

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт сестринского образования

Кафедра общепрофессиональных дисциплин

Ю. В. Омеличкина

**Генетика человека
с основами медицинской генетики**

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2014

УДК 575.191 (075.32)

ББК 52.54я 723

О 57

Рекомендовано МС ИСО ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по программам СПО специальностей 34.02.01 «Сестринское дело», 060604 «Лабораторная диагностика».
(протокол № 1 от 29.08. 2014 г.)

Автор:

Ю. В. Омеличкина – преподаватель кафедры общепрофессиональных дисциплин Института сестринского образования ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:

И. Ж. Семинский – д-р мед. наук, проф., директор Института сестринского образования ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, зав. каф. патологической физиологии с курсом клинической иммунологии

И. Ю. Салдина – канд. мед. наук, преподаватель ОГБОУ СПО «Иркутский базовый медицинский колледж»

Омеличкина, Ю. В.

О 57 Генетика человека с основами медицинской генетики : учеб. пособие / Ю. В. Омеличкина; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Института сестринского образования, Кафедра общепрофессиональных дисциплин. – Иркутск : ИГМУ, 2014. – 68 с.

В учебном пособии представлен теоретический материал по дисциплине «Генетика человека с основами медицинской генетики», а также практические задания для самостоятельной работы студентов.

Основная задача пособия - помочь студенту в процессе подготовки к освоению базового содержания курса.

Учебное пособие предназначено для студентов специальности 34.02.01 "Сестринское дело". Пособие будет полезно студентам специальности 060604 «Лабораторная диагностика» при освоении дисциплины «Основы медицинской генетики».

УДК 575.191 (075.32)

ББК 52.54я 723

© Омеличкина Ю. В., 2014

© ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Введение | 4 |
| 1. Биохимические основы наследственности | 5 |
| 1.1. Основные теоретические положения | 5 |
| 1.2. Методика решения типовых задач | 10 |
| Задания для самостоятельной работы студентов..... | 12 |
| 2. Цитологические основы наследственности..... | 15 |
| 2.1. Основные теоретические положения | 15 |
| Задания для самостоятельной работы студентов..... | 19 |
| 3. Закономерности наследования признаков | 26 |
| 3.1 Основные теоретические положения | 26 |
| 1.2. Методика решения типовых задач | 32 |
| Задания для самостоятельной работы студентов..... | 33 |
| 4. Наследственность и среда | 36 |
| 4.1. Основные теоретические положения..... | 36 |
| Задания для самостоятельной работы студентов..... | 38 |
| 5. Наследственность и патология | 43 |
| 5.1. Основные теоретические положения..... | 43 |
| 5.2. Методика решения типовых задач | 45 |
| Задания для самостоятельной работы студентов..... | 46 |
| 6. Методы генетики человека..... | 49 |
| 6.1. Основные теоретические положения | 49 |
| 6.2. Методика решения типовых задач | 54 |
| Задания для самостоятельной работы студентов..... | 55 |
| 7. Медико-генетическое консультирование | 59 |
| 7.1. Основные теоретические положения..... | 59 |
| 7.2. Методика решения типовых задач | 61 |
| Задания для самостоятельной работы студентов..... | 62 |
| Рекомендуемая литература..... | 66 |
| Использованная литература | 67 |

ВВЕДЕНИЕ

Генетика это наука о наследственности и изменчивости. Как любая другая биологическая наука генетика состоит из общих и частных разделов. Общие разделы посвящены изучению материальных основ наследственности и изменчивости. Они включают анализ вещества наследственности, которым являются молекулы ДНК, изучение способа упаковки генетического материала в клетках и его наследственной передачи в ряду поколений, структуры и мутаций генов, типов наследования, основных информационных процессов, а также многие другие вопросы. Частный раздел генетики – генетика человека посвящен изучению проявление общих теоретических закономерностей наследственности и изменчивости у человека. Те ее направления, которые посвящены патологии человека, являются предметом медицинской генетики.

Основной целью медицинской генетики является изучение роли генетических составляющих в этиологии и патогенезе различных заболеваний человека. В задачи медицинской генетики входят: диагностика наследственных заболеваний, анализ их распространенности в различных популяциях и этнических группах, медико-генетическое консультирование семей больных, профилактика наследственных заболеваний на базе пренатальной диагностики. Изучение курса медицинской генетики студентами специальности сестринское дело крайне необходимо для эффективного внедрения в клинику достижений современной генетики.

Учебное пособие призвано углубить и закрепить знания студентов об основах наследственности и изменчивости, основных группах наследственных патологий, принципах медико-генетического консультирования.

1. БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

1.1. Основные теоретические положения

В начале 50-х годов XX века было доказано, что единицей наследственности и изменчивости является ген, материальной основой которого является *дезоксирибонуклеиновая кислота* (ДНК).

Структура молекулы ДНК была расшифрована Дж. Уотсоном, Ф. Криком и М. Уилкинсом в 1953 г. Она представляет собой (рис. 1) две спирально закрученные антипараллельные (напротив конца 3' одной цепи располагается 5' конец другой) полинуклеотидные цепи.

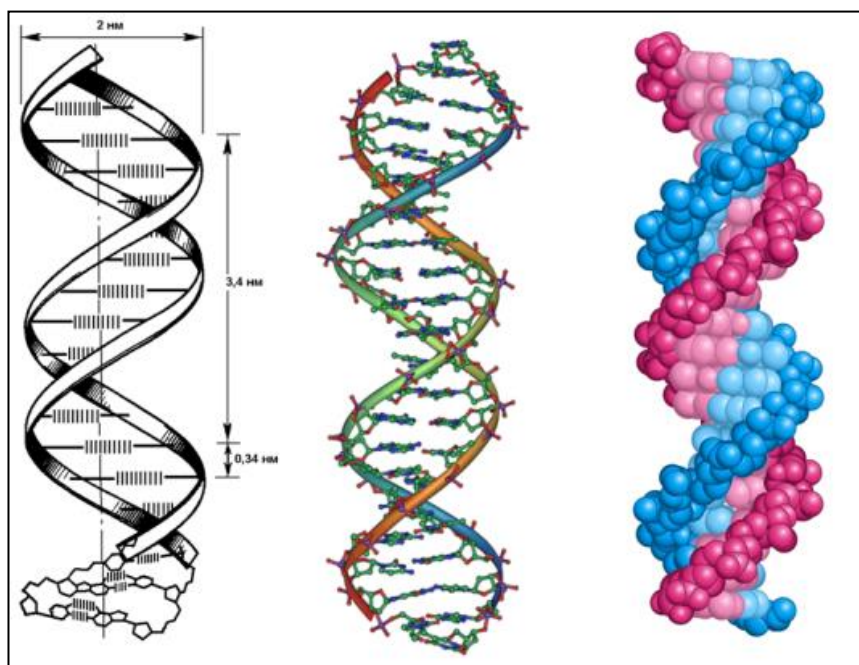


Рисунок 1. Структура молекулы ДНК¹

Мономерами ДНК являются *нуклеотиды* (рис. 2), в состав каждого из них входят:

1. пятиуглеродный сахар – дезоксирибоза;
2. остаток фосфорной кислоты;

¹ Крюков, В. И. Генетика Часть 1. Введение в генетику. Молекулярные основы наследственности: учебное пособие для вузов / В. И. Крюков. – Орёл: Изд-во ОрёлГАУ, 2006. – 176с.

3. одно из четырех азотистых оснований (пуриновые: *аденин* и *гуанин*, пиримидиновые: *тимин* и *цитозин*).

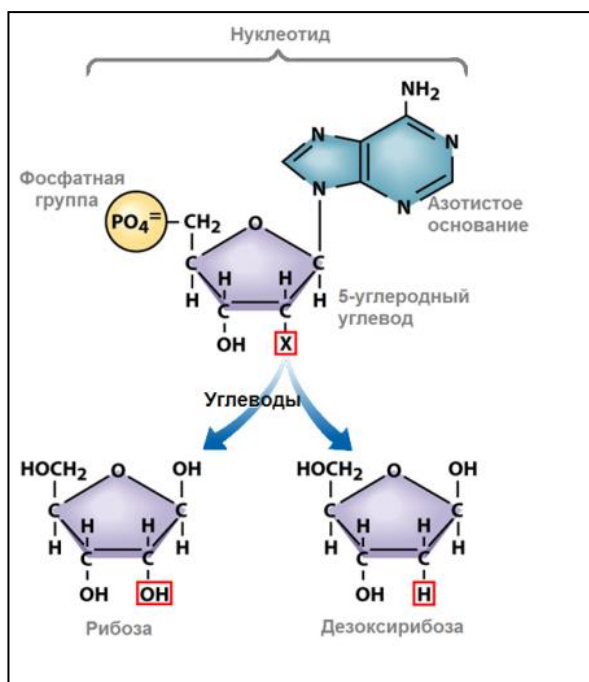


Рисунок 2. Структура нуклеотида²

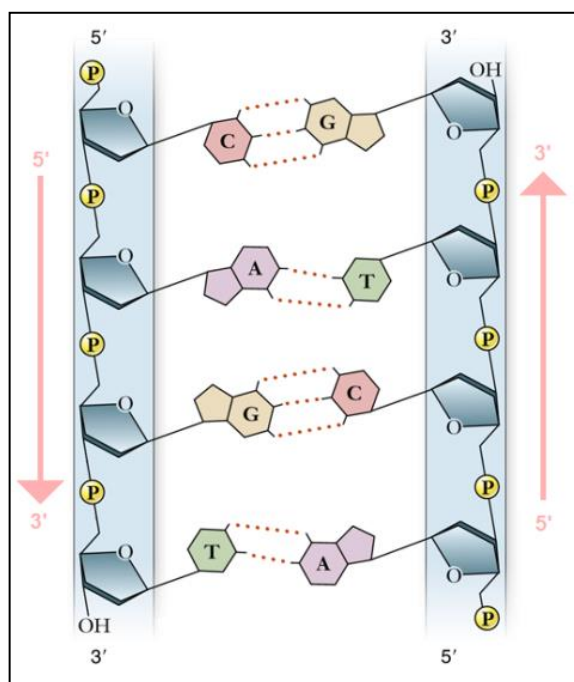


Рисунок 3. Вторичная структура молекулы ДНК³

Нуклеотиды соединяются в цепочку путем образования ковалентных (фосфодиэфирных) связей между дезоксирибозой одного и остатком фосфорной кислоты другого нуклеотида. Азотистые основания присоединяются к дезоксирибозе и образуют боковые радикалы. Между азотистыми основаниями цепочек ДНК устанавливаются водородные связи: две – между аденином и тимином, три – между гуанином и цитозином (рис. 3). Строгое соответствие (взаимодополнение) нуклеотидов друг другу в парных цепочках ДНК (А – Т, Г – Ц) называется *комплементарностью*.

ДНК является хранителем генетической информации во всех клетках про- и эукариот.

Рибонуклеиновая кислота (РНК) в отличие от ДНК содержит сахар – рибозу. Также в молекуле ДНК не встречается азотистое основание – тимин, в

^{2,3} Крюков, В. И. Генетика Часть 1. Введение в генетику. Молекулярные основы наследственности: учебное пособие для вузов / В. И. Крюков. – Орёл: Изд-во ОрёлГАУ, 2006. – 176с.

состав молекулы входит другое пиримидиновое основание – *урацил*. Необходимо также отметить, что молекула РНК в отличие от ДНК представлена одинарной цепочкой.

В клетках существуют три типа РНК: информационная, транспортная и рибосомальная.

Информационная РНК (и-РНК) представляет собой копию определенного участка ДНК и выполняет функции переносчика генетической информации от ДНК к месту синтеза белка (рибосомы) и непосредственно участвует в сборке его молекул.

Транспортные РНК (т-РНК) транспортируют аминокислоты из цитоплазмы в рибосомы.

Рибосомальная РНК (р-РНК) входит в состав рибосом. Считают, что р-РНК обеспечивает определенное пространственное взаиморасположение и-РНК и т-РНК.

Репликация молекул ДНК происходит в синтетический период интерфазы при участии комплекса ферментов (рис. 4).

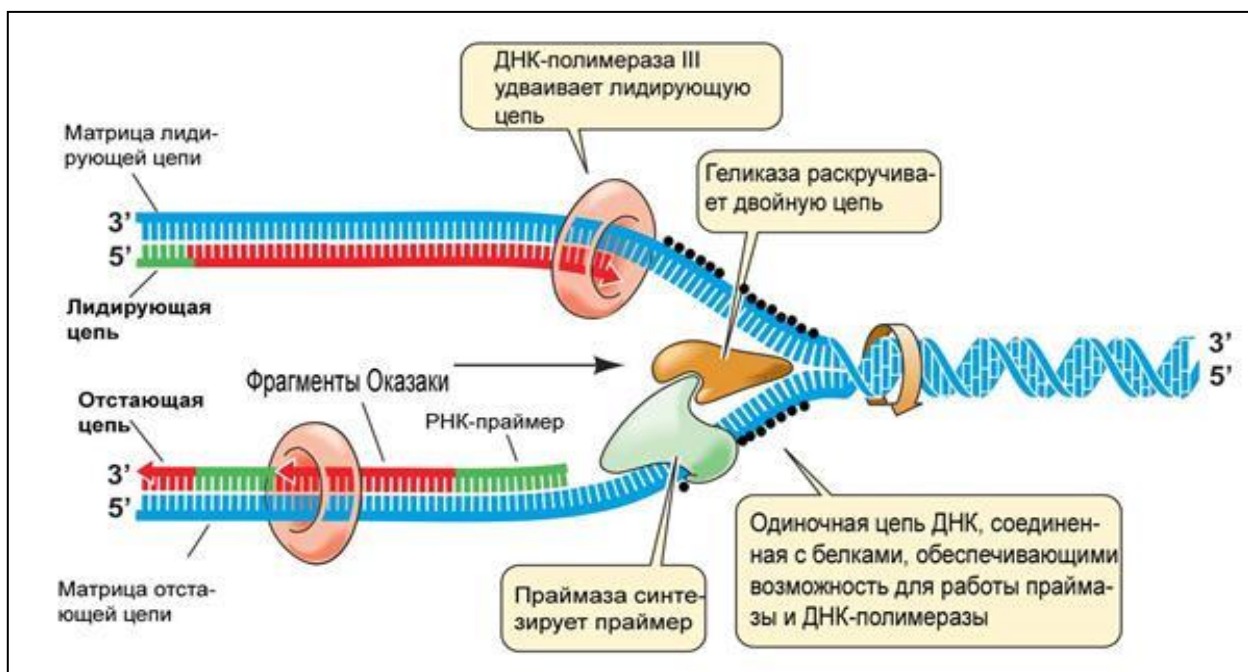


Рисунок 4. Схема репликации молекулы ДНК⁴

⁴ Генетика. Курс лекций: <http://works.doklad.ru/view/kGrP1fGny14/2.html>.

Каждая из двух цепей «материнской» молекулы служит матрицей для «дочерней». Строит дочернюю молекулу фермент *ДНК-полимеразы* согласно принципу комплементарности. После репликации вновь синтезированная молекула ДНК содержит одну «материнскую» цепочку, а вторую – «дочернюю», вновь синтезированную (полуконсервативный способ).

Транскрипция – процесс синтеза молекулы и-РНК, происходящий в ядре. Фермент *РНК-полимераза* подходит к молекуле ДНК и разрывает водородные связи, после чего молекула ДНК раскручивается на 2 цепочки. Одна из цепей ДНК является кодирующей. Она начинается с 3' конца, так как фермент РНК-полимераза движется именно в этом направлении, и транскрипция осуществляется в направлении 3' → 5', а иРНК образуется в направлении 5' → 3'. Из свободных нуклеотидов РНК фермент строит молекулу и-РНК по принципу комплементарности азотистых оснований нуклеотидов (аденину ДНК соответствует урацил РНК, тимину ДНК – аденин РНК, гуанину ДНК – цитозин РНК, цитозину ДНК – гуанин РНК). Генетическая информация молекул ДНК преобразовалась в последовательность нуклеотидов молекулы и-РНК, которая затем выходит из ядра и направляется к рибосомам для процесса синтеза белка.

