченному делению.

Азова, М.М. Генетика человека с основами медицинской генетики стр. 161-176

Вопросы к практическому занятию

1. Роль генотипа и внешней среды в проявлении признаков.
2. Основные виды изменчивости.
3. Причины и сущность мутационной изменчивости.
4. Виды мутаций (генные, хромосомные, геномные).
5. Эндо -и экзомутагены.
6. Мутагенез, его виды.
7. Фенокопии и генокопии.

Задания к практическому занятию

1. Закончите предложения:
 - Наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости-
 - Совокупность генов, которую организм получает от родителей-
 - Пределы, в которых возможно изменение признака у данного генотипа-
 - Фенотипическая, модификационная, определенная изменчивость иначе называется ...
 - Наследственные изменения генетического материала –
 - Процесс возникновения мутаций –

- Термин мутация введён...
 - Совокупность генов, характерных для гаплоидного набора хромосом данного вида –
 - Свойство организма приобретать новые признаки и свойства в течение жизни –
 - Факторы, вызывающие проявление мутаций –
 - Вид изменчивости, в результате которой образуется уникальный генотип –
 - Метод, используемый для обнаружения генных мутаций -
 - Метод, используемый для обнаружения хромосомных мутаций –
2. Установите соответствие между формами изменчивости и их характеристиками:

1.Модификационная	А. Изменение сочетания генов
2.Мутационная	В. Неизменность генов
3.Комбинативная	С. Сопровождается изменением молекулы ДНК
	Д. Сопровождается изменением структуры хромосом
	Е. Сопровождается изменением числа хромосом
	Ф. Ненаследственный характер
	Г. Наследственный характер
	Н. Групповой характер

Практическое занятие № 6. Наследственность и патология

Теоретическая часть

Для наследственных форм патологии приняты определения, перечисленные ниже.

- Наследственные - болезни, причиной которых является генная, хромосомная или геномная мутация. Они, как правило (но не всегда) передаются от родителей потомкам.
 - Генные - болезни, вызываемые генными мутациями.
 - Хромосомные - болезни, возникающие вследствие хромосомных и геномных мутаций.
 - Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные, многофакторные) - болезни, развивающиеся в результате взаимодействия определённых комбинаций аллелей разных локусов и воздействий факторов окружающей среды.
 - Генетические болезни соматических клеток: злокачественные новообразования (изменения в генетическом материале являются этиологическими для злокачественного роста) и врождённые пороки, развившиеся вследствие мутаций.
 - Семейные - болезни, наблюдающиеся у двух и более членов семьи в одном или нескольких поколениях. Термин применяют для нозологических единиц, когда с высокой степенью вероятности подозревают их наследуемую природу, но наличие генетического дефекта не установлено.

- Врождённые - болезни, проявившиеся при рождении (они могут быть наследственными и ненаследственными).
- Врождённый порок развития - морфологический дефект органа, части его или большой области тела, возникший в результате нарушенного органогенеза. Врождённые пороки развития могут быть наследственными и приобретёнными (под действием тератогенов во внутриутробном периоде).

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Типы наследования. Для любого моногенного заболевания существенной характеристикой является тип наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с хромосомой X (доминантный и рецессивный), голандрический (сцепленный с хромосомой Y) и митохондриальный.

◆ При заболеваниях с рецессивным типом наследования фенотип гетерозиготы может не отличаться от нормы (т.е. иметь слабые проявления заболевания или не иметь их).

◆ При заболеваниях с доминантным типом наследования пациенты в гетерозиготном состоянии имеют практически ту же клиническую картину, что и в гомозиготном состоянии, но проявления болезни у гомозигот тяжелее.

Аутосомно-доминантный тип наследования

Примеры: синдром Марфана, гемоглобиноз М, хорея Хантингтона, полипоз толстой кишки, семейная гиперхолестеринемия, нейрофиброматоз, полидактилия. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования (синдром Марфана в 5 поколениях) представлена на рис. 3-1А.

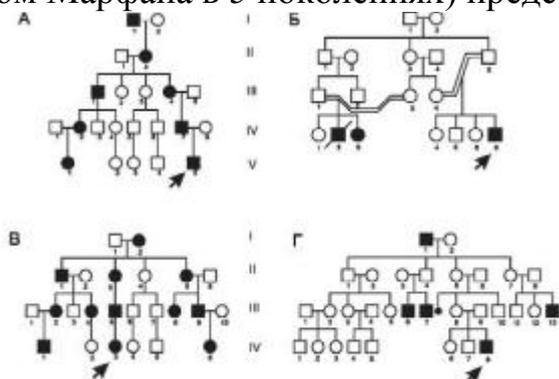


Рис.3-1. Родословные с разными

типами наследования заболеваний. А - аутосомно-доминантный; Б - аутосомно-рецессивный; В - доминантный X-сцепленный; Г - рецессивный X-сцепленный. Римские цифры - поколения. Кружок - пол женский, квадрат - пол мужской, тёмный кружок или квадрат - больной, наискось перечёркнутый тёмный кружок или квадрат - умерший больной. Стрелкой указан пробанд - больной или носитель изучаемого признака.

