

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ П.М. МАШЕРОВА»

Факультет химико-биологических и географических наук

Кафедра фундаментальной и прикладной биологии

СОГЛАСОВАНО

Заведующий кафедрой

 И.И. Ефременко

19.05.2025

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета

 Т.А. Толкачева

19.05.2025

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
ПО УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

для специальности

7-07-0114-01 Специальное и инклюзивное образование

Профилизация: Олигофренопедагогика

Составитель: И.И. Ефременко

Рассмотрено и утверждено

на заседании научно-методического совета 27.06.2025, протокол № 6

УДК 575:376.4(075.8)
ББК 28.04я73+74.5я73
О-75

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 3 от 26.02.2025.

Составитель: заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной биологии ВГУ имени П.М. Машерова, кандидат биологических наук, доцент **И.И. Ефременко**

Р е ц е н з е н т ы :

кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ВГМУ»;
доцент кафедры экологии и географии ВГУ имени П.М. Машерова,
кандидат биологических наук, доцент *В.В. Яновская*

Основы генетики человека для специальности: 7-07-0114-01
О-75 **Специальное и инклюзивное образование. Профилизация: Олигофренопедагогика : учебно-методический комплекс по учебной дисциплине / сост. И.И. Ефременко. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2025. – 180 с.**
ISBN 978-985-30-0251-5.

В рамках учебно-методического комплекса предлагаются материалы лекций и практических занятий, тестовые задания, вопросы к зачету, содержание учебной программы, список основной и дополнительной литературы.

Предназначен для студентов педагогического факультета 7-07-0114-01 Специальное и инклюзивное образование (профилизация: Олигофренопедагогика).

УДК 575:376.4(075.8)
ББК 28.04я73+74.5я73

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА	4
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	6
Модуль 1	6
Введение	6
Тема 1. Основные методы исследования генетики человека	9
Тема 2. Молекулярные основы наследственности	26
Тема 3. Цитологические основы наследственности	36
Тема 4. Закономерности наследования признаков	45
Тема 5. Изменчивость организмов	55
Модуль 2	72
Тема 6. Наследственные болезни и их классификации. Хромосомные болезни	72
Тема 7. Генные болезни	81
Тема 8. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)	95
Тема 9. Врожденные пороки развития	99
Тема 10. Профилактика наследственной патологии. Медико-генетическое консультирование	107
Тема 11. Методы пренатальной диагностики наследственных болезней	114
ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	118
Модуль 1	118
Практическая работа № 1. Методы изучения наследственности человека. Проведение дактилоскопического и пальмоскопического анализа.....	118
Практическая работа № 2. Молекулярные основы наследственности	129
Практическая работа № 3. Цитологические основы наследственности	133
Практическая работа № 4. Закономерности наследования признаков	139
Практическая работа № 5. Изменчивость организмов	145
Модуль 2	150
Практическая работа № 6. Наследственные болезни и их классификации. Хромосомные болезни	150
Практическая работа № 7. Генные болезни	154
Практическая работа № 8. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)	158
Практическая работа № 9. Врожденные пороки развития	159
Практическая работа № 10. Профилактика наследственной патологии. Медико-генетическое консультирование	162
Практическая работа № 11. Методы пренатальной диагностики наследственных болезней	163
РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ	166
Примерный перечень тестов к зачету	166
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ	174
Учебная программа учебной дисциплины	174
Литература	179

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Цель учебной дисциплины заключается в формировании профессиональных компетенций в области биологических основ педагогики и психологии, коррекционно-педагогической деятельности.

Задачи учебной дисциплины:

- сформировать представление об организме человека как едином целом, о сущности морфологических и физиологических особенностей организма, его возрастных изменениях;
- показать роль наследственности и среды для роста и развития ребенка, реализации компенсаторных возможностей ребенка с особенностями психофизического развития;
- раскрыть основы возникновения, течения и исхода отдельных патологических процессов как причины возникновения нарушений психофизического развития;
- показать возможности оценки потенциала и морфофункциональных показателей здоровья, предупреждения возникновения первичных и вторичных его нарушений.

Место учебной дисциплины в системе подготовки специалиста с высшим образованием соответствующего профиля, связи с другими учебными дисциплинами

Учебная дисциплина «Основы генетики человека» составляет один модуль с дисциплинами «Нейрофизиология и сенсорные системы» и «Клинические основы патологии психофизического развития», является составной частью модуля «Медико-биологические основы специальной педагогики и психологии» и включена в государственный компонент, обеспечивая подготовку в области биологических основ педагогики и психологии, коррекционно-педагогической деятельности.

Освоение учебной дисциплины «Основы генетики человека» должно обеспечить формирование следующих компетенций: проектировать и реализовывать образовательный процесс с учетом медико-биологических, психологических и лингвистических основ педагогической деятельности.

В результате изучения учебной дисциплины студент должен:

знать:

- основные закономерности деятельности организма как системы и возможности компенсации на уровне функциональных систем и целого организма;
- особенности наследственности и изменчивости человека, строения и функционирования организма с его возрастными особенностями в норме;
- основы возникновения, течения и исхода отдельных патологических процессов как причины возникновения нарушений психофизического развития;

уметь:

- оценивать показатели функционирования организма с учетом возраста;

- составлять генограммы и прогнозировать проявление наследственных болезней в потомстве;

- осуществлять профилактику нарушений органов и систем организма;

иметь навык:

- исследования функционального состояния отдельных органов и систем организма;

- оценки уровня физического развития и индексной оценки состояния здоровья;

- интерпретации кодов расстройств согласно МКБ-10 и МКФ.

Структура учебной дисциплины. На изучение учебной дисциплины «Основы генетики человека» отводится: 100 часов (3 зачетные единицы), из них 42 часа – аудиторные. В соответствии с учебным планом распределение аудиторных часов по видам занятий: лекции – 18 часов, практические занятия – 24 часа.

Формы получения образования – дневная и заочная.