Трансляция – перевод генетической информации с языка последовательности нуклеотидов на язык последовательности аминокислот, (расшифровка генетического кода). Происходит в цитоплазме на *рибосомах*. Участвуют: и-РНК, аминоацил-т-РНК, р-РНК, ферменты. Считывание информации с и-РНК осуществляется в направлении 5' → 3'. Трансляция состоит из трех этапов: инициация, элонгация и терминация (рис 5.).

Инициация – объединение малой субъединицы рибосом, иницирующего триплета и-РНК (АУГ), метионин-аминоацил-т-РНК и большой субъединицы рибосомы.

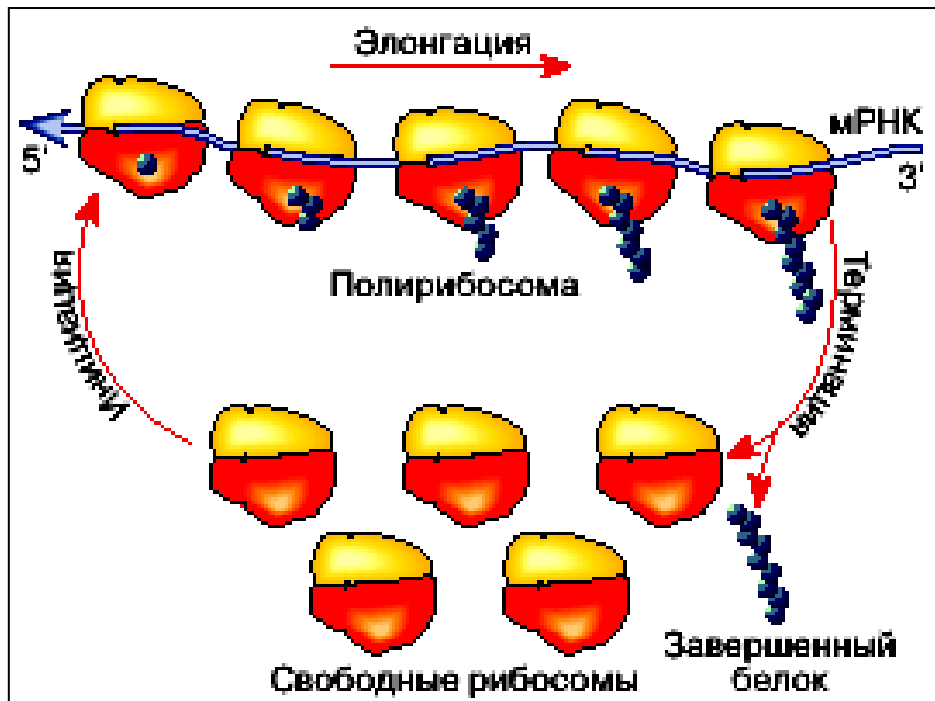


Рисунок 5. Схема трансляции белка⁵

Элонгация – наращивание полипептида. Эта фаза включает все реакции с момента образования первой пептидной связи до присоединения последней аминокислоты.

На заключительном этапе трансляции (**терминация**) рибосома доходит до одного из «nonsens» кодонов иРНК и синтез полипептида прекращается.

Информация о первичной структуре белковой молекулы закодирована последовательностью нуклеотидов (**генетический код**) в соответствующем участке молекулы ДНК – гене.

Свойства генетического кода:

1. **Однозначность**, т.е. каждый триплет (три нуклеотида) кодирует только одну аминокислоту.
2. **Избыточность** – некоторые из аминокислот будут кодироваться 2, 3, 4 или 6 триплетами (валин кодируется 4 триплетами, а серин – 6).
3. **Неперекрываемость** – одновременно 1 нуклеотид входит в состав только одного триплета.

⁵ А. С. Спирин. Принципы функционирования рибосом:
<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1157658&uri=index.html>

4. **Универсальность** – у всех организмов одинаковые триплеты кодируют одинаковые аминокислоты.
5. **Однонаправленность** – код читается только в одном направлении.
6. **Наличие нонсенс (стоп)-кодонов** – триплетов, которые не кодируют аминокислоты. Когда рибосома в процессе трансляции доходит до таких кодонов, то синтез белка прекращается. В молекуле РНК – УАА, УГА, УАГ.
7. **Непрерывность** (без знаков препинания) – при выпадении одного нуклеотида в процессе считывания его место занимает нуклеотид из соседнего кодона. Стартовыми кодонами в молекуле и-РНК являются АУГ и ГУГ.

| Матричная РНК | | Н У К Л Е О Т И Д Ы | | | | |
|-------------------------|---|---|--|---|---|------------------|
| | | 1-й | 2-й | | 3-й | |
| | | У | Ц | А | Г | |
| <p>Транспортная РНК</p> | У | УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ } | УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ } | УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } стоп-кодон УАГ } | УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } стоп-кодон УГГ } Триптофан | У Ц А Г |
| | Ц | ЦУУ } Лейцин ЦУЦ } ЦУА } ЦУГ } | ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ } | ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глутамин ЦАГ } | ЦГУ } ЦГЦ } Аргинин ЦГА } ЦГГ } | У Ц А Г |
| | А | АУУ } Изолейцин АУЦ } АУА } АУГ } Метионин СТАРТ-КОДОН | АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ } | ААУ } Аспарагин ААЦ } ААА } Лизин ААГ } | АГУ } Серин АГЦ } АГА } Аргинин АГГ } | У Ц А Г |
| | Г | ГУУ } Валин ГУЦ } ГУА } ГУГ } | ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ } | ГАУ } Аспарагиновая кислота ГАЦ } ГАА } Глутаминовая кислота ГАГ } | ГГУ } ГГЦ } Глицин ГГА } ГГГ } | У Ц А Г |

Рисунок 6. Таблица генетического кода⁶

1.2. Методика решения типовых задач

Задача.1. Одна из цепей молекулы ДНК имеет следующий порядок нуклеотидов: ААГГЦТЦТАГГТАЦЦАГТ.

1. Определите последовательность нуклеотидов в комплементарной цепи.

⁶ Интернет ресурс: <http://festival.1september.ru/articles/604998/>

2. Определите последовательность кодонов иРНК, синтезированной на комплементарной цепи.

3. Определите последовательность аминокислот в полипептиде, закодированном в комплементарной цепи.

4. Определите как изменится последовательность аминокислот если в молекуле ДНК произойдет замена нуклеотидов «Т» в 6 и 8 положениях на «Г».

Решение: 1. Согласно принципа комплементарности азотистых оснований в молекуле ДНК (А – Т, Ц – Г), строим вторую цепочку молекулы:

ААГГЦТЦТАГГТАЦЦАГТ

ААГГЦТЦТАГГТАЦЦАГТ – первая цепочка ДНК

ТТЦЦГАГАТЦЦАТГГТЦА – вторая цепочка ДНК.

2. Согласно принципу комплементарности азотистых оснований молекул ДНК и РНК (А – У, Ц – Г), строим цепочку и-РНК:

ТТЦЦГАГАТЦЦАТГГТЦА – вторая цепочка ДНК

ААГГЦУЦУАГГУАЦЦАГУ – молекула и-РНК

3. Согласно свойству триплетности генетического кода, разбиваем цепочку и-РНК на триплеты, затем по таблице генетического кода определяем последовательность аминокислот в полипептиде:

ААГ ГЦУ ЦУА ГГУ АЦЦ АГУ – триплеты иРНК

лиз – ала – лей – гли – тре – сер – полипептид

4. Производим замену нуклеотидов:

ААГГЦТЦТАГГТАЦЦАГТ – первая цепочка ДНК

ААГГЦГЦГАГГТАЦЦАГТ – мутированная первая цепочка ДНК

Дальше определяем последовательно комплементарную цепь, и-РНК и аминокислотную последовательность:

АГГЦГЦГАГГТАЦЦАГТ – мутированная первая цепочка ДНК

ТТЦЦГЦЦТЦЦАТГГТЦА – вторая цепочка ДНК.

ААГГЦГЦГАГГУАЦЦАГУ – молекула и-РНК

ААГ ГЦГ ЦГА ГГУ АЦЦ АГУ – триплеты и-РНК

лиз – ала – арг – гли – тре – сер – полипептид

Замена нуклеотида «Т» в 6 положении не привела к изменению аминокислотной последовательности, но замена в 8 положении приведет к замене аминокислоты лейцин на аргинин.

Задача 2. Полипептидная цепь одного белка животных имеет следующее начало: лизин – глутамин – треонин – аланин – аланин – аланин – лизин... С какой последовательности нуклеотидов начинается ген, соответствующий этому белку?

Решение: Поскольку одну аминокислоту могут кодировать несколько триплетов, точную структуру и-РНК и участка ДНК определить невозможно, структура может варьировать. Используя принцип комплементарности нуклеотидов и таблицу генетического кода получаем один из вариантов:

ААГ ГАА АЦУ ГЦУ ГЦУ ГЦУ ААГ – и-РНК

ТТЦ ЦТТ ТГА ЦГА ЦГА ЦГА ТТЦ – ДНК.

Задания для самостоятельной работы студентов

Пользуясь представленными методиками решения задач, для закрепления материала самостоятельно решите следующие задачи по теме «Биохимические основы наследственности»:

Задача 1. В одной исследовательской лаборатории изучен участок одной из цепочек молекулы ДНК. Оказалось, что он состоит из 24 мономеров-нуклеотидов: ГТГ ТАА ЦГА ЦЦГ АТА ЦТГ ТАЦ АЦЦ . Каково строение соответствующего участка второй цепочки той же молекулы ДНК?

Задача 2. Молекула ДНК распалась на две цепочки. Одна из них имеет строение: ТАГ АЦТ ГГТ АЦА ЦГТ ГГТ ГАТ ТЦА Какое строение будет иметь вторая молекула ДНК, когда указанная цепочка достроится до полной двухцепочечной молекулы?

Задача 3. Определите аминокислотный состав полипептида, который кодируется следующей последовательностью и-РНК: ЦЦА ЦЦУ ГГУ УУУ ГГЦ.

Задача 4. Какая последовательность аминокислот кодируется такой последовательностью нуклеотидов ДНК: ЦЦТ АГТ ГТГ ААЦ ЦАТ ТЦА?

Задача 5. С какой последовательности аминокислот начинается белок, если он закодирован такой последовательностью нуклеотидов: АЦГ ЦЦЦ АТГ ЦЦ ГГТ АЦЦ? Каким станет начало полипептидной цепи синтезируемого белка, если под влиянием рентгеновских лучей пятый нуклеотид окажется выбитым из молекулы ДНК?

Задача 6. Определите порядок следования аминокислот в участке молекулы белка, если известно, что он кодируется такой последовательностью нуклеотидов ДНК: ТГА ТЦ ГТТ ТАТ ГЦГ ЦЦЦ. Как изменится белок, если химическим путем будут удалены девятый и тринадцатый нуклеотиды?

Задача 7. Назовите последовательные мономеры участка молекулы белка, который синтезируется на основе информации, «записанной» в молекуле ДНК таким порядком нуклеотидов: ТЦТ ЦЦЦ ААА ААГ АТА ИГ ЦАТ. Как отразится на строении белка выпадение из молекулы ДНК первого нуклеотида?

Задача 8. Участок цепи ДНК имеет следующую последовательность нуклеотидов: ГГА АЦА ЦТА ГГТ ААА ТАЦ. Какова первичная структура белка, если в этой цепи ДНК выпадет 10й нуклеотид? Какова первичная структура белка, если между 9-м и 10-м нуклеотидами встанет нуклеотид «Т»?

Задача 9. Первые 9 аминокислот в β -цепи инсулина: фенилаланин – валин – аспарагиновая кислота – глутамин – гистидин – лейцин – цистеин – глицин – серин.

Определите один из вариантов структуры участка ДНК, кодирующего эту часть цепи инсулина.

Задача 10. Фрагмент молекулы миоглобина имеет следующие аминокислоты: валин – аланин – глутаминовая кислота – тирозин – серин – глутамин.

Определите один из возможных вариантов строения фрагмента молекулы ДНК, кодирующей эту последовательность аминокислот?

Задача 11. Участок молекулы белка имеет следующее строение: про – лиз – гис – вал – тир. Сколько возможных вариантов строения фрагмента молекулы ДНК кодирует эту часть молекулы белка?

Задача 12. Одна из цепей рибонуклеазы (фермента поджелудочной железы) состоит из 16 аминокислот: Глу – Гли – Асп – Про – Тир – Вал – Про – Вал – Про – Вал – Гис – Фен – Асн – Ала – Сер – Вал. Определите структуру участка ДНК, кодирующего эту часть рибонуклеазы.

Задача 13. Какой последовательностью нуклеотидов ДНК кодируется участок белка, если он имеет следующее строение: пролин – валин – аргинин – пролин – лейцин – валин – аргинин?

Задача 14. Меньшая цепь мономеров в молекуле инсулина (так называемая цепь А) заканчивается такими аминокислотами: лейцин – тирозин – аспарагин – тирозин – цистеин – аспарагин. Какой последовательностью нуклеотидов ДНК кодируется данная цепь молекулы?

Задача 15. Гормон вазопрессин имеет следующую аминокислотную последовательность: Цис – Тир – Фен – Гли – Асн – Цис – Про – Арг – Гли. Составьте последовательность нуклеотидов, кодирующих этот гормон, в ДНК и и-РНК.

2. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

2.1. Основные теоретические положения

Время жизни клетки с момента ее образования до деления составляет **клеточный цикл**. Клеточный цикл делится на стадии: **митоз** или собственно деление клетки и **интерфаза** – период между делениями. Самой длительной стадией интерфазы является период относительного покоя клетки – **пресинтетическая стадия G1**, ее продолжительность может значительно варьировать. После G1 начинается очень важная **синтетическая стадия S**, в процессе которой происходит репликация ДНК. Далее следует подготовка к митозу – **постсинтетическая стадия G2** и сам митоз – **стадия M**.

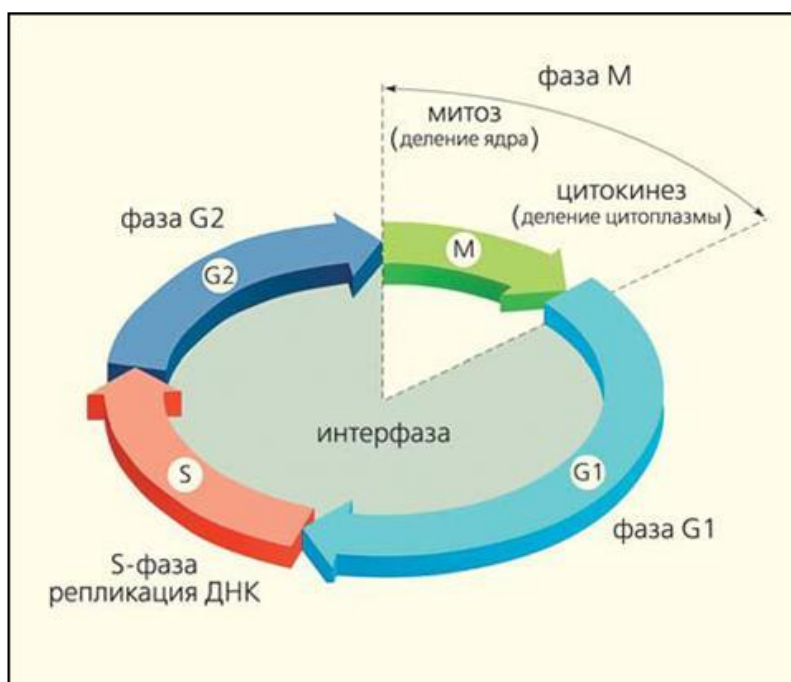


Рисунок 7. Схема клеточного цикла⁷

Ключевая роль в митозе принадлежит **хромосомам** – таким структурам в ядрах клеток, которые в период деления отчетливо видны при световой микроскопии и использовании специфических методов окрашивания. Окрашивающееся вещество хромосом называется **хроматином**.