Особенности наследования: ❖ один из родителей пациента, как правило, болен; ❖ выраженность и количество проявлений зависят от действия факторов среды; ❖ частота патологии у лиц мужского и женского пола одинакова; ❖ в каждом поколении имеются больные (так называемый вертикальный характер распределения болезни); ❖ вероятность

рождения больного ребёнка равна 50% (независимо от пола ребёнка и количества родов); ❖ непоражённые члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков (поскольку не имеют мутантного гена).

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Примеры: фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, кожно-глазной альбинизм, галактоземия, гликогенозы, гиперлипопротеинемии, муковисцидоз. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования (муковисцидоз в 4 поколениях) представлена на рис. 3-1Б. Особенности наследования: ❖ родители больного, как правило, здоровы; заболевание может обнаруживаться у других родственников (например, у двоюродных или троюродных братьев/сестёр больного);

❖ однообразные проявления болезни (в связи с высокой пенетрантностью); ❖ симптомы болезни обычно выявляются уже в детском возрасте; ❖ частота патологии у лиц мужского и женского пола равная; ❖ в родословной патология проявляется по горизонтали, часто у сибсов; ❖ заболевание отсутствует у единокровных (дети одного отца от разных матерей) и единоутробных (дети одной матери от разных отцов) братьев и сестёр; ❖ появление аутосомно-рецессивной патологии более вероятно при кровнородственных браках за счёт большей вероятности встречи двух супругов, гетерозиготных по одному и тому же патологическому аллелю, полученному от их общего предка.

Сцепленное с хромосомой X доминантное наследование

Примеры: одна из форм гипофосфатемии - витамин D-резистентный рахит, болезнь Шарко-Мари-Тута X-сцепленная доминантная, рото-лице-пальцевой синдром типа I. Родословная с доминантным X-сцепленным типом наследования витамин D-резистентного рахита в четырёх поколениях представлена на рис. 3-1В. Особенности наследования: ❖ поражение лиц мужского и женского пола;

❖ у мужчин более тяжёлое течение заболевания; ❖ передача больным мужчиной патологического аллеля только дочерям, но не сыновьям (сыновья получают от отца хромосому Y); ❖ передача больной женщиной заболевания и сыновьям, и дочерям с равной вероятностью.

Сцепленное с хромосомой X рецессивное наследование

Примеры заболеваний: гемофилия А, гемофилия В, дальтонизм, мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, болезнь Хантера (мукополисахаридоз типа II), гипогаммаглобулинемия брутоновского типа.

Родословная с рецессивным X-сцепленным типом наследования (гемофилия А в 4 поколениях) представлена на рис. 3-1Г. Признаки заболевания: ❖ больные рождаются в браке фенотипически здоровых родителей; ❖ заболевание наблюдается исключительно у лиц мужского пола; ❖ матери больных - облигатные носительницы патологического гена; ❖ сын никогда не наследует заболевание от отца;

❖ у носительницы мутантного гена вероятность рождения больного ребёнка равна 25% (50% родившихся мальчиков - больные).

Голандрический, или сцепленный с хромосомой Y, тип наследования

Примеры: гипертрихоз ушных раковин, избыточный рост волос на средних фалангах пальцев кистей, азооспермия.

Особенности наследования: ❖ передача признака от отца всем сыновьям (только сыновьям, дочери никогда не наследуют признак от отца);

❖ «вертикальный» характер наследования признака; ❖ вероятность наследования для лиц мужского пола равна 100%;

Митохондриальное наследование

Примеры заболеваний («митохондриальные болезни»): атрофия зрительного нерва Лебера, синдромы Лея (митохондриальная миоэнцефалопатия), MERRF (миоклоническая эпилепсия), кардиомиопатия дилатационная семейная.

Особенности наследования: ❖ наличие патологии у всех детей больной матери; ❖ рождение здоровых детей у больного отца и здоровой матери (объясняется тем, что митохондриальные гены наследуются от матери).