Распределение аудиторного времени по семестрам

Учебная дисциплина «Основы генетики человека» изучается студентами дневной формы получения образования во 2 семестре 1 курса. Студентами заочной формы получения образования в 3 семестре 2 курса: *ДФПО*: лекции – 18 часов, практические занятия – 24 часа. *ЗФПО*: 4 часа лекционных и 6 часов практических занятий

Форма промежуточной аттестации – зачет: для дневной формы получения образования -2 семестр; для заочной –3 семестр.

Учебно-методический комплекс «Основы генетики человека» включает в себя следующие элементы: пояснительную записку, теоретический и практический разделы, раздел контроля знаний с примерным перечнем тестов к зачету; вспомогательный раздел с содержанием учебной программы и рекомендуемой литературой.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

МОДУЛЬ 1

ВВЕДЕНИЕ

Генетика (от греч. genesis - происхождение) как наука о закономерностях наследственности и изменчивости организмов прошла несколько этапов развития, в результате которого появились современные знания о генетических основах структурно-функциональной организации живой материи.

1. *I этап* (1900-1930 гг.) – период классической генетики, развитие менделизма;

2. *II этап* (1930-1953 гг.) – разработка и пересмотр ряда положений классической генетики;

3. *III этап* (с 1953 г. по настоящее время) – проникновение генетики в смежные науки, появление новых ее разделов (цитогенетика, молекулярная генетика, медицинская генетика).

Гипотезы о природе наследственности и изменчивости высказывались еще в глубокой древности, когда человек производил бессознательный отбор растений и животных с наиболее ценными для себя качествами и свойствами.

Первая работа по наследственности и изменчивости датируется XVII в. Это работа Р. Камерариуса о дифференциации пола у растений. В 50-х годах XVIII в. уже проводятся исследования по гибридизации растений (Дж. Кельрейтер).

Толчком к развитию науки о наследственности и изменчивости послужили работы Ч. Дарвина.

В 1865 г. чешский естествоиспытатель Г. Мендель по результатам своих опытов с различными сортами гороха разработал методы генетического анализа и сформулировал основные законы генетики. Его учение о наследственных факторах послужило основой для создания теории гена. Результаты и значимость опытов Г. Менделя были осмыслены и оценены в 1900 г., после того как независимо друг от друга Г. де Фриз, К. Корренс и Э. Чермак вторично открыли законы Г. Менделя о наследовании признаков.

В 1911 г. Т. Морган с сотрудниками экспериментально доказали связь наследственных единиц (генов) с хромосомами и сформулировали хромосомную теорию наследственности.

В 1925-1927 гг. рядом отечественных (Г.А. Надсон, Г.С. Филиппов, И.А. Раппопорт) и зарубежных (Г. Меллер, Л. Стадлер) исследователей была экспериментально доказана изменчивость генов (мутации) под воздействием факторов окружающей среды (рентгеновские лучи). Опыты на

дрожжах и на растениях заложили основы радиационной генетики и учения об искусственном мутагенезе.

С.С. Четвериков с сотрудниками (1926-1929 гг.), объединив положения менделизма и эволюционной теории Ч. Дарвина, проведя многочисленные исследования частот генов в популяциях, стали основоположниками популяционной и эволюционной генетики. Дальнейшему развитию этих направлений способствовали исследования С. Райта, Р. Фишера, Дж. Холдейна и школ отечественных исследователей Ф.Г. Добржанского, Д.Д. Ромашова, Н.П. Дубинина, Н.В. Тимофеева-Ресовского. Результаты работ этих авторов позволили сформулировать основные положения современной синтетической теории эволюции.

Важным этапом в развитии молекулярной генетики явилось предположение Н.К. Кольцова (1928 г.) о матричной теории ауторепродукции хромосом, о связи наследственных единиц - генов с конкретным химическим веществом (белковыми радикалами).

Неоценимый вклад в развитие мировой и отечественной генетики внес академик Н.И. Вавилов. Им сформулирован закон гомологичных рядов в наследственной изменчивости, показано единство генетики и селекции (1920-1943 гг.), собран самый большой генофонд культурных растений мира (свыше 250 тыс. экземпляров), хранящихся во Всесоюзном институте растениеводства (Санкт-Петербург).

Ф. Гриффите (1928 г.), О. Эйвери, С.Мак-Леод и М. Мак-Карти (1944 г.) в опытах на микроорганизмах показали, что веществом наследственности является не белок, как считали ранее, а ДНК. Проникновение в генетику методов химии и физики определило становление и развитие молекулярной генетики.

Гениальная работа Дж. Уотсона, Ф. Крика и М. Уилкинса (1953 г.) по расшифровке структуры "нити жизни" – молекулы ДНК – позволила раскрыть тайну генетического кода, механизмы биосинтеза полипептидов в клетке и передачи генетической информации.

Важным событием в развитии генетики явилось создание концепции передачи генетической информации: ДНК → и-РНК → белок (полипептид). Г. Тимин и Д. Балтимор (1970 г.) показали возможность обратной передачи генетической информации с РНК на ДНК с участием фермента обратной транскриптазы. Эти исследования заложили основы генной инженерии, позволяющей конструировать клетки и организмы с новой генетической программой путем переноса генетической информации из одного организма в другой.

В настоящее время генетика тесно связана с цитологией, эмбриологией, тератологией, микробиологией, иммунологией, биохимией, биофизикой, радиобиологией, медициной, систематикой, селекцией, эволюционным учением. Она изучает и анализирует закономерности наследственности и изменчивости на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.

Начало развития медицинской генетики относится к 30-м годам XX в. и связано с работами ленинградского невропатолога академика С.Н. Давиденкова и сотрудников первого в мире Медико-генетического института, созданного в Москве профессором С.Г. Левитом. Именно С.Н. Давиденков заложил основы медико-генетического консультирования на примере нервно-психических заболеваний и показал генетическую гетерогенность многих форм наследственной патологии. Высокую оценку на международном уровне получили генетические исследования сотрудников Медико-генетического института по проблемам наследования сахарного диабета и мультифакториальной патологии (язвенной и гипертонической болезней и др.). В 50-е годы благодаря новому поколению генетиков (Н.П. Дубинин, Н.В. Тимофеев-Ресовский, И.А. Раппопорт; В.П. Эфроимсон, А.А. Прокофьева-Бельговская, Н.П. Бочков) медицинская генетика получила стимул для дальнейшего развития.