⁷ Атауллаханов Ф.И., Грищук Е.Л. Клетка: координация молекулярных процессов деления. <http://www.primas.org/article/5792>

Набор хромосом одной клетки называется кариотипом. Число и морфология хромосом относятся к видовым признакам.

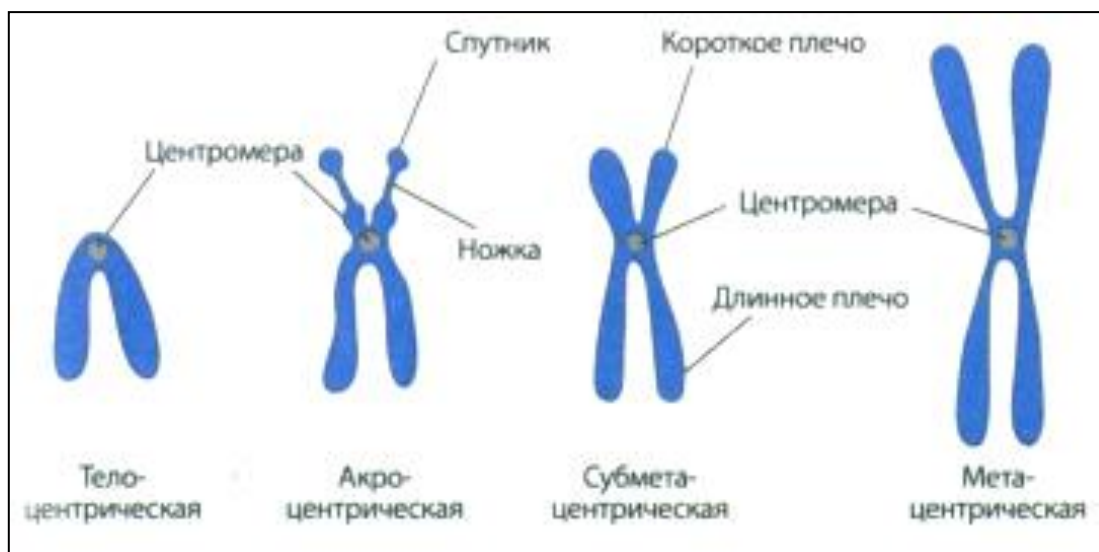


Рисунок 8. Типы хромосом⁸

В каждой хромосоме есть важный функциональный участок, который называется центромерой. *Центромера* разделяет хромосому на два плеча, которые называются *теломерами*. Хромосомы делят на *ахроцентрики*, *метацентрики* и *субметацентрики* при локализации центромеры соответственно на конце хромосомы, посередине и в промежуточном положении. Выделяют также телоцентрические хромосомы, короткое плечо у которых отсутствует.

В соматических клетках высших каждая хромосома представлена двумя копиями, то есть *диплоидным набором*. И только в половых клетках наблюдается одинарный или *гаплоидный набор* хромосом, образующийся в результате процесса мейоза.

Митоз, в свою очередь, также делится на стадии. На стадии *профазы* происходит исчезновение ядерной мембраны, конденсация или уплотнение хромосом за счет их спирализации, миграция центриолей к противоположным полюсам, приводящая к поляризации клетки, и формирование веретена деления.

⁸ Атлас по генетике. Учеб. пособие под ред. Н.В. Чербышева. – М. : Русь-Олимп, 2009. – 318с.

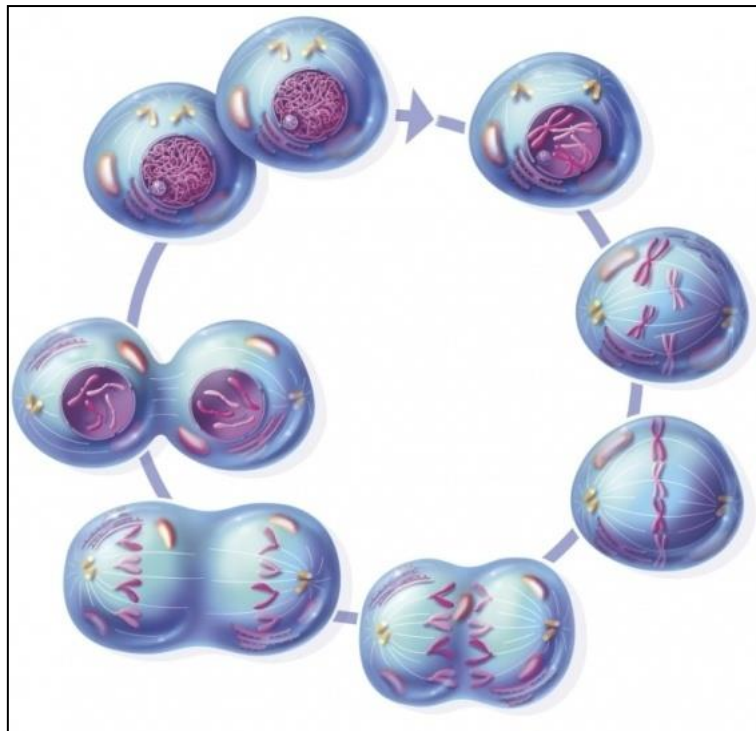


Рисунок 9. Митоз⁹

В период **метафазы** центромеры располагаются по экватору клетки перпендикулярно оси веретена деления. На стадии **анафазы** происходит разделение центромер, хроматиды превращаются в самостоятельные хромосомы и, увлекаемые центромерами, начинают двигаться к противоположным полюсам клетки по нитям веретена деления. На заключительной стадии – **телофазе** – происходит деспирализация хромосом, исчезает веретено деления, формируется ядерная мембрана и происходит разделение цитоплазмы (**цитокенез**).

Мейоз происходит только при образовании половых клеток, и он включает два клеточных деления: **мейоз I или редукционное деление** и **мейоз II (эквационное деление)**. Во время профазы мейоза I гомологичные хромосомы конъюгируют (сливаются) друг с другом по всей длине, образуя **бивалент**. В это время может происходить обмен участками между несестринскими хроматидами – **кроссинговер** или гомологичная рекомбинация. В точке рекомбинации образуется видимая в световой микроскоп крестообразная структура – **хиазма**. Обмен происходит только между двумя из

⁹ Интернет ресурс: <http://www.clinicalnutritionssociety.com/31/mitoss>

четырёх хроматид. На стадии метафазы биваленты выстраиваются в экваториальной плоскости, при этом центромеры случайно ориентируются относительно полюсов клетки. На стадии анафазы гомологичные хромосомы отделяются друг от друга и начинают двигаться к противоположным полюсам. При этом расщепления центромеры не происходит, и сестринские хроматиды оказываются связанными. Однако они могут быть уже не идентичны друг другу из-за произошедшего кроссинговера. Таким образом, в процессе мейоза I из одной диплоидной клетки образуются две гаплоидные. Промежуток между первым и вторым делениями мейоза называется *интеркинезом*. Важно подчеркнуть, что на этой стадии не происходит удвоения хроматид.

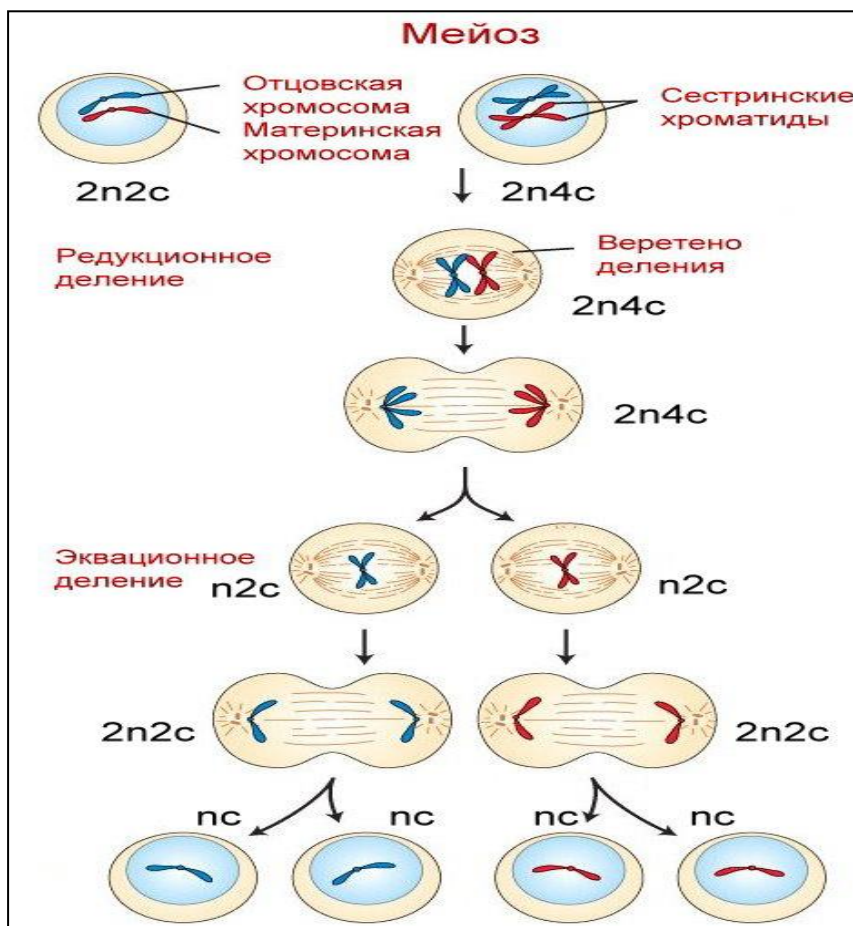


Рисунок 10. Мейоз¹⁰

В профазе мейоза II восстанавливается веретено деления, хромосомы располагаются в экваториальной плоскости. В анафазе II происходит расщепление центромер, и хромосомы двигаются к противоположным

¹⁰ Лекции по биологии. <http://bio.fizteh.ru/student/files/biology/biolections/lection15.html>

полюсам. Таким образом, на один акт удвоения хромосом приходится два последовательных цикла деления клетки. После завершения телофазы II диплоидная родительская клетка делится на четыре гаплоидные половые клетки, причем образовавшиеся гаметы не идентичны друг другу – фрагменты материнских и отцовских хромосом находятся в них в различных комбинациях.

Задания для самостоятельной работы студентов

Для закрепления материала по теме «Цитологические основы наследственности» самостоятельно решите следующие тестовые задания. Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ОРГАНОИДЫ КЛЕТКИ, СОДЕРЖАЩИЕ ДНК

- 1) ядро
- 2) рибосомы
- 3) комплекс Гольджи
- 4) митохондрии
- 5) хлоропласты
- 6) эндоплазматический ретикулум

2. В ХРОМОСОМАХ ОСУЩЕСТВЛЯЮТСЯ ПРОЦЕССЫ

- 1) синтез белка
- 2) синтез АТФ
- 3) синтез РНК
- 4) фотосинтез
- 5) синтез ДНК

3. В СОСТАВ ХРОМАТИНА ВХОДЯТ

- 1) ДНК
- 2) углеводы
- 3) полисахариды
- 4) РНК
- 5) белки
- 6) жиры

4. МЕСТО ПРИКРЕПЛЕНИЯ НИТЕЙ ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ К ХРОМОСОМЕ

- 1) ядрышко
- 2) теломера
- 3) центромера

5. САМОУДВОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ ДНК ПРОИСХОДИТ

- 1) в интерфазе
- 2) в профазе
- 3) в метафазе
- 4) в анафазе
- 5) в телофазе

6. СПОСОБ ДЕЛЕНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЖИВОТНЫХ

- 1) митоз
- 2) мейоз

7. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕЙОЗА

- 1) обеспечивает сохранение исходного хромосомного набора
- 2) обеспечивает редукцию хромосомного набора
- 3) обеспечивает генетическую однородность дочерних клеток
- 4) лежит в основе механизма образования гамет

8. ВО ВРЕМЯ МЕЙОЗА, В ОТЛИЧИЕ ОТ МИТОТИЧЕСКОГО ДЕЛЕНИЯ КЛЕТКИ, ПРОИСХОДИТ

- 1) образование двух клеток
- 2) образование четырех клеток
- 3) одно деление
- 4) два деления
- 5) образование одинаковых по генетическому набору клеток
- 6) образование разных клеток
- 7) уменьшение числа хромосом
- 8) увеличение числа хромосом

9. ИНТЕРФАЗА – ЭТО СТАДИЯ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТКИ, ВО ВРЕМЯ КОТОРОЙ

- 1) происходит синтез ДНК
- 2) разрушается оболочка ядра
- 3) образуется оболочка ядра
- 4) хромосомы не видны
- 5) хромосомы выстраиваются по экватору клетки
- 6) хромосомы расходятся к полюсам

10. ПРОФАЗА МИТОЗА – ЭТО СТАДИЯ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТКИ, ВО ВРЕМЯ КОТОРОЙ

- 1) разрушается оболочка ядра
- 2) образуется оболочка ядра
- 3) происходит синтез ДНК
- 4) хромосомы расходятся к полюсам
- 5) хромосомы выстраиваются по экватору клетки
- 6) становятся видны хромосомы
- 7) хромосомы не видны

11. МЕТАФАЗА – ЭТО СТАДИЯ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТКИ, ВО ВРЕМЯ КОТОРОЙ

- 1) происходит синтез ДНК
- 2) разрушается оболочка ядра
- 3) образуется оболочка ядра
- 4) хромосомы не видны
- 5) хромосомы выстраиваются по экватору клетки
- 6) хромосомы расходятся к полюсам

12. АНАФАЗА – ЭТО СТАДИЯ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТКИ, ВО ВРЕМЯ КОТОРОЙ

- 1) хромосомы не видны
- 2) хромосомы расходятся к полюсам
- 3) хромосомы выстраиваются по экватору клетки
- 4) происходит синтез ДНК
- 5) разрушается оболочка ядра

б) образуется оболочка ядра

13. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ФАЗ МИТОЗА

- 1) метафаза профаза – телофаза – анафаза
- 2) метафаза – интерфаза – профаза – анафаза
- 3) интерфаза – телофаза – анафаза – метафаза – профаза
- 4) анафаза – метафаза – профаза – телофаза
- 5) профаза – метафаза – анафаза – телофаза

14. ВО ВРЕМЯ S-ПЕРИОДА КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРОИСХОДИТ

- 1) разрушение ядерной оболочки
- 2) синтез ДНК
- 3) синтез РНК
- 4) синтез белков
- 5) хромосомы не видны
- 6) хромосомы выстраиваются по экватору клетки
- 7) хромосомы расходятся к полюсам

15. НАИБОЛЕЕ КОРОТКАЯ СТАДИЯ МИТОЗА СРЕДИ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ

- 1) интерфаза
- 2) телофаза
- 3) метафаза
- 4) профаза

16. ПРИ МИТОТИЧЕСКОМ ДЕЛЕНИИ ДИПЛОИДНОГО ЯДРА
ПОЛУЧАЕТСЯ НАБОР ХРОМОСОМ

- 1) гаплоидный
- 2) диплоидный
- 3) полиплоидный

17. ТИП ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК, КОТОРЫЙ НЕ СОПРОВОЖДАЕТСЯ
УМЕНЬШЕНИЕМ НАБОРА ХРОМОСОМ

- 1) митоз
- 2) I деление мейоза
- 3) II деление мейоза

18. ТИП ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК, КОТОРЫЙ СОПРОВОЖДАЕТСЯ
УМЕНЬШЕНИЕМ НАБОРА ХРОМОСОМ

- 1) простое деление
- 2) митоз
- 3) I деление мейоза
- 4) II деление мейоза

19. ТИП ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК, ПРИ КОТОРОМ КОЛИЧЕСТВО ХРОМОСОМ
УМЕНЬШАЕТСЯ РОВНО В ДВА РАЗА

- 1) митоз
- 2) I деление мейоза
- 3) II деление мейоза
- 4) амитоз

20. ПРАВИЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЙОЗА

- 1) мейоз – это деление клетки, при котором число хромосом остается постоянным
- 2) мейоз – это деление клетки, при котором число хромосом уменьшается в два раза
- 3) мейоз – это первое деление зиготы

21. МЕЙОЗ (У РАЗНЫХ ОРГАНИЗМОВ) МОЖЕТ ПРОИСХОДИТЬ

- 1) при образовании гамет
- 2) при делении соматических клеток

22. ПЕРВОЕ ДЕЛЕНИЕ МЕЙОЗА НАЗЫВАЕТСЯ ПОТОМУ ЧТО...