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Хромосомные болезни выявляются у новорождённых с частотой около 6:1000. Инициальное звено патогенеза - геномная или хромосомная мутация. Тяжесть нарушений обычно прямо коррелирует со степенью хромосомного дисбаланса: чем больше хромосомного материала вовлечено в аберрацию, тем раньше проявляется хромосомный дисбаланс в онтогенезе и тем значительнее нарушения физического и психического развития индивида.

Особенности: ❖ большинство геномных мутаций (полиплоидии, трисомии по крупным хромосомам [рис. 3-2], моносомии по аутосомам) летальны; ❖ мутации в гаметах приводят к развитию так называемых полных форм хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма; ❖ мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию мозаи-

	Трисомия 13: синдром Патау (1:15000) Задержка умственного развития, микроцефалия Микрофтальмия Полициктилия Пороки сердца и других органов Пупочная грыжа
	Трисомия 18: синдром Эдвардса (1:8000) Задержка умственного развития Выдвинутый затылок Микрогнатия Низко посаженные уши Короткая шея Перекрывающиеся пальцы Врожденные сердечные заболевания Пороки других органов Ограниченное отведение бедра
	Трисомия 21: синдром Дауна (1:700) Задержка умственного развития Врожденные сердечные заболевания Кишечный стеноз Пупочная грыжа Предрасположенность к лейкозам Гипотония мышц

Рис. 3-2. Характеристика наиболее частых аутосомных трисомий [по 4].

цизма: часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а другая часть - аномальный.

Аномалии половых хромосом. Нарушение расхождения половых хромосом приводит к образованию аномальных гамет: у женщин - XX и 0 (в последнем случае гамета не содержит половых хромосом); у мужчин - XY и 0. При слиянии половых клеток в подобных случаях возникают количественные нарушения половых хромосом. При болезнях, вызванных дефицитом или избытком X хромосом, нередко наблюдается мозаицизм.

- Синдром Клайнфелтера: ❖ Частота: 2-2,5 на 1000 новорождённых мальчиков. ❖ Кариотип: разнообразные цитогенетические варианты (47,XXY; 48,XXXXY; 49,XXXXXY и др.), но чаще встречается вариант 47,XXY. ❖ Проявления: высокий рост, непропорционально длинные конечности, отложение жира по женскому типу, евнухоидное телосложение, скудное оволосение, гинекомастия, гипогенитализм, бесплодие (в результате нарушения сперматогенеза, снижения продукции тестостерона и увеличения продукции женских половых гормонов), снижение интеллекта (чем больше в кариотипе добавочных хромосом, тем более выражено). ❖ Лечение мужскими половыми гормонами направлено на коррекцию вторичных половых признаков, но и после терапии больные остаются бесплодными.

- Трисомия X - наиболее частый синдром из группы полисомий X; частота 1:1000 новорождённых девочек, кариотип 47,XXX; пол - женский, фенотип женский; как правило, физическое и психическое развитие у женщин с этим синдромом не имеет отклонений от нормы.

- Синдром Шерешевского-Тёрнера. ❖ Частота синдрома: 1:3000 новорождённых девочек ❖ Кариотип: 45,X0, но встречаются и другие варианты. ❖ Проявления: низкий рост, короткая шея с избытком кожи или крыловидной складкой, широкая, часто деформированная грудная клетка, деформация локтевых суставов, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, бесплодие. ❖ Раннее лечение женскими половыми гормонами может оказаться эффективным.

БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

Болезни с наследственным предрасположением называют также многофакторными (мультифакториальными), так как их возникновение определяется взаимодействием наследственных факторов и факторов внешней среды. К болезням с наследственным предрасположением относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, психические заболевания, СД, ревматические болезни, язвенная болезнь желудка, врождённые пороки развития (ВПР) и многие другие. Болезни с наследственным предрасположением классифицируют - в зависимости от числа генов, определяющих предрасположенность, - на моногенные и полигенные.

- Моногенные болезни с наследственным предрасположением детерминируются одним мутантным геном и возникают при действии конкретного и обязательного фактора внешней среды. Пример - непереносимость лактозы: при мутантной форме гена лактазы употребление молока приводит к развитию кишечного дискомфорта и поноса.

- Полигенные болезни. Предрасположенность к развитию полигенных болезней детерминируется взаимодействием нормальных и изменённых (мутировавших) генов, хотя каждый из них по отдельности не приводит к развитию заболевания. Индивид с такой комбинацией генов под действием определённого фактора окружающей среды достигает «порога возникновения» болезни и заболевает.

Характеристика многофакторных болезней: ❖ наследование не отвечает менделевским закономерностям; ❖ патогенез зависит от «удельного вклада» генетических и средовых факторов; эта зависимость различна как для разных заболеваний, так и для каждого человека; ❖ характерно наличие большого числа клинических вариантов; ❖ наблюдается более высокая конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными.