Широкому внедрению методов медицинской генетики в практику здравоохранения способствовал созданный в Москве (1969 г.) по инициативе академика Н.П. Бочкова Институт медицинской генетики Академии медицинских наук СССР.

Начало развития медицинской генетики в Беларуси связано с именем члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР, профессора Ю.В. Гулькевича. Под его руководством были выполнены первые работы по изучению этиологии врожденных пороков развития и роли в их происхождении наследственных факторов. По инициативе Ю.В. Гулькевича в 1967 г. в Минском медицинском институте была открыта проблемная лаборатория тератологии и медицинской генетики. Дальнейшее интенсивное развитие медицинской генетики в Беларуси и в создании медико-генетической службы республики происходило под руководством и члена-корреспондента Академии медицинских наук СССР, ныне члена-корреспондента Национальной академии наук Беларуси и Академии медицинских наук Российской Федерации, профессора Г.И. Лазюка. В 1967 г. он возглавил лабораторию тератологии и медицинской генетики, ставшую школой научных медико-генетических кадров республики. В этой лаборатории подготовлены кадры для медико-генетических консультаций г. Минска и областных городов, организованных в 1970-1979 гг. На базе лаборатории создан Минский филиал Института медицинской генетики Академии медицинских наук СССР (1983 г.), который в 1989 г. был реорганизован в НИИ наследственных и врожденных заболеваний Министерства здравоохранения Беларуси.

Крупнейшими специалистами в области наследственных и врожденных заболеваний в нашей республике являются Е.Г. Ильина, И.А. Кириллова, Г.И. Кравцова, В.П. Кулаженко, М.К. Недзьведь, Т.Т. Сорокина, И.Н. Усов, Г.Л. Цукерман, Е.Д. Черствой.

Тема 1. Основные методы исследования генетики человека

Генетика человека изучает закономерности наследования нормальных и патологических признаков и зависимость их проявления от генотипа и факторов внешней среды. Она включает медицинскую генетику, которая занимается:

1. изучением патогенеза, клиники, диагностики, фармакологического и других видов лечения и профилактики наследственных болезней человека;
2. исследованием механизмов наследственной предрасположенности и врожденной резистентности к мультифакториальным заболеваниям;
3. разработкой генетических аспектов иммунитета, аллергии, трансплантологии, канцерогенеза, генной инженерии и др.

Изучение генетики человека связано с рядом особенностей и трудностей:

- 1) сложный кариотип – много хромосом и групп сцепления;
- 2) позднее половое созревание человека и редкая смена поколений;
- 3) малое количество потомков;
- 4) невозможность экспериментирования;
- 5) невозможность создания одинаковых условий жизни.

Для обследования больных и решения вопросов патогенеза наследственных заболеваний в медицинской генетике применяются общепринятые методы клинического обследования: ультрасонография, электрокардиография, электроэнцефалография, электромиография, биохимические анализы биологических жидкостей, биопсия тканей и др. Однако имеется целый ряд специфических методов, с помощью которых можно изучать вопросы возникновения, развития, распространения наследственных болезней, механизмы их передачи из поколения в поколение, а также роль генотипа и факторов среды в их проявлении.

Клинико-генеалогический метод

Клинико-генеалогический метод был предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Он основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака. *Генеалогия* – это учение о *родословных*. Родословная представляет собой графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях. Анализ распределения каких-либо признаков (заболеваний) среди представителей одной семьи в родословной составляет сущность генеалогического метода.

Составление родословных применялось для изучения заболеваний человека с давних времен. Однако окончательно этот метод сформировался в начале XX века. В медицинской генетике генеалогический метод

называют *клинико-генеалогическим*, так как он включает клиническое обследование больного и его родственников

Метод позволяет установить:

- 1) является ли данный признак наследственным (по проявлению его у родственников);
- 2) тип и характер наследования (доминантный или рецессивный, аутосомный или гоносомный);
- 3) зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы);
- 4) пенетрантность гена (частота его проявления);
- 5) вероятность рождения ребенка с наследственной патологией (генетический риск).

Клинико-генеалогический метод условно включает 3 этапа:

- сбор данных обо всех родственниках обследуемого (*анамнез*);
- построение родословной;
- анализ родословной и выводы.

Составление родословных требует соблюдения определенных правил, которые позволяют провести анализ распределения признака или заболевания в конкретной семье. Собирать информацию обычно начинают с больного – *пробанда*. Затем исследуются и другие родственники больного, в первую очередь его родители и сибсы. *Сибсы* – это братья и сестры, т.е. дети из одной семьи. Всех родственников одного поколения располагают на одной горизонтальной линии. Чаще всего родословные включают сведения о трех – четырех поколениях одной семьи, каждое из которых обозначается римской цифрой, начиная с самого старшего. Каждый человек одного поколения помечается арабской цифрой, увеличивающейся в правую сторону. Таким образом, любой представитель семьи получает свой персональный номер. Людей, обладающих анализируемым признаком (заболеванием), выделяют штриховкой.

Начинают опрос с родственников по материнской линии: бабушки и дедушки по матери, их детей по порядку рождения, с указанием внуков, детей каждого ребенка бабушки и дедушки. В родословную вносят сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных, бесплодных браках и т.д. Затем, в такой же последовательности, собираются сведения о родственниках отца пробанда. Регистрируют следующие сведения:

- фамилия, имя, отчество (для женщины указывают девичью фамилию);
- возраст, для живых – год рождения, а для умерших – возраст, в котором наступила смерть, (указывают даты рождения и смерти);
- национальность;
- место жительства семьи;
- профессия;
- наличие хронических заболеваний у родственников, для умерших родственников указывается причина смерти, в том числе и насильственная;

- адреса родственников с подробными паспортными данными.