- 1) митотическое
- 2) эквационное (уравнительное)
- 3) редукционное
- 4) ...к полюсам расходятся хроматиды от каждой хромосомы
- 5) ...к полюсам расходятся целые хромосомы

23. ВТОРОЕ ДЕЛЕНИЕ МЕЙОЗА НАЗЫВАЕТСЯ ПОТОМУ ЧТО...

- 1) митотическое
- 2) эквационное (уравнительное)

- 3) редуccionное
- 4) ...к полюсам расходятся хроматиды от каждой хромосомы
- 5) ...к полюсам расходятся целые хромосомы

24. КРОССИНГОВЕР – ЭТО

- 1) самоудвоение хромосом
- 2) явление конъюгации хромосом в профазе I деления мейоза
- 3) явление перекреста хромосом в профазе I деления мейоза
- 4) процесс расхождения хромосом к полюсам клетки
- 5) обмен участками хромосом

25. В ОТЛИЧИЕ ОТ ПРОФАЗЫ МИТОЗА, ВРЕМЯ ПРОФАЗЫ I ДЕЛЕНИЯ МЕЙОЗА ПРОИСХОДИТ

- 1) удвоение хромосом
- 2) спирализация хромосом
- 3) сближение гомологичных хромосом
- 4) образование бивалентов
- 5) кроссинговер
- 6) расхождение хроматид к полюсам клетки
- 7) расхождение хромосом к полюсам клетки

26. В ХРОМОСОМЕ К НАЧАЛУ ПРОФАЗЫ МИТОЗА НАХОДИТСЯ
ХРОМАТИДЫ

- 1) одна
- 2) две
- 3) три
- 4) четыре

27. В ХРОМОСОМЕ К КОНЦУ МИТОЗА НАХОДИТСЯ ХРОМАТИДЫ

- 1) одна
- 2) две
- 3) три
- 4) четыре

28. ИСХОДНАЯ КЛЕТКА ИМЕЛА 14 ХРОМОСОМ. В РЕЗУЛЬТАТЕ МИТОЗА ХРОМОСОМ ДОЧЕРНЯЯ КЛЕТКА БУДЕТ СОДЕРЖАТЬ

- 1) 7
- 2) 14
- 3) 28
- 4) 56

29. КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК, КОТОРОЕ ОБРАЗУЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ МЕЙОЗА

- 1) одна
- 2) две
- 3) три
- 4) четыре

3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗНАКОВ

3.1 Основные теоретические положения

Признак – любая особенность строения, любое свойство организма. Развитие признака зависит как от присутствия других генов, так и от условий среды, формирование признаков происходит в ходе индивидуального развития особей. Поэтому каждая отдельно взятая особь обладает набором признаков, характерных только для нее.

Фенотип – совокупность всех внешних и внутренних признаков организма.

Ген – функционально неделимая единица генетического материала, участок молекулы ДНК, кодирующий первичную структуру полипептида, молекулы транспортной или рибосомной РНК. В широком смысле ген – участок ДНК, определяющий возможность развития отдельного элементарного признака.

Генотип – совокупность генов организма.

Локус – местоположение гена в хромосоме.

Аллельные гены – гены, расположенные в идентичных локусах гомологичных хромосом.

Гомозигота – организм, имеющий аллельные гены одной молекулярной формы.

Гетерозигота – организм, имеющий аллельные гены разной молекулярной формы; в этом случае один из генов является доминантным, другой – рецессивным.

Рецессивный ген – аллель, определяющий развитие признака только в гомозиготном состоянии; такой признак будет называться рецессивным.

Доминантный ген – аллель, определяющий развитие признака не только в гомозиготном, но и в гетерозиготном состоянии; такой признак будет называться доминантным.

Закон единообразия гибридов первого поколения, или первый закон Менделя: При моногибридном скрещивании гомозиготных особей, имеющих разные значения альтернативных признаков, гибриды являются единообразными по генотипу и фенотипу.

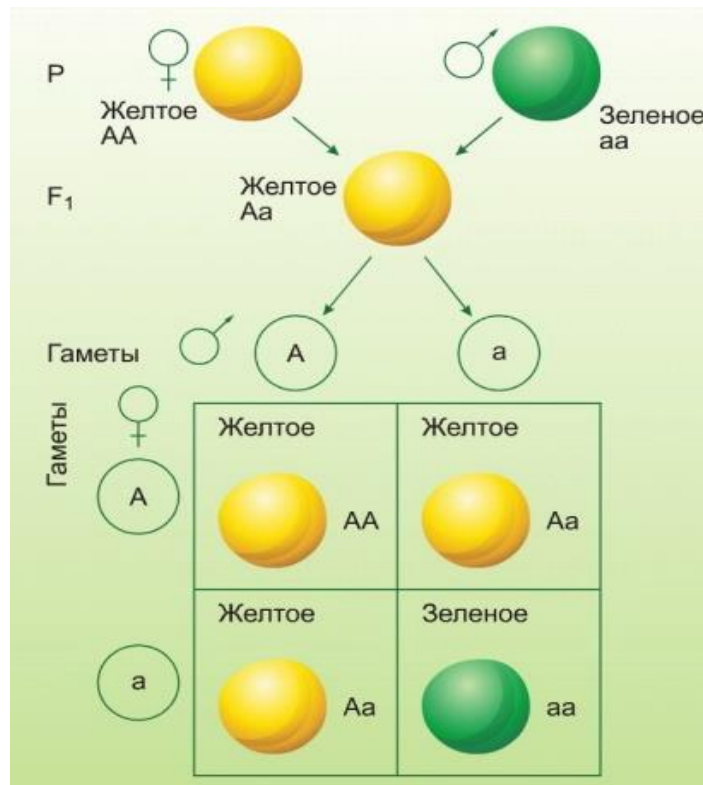


Рисунок 11. Первый и второй законы Менделя¹¹

Закон расщепления, или второй закон Менделя: При моногибридном скрещивании гетерозиготных особей у гибридов имеет место расщепление по фенотипу в отношении 3:1, по генотипу 1:2:1.

Закон независимого наследования (третий закон Менделя) – при скрещивании двух особей, отличающихся друг от друга по двум (и более) парам альтернативных признаков, гены и соответствующие им признаки наследуются независимо друг от друга и комбинируются во всех возможных сочетаниях (как и при моногибридном скрещивании).

¹¹ Интернет ресурс: http://ftl1.ru/tl_files/presentations/Pimenov

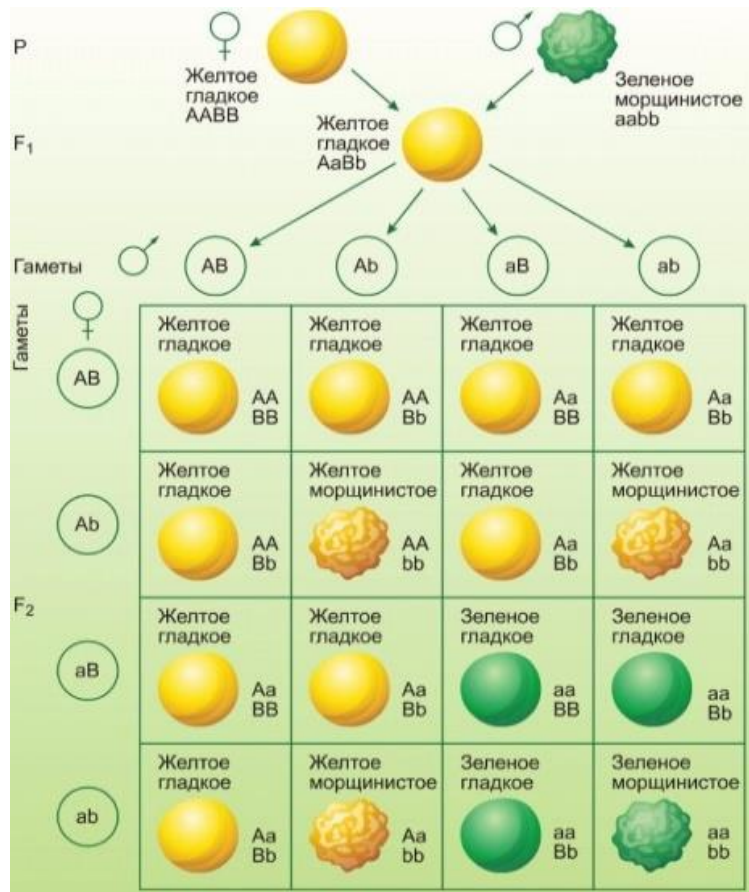


Рисунок 12. Иллюстрация третьего закона Менделя¹²

Отношение между генами и признаками достаточно сложное. В организме не всегда один ген определяет только один признак и, наоборот, один признак определяется только одним геном. Чаще один ген может способствовать проявлению сразу нескольких признаков, и наоборот. Фенотипическое проявления того или иного признака являются результатом взаимодействия многих генов.

Различают две основных *группы взаимодействия генов: взаимодействие между аллельными генами и взаимодействие между неаллельными генами.* Известны такие формы взаимодействия между аллельными генами: полное доминирование, неполное доминирование, кодоминированием и сверхдоминирование.

Основная форма взаимодействия – *полное доминирование*, которое впервые описано Г. Менделем. Суть его заключается в том, что в

¹² Интернет ресурс: http://ftl1.ru/tl_files/presentations/Pimenov

гетерозиготном организме проявление одной из аллелей доминирует над проявлением другой.

Неполное доминирование – форма взаимодействия, при которой у гетерозиготного организма (Аа) доминантный ген (А) не полностью подавляет рецессивный ген (а), вследствие чего проявляется промежуточный между родительскими признаками.

При **кодоминировании** в гетерозиготных организмах каждый из аллельных генов вызывает формирование независимого от него продукта, то есть оказываются продукты обеих аллелей. Классическим примером такого проявления является система групп крови, в частности система АВО.

| | | Группа крови отца | | | | Группа крови ребенка |
|---------------------|---------|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|
| | | I (O) | II (A) | III (B) | IV (AB) | |
| Группа крови матери | I (O) | I (O) | II (A) I (O) | III (B) I (O) | II (A) III (B) | |
| | II (A) | II (A) I (O) | II (A) I (O) | любая | II (A), III (B) IV (AB) | |
| | III (B) | III (B) I (O) | любая | III (B) I (O) | II (A), III (B) IV (AB) | |
| | IV (AB) | II (A) III (B) | II (A), III (B) IV (AB) | II (A), III (B) IV (AB) | II (A), III (B) IV (AB) | |

КЛАССИФИКАЦИЯ КРОВИ ПО ГРУППАМ











| ГРУППА | A | B | AB | O |
|---------------------------------|--|--|---|---|
| ЭРИТРОЦИТЫ |  |  |  |  |
| АНТИТЕЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ |  АНТИ-В |  АНТИ-А | НЕТ |  АНТИ-В И АНТИ-А |
| АНТИГЕНЫ В МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТОВ |  А |  В |  А И В | — НЕТ |

Рисунок 13. Наследование группы крови¹³

¹³ Рябцева Е. Кровное дело. http://elementy.ru/lib/430504?page_design=print

Эритроциты человека несут на поверхности антигены, контролируемые обеими аллелями. Группы крови по системе антигенов АВ0– обусловлены 3-мя аллелями одного гена: I^o , I^A и I^B (множественный аллелизм).

Аллель I^o не детерминирует синтез антигенов в эритроцитах. Аллели I^A и I^B доминантны по отношению к аллелю I^o и детерминируют синтез в эритроцитах антигенов А и В соответственно. Присутствие в генотипе аллелей I^A и I^B обуславливает наличие антигенов А и В (IV группа крови).

Сверхдоминирование – когда доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляется сильнее, чем в гомозиготном. Так, у дрозофилы при генотипе AA-нормальная продолжительность жизни; Aa – удлиненная продолжительность жизни; aa – летальный исход.

Различают четыре основных **типа взаимодействия неаллельных генов**: комплементарность, эпистаз, полимерию и модифицирующее действие (плейотропия).

Комплементарность это такой тип взаимодействия неаллельных генов, когда один доминантный ген дополняет действие другого неаллельного доминантного гена, и они вместе определяют новый признак, который отсутствует у родителей. Причем соответствующий признак развивается только в присутствии обоих неаллельных генов. Примером комплементарного взаимодействия генов у человека может быть синтез защитного белка - интерферона. Его образование в организме связано с комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, расположенных в разных хромосомах.

Эпистаз – это такое взаимодействие неаллельных генов, при котором один ген подавляет действие другого неаллельного гена. Угнетение могут вызывать как доминантные, так и рецессивные гены ($A > B$, $a > B$, $B > A$, $B > A$), и в зависимости от этого различают эпистаз доминантный и рецессивный.

Полимерия – такое взаимодействие неаллельных генов, когда степень развития признака зависит от общего количества доминантных генов. По этому принципу наследуется цвет кожи у человека. Например, у темнокожих людей в

двух парах неаллельных генов 4 доминантных, а у людей с белой кожей – ни одного, все гены рецессивные. Сочетания разного количества доминантных и рецессивных генов приводят к образованию мулатов с разной интенсивностью окраски кожи: от темной до светлой.

Множественное действие генов (*плейотропия*) – процессы влияния одного гена на формирование нескольких признаков. Например, у человека ген, определяющий рыжую окраску волос, обуславливает более светлую кожу и появление веснушек.

Наследование признаков сцепленных с полом. Это признаки, которые кодируются генами, находящимися на половых хромосомах. У человека признаки, кодируемые генами X-хромосомы, могут проявляться у представителей обоих полов, а кодируемые генами Y-хромосомы – только у мужчин.

Следует иметь в виду, что в мужском генотипе только одна X-хромосома, которая почти не содержит участков, гомологичных с Y-хромосомой, поэтому все локализованные в X-хромосоме гены, в том числе и рецессивные, проявляются в фенотипе в первом же поколении. Различают X-сцепленное и Y-сцепленное (голандрическое) наследование. При X-сцепленном наследовании будут наблюдаться фенотипические различия в потомстве в зависимости от направления скрещивания, то есть в зависимости от присутствия в родительском поколении признака у матери или отца. Если признак доминантный и присутствует у гомозиготной матери, то в F₁ все особи независимо от пола будут иметь этот признак, а в F₂ будет наблюдаться расщепление 3:1, при этом признак будет отсутствовать только у половины особей мужского пола. В потомстве гетерозиготной матери вероятность рождения особей с доминантным признаком составит 50% независимо от пола. Если же доминантный признак в родительском поколении будет у отца, то в первом поколении этот признак будет присутствовать только у дочерей, а во втором – как у дочерей, так и у сыновей с вероятностью 50%. При рецессивном сцепленном с полом типе наследования признак чаще всего будет выявляться у

особей мужского типа, и будет наблюдаться передача признака от «деда» к «внуку». Никогда не будет наблюдаться передача заболевания от отца к сыну, так как сын не наследует X-хромосому отца, она всегда материнского происхождения. Тип наследования признаков, определяемых генами Y-хромосомы, называется голандрическим и для него характерна передача признака от отца к сыну.

1.2. Методика решения типовых задач

Задача 1. Хондродистрофия (нарушение развития скелета) в большинстве случаев зависит от доминантного гена с полной пенетрантностью, причем гомозиготы по этому гену погибают до рождения. Супруги больны хондродистрофией. Определите вероятность рождения у них здорового ребенка.

Решение. Оформляем условие задачи

Хондродистрофия – Аа

Хондродистрофия и внутриутробная гибель – АА

Нормальное развитие скелета – аа

Из условия задачи известно, гомозиготы АА погибают внутриутробно, следовательно, супруги будут гетерозиготны по гену хондродистрофии.