Врождённые пороки развития

Аномалии развития (в том числе врождённые пороки - ВПР) и их причины изучает тератология. Распространённость ВПР составляет 2-3% от общего количества родившихся живыми детей.

- Типы ВПР. В зависимости от времени воздействия повреждающих факторов выделяют гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

- ◆ Гаметопатии - результат воздействия на половые клетки (в основе лежат мутации в половых клетках).

- ◆ Бластопатии - следствие поражения бластоцисты - зародыша первых 15 сут после оплодотворения (до завершения формирования зародышевых листков). Результатом бластопатий являются двойниковые пороки (сросшиеся близнецы), циклопия (наличие одного или двух слившихся глазных яблок в единственной орбите по срединной линии лица).

- ◆ Эмбриопатии - результат воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-го дня до 8 недели беременности. К этой группе относятся талидомидные, диабетические, алкогольные и некоторые медикаментозные эмбриопатии, а также ВПР, развившиеся под влиянием вируса краснухи.

- ◆ Фетопатии - следствие повреждения плода от 9-й недели до момента рождения. К фетопатиям относятся, например, крипторхизм, открытый боталлов проток или пренатальная гипоплазия какого-либо органа или плода в целом.

- Категории ВПР:

- ◆ агенезия - полное отсутствие органа (например, тимуса, почки, глаз);

♦ аплазия и гипоплазия - отсутствие или значительное недоразвитие органа при наличии его сосудистой ножки и нервов (например, одной почки, селезёнки, лёгкого, кишечника);

♦ атрезия - полное отсутствие канала или естественного отверстия (например, атрезия наружного слухового прохода, пищевода, ануса);

♦ гетеротопия - перемещение клеток, тканей или части органа в другую ткань (например, клеток поджелудочной железы в дивертикул Меккеля, хромаффинных клеток в ткань лёгких);

♦ персистенция - сохранение эмбриональных структур, исчезающих в норме к определённому этапу развития (например, открытый артериальный проток у годовалого ребёнка, крипторхизм);

♦ стеноз - сужение просвета отверстия или канала (например, клапанного отверстия сердца, привратника желудка, фрагмента кишечника);

♦ удвоение (утроение) - увеличение числа органов или его части (например, удвоение матки, мочеточников);

♦ эктопия - необычное расположение органа (например, почки в малом тазу, сердца - вне грудной клетки).

• Уродства (как правило, дефекты морфогенеза) - наиболее тяжёлые проявления ВПР.

• Дисплазии (мальформации, деформации, дизрупции) - морфологические врождённые изменения, выходящие за пределы общепринятой нормы.

• Малые аномалии развития (стигмы дизэмбриогенеза: синдактилия, ямочки на щеках, аномалии ушных раковин, искривление мизинца и др.) - врождённые дефекты, не требующие косметической или медицинской коррекции.

• Клинически значимые пороки развития - врождённые аномалии, требующие тех или иных форм медицинского вмешательства (квалифицированной диагностики, медицинской коррекции). Степень тяжести врождённого порока может быть различной: от малых аномалий (например, полидактилия) до очень тяжёлых системных поражений (гидроцефалия, болезнь Дауна).

Азова, М.М. Генетика человека с основами медицинской генетики стр. 180-246

Вопросы к практическому занятию

1. Наследственные болезни и их классификация.
2. Хромосомные болезни.
3. Количественные и структурные аномалии аутосом: синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау.
4. Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом: синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии X, синдром дисомии по Y-хромосоме.
5. Структурные аномалии хромосом.

6. Причины генных заболеваний.
7. Аутосомно-доминантные заболевания.
8. Аутосомно-рецессивные заболевания.
9. Х-сцепленные рецессивные и доминантные заболевания.
10. Y-сцепленные заболевания.
11. Особенности болезней с наследственной предрасположенностью.
12. Моногенные болезни с наследственной предрасположенностью.
13. Полигенные болезни с наследственной предрасположенностью.
14. Виды мультифакториальных признаков.
15. Изолированные врожденные пороки развития.
16. Гипертоническая болезнь.
17. Ревматоидный артрит.
18. Язвенная болезнь.
19. Бронхиальная астма и др.
20. Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний.
21. Методы изучения мультифакториальных заболеваний.
22. Принципы клинической диагностики наследственных заболеваний.
23. Лабораторные профилактика и лечение наследственных заболеваний.
24. Медико-генетическое консультирование.
25. Методы диагностики наследственных болезней: цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические.
26. Принципы лечения наследственных болезней
27. Виды профилактики наследственных болезней.