По завершении сбора сведений приступают к графическому изображению родословной. Для ее построения применяют условные обозначения, предложенные в 1932 г. А. Юстом

Генеалогический метод позволяет установить тип наследования признака (заболевания); определить частоту и вероятность проявления признака, установить его выраженность и другие закономерности.

Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные в каждом поколении;
- больной ребенок у больных родителей;
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- наследование признака идет по вертикали и горизонтали (проявление признака наблюдается в вертикальной и горизонтальной частях родословной);
- вероятность наследования 100% (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75% (если оба родителя гетерозиготны) и 50% (если один родитель гетерозиготен, а второй – гомозигота рецессивная).

Признаки аутосомно-доминантного типа наследования будут проявляться только при полном доминировании. Так наследуются у человека полидактилия (шестипалость), веснушки, курчавые волосы, карий цвет глаз и др. При неполном доминировании у потомков будет проявляться промежуточная форма наследования. При неполной пенетрантности гена больные могут быть не в каждом поколении.

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные не в каждом поколении;
- больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- наследование признака идет преимущественно по горизонтали;
- вероятность наследования 25% (если оба родителя гетерозиготны), 50% (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному признаку) и 100% (если оба родителя рецессивные гомозиготы)

Чаще всего вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25%, поскольку вследствие тяжести заболевания такие больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак. Так наследуется у человека фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия, голубой цвет глаз и др.

X-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные не в каждом поколении;
- больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- болеют преимущественно мужчины;
- наследование признака идет преимущественно по горизонтали;
- вероятность наследования – у 25% всех детей, в том числе у 50% мальчиков.

Так наследуются у человека гемофилия, дальтонизм, наследственная анемия, мышечная дистрофия и др.

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

Голандрический тип наследования характеризуется следующими признаками:

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

Так наследуются у человека некоторые формы ихтиоза, обволошенность наружных слуховых проходов и средних фаланг пальцев, некоторые формы синдактилии (сращение пальцев ног) и др.

Близнецовый метод

Близнецовый метод изучения генетики человека введен в медицинскую практику Ф. Гальтоном в 1876 г. Он позволяет определить роль генотипа и среды в проявлении признаков. В 1924 г. Г. Сименс разработал методику определения зиготности близнецов и предложил различать монозиготных - однояйцевых и дизиготных – двуяйцевых близнецов. Они имеют одинаковый генотип, но могут отличаться по фенотипу, что обусловлено воздействием факторов внешней среды.

Дизиготные (двухяйцевые) близнецы развиваются после оплодотворения сперматозоидами нескольких одновременно созревших яйцеклеток. Такие близнецы имеют разный генотип, и их фенотипические отличия обусловлены как генотипом, так и факторами внешней среды.

Монозиготные близнецы имеют большую степень сходства по признакам, которые определяются в основном генотипом. Например, они всегда однополы, у них одинаковые группы крови по разным системам (ABO, Rh, MN и др.), одинаковый цвет глаз, однотипны дерматоглифические узоры на пальцах, ладонях и стопах. Эти фенотипические признаки и используются в качестве критериев диагностики зиготности близнецов.

Способность к рождению однояйцевых и двуяйцевых близнецов является наследственным признаком и встречается примерно в 1,9% случаев. Причем $\frac{1}{3}$ всех близнецов бывают однояйцевыми. Закон о частоте рождаемости близнецов был сформулирован французским биологом Г. Эллином. Он пришел к выводу, что на 87 детей-одиночек рождается одна пара двоен, на 87 двоен - одна тройня, на 87 троен - одна четверня и т.д. То есть чем многоплоднее роды, тем реже они встречаются.

Частота рождения близнецов зависит также от возраста матери. На этом основании Д. Дункан сформулировал следующий закон. У женщины в возрасте 35 лет шансы рождения близнецов выше, чем у более молодых матерей, и вероятность рождения близнецов увеличивается в зависимости от количества предыдущих родов. Если женщина в возрасте 35 лет имеет 8 детей, то вероятность рождения у нее двойни выше, чем у женщин того же возраста, но имеющих 7, 6, 5 и т. д. детей. У женщин в возрасте после 45 лет вероятность рождения близнецов снижается.

Частота многоплодных беременностей зависит от гормонального влияния. Неодинакова она и у разных народов. Например, близнецов больше всего у американских негров и меньше всего у японцев.

Способность рожать близнецов наследуется по женской линии. Но И.И. Канаев (1959) приводит случаи влияния на ее наследуемость по линии отца. В конце XVIII в. первая жена крестьянина Шуйского уезда Федора Васильева (1707-1782гг) рожала 27 раз: 4 четверни, 7 троен, 16 двоен. Вторая жена – 8 раз: 2 тройни и 6 двоен. Всего у него было 87 детей.

На физическое и психическое развитие близнецов влияют особенности их внутриутробного развития. Судьба близнецов в значительной мере зависит от их положения в матке. Если один из них располагается невыгодно для нормального развития, то другой может обогнать в развитии и вызвать его истощение и даже гибель. Нередко между близнецами в процессе эмбрионального развития возникают сосудистые анастомозы. Это способствует гормональному влиянию одного плода на другой через кровь. В результате один или оба близнеца могут оказаться недоразвитыми в физическом и половом отношении. Иногда у монозиготных близнецов с общей плацентой сосудистые анастомозы создают как бы третий круг кровообращения, который может использоваться преимущественно одним из близнецов. Это может явиться причиной аномалии развития или гибели одного либо даже обоих близнецов. Поскольку один из близнецов использует большую часть плаценты, у него может создаться избыток кровенаполнения сосудов. Это вызывает гипертрофию мышцы сердца, печени, повышение артериального давления, что приводит к гибели плода. Другой же близнец из-за недостатка крови может резко отставать в развитии, у него возможна атрофия мышцы сердца, что в итоге также может закончиться его смертью внутриутробно или сразу после рождения.