Генетическая запись брака:

P. Аа × Аа

G. (А) (а) (А) (а)

F₁ АА, 2Аа, аа

погибают, больны, здоровы

Вероятность рождения здорового ребенка составляет 1/3 или 33,3%.

Задача 2. Группа крови – наследственный признак, детерминированный геном, который имеет не два, а три аллеля (множественный аллелизм), обозначаемые как I^A, I^B и I⁰. Лица с генотипом I⁰I⁰ имеют первую группу крови, с генотипами I^AI^A или I^AI⁰ – вторую, с генотипами I^BI^B или I^BI⁰ – третью, а с генотипом I^AI^B – четвертую (аллели I^A и I^B доминируют над аллелем I⁰, тогда

как друг друга они не подавляют). Какие группы крови возможны у детей, если у их матери – вторая группа, а у отца – первая?

Решение. Генетическая запись брака:

$$P \quad I^A I^A \quad \times \quad I^0 I^0$$

$$G \quad I^A \quad I^A \quad \quad I^0 \quad I^0$$

$$F1 \quad \quad I^A I^0$$

$$P \quad I^A I^0 \quad \times \quad I^0 I^0$$

$$G \quad I^A \quad I^0 \quad \quad I^0 \quad I^0$$

$$F1 \quad I^A I^0 \quad \quad I^0 I^0$$

Мать со II-ой группой крови может быть либо гомозиготной, либо гетерозиготной. В первом случае ребёнок будет иметь II группу крови, во втором случае - II или I группы.

Задания для самостоятельной работы студентов

Пользуясь представленными методиками решения задач, для закрепления материала самостоятельно решите следующие задачи по теме «Закономерности наследования признаков»:

Задача 1. У матери первая группа крови, а у отца – четвертая. Могут ли дети унаследовать группу крови одного из своих родителей?

Задача 2. В родильном доме перепутали двух мальчиков. Родители одного из них имеют первую и вторую группы крови, родители другого – вторую и четвёртую. Исследование показало, что дети имеют первую и вторую группы крови. Определите, кто чей сын. Возможно ли это сделать при других комбинациях групп крови (приведите примеры)?

Задача 3. У мальчика первая группа крови, а у его сестры – четвёртая. Что можно сказать о группах крови их родителей?

Задача 4. Родители имеют II и III группы крови. Какие группы крови можно ожидать у их детей?

Задача 5. У братьев IV(AB) группа крови. Каковы группы крови возможны у их родителей?

Задача 6. В одной семье у кареглазых родителей (доминантный признак) имеется четверо детей. Двое голубоглазых детей (рецессивный признак) имеют I и IV группы крови, а двое кареглазых – II и III группы крови. Определите вероятность рождения следующего ребенка кареглазого с I группой крови.

Задача 7. Ген брахидактилии (короткие и толстые пальцы) *B* в гомозиготном состоянии приводит к гибели особи. Гетерозиготы жизнеспособны. Определите процент жизнеспособных детей у гетерозиготных родителей.

Задача 8. Редкий ген *a* у человека вызывает анофтальмию (отсутствие глазных яблок), его аллель *A* обуславливает нормальное развитие глаз, у гетерозигот глазные яблоки уменьшены. Определите расщепление по фенотипу и генотипу у потомков, если их родители имеют уменьшенные глазные яблоки.

Задача 9. Одна из форм цистинурии (нарушение обмена четырёх аминокислот) наследуется как аутосомный рецессивный признак. У гетерозигот наблюдается повышенное содержание цистина в моче, у гомозигот – образование цистиновых камней в почках. 1. Определите возможные формы проявления цистинурии у детей в семье, где один супруг страдал этим заболеванием, а другой имел лишь повышенное содержание цистина в моче. 2. Определите возможные формы проявления цистинурии у детей в семье, где один из супругов имел камни в почках, а другой был нормален в отношении анализируемого признака.

Задача 10. Аутосомный доминантный ген, вызывающий в гомозиготном состоянии выраженную деформацию конечностей, в гетерозиготном состоянии обуславливает укорочение пальцев (брахидактилию). Рецессивный аллельный ген детерминирует нормальное строение пальцев. Какова вероятность рождения ребенка с брахидактилией, если его родители гетерозиготны по данному признаку?

Задача 11. Акаталазия (отсутствие каталазы в крови) обусловлена редким аутосомным рецессивным геном. У гетерозигот активность фермента несколько снижена. У обоих родителей и их сына активность каталазы снижена. Определите вероятность рождения в этой семье следующего ребенка здоровым.

Задача 12. От брака мужчины и женщины, фенотипы которых остались неизвестными, родилось четверо детей: черноволосый кареглазый, черноволосый голубоглазый, светловолосый голубоглазый, светловолосый кареглазый. Определите генотипы и фенотипы родителей.

Задача 13. В медико-генетическую консультацию обратилась молодая женщина с вопросом: как будут выглядеть уши ее будущих детей, если у нее прижатые уши, а у мужа – несколько оттопыренные? Мать мужа – с оттопыренными ушами, а его отец – с прижатыми. Известно, что ген, контролирующий степень оттопыренности ушей, – доминантный, а ген, ответственный за степень прижатости ушей, мрецессивный.

Задача 14. Мужчина с курчавыми волосами и II группой крови женился на женщине с прямыми волосами и IV группой крови. Все дети от этого брака имеют волнистые волосы, а один ребенок родился с III группой крови. Определите генотипы родителей и потомства.

Задача 15. Альбинизм зависит от аутосомного рецессивного гена. Мужчина альбинос с III группой крови вступает в брак с женщиной с IV группой крови и нормальной пигментацией кожи. Могут ли у них родиться дети альбиносы со II группой крови?

4. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И СРЕДА

4.1. Основные теоретические положения

Изменчивость – это свойство живых организмов приобретать в процессе онтогенеза отличия от родительских форм.

Различают две основные формы изменчивости: фенотипическую (ненаследственную) и генотипическую (наследственную).

Фенотипической, или модификационной, изменчивостью называют изменения фенотипа под действием факторов внешней среды без изменения генотипа (изменяется лишь функциональная активность генов). Различают следующие виды фенотипической изменчивости: модификации, морфозы и феноконии.

Модификации – это ненаследственные изменения генотипа, которые возникают под действием фактора среды, носят адаптивный характер и чаще всего обратимы (например: увеличение эритроцитов в крови при недостатке кислорода). **Морфозы** – это ненаследственные изменения фенотипа, которые возникают под действием экстремальных факторов среды, не носят адаптивный характер и необратимы (например: ожоги, шрамы). **Феноконии** – это ненаследственное изменение генотипа, которое напоминает наследственные заболевания (увеличение щитовидной железы на территории, где в воде или земле не хватает йода).

Границы фенотипической изменчивости, контролируемые генотипом организма, называют **нормой реакции**.

Генотипическая изменчивость связана с изменениями генетического материала, которые передаются по наследству. Она подразделяется на комбинативную и мутационную.

Комбинативная изменчивость связана с новыми комбинациями генов родителей при образовании гамет и зигот. Ее механизмы:

1. перекомбинация генов при кроссинговере в профазу мейоза 1;
2. независимое расхождение хромосом в анафазу мейоза 1;

3. независимое расхождение хроматид в анафазу мейоза 2;
4. случайное сочетание гамет при оплодотворении.

Мутационной изменчивостью называется скачкообразное и устойчивое изменение генетического материала, передающееся по наследству.

Процесс образования мутаций называется **мутагенезом**. Факторы, способные вызывать мутации, называются **мутагенными факторами**. Они бывают:

1. физические (различные виды ионизирующих излучений, температура и т. д.);
2. химические (формалин, аналоги азотистых оснований, иприт, некоторые лекарства и др.);
3. биологические (вирусы, бактерии, простейшие, гельминты).

По изменению генетического материала мутации подразделяются на: геномные, хромосомные и генные.

Геномные мутации обусловлены изменениями количества хромосом в кариотипе особи. Это может быть полиплоидия – кратное гаплоидному увеличение количества хромосом ($2n+n+n$) в кариотипе. Эти мутации связаны с нарушением расхождения хромосом при митозе и мейозе. **Полиплоидия** для большинства животных и человека является летальной мутацией. **Гетероплоидия (анеуплоидия)** – вид геномной мутации, при которой происходит не кратное гаплоидному набору увеличение или уменьшение числа хромосом (общая формула гетероплоидий: $2n\pm 1, 2n\pm 2 \dots$). Гетероплоидии приводят к нарушению нормального развития организмов. Например, у человека лишняя хромосома в 21-й паре приводит к болезни Дауна, а отсутствие второй X-хромосомы у женщин вызывает синдром Шерешевского-Тернера.

Хромосомные мутации связаны с изменением структуры хромосом. Это может быть потеря участка (делеция) или удвоение фрагмента хромосомы (дупликация), поворот части хромосомы на 180° (инверсия), перенос части

одной хромосомы на другую (транслокация). Многие хромосомные мутации снижают жизнеспособность организма.

Генные мутации связаны с изменением структуры молекулы ДНК. Это могут быть нарушения порядка нуклеотидов вследствие добавления, выпадения или перестановки их. При этом изменяется кодируемый геном белок, что может проявляться фенотипически (серповидноклеточная анемия).

По месту возникновения выделяют **соматические** и **генеративные** мутации. Соматические (чаще всего они не наследуются) возникают в соматических клетках и затрагивают лишь часть тела. Они будут наследоваться следующим поколениям при вегетативном размножении. Генеративные (они наследуются, т.к. происходят в половых клетках): эти мутации происходят в половых клетках. Генеративные мутации делятся на ядерные и внеядерные (или митохондриальные).

Задания для самостоятельной работы студентов

Для закрепления материала по теме «Наследственность и среда» самостоятельно решите следующие тестовые задания:

1. ТИП ИЗМЕНЧИВОСТИ, ПРИ КОТОРОМ ОДИН И ТОТ ЖЕ ОРГАНИЗМ В МЕНЯЮЩИХСЯ ВНЕШНИХ УСЛОВИЯХ ПРОЯВЛЯЕТ СЕБЯ ПО-РАЗНОМУ, ИЗМЕНЯЮТСЯ ЕГО ПРИЗНАКИ
 - 1) наследственная
 - 2) мутационная
 - 3) онтогенетическая
 - 4) модификационная
2. ГРАНИЦЫ ИЗМЕНЕНИЯ ДАННОГО ПРИЗНАКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ
 - 1) мутационная изменчивость
 - 2) модификации
 - 3) норма реакции

3. ЧЕРЕЗ НЕСКОЛЬКО ЛЕТ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ РОДИЛСЯ РЕБЕНОК С НОВЫМ ПРИЗНАКОМ. ТИП ИЗМЕНЧИВОСТИ
 - 1) модификационная
 - 2) онтогенетическая
 - 3) генотипическая
 - 4) наследственная
 - 5) фенотипическая
 - 6) мутационная
4. ТИП ИЗМЕНИВОСТИ, ПРИ КОТОРОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ СКРЕЩИВАНИЯ ОРГАНИЗМОВ С РАЗНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ПОТОМСТВО ПРИОБРЕЛО НОВЫЕ ПРИЗНАКИ (ИЛИ НОВЫЕ ИХ СОЧЕТАНИЯ)
 - 1) модификационная
 - 2) фенотипическая
 - 3) онтогенетическая
 - 4) комбинативная
 - 5) мутационная
5. ПРИЧИНЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ
 - 1) влияние физических факторов
 - 2) влияние климатических факторов
 - 3) влияние одних организмов на другие
 - 4) влияние химических факторов
6. ПРИЧИНЫ НЕНАСЛЕДСТВЕННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ
 - 1) влияние одних организмов на другие
 - 2) влияние физических факторов
 - 3) влияние климатических факторов
 - 4) влияние радиации
 - 5) воздействие ультрафиолета
 - 6) влияние химических факторов
7. ПРЕДЕЛЫ МОДИФИКАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ (НОРМА РЕАКЦИИ) ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ

- 1) условиями среды
- 2) генотипом
- 3) историческим развитием вида
- 4) индивидуальным развитием организма

8. В ПРИСПОСОБЛЕНИИ ДАННОГО ОРГАНИЗМА К ОКРУЖАЮЩИМ УСЛОВИЯМ БОЛЬШУЮ РОЛЬ ИГРАЕТ

- 1) только наследственная изменчивость
- 2) только ненаследственная изменчивость
- 3) и наследственная, и ненаследственная изменчивость

9. ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МУТАГЕНЕЗА

- 1) температура
- 2) атмосферное давление
- 3) радиация
- 4) ультрафиолетовое излучение
- 5) вирусы
- 6) свободные радикалы
- 7) бактерии

10. ТИПЫ МУТАЦИИ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

- 1) хромосомные
- 2) генеративные
- 3) геномные
- 4) генные
- 5) нейтральные

11. НЕНАСЛЕДСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОТИПА, КОТОРЫЕ НАПОМИНАЮТ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) фенкопии
- 2) морфозы
- 3) мутации
- 4) анеуплоидия

12. ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ГЕНА ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ

- 1) комбинативной изменчивости
- 2) модификационной изменчивости
- 3) мутационной изменчивости
- 4) полиплоидии

13. РАДИАЦИЯ – ЭТО... МУТАГЕННЫЙ ФАКТОР

- 1) химический
- 2) физический
- 3) биологический
- 4) верного ответа нет

14. МУТАЦИИ, КОТОРЫЕ ЗАТРАГИВАЮТ ЛИШЬ ЧАСТЬ ТЕЛА

- 1) соматическими
- 2) генные
- 3) генеративные
- 4) хромосомные

15. ПОТЕРЯ УЧАСТКА ХРОМОСОМЫ

- 1) делеция
- 2) дупликация
- 3) инверсия
- 4) транслокация

16. ЯВЛЕНИЕ ПОТЕРИ ОДНОЙ ХРОМОСОМЫ ПОЛУЧИЛО

НАЗВАНИЕ...(2n-1)

- 1) моносомии
- 2) трисомии
- 3) полисомии
- 4) полиплоидии

17. ПОСТОЯННЫМ ИСТОЧНИКОМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

ЯВЛЯЮТСЯ...

- 1) модификации
- 2) морфозы
- 3) фенкопии

4) мутации

18. ЗАГАР – ЭТО ПРИМЕР...

1) мутации

2) морфога

3) фенотипии

4) модификации

19. ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА ХРОМОСОМ ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ...

1) комбинативной изменчивости

2) геновой мутации

3) хромосомной мутации

4) геномной мутации

20. ПОВОРОТ УЧАСТКА ХРОМОСОМЫ НА 180°

1) транслокация

2) дупликация

3) делеция

4) инверсия

5. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

5.1. Основные теоретические положения

Наследственные заболевания обусловлены нарушениями в процессах хранения, передачи и реализации генетической информации. С развитием генетики человека, в том числе и генетики медицинской, выяснилась наследственная природа многих заболеваний и синдромов, считавшихся ранее болезнями с неустановленной этиологией.

Существует *классификация наследственных заболеваний по характеру метаболических расстройств*:

1. нарушения обмена аминокислот (примеры: фенилпировиноградная олигофрения, тирозиноз, алкаптонурия)
2. нарушения обмена липидов (болезнь Нимана-Пика, болезнь Гоше); нарушения обмена углеводов (галактоземия, фруктозурия)
3. нарушения минерального обмена (гепатоцеребральная дистрофия)
4. нарушения билирубинового обмена (синдром Криглер-Нацжара, синдром Дубинина-Джонсона).

Однако поскольку биохимические механизмы большинства наследственных заболеваний пока неизвестны, и, следовательно, патогенетическая классификация ещё не может быть полной, её дополняют *классификацией по органно-системному принципу*:

1. наследственные заболевания крови (гемолитическая болезнь новорождённых, гемоглобинопатии)
2. эндокринной системы (адреногенитальный синдром, диабет сахарный)
3. наследственные заболевания с преимущественным поражением почек (фосфат-диабет, цистиноз)
4. соединительной ткани (болезнь Марфана, мукополисахаридозы)

5. наследственные заболевания с преимущественным поражением нервно-мышечной системы (прогрессирующие мышечные дистрофии) и т.д.