Задания к практическому занятию

1. Заполните таблицу
 - Наследственные болезни
 - Генные
 - Моногенные
 - Аутосомные
 - Доминантные
 - Рецессивные
 - Сцепленные с полом
 - Х-сцепленные
 - У-сцепленные
 - Полигенные (мультифакториальные, б. с наследственной предрасположенностью)
 - Хромосомные
 - Болезни, обусловленные изменениями структуры хромосом
 - Болезни, обусловленные изменениями числа хромосом

2. В 1986 г. в Западном Берлине состоялся Международный конгресс генетиков. По материалам конгресса была издана книга «Генетика в искусстве». В нее вошли фотографии и репродукции скульптур и картин, в которых нашли отражение различные наследственные патологии. Моделями для этих произведений служили люди, страдающие наследственными заболеваниями. Созданы эти произведения в различные исторические эпохи, например: Рафаэль Санти «Сикстинская мадонна» (XVI в.); Диего Веласкес «Менины» и «Портрет Себастьяна Морро» (VII в.), Михаил Врубель «Портрет сына» (XIX в.).

Вам предлагается изучить все иллюстрации картин с точки зрения диагноза:

- Какие наследственные заболевания вы можете назвать?
- О чем свидетельствуют эти картины?
- Можно ли предупреждать и лечить наследственные заболевания?

Рафаэль Санти «Сикстинская мадонна» (XVI в.)

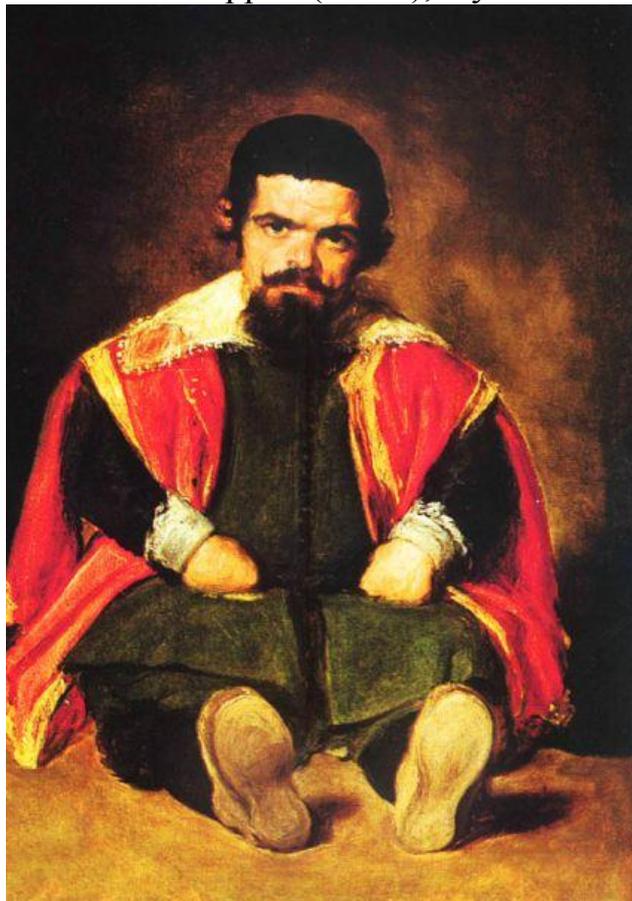




Диего Веласкес «Менины»



«Портрет Себастьяна Морро» (VII в.), шуты испанского двора



Михаил Врубель «Портрет сына» (XIX в.)



Ф. Пармиджанино «Мадонна с длинной шеей»



Сандро Боттичелли «Портрет Юноши»



Практическое занятие № 7. Медико-генетическое консультирование

Теоретическая часть

Целью медико-генетического консультирования в общепопуляционном значении является именно снижение давления на популяции человека патологической наследственности. Цель отдельно взятой консультации состоит в оказании помощи семье в принятии верного решения по проблеме планирования семьи. В общем смысле медико-генетическое консультирование – это процесс вычисления вероятности рождения детей с отклонениями в здоровье и развитии, на основании анамнеза и особенностей генотипа потенциальных матери и отца.

Медико-генетическое консультирование особенно эффективно в тех случаях, когда оно осуществляется как проспективное консультирование. В данном случае риск (вероятность) рождения больного ребенка может быть установлен до наступления беременности в ходе ее планирования, или, если беременность уже наступила, в ранние ее сроки. Медико-генетические консультации проводят в случае отягощенной наследственности одного или обоих супругов, кровного родства супругов, воздействии возможных либо установленных тератогенов (факторов среды – излучений, химических веществ, которые могут приводить к внутриутробным уродствам) в первые три месяца беременности. Также поводом к проведению медико-генетической консультации может служить неблагоприятное протекание беременности, спонтанные аборты.