Редкий случай, когда вместо ожидаемого промежуточного между родителями (белой матери и отца-негра) цвета кожи, характерного для полигенного наследования, наблюдается сходство детей по цвету кожи: у мальчика с отцом, у девочки с матерью.

Особую группу среди монозиготных близнецов составляют необычные типы близнецов: двухголовые (обычно летальные случаи), каспофаги (сиамские близнецы). Они рождаются сросшимися и очень редко (один случай на 10 млн. нормальных родов). Срастание близнецов происходит в результате либо вторичного их соединения, либо вследствие неполного раздвоения единого зачатка. Сиамики всегда одинаковы по полу и чаще встречаются среди девочек. В настоящее время проводят хирургическое разделение близнецов. В 1811 г. родились Чанг и Энг – сиамские близнецы (по названию Сиам, ныне Таиланд), связанные тканевой перемычкой шириной около 10 см, в области пупка. Они прожили 63 года, были женаты на сестрах. Чанг имел 12, а Энг 10 детей. В 1874 г. умер от воспаления легких Чанг, а Энг, будучи здоровым, пережил его только на 2 часа. В 1950 г. В Москве родились девочки Маша и Даша, прожившие 53 года. У каждой из них сформировался свой характер: Даша – спокойная и ответственная, Маша – грубоватая, непослушная и физически крепкая. Но именно Маша несла практически всю тяжесть их общего тела, когда они передвигались.

Популяционно-статистический метод

Популяционно-статистический метод изучения генетики человека основан на использовании закона Харди-Вайнберга и позволяет определять частоту генов и генотипов в популяциях людей. Например, гомозиготы по гену HbS в Республике Беларусь практически не встречаются, а в странах Западной Африки частота их варьирует от 25% в Камеруне, до 40%, в Танзании. Изучение распространения генов среди населения различных географических зон (*геногеография*) дает возможность установить центры происхождения различных этнических групп и их миграцию, определить степень риска появления наследственных болезней у отдельных индивидуумов.

Цитогенетический метод

Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании кариотипа.

Этапы исследования кариотипа:

- культивирование клеток человека (чаще лимфоцитов) на искусственных питательных средах;
- стимуляция митозов фитогемагглютинином (ФГА);
- добавление колхицина (разрушает нити веретена деления) для остановки митоза на стадии метафазы;
- обработка клеток гипотоническим раствором, вследствие чего хромосомы "рассыпаются" и лежат свободно;

- окрашивание хромосом;
- изучение под микроскопом и фотографирование кариотипа;
- вырезание хромосом и построение идиограммы.

В настоящее время процесс изучения кариотипов проводится с помощью специальных программ. В 70-е годы был разработан метод дифференциального окрашивания хромосом человека, который показал, что каждая пара хромосом имеет свой специфический характер чередования неокрашенных, светло- и темноокрашенных дисков. Он позволяет выявлять геномные (болезнь Дауна) и хромосомные (синдром "кошачьего крика") мутации.

На Парижской конференции по стандартизации и номенклатуре хромосом человека (1971) были приняты правила описания символического обозначения кариотипа человека в норме и при патологических состояниях, обусловленных мутациями хромосом. Так нормальный мужской кариотип принято обозначать в виде формулы $46,XY$, а нормальный женский – $46,XX$. При наличии мутагенных изменений, отмечаются лишняя хромосома кариотипа, нехватка хромосомы и имеющиеся структурные изменения отдельных хромосом.

Кариотип больного записывают в такой последовательности: общее количество хромосом, набор гетерохромосом, номер хромосомы, короткого или длинного плеча и избыток (+) или нехватка (-) генетического материала. Например, болезнь Дауна у мальчика: $47,XY,21+$; синдром "кошачьего крика" у девочки: $46,XX,5p-$. Длинное плечо обозначается (*q*); короткое плечо – (*p*).

Например, запись $46,XY,3q+$ характеризует мужской кариотип с 46 хромосомами, где длинное плечо (*q*) одной из хромосом третьей пары длиннее, чем в норме. Обозначение $47,XX,14+p+$ указывает на женский кариотип с 47 хромосомами, включая добавочную хромосому 14 с удлиненным коротким (*p*) плечом. При записи $46,XX,del(1)(q21)$ речь идет о женском кариотипе с 46 хромосомами и с делецией хромосомы 1 (в первом сегменте второго района ее длинного плеча).

Биохимические методы

Биохимические методы основаны на изучении активности ферментных систем либо по активности самого фермента, либо по количеству конечных продуктов реакции, катализируемой данным ферментом. Применяют хроматографические, флюорометрические, радиоиммунологические и другие методы. Они позволяют выявлять генные мутации - причины болезней обмена веществ (например, фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия). Они могут применяться и как экспресс-методы.

С помощью биохимических нагрузочных тестов можно выявлять гетерозиготных носителей патологических генов, например фенилкетонурии. Обследуемому человеку вводят внутривенно определенное количество аминокислоты фенилаланина и через равные промежутки времени опреде-

ляют ее концентрацию в крови. Если человек гомозиготен по доминантному гену (AA), то концентрация фенилаланина в крови довольно быстро возвращается к контрольному уровню (определяется до введения фенилаланина), а если он гетерозиготен (Aa), то снижение концентрации фенилаланина идет в два раза медленнее, так как у гетерозиготного организма содержание активной формы фермента вдвое ниже, чем у доминантной гомозиготы (ген a кодирует неактивную форму фермента).

Аналогично проводятся тесты, выявляющие предрасположенность к сахарному диабету и другим болезням обмена веществ.

Методы рекомбинантной ДНК

Методы рекомбинантной ДНК позволяют анализировать фрагменты ДНК, находить и изолировать отдельные гены и их сегменты и устанавливать в них последовательность нуклеотидов.