В настоящее время в качестве рабочей классификации наследственных болезней человека, наиболее часто используется их деление на четыре основные группы:

1. болезни, обусловленные мутацией в одном гене, наследование которых подчиняется менделевским закономерностям (так называемые, *моногенные менделирующие заболевания*)
2. *хромосомные синдромы*, являющиеся следствием структурных или количественных перестроек хромосом
3. *мультифакториальные заболевания*, для возникновения которых необходимо сочетанное действие генетических и средовых факторов, в том числе и болезни соматических клеток, к которым относятся ряд опухолей и заболевания, возникающие в связи с процессами старения организма
4. *моногенные заболевания с нетрадиционным, отличающимся от менделевского, типом наследования* – эта группа выделена в последнее десятилетие.

Суммарная частота наследственных заболеваний достигает 1,5%, из них на долю хромосомных болезней приходится 0,5% и на долю моногенных – до 1%. К мультифакториальным относятся большинство наиболее распространенных болезней человека.

Хромосомные болезни могут быть обусловлены нарушением числа хромосом или их структуры – числовые или структурные aberrации соответственно. Их диагностика проводится путем цитогенетического анализа кариотипа.

Разнообразие моногенных заболеваний достаточно велико и их количество по некоторым оценкам достигает 5000. С клинической точки зрения это очень разные, в большинстве своем достаточно тяжелые неизлечимые

болезни. Причиной каждого из этих заболеваний является повреждение или мутация одного гена. Следствием мутации может быть нарушение структуры или синтеза кодируемого геном белка, часто сопровождающееся изменением его количественного содержания вплоть до полного отсутствия. Мутации могут передаваться из поколения в поколение, но порой могут возникать в половых клетках родителей спонтанно. Причина спонтанных мутаций в большинстве случаев остается неизвестной.

Моногенные болезни можно разделить на две группы. Первая группа – менделирующие заболевания. Их наследование соответствует законам Менделя о рецессивности и доминантности гена и пребывании его в гомо- или гетерозиготном состоянии. В зависимости от локализации мутантного гена и характера доминирования выделяют аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с полом заболевания, которые также могут быть доминантными или рецессивными. Наследование некоторых моногенных заболеваний не подчиняется законам Менделя. Они составляют группу болезней с нетрадиционными типами наследования. Это митохондриальные заболевания, болезни экспансии, обусловленные динамическими мутациями, болезни геномного импринтинга и болезни, обусловленные другими нарушениями эпигенетической регуляции работы генов.

Профилактика моногенных заболеваний проводится на базе пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика практически проводится только в тех семьях, где уже имеется больной ребенок. Целью ее является предотвращение повторного рождения в семье больного.

5.2. Методика решения типовых задач

Задача 1. Все клетки больного мужчины имеют 47 хромосом за счёт лишней X-хромосомы. Укажите название этой мутации, все возможные механизмы ее возникновения и вероятность передачи её потомству.

Решение. Анеуплоидия – трисомия по половым хромосомам.

Нерасхождение хромосом при мейозе во время овогенеза или сперматогенеза:

1. сливается яйцеклетка, имеющая две X-хромосомы и сперматозоид, содержащий Y-хромосому
2. сливается яйцеклетка, имеющая X-хромосому и сперматозоид, имеющий X- и Y-хромосомы. Такие мужчины бесплодны (синдром Клайнфельтера).

Задача 2. Отец и сын – дальтоники, а мать различает цвета нормально. Правильно ли будет сказать, что в этой семье сын унаследовал свой недостаток зрения от отца?

Решение. Оформляем условие задачи:

Дальтонизм X^aX^a , X^aY

Нормальное зрение X^AX^A , X^AY

Составляем генетическую схему брака:

P. X^AX^a х X^aY

F1. X^aY

Сын не может унаследовать дальтонизм от отца, так как ген дальтонизма находится в X-хромосоме, а отец передает сыновьям Y-хромосому.

Поэтому сын унаследует ген дальтонизма только от матери вместе с ее X-хромосомой.

Задания для самостоятельной работы студентов

Пользуясь представленными методиками решения задач, для закрепления материала самостоятельно решите следующие задачи по теме «Наследственность и патология»:

Задача 1. Все клетки больного мужчины имеют по 47 хромосом за счёт лишней Y-хромосомы. Укажите название этой мутации и возможные механизмы ее возникновения.

Задача 2. Пациент Г.с синдромом Клайнфельтера: Напишите кариотип больного, сколько телец Барра обнаруживается в соматических клетках данного больного?

Задача 3. Ребенок с синдромом Дауна: Напишите кариотип этого ребенка, укажите к какому типу мутаций относится это нарушение.

Задача 4. Мальчик 5 лет. Отец ребенка болен классической гемофилией: Какова вероятность того, что ребенок унаследовал от отца гемофилию?(тип наследования – сцепленный с X-хромосомой).

Задача 5. Отсутствие потовых желез у человека передается как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой. Не страдающий этим недостатком юноша женится на девушке, отец которой лишён потовых желез, а мать и её предки здоровы. Какова вероятность, что сыновья и дочери от этого брака будут страдать отсутствием потовых желез?

Задача 6. Дочь дальтоника выходит замуж за сына другого дальтоника, причём жених и невеста различают цвета нормально. Каким будет зрение у их детей?

Задача 7. Какие дети могли бы родиться от брака гемофилика с женщиной, страдающей дальтонизмом, а, в остальном, имеющей благополучный генотип?

Задача 8. В семье, где отец болен гемофилией, а мать фенотипически здорова и имеет благополучный генотип, родился мальчик. Какова вероятность наличия у него гемофилии?

Задача 9. Отец страдает одновременно гемофилией и дальтонизмом. Могут ли дети получить от него только один из этих патологических генов?

Задача 10. У некоторых женщин наблюдается хромосомная болезнь, связанная с тем, что в их кариотипе имеется одна X-хромосома. Обнаруживается ли в клетках этих женщин тельце Барра (X-хроматин)?

Задача 11. Гипертрихоз (рост волос по краю ушной раковины) наследуется как голландрический признак (ген находится в Y хромосоме), а альбинизм рецессивный аутосомный признак. В семье, где отец имел

гипертрихоз и был гетерозиготен по гену нормальной пигментации кожи, а мать была альбиносом, родилась здоровая девочка. Какова вероятность рождения следующего ребенка здоровым?

Задача 12. Гипоплазия эмали (тонкая зернистая эмаль, зубы светло-бурого цвета) наследуется как сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. В семье, где оба родителя имели гипоплазию эмали, родился сын с нормальными зубами. Определите вероятность рождения в этой семье следующего ребенка с нормальными зубами.

Задача 13. Ангидрозная эктодермальная дисплазия (отсутствие потоотделения, нарушение терморегуляции) наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак. Здоровый мужчина женился на здоровой женщине, отец которой имел данное заболевание. Какова вероятность рождения больных детей в этой семье?

Задача 14. В семье, где муж дальтоник, а жена здорова и не имеет в генотипе патологического гена, родилась девочка с синдромом Шерешевского-Тернера. Какова вероятность, что она окажется дальтоником?

Задача 15. Укажите формулу кариотипа:

1. при синдроме Клайнфельтера
2. при синдроме Шерешевского-Тернера.

6. МЕТОДЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

6.1. Основные теоретические положения

Генеалогический метод – это метод анализа родословных (прослеживание наследования нормального или патологического признака в семье с указанием типа родственных связей между членами родословной). В медицинской генетике его называют клинико-генеалогическим, так как прослеживаются патологические признаки и применяются методы клинического исследования.

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

Этапы метода:

1. сбор сведений о родственниках у *пробанда* (человека, обратившегося к врачу-генетику).
2. составление родословной.
3. анализ родословной.

Метод применяется для установления:

1. наследственного характера признака
2. типа наследования
3. генотипов членов родословной
4. пенетрантности гена (вероятность фенотипического проявления).

При построении родословных необходимо соблюдать следующие правила:

1. необходимо выяснить по собранному анамнезу число поколений
2. родословную начинают строить с пробанда
3. каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева
4. символы, обозначающие особей одного поколения, располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами.

Для построения родословных используется система символов:

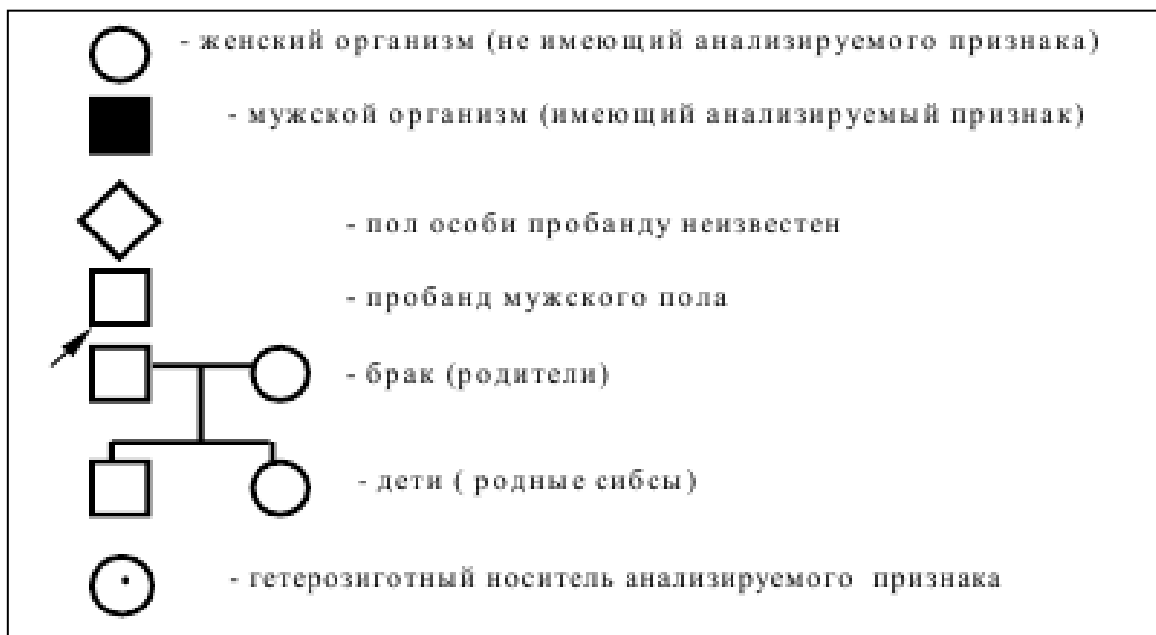


Рисунок 14. Символы, используемые для построения родословной¹⁴

Существуют следующие типы наследования признаков:

1. аутосомно-доминантный
2. аутосомно-рецессивный
3. сцепленный с X-хромосомой (с полом) доминантный
4. сцепленный с X-хромосомой (с полом) рецессивный
5. голандрический.

1. Аутосомно-доминантный тип наследования:

- 1) больные встречаются в каждом поколении
- 2) болеют в равной степени и мужчины, и женщины
- 3) больной ребенок рождается у больных родителей с вероятностью 100%, если они гомозиготны; 75%, если они гетерозиготны
- 4) вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 0%.

¹⁴ Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии : учеб. пособие. - 3-е изд., перераб. и доп. - 2010. - 832 с.

2. Аутомно-рецессивный тип наследования:

- 1) больные встречаются не в каждом поколении
- 2) болеют в равной степени и мужчины, и женщины
- 3) вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 25%, если они гетерозиготны, 0%, если они оба, или один из них гомозиготен по доминантному гену
- 4) часто проявляется при близкородственных браках.

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

- 1) больные встречаются в каждом поколении
- 2) болеют в большей степени женщины
- 3) если отец болен, то все его дочери больны
- 4) больной ребенок рождается у больных родителей с вероятностью 100%, если мать гомозиготна, 75%, если мать гетерозиготна
- 5) вероятность рождения больного ребенка у здоровых родителей 0%.

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

- 1) больные встречаются не в каждом поколении
- 2) болеют, в основном, мужчины
- 3) вероятность рождения больного мальчика у здоровых родителей 25%, больной девочки – 0%.

5. Голандрический тип наследования:

- 1) больные встречаются в каждом поколении
- 2) болеют только мужчины
- 3) если отец болен, то все его сыновья больны

- 4) вероятность рождения больного мальчика у больного отца равна 100%.

Близнецовый метод – это изучение генетических закономерностей на близнецах.

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

Этапы метода:

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

Цитогенетический метод – это изучение кариотипа при помощи микроскопической техники.

Этапы метода:

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

Метод позволяет:

1. диагностировать геномные и хромосомные мутации;
2. определить генетический пол организма.

Популяционно-статистический метод – это изучение генетического состава популяции. Он основан на законе Харди-Вайнберга и позволяет определить частоту генов и генотипов в различных популяциях.

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

Методы рекомбинантной ДНК (клонирование ДНК и гибридизация нуклеиновых кислот) – позволяют обнаружить патологический ген в геноме, если этот ген секвенирован (полностью определена нуклеотидная последовательность).

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

Метод применяется:

1. для установления зиготности близнецов;
2. как экспресс-метод диагностики врожденной компоненты некоторых наследственных заболеваний.

Химические методы основаны на качественных цветных химических реакциях. Они используются для предварительной диагностики наследственных болезней обмена веществ.

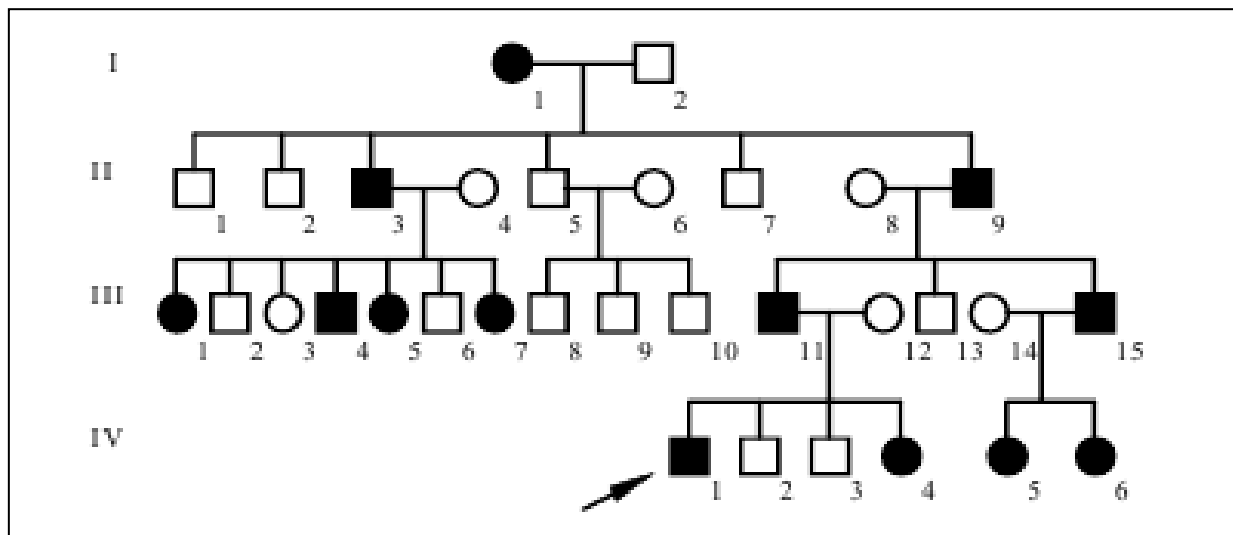
Определение X- и Y- полового хроматина. Для исследования используются клетки буккального эпителия или лейкоциты. X-хроматин определяется при окрашивании препарата ацеторсеином, а Y-хроматин – при окрашивании акрихинипритом. Эти методы позволяют выявить число половых хромосом в кариотипе (число X хромосом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

Методы пренатальной диагностики позволяют установить наследственные дефекты плода на ранних стадиях беременности.

1. Непрямые методы (объект исследования – беременная женщина).
2. Прямые методы (объект исследования – плод).

6.2. Методика решения типовых задач

Задача . Определите тип наследования заболевания.