Существует также и ретроспективное консультирование – оно проводится в случае, если у пары уже родился больной ребенок (например, имеющий врожденные пороки развития, задержку развития, умственную отсталость и др.) относительно здоровья последующих детей.

При внедрении механизмов медико-генетического консультирования в социум возможно достижение некоторого уменьшения частоты наследственных болезней и смертности (особенно, детской).

Процесс медико-генетического консультирования включает в себя несколько этапов диагностику, прогнозирование и заключение.

Вопросы к практическому занятию

1. Медико-генетическое консультирование как профилактика наследственных заболеваний.
2. Перспективное и ретроспективное консультирование.
3. Показания к медико-генетическому консультированию.
4. Массовые, скринирующие методы выявления наследственных заболеваний.
5. Пренатальная диагностика (неинвазивные и инвазивные методы).
6. Неонатальный скрининг.
7. Оформление алгоритма беседы медико-генетического консультирования.

Задания к практическому занятию

1. Решение ситуационных задач
Бригада делится на мини-группы по 3 человека.
Распределение ролей:
 - медсестра медико-генетической консультации;
 - медсестра биохимической лаборатории;
 - медсестра цитогенетической лаборатории.Ознакомление с ситуацией.
Используя исходную ситуацию медико-генетического консультирования, в которой приведены данные о пробанде, его родителях и родственниках, составьте первичный диагноз, дайте рекомендации родителям, согласно алгоритму действий:
 - Изучить генеалогическую информацию (легенду);
 - Составить родословную;
 - Провести анализ родословной с целью выявления типа наследования и выявления наследственной природы заболевания;
 - Изучение фенотипа больного с целью выявления характерных признаков болезни (продемонстрировать фотографию больного с данной патологией);
 - Обосновать необходимость проведения дополнительных методов исследования (цитогенетических, биохимических и т.д.) для уточнения диагноза;

- Сделать запись кариотипа данной наследственной патологии.
- Определить принципы оценки генетического риска (использование эмпирических данных или теоретических расчётов, основанных на генетических закономерностях);
- Дать рекомендации семье пробанда;
- Установить возможность проведения методов пренатальной диагностики.

Задание №1

Медико-генетическое консультирование. Исходная ситуация.

В медико-генетическую консультацию обратилась молодая женщина 25 лет, у её ребёнка-мальчика, здорового от рождения, в возрасте 1 года проявилось сильное отставание в психическом и физическом развитии.

Осмотр больного ребёнка выявил характерный фенотип: отставание умственного развития – олигофрения. Повышенная возбудимость и судорожный синдром. Слабая пигментация (блондин с голубыми глазами и светлой кожей). Кожные экземы (воспаление поверхностных слоев кожи), зуд. В семье, которую обследуют – трое детей, двое из них – мальчики (мальчик 6 лет и девочка 4 года) – сибсы, пробанда – здоровы. его родители, родственники мужа (мать с отцом, брат и замужняя сестра с двумя детьми), а также родственники жены (мать с отцом) здоровы.

В ходе сбора анамнеза выявляется, что родная сестра матери пробанда страдала тяжёлой умственной отсталостью и умерла в раннем детстве, а у сестры бабушки по линии отца одна из беременностей закончилась выкидышем с множественными пороками внутриутробного развития. Одновременно с этим мать ребёнка, которого обследуют, имела преждевременные роды далеко от места своего проживания и не обращалась к врачу с целью проведения анализа крови на фенилаланин.

Задания:

1. Медсестре медико-генетической консультации:

- составьте родословную данной семьи;
- определите тип наследования данного заболевания;

Какую наследственную патологию можно заподозрить.

2. Медсестре биохимической лаборатории:

- определите необходимость в биохимическом исследовании для уточнения диагноза. Ответ обоснуйте.

3. Медсестре цитогенетической лаборатории:

- определите необходимость в цитогенетическом исследовании;
- найдите карточку кариотипа с данной патологией, обоснуйте ответ, выбор карточки;
- объясните причину возникновения данной патологии согласно родословной.
- дайте рекомендации в отношении риска повторного рождения детей с такой

патологией.

Задание №2

Медико-генетическое консультирование. Исходная ситуация.

В медико-генетическую консультацию обратилась фенотипически здоровая супружеская пара, которая длительное время не имела детей. Только в возрасте 35 лет женщина родила девочку, у которой сразу проявились врождённые патологии развития.