Метод клонирования ДНК позволяет изолировать отдельные гены или их фрагменты (ферменты рестриктазы), создавать неограниченное количество их копий (фермент ДНК-полимераза), транскрибировать (фермент РНК-полимераза) и транслировать изолированные гены (получать кодируемые полипептиды). Это стало возможным благодаря открытию ферментов-рестриктаз. Разные рестриктазы "распознают" различные последовательности нуклеотидов и "разрезают" ДНК в разных местах – *сайтах*, что позволяет выделять отдельные гены.

Метод гибридизации нуклеиновых кислот позволяет устанавливать порядок нуклеотидов в молекуле ДНК и обнаруживать единственный ген среди десятков тысяч. Линейные отрезки двухцепочечной ДНК (выделенные с помощью рестриктаз) подвергаются тепловой обработке и получают одноцепочечные фрагменты (*денатурирование*). Далее денатурированную ДНК инкубируют при таких условиях ($t = 37^{\circ}\text{C}$), когда происходит гибридизация, т.е. взаимное распознавание двух комплементарных нитей посредством спаривания азотистых оснований. Часто для идентификации порядка нуклеотидов используют в качестве зонда одну радиоактивную нить ДНК с известной последовательностью нуклеотидов. Гомологичные последовательности можно идентифицировать как полностью, так и частично. Различные модификации этого метода позволяют в клинике анализировать очень малые количества ДНК, взятые у больного.

Методы генетики соматических клеток

Методы генетики соматических клеток дают возможность изучать многие вопросы генетики человека в эксперименте. Для культивирования чаще используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови.

На искусственных питательных средах можно осуществлять клонирование соматических клеток, т.е. получать потомство одной клетки. Все

потомки будут иметь одинаковый генотип (как монозиготные близнецы), что позволяет на клеточном уровне изучать роль генотипа и среды в проявлении признаков. Проводят селекцию (отбор) клеток с заранее заданными свойствами. Для этого используют селективные питательные среды. Например, если в питательную среду добавить не лактозу, а другие сахара, то среди большого числа клеток найдется несколько, которые смогут существовать без лактозы, и в дальнейшем можно будет получить клон таких клеток.

Наибольший интерес для генетики человека представляет метод гибридизации клеток. В 1960г. французский ученый Ж. Барский, выращивая в культуре клетки двух линий мышей, обнаружил, что некоторые из них по своим морфологическим и биохимическим свойствам оказались промежуточными между исходными родительскими клетками. Это были гибридные клетки. Такое спонтанное слияние соматических клеток в культуре ткани происходит довольно редко. В дальнейшем было установлено, что при введении в культуру клеток РНК-содержащего вируса парагриппа Сендай, инактивированного ультрафиолетом, частота гибридизации клеток значительно увеличивается. В смешанной культуре разных типов клеток образуются гетерокарионы - клетки, содержащие два ядра разных клеток в одной цитоплазме. Часть таких клеток способна размножаться митозом. После митоза из двуядерного гетерокариона образуются две одноядерные клетки, каждая из которых представляет собой синкарион - настоящую гибридную клетку, содержащую хромосомы обеих родительских клеток, т. е. происходит объединение двух генотипов (рис. 24). Гибридизация возможна между клетками организмов не только одного, но и разных видов (человек-мышь), и даже разных типов (человек-комар). Синкарионы обычно удается получать при гибридизации в пределах класса.

Например, гибридные клетки человека и мыши имеют 43 пары хромосом: 23 – от человека и 20 – от мыши. В гибридных клетках функционируют хромосомы как человека, так и мыши, гены которых детерминируют синтез соответствующих полипептидов. Морфологически можно отличить каждую из хромосом (дифференциальное окрашивание). В дальнейшем происходит постепенное удаление хромосом того организма, клетки которого имеют более медленный темп размножения. У гибридных клеток человека-мыши удаляются хромосомы человека. Если в гибридной клетке отсутствует какая-либо хромосома и не происходит синтез определенных белков, то гены, детерминирующие их синтез, локализованы в данной хромосоме. Таким образом, данный метод позволяет устанавливать группы сцепления у человека, а используя нехватки и транслокации, выяснять и последовательность расположения генов, т.е. строить генетические карты хромосом человека.

Биологическое моделирование

Биологическое моделирование определенных наследственных аномалий человека можно проводить на мутантных линиях животных, имеющих сходные нарушения. Например, у собак встречается гемофилия, обусловленная рецессивным X-сцепленным геном, у мышей - несращение губы и

нёба, сходное с аналогичной аномалией человека, у хомяков и крыс - сахарный диабет, ахондроплазия, мышечная дистрофия и др. Хотя мутантные линии животных не дают точной картины наследственных болезней человека, даже частичное воспроизведение их фрагментов в ряде случаев позволяет выявить механизмы первичного отклонения от нормы.

Теоретическую основу биологического моделирования в генетике человека дает закон *гомологичных рядов в наследственной изменчивости Н.И. Вавилова. Генетически близкие виды и роды характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости.*

В настоящее время метод биологического моделирования применяется в основном для изучения мутагенного и тератогенного действия новых лекарственных препаратов перед их клиническими испытаниями, а также для решения вопросов генной инженерии.

Математическое моделирование

Математическое моделирование - это метод создания и изучения математических моделей. Его применяют для расчетов частот генов в популяциях при различных воздействиях окружающей среды (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). Математические методы широко применяются в тех случаях, когда невозможно использование экспериментальных методов (например, анализ большого количества сцепленных генов у человека).

Экспресс-методы

Экспресс-методы – это методы быстрой предварительной диагностики наследственных болезней человека. Они часто используются для обследования больших контингентов людей с целью выявления наследственной патологии. Это, например, скрининг-методы, применяемые при проведении просеивающих программ (скрининг новорожденных на фенилкетонурию, гипотиреоз; беременных – на содержание альфа-фетопротеина в крови, что позволяет предположить у плода некоторые пороки развития).