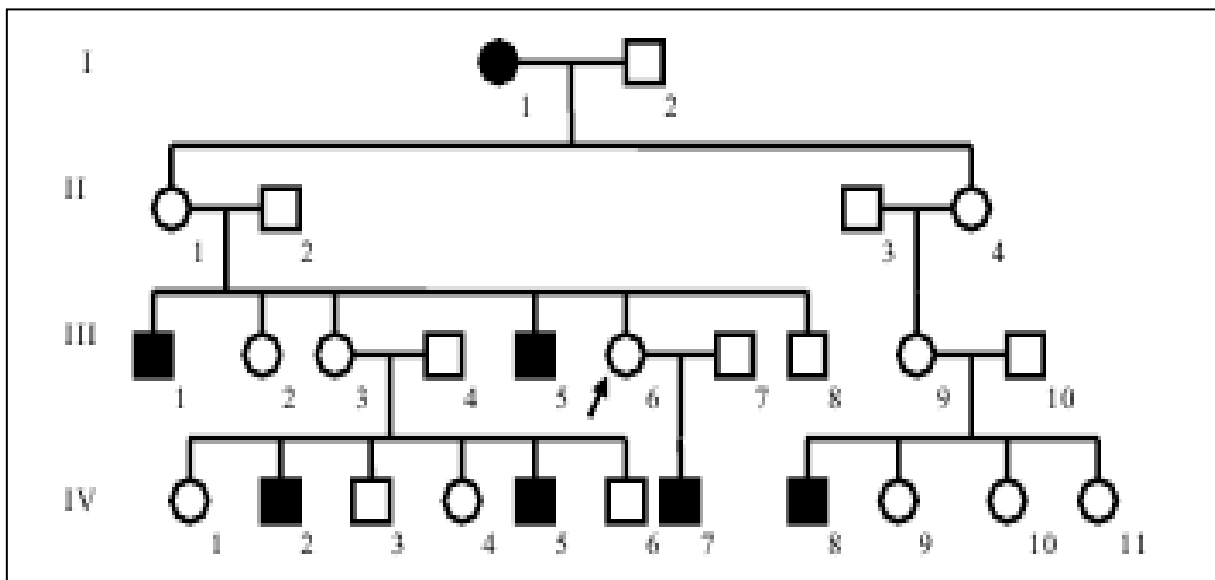
Решение: Признак встречается в каждом поколении. Это сразу исключает рецессивный тип наследования. Так как данный признак встречается и у мужчин и у женщин, то это исключает голландрический тип наследования. Остается два возможных типа наследования: аутосомно-доминантный и сцепленный с полом доминантный, которые очень схожи друг с другом. У

мужчины II – 3 есть дочери с данным признаком (III-1, III-5, III-7), так и без него (III-3), что исключает сцепленный с полом доминантный тип наследования. Значит в данной родословной - аутосомно-доминантный тип наследования.

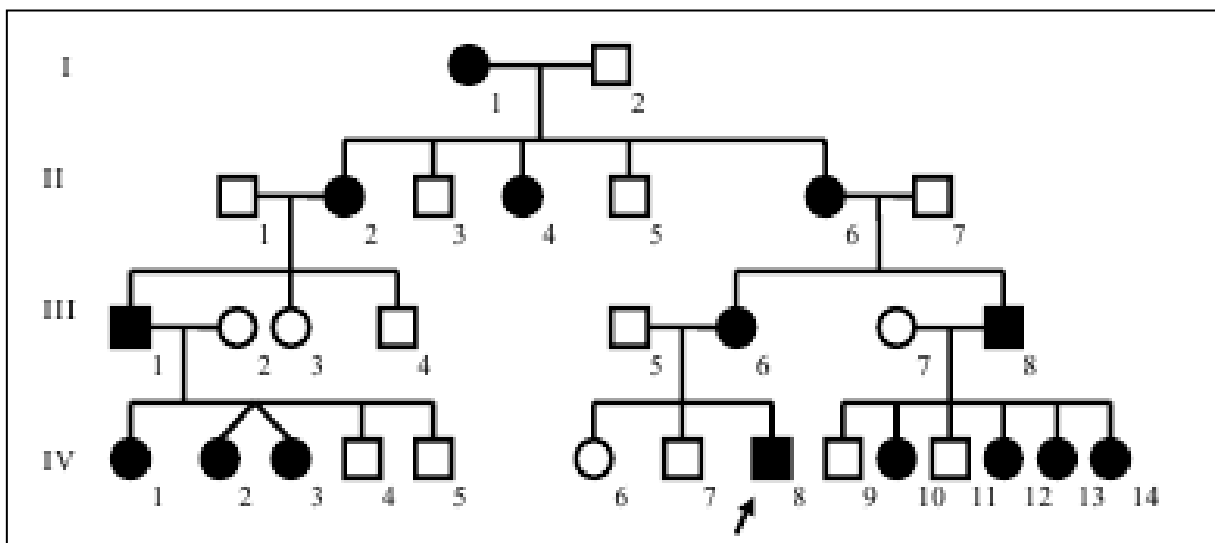
Задания для самостоятельной работы студентов

Пользуясь представленными методиками решения задач, для закрепления материала самостоятельно решите следующие задачи по теме « Методы генетики человека»:

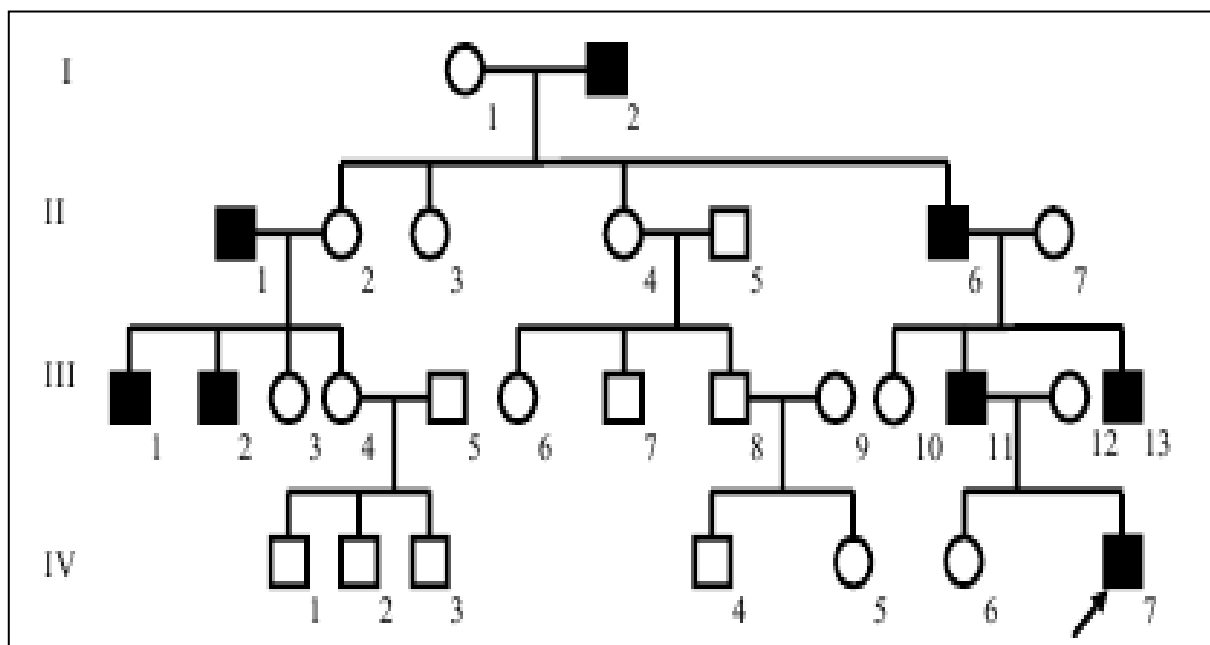
Задача 1. Определите тип наследования



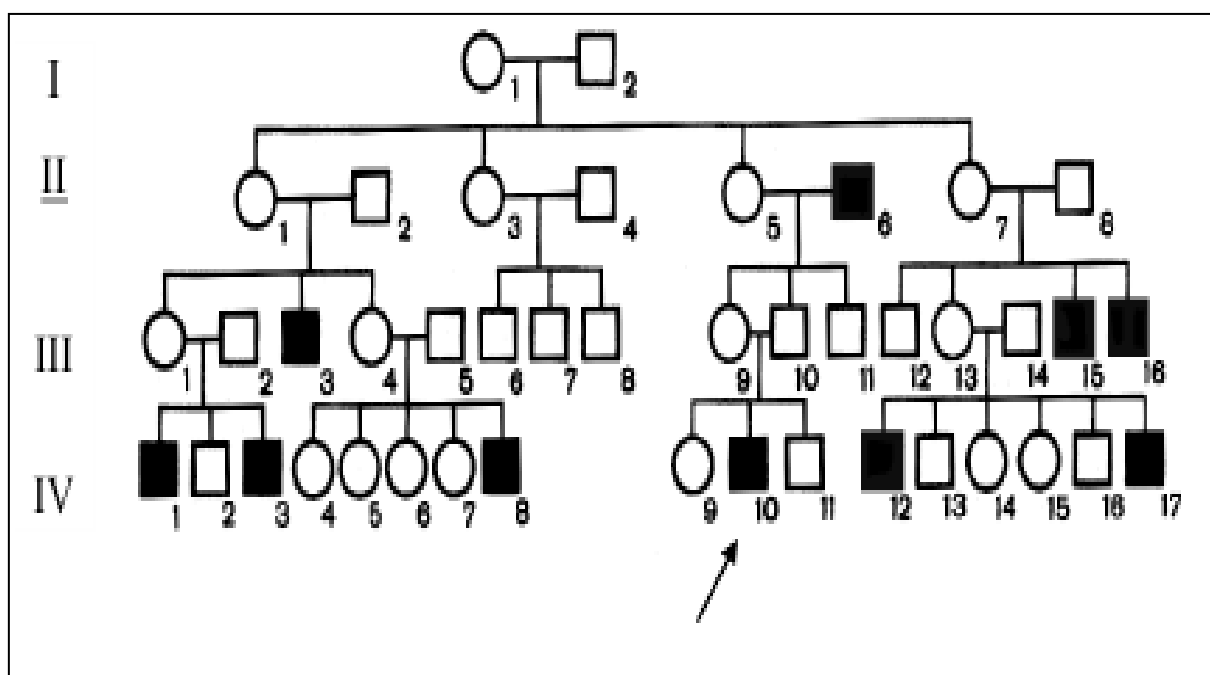
Задача 2. Определите тип наследования



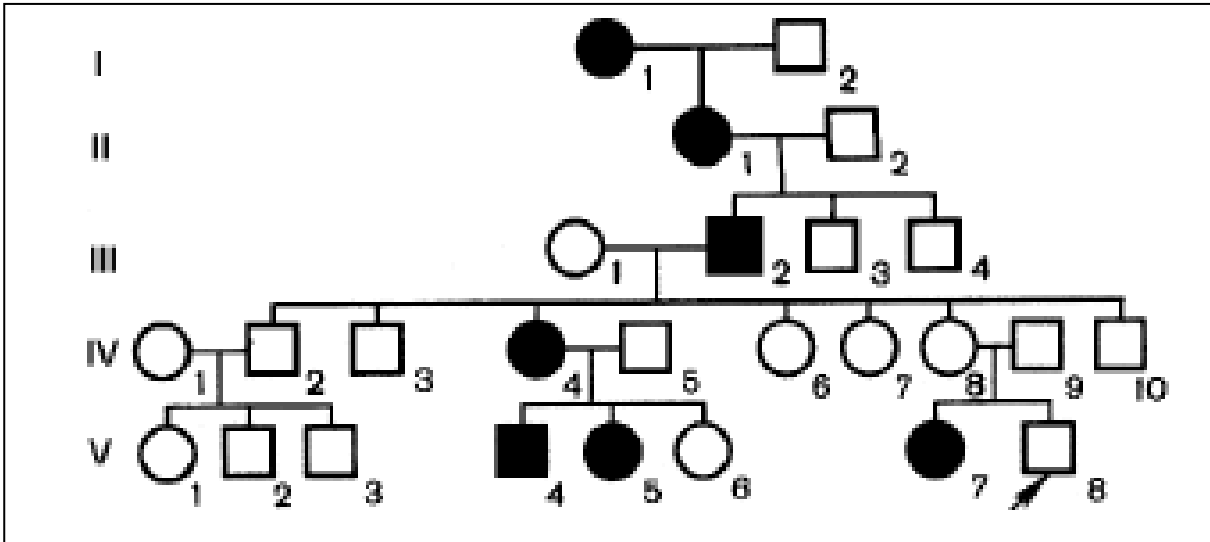
Задача 3. Определите тип наследования



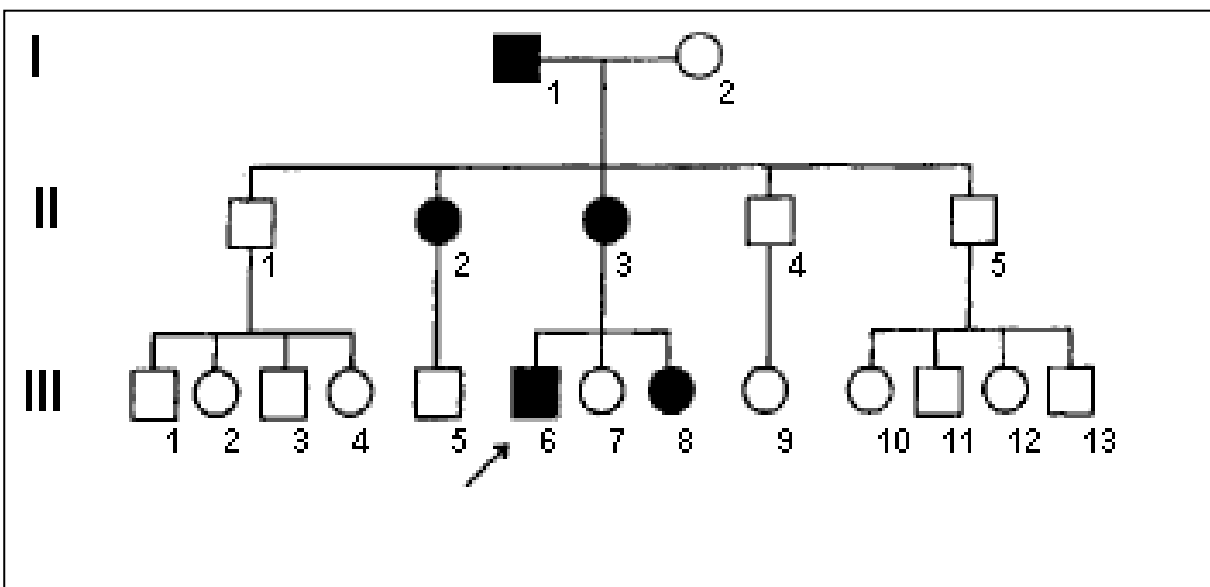
Задача 4. Определите тип наследования признака и вероятность рождения больного ребенка в семье III. 9 – 10.



Задача 5. Определите тип наследования признака. Чему равна вероятность рождения здорового ребенка в семье пробанда, если он женится на женщине с генотипом как и у его родной сестры?



Задача 6. Определите тип наследования признака. Чему равна вероятность рождения здорового ребенка в семье пробанда, если он вступит в брак с женщиной, гетерозиготной по этому признаку.



Задача 7. Какие из перечисленных признаков, характеризуют рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования: а) заболевание преимущественно встречается у мужчин; б) заболевание встречается не в каждом поколении; в) у больного отца все дочери больны; г) сын наследует заболевание отца; д) если здоровая мать является носительницей гена, то вероятность того, что сыновья будут больны равна 50%?

Задача 8. Какие из перечисленных признаков характеризуют аутосомно-доминантный тип наследования: а) заболевание одинаково часто встречается у женщин и у мужчин; б) заболевание передается от родителей детям в каждом поколении; в) у больного отца все дочери больны; г) сын никогда не наследует заболевание от отца; д) родители больного ребенка здоровы?

Задача 9. Какие из перечисленных признаков, характеризуют аутосомно-рецессивный тип наследования: а) заболевание одинаково часто встречается у женщин и у мужчин; б) заболевание передается от родителей детям в каждом поколении; в) у больного отца все дочери больны; г) родители являются кровными родственниками; д) родители больного ребенка здоровы?