Осмотр больного ребёнка выявил характерный фенотип: плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант (кожная складка в форме полумесяца возле внутреннего угла глаза), короткий нос, широкая переносица, полуоткрытый рот, толстый язык, плоский затылок. Пальцы на руках и ногах укорочены, мизинцы искривлены. Выражена умственная отсталость, речь развита плохо. У родителей, которых обследуют, больше детей нет. Родственники мужа состоят из родителей и бабушки, фенотип которых не зафиксировано никаких серьёзных отклонений. Родственники жены (отец, мать, родной брат с женой и их двое dizygotic близнецов: мальчик и девочка) – здоровы, однако, у их родной сестры, которая поздно вышла замуж и в возрасте 40 лет решила родить детей, было 2 выкидыша, а третий ребёнок родился здоровым.

Задания:

1. Медсестре медико-генетической консультации:

- составьте родословную данной семьи;
- дайте рекомендации в отношении риска повторного рождения детей с такой же патологией, используя эмпирическую таблицу.

2. Медсестре биохимической лаборатории:

- определите необходимость в биохимическом исследовании для уточнения диагноза. Ответ обоснуйте.
- найдите фотографию с данной наследственной патологией, назовите характерные признаки, подтверждающие ваш диагноз.

3. Медсестре цитогенетической лаборатории:

- определите необходимость в цитогенетическом исследовании;
- объясните родителям причину возникновения данной патологии;
- найдите карточку кариотипа с данной патологией. Ответ обоснуйте.

Практическое занятие № 8,9. Основные отрасли генетики

Теоретическая часть

Генетика – фундамент современной биологии

Структура современной генетики

Вся генетика (как и любая наука) подразделяется на фундаментальную и прикладную.

Фундаментальная генетика изучает общие закономерности наследования признаков у лабораторных, или модельных видов: вирусов (например, Т-чётных фагов), прокариот (например, кишечной палочки), плесневых и дрожжевых грибов, дрозофилы, мышей и некоторых других.

К фундаментальной генетике относятся следующие разделы:

- классическая (формальная) генетика,
- цитогенетика,
- молекулярная генетика (в т.ч., генетика ферментов и иммуногенетика),
- генетика мутагенеза (в т.ч., радиационная и химическая генетика),
- эволюционная генетика,
- геномика и эпигеномика,
- генетика индивидуального развития и эпигенетика,
- генетика поведения,
- генетика популяций,
- экологическая генетика (в т.ч., генетическая токсикология),
- математическая генетика.

Прикладная генетика разрабатывает рекомендации для применения генетических знаний в селекции, генной инженерии и других разделах биотехнологии, в деле охраны природы. Идеи и методы генетики находят применение во всех областях человеческой деятельности, связанной с живыми организмами. Они имеют важное значение для решения проблем медицины, сельского хозяйства, микробиологической промышленности.

Генетическая (генная) инженерия – это раздел молекулярной генетики, связанный с целенаправленным созданием *in vitro* новых комбинаций генетического материала, способного размножаться в клетке-хозяине и синтезировать конечные продукты обмена.

Генная инженерия возникла в 1972, когда в лаборатории П. Берга (Станфордский ун-т, США) была получена первая рекомбинантная (гибридная) ДНК (рекДНК), в которой были соединены фрагменты ДНК фага лямбда и кишечной палочки с кольцевой ДНК обезьяньего вируса SV40.

В прикладной генетике в зависимости от объекта исследования выделяют следующие разделы частной генетики:

1. Генетика растений: дикорастущих и культурных: (пшеница, рожь, ячмень, кукуруза; яблони, груши, сливы, абрикосы – всего около 150 видов).
2. Генетика животных: диких и домашних животных (коров, лошадей, свиней, овец, кур – всего около 20 видов)
3. Генетика микроорганизмов (вирусов, прокариот, низших эукариот – десятки видов).

В особый раздел частной генетики выделяется генетика человека (существует специальный Институт медицинской генетики АМН России)

Генетика человека изучает особенности наследования признаков у человека, наследственные заболевания (медицинская генетика), генетическую структуру популяций человека. Генетика человека является теоретической основой современной медицины и современного здравоохранения (СПИД, Чернобыль). Известно несколько тысяч собственно генетических заболеваний, которые почти на 100% зависят от генотипа особи. К наиболее страшным из них относятся: кислотный фиброз поджелудочной железы, фенилкетонурия, галактоземия, различные формы

кретинизма, гемоглобинопатии, а также синдромы Дауна, Тернера, Кляйнфельтера. Кроме того, существуют заболевания, которые зависят и от генотипа, и от среды: ишемическая болезнь, сахарный диабет, ревматоидные заболевания, язвенные болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, многие онкологические заболевания, шизофрения и другие заболевания психики.