К экспресс-методам предъявляются определенные требования:

- метод должен быть диагностически значимым, т. е. положительные и отрицательные результаты должны соответствовать наличию или отсутствию заболевания;
- метод должен быть надежным: один и тот же образец при независимой двукратной проверке должен давать одинаковый результат;
- исследованию необходимо подвергать легко доступный материал (кровь, моча) в малых количествах (пятна капиллярной крови, высушенной на фильтровальной бумаге);
- метод должен быть приемлемым для обследуемых и врачей;
- метод должен быть экономичным.

Микробиологический ингибиторный тест Гатри позволяет выявлять некоторые биохимические нарушения у новорожденных. Из пятки ново-

рожденного берут каплю крови на диски фильтровальной бумаги, которые помещают на агаровую культуру *B. subtilis*. Последнюю выращивают на минимальной питательной среде, содержащей антиметаболит искомой аминокислоты (например, фенилаланина). Антиметаболит должен одновременно тормозить рост микробов. При наличии в крови младенца большого количества фенилаланина антиметаболит разрушается, и микробы начинают бурно расти. Меняя антиметаболиты, можно диагностировать наличие в крови определенных аминокислот и углеводов (лейцина, гистидина, фруктозы, галактозы и др.).

Биохимические и иммунологические экспресс-методы (флюорометрические, хроматографические, радиоиммунные и др.) широко используются для быстрой предварительной диагностики наследственных болезней обмена веществ.

Выявление X- и Y-хроматина чаще осуществляется посредством скоба клеток слизистой оболочки щеки (буккальный эпителий). Для выявления ахроматина мазки окрашивают любой ядерной краской и просматривают препараты под обычным световым микроскопом. Этот метод позволяет определить количество X-хромосом в кариотипе по количеству теллец Барра – их на одну больше, чем глыбок X-хроматина.

Для выявления Y-хроматина мазки окрашивают 0,005%-м раствором акрихин-иприта и просматривают под люминесцентным микроскопом. Y-хромосома дает яркое зеленое свечение. Этот метод позволяет установить количество Y-хромосом в кариотипе. Оно равно количеству светящихся точек.

Дерматоглифический анализ – это изучение папиллярных узоров пальцев, ладоней и стоп. На этих участках кожи имеются крупные дермальные сосочки, а покрывающий их эпидермис образует гребни и борозды. Дерматоглифические узоры обладают высокой степенью индивидуальности и остаются неизменными в течение всей жизни, поэтому их используют для определения зиготности близнецов, для идентификации личности в криминалистике (*дактилоскопия*) и др.

Папиллярные гребни на различных участках гребешковой кожи образуют узоры разного типа и ориентации. Узоры изучают по отпечаткам, сделанным на бумаге, после нанесения на кожу типографской краски. На пальцевых подушечках имеются узоры трех типов: дуги (A-arch), петли (L-loop) и завитки (W-whorl). Для большинства узоров характерна *дельта (трирадиус)* – место, где сходятся три разнонаправленные папиллярные линии. *Дуга* представляет собой открытый, бездельтовый узор, *петля* – замкнутый с одной стороны, однодельтовый узор, *завиток* – полностью замкнутый, двухдельтовый узор. Иногда встречаются сложные комбинированные узоры. Количественным показателем узора является *гребневой счет* – число папиллярных линий между дельтой и центром узора. Гребневой счет дугового узора равен нулю (1).

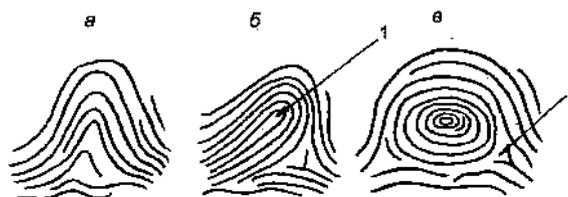


Рис. 1. Основные типы папиллярных узоров подушечек пальцев рук:
а - дуга; б- петля (1 - центр узора); в - завиток (1 - дельта)

Петлевые узоры в зависимости от расположения дельты и открытого фрагмента разделяют на *ульнарные* (L^u), открытые в сторону мизинца, и *радиальные* (L^r), открытые в сторону большого пальца. Частота радиальных петель у здоровых людей невелика (0,2-10%).

В генетических работах часто используется количественная характеристика узора, или гребневой счет. *Гребневой счет* представляет количество гребней от дельты до центра узора. Для определения этого показателя между точкой трирадиуса и центром узора на отпечатке проводят карандашом прямую черту и подсчитывают число гребней, которые она пересекла. В подсчет не входят ни точка трирадиуса, ни центральная линия узора.

Гребневой счет определяется для каждого пальца отдельно и суммарно для пяти пальцев каждой руки. Общая сумма гребневых счетов обеих рук называется «общим гребневым счетом» и обозначается TRC (total ridge count). Выявлена следующая закономерность: чем больше на пальцах дуг, тем меньше показатель TRC. При наличии завитков и сложных узоров в общий гребневой счет входит только число гребней с той стороны пальца, где их больше.

Гребневой счет варьируется у разных людей и на разных пальцах от 0 до 300 (на 10 пальцах). Он не связан с полом, но половые хромосомы оказывают влияние на этот признак, причем влияние X-хромосом более сильное, чем Y-хромосом. У родителей с высоким гребневым счетом дети также характеризуются высоким гребневым счетом, и, наоборот. Гипотеза о полигенном наследовании гребневого счета была предложена в 1931 г. Боннэви. В настоящее время предложена гипотеза о полигенном определении типа узора на пальцах. Согласно этой гипотезе наиболее высокая степень наследуемости петлевых узоров – 95,2%; завитков – 84,1% и у дуг – 38,9%.