Задача 10. Какие из перечисленных признаков характеризуют доминантный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования: а) заболевание одинаково часто встречается у женщин и у мужчин; б) заболевание передается от родителей детям в каждом поколении; в) у больного отца все дочери больны; г) сын никогда не наследует заболевание от отца; д) если больна мать, то независимо от пола вероятность рождения больного ребенка равна 50%?

7. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

7.1. Основные теоретические положения

Медико-генетическое консультирование семей, отягощенных наследственной патологией, представляет собой один из видов специализированной медицинской помощи, которая может квалифицировано осуществляться лишь врачом-специалистом в области медицинской генетики.

Одна из главных задач медико-генетической консультации – прогноз заболеваемости детей в семьях, отягощенных наследственной патологией. Если в семье повторяются случаи тяжелых наследственных недугов, больные или их здоровые родственники обращаются к врачу с вопросом о прогнозе заболевания у их детей. При отягощении семьи тяжелыми наследственными болезнями ответственность врача, дающего совет, очень велика. От его рекомендации зависит предупреждение рождения ребенка, обреченного на тяжелое физическое страдание или психическую неполноценность.

Задачами медико-генетического консультирования являются:

1. Повышение генетической грамотности населения.
2. Выяснение причин увеличения заболеваемости, обусловленной генетическим грузом, и возможностей ее снижения.
3. Составление генетического прогноза рождения больного ребенка у обратившейся в консультацию супружеской пары.

Прогноз здоровья будущего потомства может осуществляться проспективно или ретроспективно. При *проспективном консультировании* риск рождения больного ребенка определяется до наступления беременности или на ее ранних сроках. Это наиболее эффективный вид консультирования, но он возможен лишь в ограниченном числе семей: при наличии кровного родства между супругами, неблагоприятном семейном анамнезе, воздействии вредных средовых факторов (производственных вредностей). Значительно чаще проводится *ретроспективное консультирование* в тех семьях, где уже

родился ребенок с наследственной или врожденной патологией. Его целью является предупреждение повторного рождения больного ребенка.

Составление генетического прогноза включает 4 этапа:

1. Уточнение диагноза наследственного заболевания. Успех медико-генетического консультирования определяется правильной постановкой диагноза. Уточнение диагноза консультируемого проходит в тесном контакте между генетиком и врачом, специализирующимся в той области патологии, которая явилась предметом консультирования (педиатром, невропатологом, эндокринологом и др.).

2. Определение степени генетического риска. Общий риск проявления наследственной патологии составляет 5-10% (соответствует генетическому грузу). Такая степень риска считается низкой. Если риск равен 10-20%, то он считается средним, более 20% – высоким.

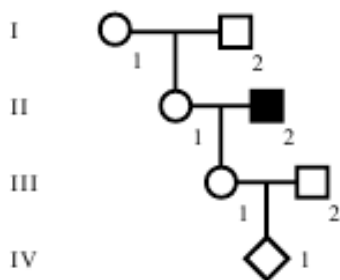
3. Оценка тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой аномалии. Если наследственное заболевание не сопровождается значительными изменениями в организме и может поддаваться «нормакопированию», то и при высоком риске рождения больного ребенка не будет тяжелых последствий.

4. Заключение врача-генетика. Самым ответственным этапом медико-генетического консультирования является помощь родителям в принятии решения по поводу планирования беременности и проведения пренатальной диагностики. При этом врач-генетик должен предоставить семье объективную информацию о возможных рисках на всех этапах подготовки и проведения пренатальной диагностики. В случае неблагоприятного прогноза решение о прерывании или продолжении беременности семья должна принимать самостоятельно, основываясь на полученных результатах.

7.2. Методика решения типовых задач

Задача. По данным анамнеза мать здорова и происходит из благополучной по одной из форм ихтиоза (X-сцепленный рецессивный тип наследования) семьи, а отец – болен этой формой ихтиоза. Дочь этих родителей выходит замуж за здорового юношу. Определите степень генетического риска рождения больного данной формой ихтиоза ребенка в этой молодой семье. Какие рекомендации должен дать врач генетик?

Решение: На основании данных анамнеза строим родословную.



Затем оформляем условие задачи и записываем генетическую схему брака: Ихтиоз: X^aX^a , X^aY ; Норма: X^AX^a , X^AY

P_0 . X^AX^a x X^aY

G. $\textcircled{X^A}$ $\textcircled{X^a}$ \textcircled{Y}

F_1 . X^AX^a

P_1 . X^AX^a x X^AY

G. $\textcircled{X^A}$ $\textcircled{X^a}$ $\textcircled{X^A}$ \textcircled{Y}

F_2 . X^AX^A X^AX^a X^AY X^aY

Женщина, которая собирается иметь ребенка, гетерозиготна по гену ихтиоза. Вероятность рождения больного ребенка в браке со здоровым мужчиной составляет 25% от всех детей, 50% – если родится мальчик, 0% – если девочка. Если будет установлено, что пол будущего ребенка мужской (генетический риск 50%), то врач-генетик должен объяснить тяжесть медицинских последствий заболевания и рекомендовать провести

искусственное прерывание беременности. При выявлении женского пола у плода риск рождения больного ребенка равен 0%.

Задания для самостоятельной работы студентов

Пользуясь представленными методиками решения задач, для закрепления материала самостоятельно решите следующие задачи по теме «Медико-генетическое консультирование»:

Задача 1. Пробанд – здоровая женщина. Ее сестра здорова, а два брата страдают дальтонизмом. Мать и отец пробанда – здоровы. Четыре сестры матери пробанда здоровы, их мужья здоровы. О двоюродных сибсах со стороны матери пробанда известно: в одной семье один больной брат, две сестры и брат здоровы; в двух других семьях – по одному больному брату и по одной здоровой сестре; в 4-й семье – одна здоровая сестра. Бабушка пробанда со стороны матери здорова, дед страдал дальтонизмом. Со стороны отца пробанда больных дальтонизмом не отмечено.

Составьте родословную. Определите: тип наследования этой патологии и, по возможности, генотипы лиц родословной; вероятность рождения у пробанда больных дальтонизмом детей при условии, что она выйдет замуж за здорового мужчину. Какой совет должен дать пробанду врач-генетик?

Задача 2. У человека описана аномалия – наличие перепонки между пальцами ног. От брака между женщиной с нормальными пальцами ног и мужчиной, имевшим перепонку, родилось трое детей: дочь была нормальной, а сыновья обладали этой аномалией. Один из сыновей в браке с нормальной женщиной имел 6 дочерей с нормальными пальцами и 4 сына с аномалией.

Составьте родословную и определите: тип наследования; вероятность рождения ребенка с аномалией, если внук женится на женщине с нормальными пальцами ног.

Задача 3. Пробанд – больной миопатией Дюшенна (атрофия скелетной мускулатуры) мальчик. По данным собранного у родителей анамнеза, сами

родители и две сестры пробанда здоровы. По отцовской линии два дяди, тетка, дед и бабушка пробанда – здоровы. Две двоюродные сестры от дяди и двоюродный брат от тетки пробанда – здоровы. По линии матери пробанда один из двух дядей (старший) болел миопатией. Вторым дядя (здоровый) имел двух здоровых сыновей и здоровую дочь. Тетя пробанда имела больного сына. Дед и бабушка – здоровы.

Составьте родословную. Определите: тип наследования и генотипы лиц родословной; вероятность рождения больного ребенка в семье, если пробанд женится на здоровой женщине, отец которой болен миопатией Дюшенна. Какие рекомендации должен дать врач-генетик?

Задача 4. Одна из форм рахита не излечивается обычными дозами витамина D. Пробанд – юноша, страдающий этой формой рахита. Его сестра здорова. Мать пробанда больна рахитом, отец – здоров. У матери пробанда было трое братьев – все здоровы. Дед пробанда по линии матери болен, бабушка – здорова. Дед имел двух здоровых братьев и одного больного. У здоровых братьев деда от здоровых жен было 5 здоровых сыновей (у одного – 4 сына, у другого – 1). У больного брата деда жена была здорова. У них было три больные дочери и два здоровых сына. У двух больных дочерей брата деда пробанда от здоровых мужей было по одной здоровой дочери. Еще у одной больной дочери брата деда пробанда, состоящей в браке со здоровым мужчиной, два сына, один из которых болен, и больная дочь. У здоровых сыновей брата деда пробанда жены и их дети здоровы.

Составьте родословную. Определите: тип наследования; вероятность рождения больных рахитом детей в семье пробанда в случае, если он вступит в брак со своей больной троюродной сестрой. Какие рекомендации должен дать врач-генетик?

Задача 5. Пробанд страдает гемофилией. У его матери и отца нормальная свертываемость крови. У бабушки со стороны матери гемофилия, а бабушка здорова. Дети пробанда: две дочери и один сын с нормальной свертываемостью

крови, другой сын страдает гемофилией. В семье отца больных гемофилией нет. Определите, какие дети могут быть у пробанда, если он вступит в брак с женщиной, гетерозиготной по этому признаку.

Задача 6. Пробанд болен врожденной катарактой. Он состоит в браке со здоровой женщиной и имеет больную дочь и здорового сына. Отец пробанда болен катарактой, а мать здорова. Мать пробанда имеет здоровую сестру и здоровых родителей. Дедушка по линии отца болен, а бабушка здорова. Пробанд имеет по линии отца здоровых родных тетю и дядю. Дядя женат на здоровой женщине. Их три сына (двоюродные братья пробанда по линии отца) здоровы. Определите вероятность появления в семье дочери пробанда больных внуков, если она выйдет замуж за гетерозиготного по катаракте этого типа мужчину?

Задача 7. Пробанд страдает дефектом ногтей и коленной чашечки, а его брат нормален. Этот синдром был у отца пробанда, а мать была здорова. Дедушка пробанда по линии отца с синдромом, а бабушка здорова. Отец пробанда имеет трех братьев и четырех сестер, из них два брата и две сестры с синдромом дефекта ногтей и коленной чашечки. Больной дядя по линии отца женат на здоровой женщине и имеет двух дочерей и сына. Все они здоровы. Определите вероятность появления детей с заболеванием в семье пробанда, если его супруга не будет страдать дефектом ногтей и коленной чашечки.

Задача 8. У пробанда полидактилия. Отец его также многопалый, а мать с нормальным строением кисти. Дальнейшая родословная известна только по линии отца. У отца есть брат и сестра с нормальным строением кисти и брат, и сестра многопалые. Многопалый дядя пробанда был дважды женат на женщинах с нормальным строением кисти. От одного брака у него была дочь с полидактилией, от второго брака было шестеро детей: две дочери и один сын с полидактилией, и два сына и одна дочь с нормальным строением кисти. Тетя пробанда с нормальной кистью была замужем за мужчиной без анализируемой аномалии. У них было три мальчика и три девочки с нормальным строением

кисти. Дедушка пробанда без аномалии, а бабушка многопалая. Определите вероятность рождения многопалых детей в семье пробанда, если он вступит в брак с женщиной, имеющей нормальное строение кисти?

Задача 9. Пробанд нормального роста имеет сестру с ахондроплазией. Мать пробанда нормальна, а отец страдает ахондроплазией. По линии отца пробанд имеет двух нормальных теток, одну тетку с ахондроплазией и одного дядю с ахондроплазией. Тетя, имеющая ахондроплазию, замужем за здоровым мужчиной. У них есть сын карлик. Здоровая тетя от здорового мужа имеет двух мальчиков и двух девочек - все они здоровы. Дядя – карлик женат на здоровой женщине. У него две нормальные девочки и сын карлик. Дедушка по линии отца карлик, а бабушка нормальна. Определите: вероятность появления карликов в семье пробанда, если его жена будет иметь такой же генотип, как он сам; какова вероятность появления карликов в семье сестры пробанда, если она вступит в брак со здоровым мужчиной.

Задача 10. Пробанд – здоровый юноша имеет четырех братьев, больных мышечной дистрофией Дюшена. Мать и отец пробанда здоровы. У матери пробанда есть две сестры, один здоровый брат и еще два брата, больных мышечной дистрофией. Бабушка и дедушка пробанда со стороны матери здоровы. У бабушки было три здоровых сестры, два здоровых брата и один брат, больной мышечной дистрофией. Все здоровые братья и сестры бабушки имели здоровых супругов. У обоих братьев было по 5 здоровых детей (мальчики и девочки). У одной из сестер бабушки был больной дистрофией сын, у второй сестры – три здоровых сына и одна здоровая дочь. Третья сестра бабушки выходила замуж несколько раз за здоровых мужчин. От первого брака у нее родился больной мышечной дистрофией сын, от второго брака двое сыновей (один здоровый и один больной). Родители бабушки пробанда по линии матери здоровы. Определите вероятность рождения больных детей в семье пробанда, если его супруга будет иметь такой же генотип, как мать пробанда.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Бочков, Н. П. Медицинская генетика / Н. П. Бочков. – М. : «Мастерство», 2001. – 192 с.
2. Рубан, Э. Д. Генетика человека с основами медицинской генетики / Э. Д. Рубан. – Ростов-на-Дону : «Феникс», 2012. – 319 с.
3. Ахундова, Э. М. Лекции по генетике. Полный курс / Э. М. Ахундова. – Баку, 2008. – 231 с.
4. Атлас по генетике / Под ред. Н. В. Чебышева. – М. : Русь-Олимп, 2009. – 318 с.

Дополнительная:

1. Крюков, В. И. Генетика Часть 2. Цитологические основы наследственности. Размножение клеток и организмов: учебное пособие для вузов / В. И. Крюков. – Орёл : Изд-во ОрёлГАУ, 2006. – 157с.
2. Крюков, В. И. Генетика Часть 3. Закономерности наследования признаков. Взаимодействие неаллельных генов: учебное пособие для вузов / В. И. Крюков. – Орёл : Изд-во ОрёлГАУ, 2006. – 165с.
3. Крюков, В. И. Генетика Часть 4. Генетика пола. Сцепление генов и кроссинговер: учебное пособие для вузов / В. И. Крюков. – Орёл : Изд-во ОрёлГАУ, 2006. – 168с.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бутвиловский, В. Э. Сборник задач по общей и медицинской генетике / В. Э. Бутвиловский, Р. Г. Заяц, И. В. Рачковская. – Минск : Ураджай, 2002. – 157 с.
2. Гинтер, Е. К. Медицинская генетика / Е. К. Гинтер. – М. : «Медицина», 2003. – 448 с.
3. Горбунова, В. Н. Генетика человека с основами медицинской генетики / В. Н. Горбунова. – М. : «Академия», 2012. – 240 с.
4. Крюков, В. И. Генетика Часть 1. Введение в генетику. Молекулярные основы наследственности: учебное пособие для вузов / В. И. Крюков. – Орёл : Изд-во ОрёлГАУ, 2006. – 176с.
5. Лобанов, А. М. Сборник задач и упражнений по генетике / А. М. Лобанов, Н. А. Куликова. – Иваново : ИГМА, 2004. – 63 с.
6. Максимова, Н. П. Курс лекций по Генетике. Часть 1. Законы наследственности / Н. П. Максимова. – Минск : БГУ, 2007. – 127 с.
7. Максимова, Н. П. Курс лекций по Генетике. Часть 2. Хромосомная теория наследственности / Н. П. Максимова. – Минск : БГУ, 2011. – 180 с.
8. Максимова, Н. П. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. Сборник заданий и тестов / Н. П. Максимова. – Минск : БГУ, 2003. – 189 с.
9. Сборник задач по генетике: для студентов биологического факультета / Н. П. Максимова, М. А. Титок, В. С. Анохина [и др.] – Минск : БГУ, 2008. – 168 с.
10. Смирнов, О. Ю. Тесты по общей биологии: Для поступающих в ВУЗы / О. Ю. Смирнов. – Лебедин : ИО "Білий лебідь", 1998. – 52 с.

Учебное издание

Омеличкина Юлия Викторовна

**Генетика человека
с основами медицинской генетики**

Учебное пособие