Задачи медицинской генетики заключаются в своевременном выявлении носителей этих заболеваний среди родителей, выявлении больных детей и выработке рекомендаций по их лечению. Большую роль в профилактике генетически обусловленных заболеваний играют генетико-медицинские консультации и пренатальная диагностика (то есть выявление заболеваний на ранних стадиях развития организма).

Существуют специальные разделы прикладной генетики человека (экологическая генетика, фармакогенетика, генетическая токсикология), изучающие генетические основы здравоохранения. При разработке лекарственных препаратов, при изучении реакции организма на воздействие неблагоприятных факторов необходимо учитывать как индивидуальные особенности людей, так и особенности человеческих популяций.

Вопросы к практическому занятию

1. Генетический анализ
2. Основы хромосомной теории наследственности
3. Цитогенетика
4. Цитоплазматическая (внеядерная) наследственность
5. Молекулярная генетика
6. Генетика онтогенеза (феногенетика)
7. Популяционная генетика (генетическое строение популяций, роль генетических факторов в микроэволюции)
8. Эволюционная генетика (роль генетических факторов в видообразовании и макроэволюции)
9. Генетическая инженерия
10. Генетика соматических клеток
11. Иммуногенетика
12. Частная генетика - генетика бактерий, вирусов, животных, растений, человека
13. Медицинская генетика
14. Новейшая отрасль генетики - геномика

Задания к практическому занятию

1. Выполните конспект и выучите его.
Аллели (аллельные гены) — разные формы одного гена, возникшие в результате мутаций и расположенные в одинаковых точках (локусах) парных гомологичных хромосом.

Альтернативные признаки — взаимоисключающие, контрастные признаки.

Гаметы (от греч. «гаметес» — супруг) — половая клетка растительного

или животного организма, несущая один ген из аллельной пары. Гаметы всегда несут гены в «чистом» виде, т.к. образуются путем мейотического деления клеток и содержат одну из пары гомологичных хромосом.

Ген (от греч. «генос» – рождение) – участок молекулы ДНК, несущий информацию о первичной структуре одного конкретного белка.

Гены аллельные – парные гены, расположенные в идентичных участках гомологичных хромосом.

Генотип — совокупность наследственных задатков (генов) организма.

Гетерозигота (от греч. «гетерос» – другой и зигота) – зигота, имеющая два разных аллеля по данному гену (Aa, Bb).

Гетерозиготными называют особей, получивших от родительских особей разные гены. Гетерозиготная особь в потомстве дает расщепление по данному признаку.

Гомозигота (от греч. «гомос» – одинаковый и зигота) – зигота, имеющая одинаковые аллели данного гена (оба доминантные или оба рецессивные).

Гомозиготными называют особей, получивших от родительских особей одинаковые наследственные задатки (гены) по какому-то конкретному признаку. Гомозиготная особь в потомстве не дает расщепления.

Гомологичные хромосомы (от греч. «гомос» – одинаковый) – парные хромосомы, одинаковые по форме, размерам, набору генов. В диплоидной клетке набор хромосом всегда парный: одна хромосома из пары материнского происхождения, вторая – отцовская.

Гетерозиготными называют особей, получивших от родительских особей разные гены. Таким образом, по генотипу особи могут быть гомозиготными (AA или aa) или гетерозиготными (Aa).

Доминантный признак (ген) – преобладающий, проявляющийся – обозначается заглавными буквами латинского алфавита: A, B, C и т. д.

Рецессивный признак (ген) – подавляемый признак – обозначается соответствующей строчной буквой латинского алфавита: a, b c и т. д.

Скрещивание анализирующее – скрещивание испытуемого организма с другим, являющимся по данному признаку рецессивной гомозиготой, что позволяет установить генотип испытуемого.

Скрещивание дигибридное – скрещивание форм, отличающихся друг от друга по двум парам альтернативных признаков.

Скрещивание моногибридное – скрещивание форм, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных признаков.

Чистые линии – организмы, гомозиготные по одному или нескольким признакам и не дающие в потомстве проявления альтернативного признака.

Фен – признак.

Фенотип — совокупность всех внешних признаков и свойств организма, доступных наблюдению и анализу.

Список рекомендуемой литературы

Основная литература

1. Азова, М.М. Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник / Азова М.М., Гигани О.Б., Гигани О.О., Желудова Е.М., Щипков В.П. — Москва : КноРус, 2020. (СПО). <https://book.ru/book/932512>

Дополнительная

1. Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник/ Рубан Э.Д., 2019