Распространенность людей, на пальцах рук которых встречаются только одни петли, составляет в зависимости от национальности, от 8 до 35%. Например, у китайцев петли на рисунке пальцев довольно редки. У европейцев, особенно немцев, их максимум. Что же касается русских, то исследователи насчитали от 8 до 13% с десятью петлями. Обладатели ульнарных (обращенных к мизинцу) петель на всех пальцах оказываются наиболее компанейскими, терпимыми, доброжелательными, понимающими людьми. О таких говорят: «с золотым характером». Если они мрачны, значит, у них действительно серьезные неприятности. Замечено, что и жи-

вут такие люди долго. Так, у кавказских долгожителей на кончиках пальцев наблюдаются исключительно ульнарные петли.

А вот обладатели большого количества завитков производят впечатление людей себе на уме. С ними надо быть начеку. Их характер так же сложен, как и узор на пальцах. Они вездесущи, склонны к авантюре, все время ищут приключений. Однако, благодаря пластичности здоровья, неприятности для них проходят абсолютно бесследно. Люди с десятью завитками - это созерцатели, предпочитающие ни во что не вмешиваться, потому что прекрасно знают: они не смогут сделать что-то настолько хорошо, как хотелось бы. Это лентяи, лежебоки, наблюдающие мир со стороны. Такой узор более распространен на Востоке.

И все же самый тяжелый характер у людей с большим числом дуговых узоров. Они упорно идут к своей цели. Чаще остальных занимают руководящие посты или уходят в тень - не выносят никакого давления. Их отличают формальный взгляд на мир и равнодушие к творчеству. Не терпят интриг и очень предсказуемы, откровенны, прямодушны и незлопамятны. Здоровье у таких людей крайне хрупкое. Большим испытанием для них могут оказаться жара, длительные поездки в транспорте, резкие перепады давления, алкоголь... Но, несмотря на слабое здоровье, они всегда занимают определенную нишу, где чувствуют себя очень комфортно.

Узоры, аналогичные пальцевым, имеются и на ладонях - в области тенара и гипотенара и на II, III, IV и V межпальцевых промежутках. В межпальцевых промежутках имеются трирадиусы (a , b , c , d), а вблизи браслетной складки расположен главный ладонный трирадиус t . Если соединить трирадиусы a , d и t , то получим *главный ладонный угол* atd , который в норме не превышает 57° .

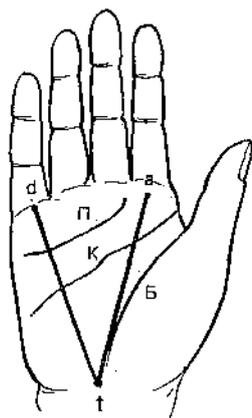


Рис. 2 Схема флексорных борозд (Б - большого пальца, К - косая, П - поперечная) и главного ладонного угла (atd)

На ладони различают 3 *главные флексорные (сгибательные) борозды*: борозда большого пальца, косая и поперечная борозды. Иногда косая борозда сливается с поперечной в одну *четырёхпальцевую борозду* (ЧПБ). Частота ее встречаемости в норме не превышает 5% (рис. 2).

Сочетание радиальных петель на IV и V пальцах, четырехпальцевой борозды и главного ладонного угла в $60-86^\circ$ дает основание предполагать наследственное происхождение заболевания

Иммуногенетика

Изучением особенностей генетического контроля иммунного ответа занимается иммуногенетика. Одновременно она исследует механизмы совместимости или несовместимости тканей при трансплантации, а также механизмы генетического гомеостаза внутренней среды организма. Иммуногенетика подразделяется на *молекулярную* и *клеточную*.

Молекулярная иммуногенетика изучает механизмы гуморального иммунитета и в свою очередь подразделяется на *генетику антигенов* и *генетику иммуноглобулинов* т.е. антител.

Антигенами называются природные или искусственно синтезированные соединения, способные вызывать иммунный ответ. Ими могут быть лишь чужеродные для организма вещества. Свойствами антигенов обладают белковые макромолекулы, полисахариды и их комплексы с белками и липидами, нуклеиновые кислоты.

Предметом изучения иммуногенетики служат *эритроцитарные* и *лейкоцитарные антигены*.

Эритроцитарные антигены – это антигены систем групп крови. К настоящему времени описано около 13 таких систем (в том числе системы АВО и резус-принадлежности), включающих около 100 антигенов. В системе АВО выявлены 4 группы крови, различия между которыми состоят в разной комбинации двух антигенов - специфических эритроцитарных белков А и В. Кроме того, в сыворотке крови у людей содержатся антитела α и β к тем антигенам, которых нет в эритроцитах:

Возможны четыре варианта сочетания агглютиногенов и агглютининов. Вместе эти варианты составляют систему групп крови АВО:

- О (I) группа констатируется при отсутствии антигенов А и В на эритроцитах;
- А (II) группа устанавливается при обнаружении у человека только антигена типа А;
- В (III) группа характеризуется наличием на эритроцитах антигена В;
- АВ (IV) группа определяется при наличии у человека одновременно А и В антигенов.

Система АВО определяется тремя аллельными генами, которые расположены на длинном плече 9-й хромосомы и обозначаются 1° , 1^A , 1^B . При этом 1° является рецессивным, а 1^A и 1^B – доминантными генами и наследуются как аутосомные менделирующие признаки.

Человек с 0 (I) группой крови - это гомозигота по аллелю $I^{\circ}(I^{\circ}I^{\circ})$. Вторая группа крови – А (II) – обнаруживается как при гомозиготности организма по гену I^A (I^AI^A), так и гетерозиготности с геном 1° (1^A1°). Третья группа – В (III) – также возникает при двух вариантах генотипа человека: 1^B1^B и 1^B1° . Четвертая группа крови – АВ (IV) – формируется при одновременном наличии в организме обоих доминантных аллельных генов: 1^A1^B (табл. 5).

Наиболее распространена первая группа крови; обладателей ее – от 40 до 50% всех людей. Несколько меньше людей со второй группой крови – их 30-40% от всего количества людей. Обладателей третьей группы крови еще меньше – 10-20%. И только 5% людей имеют четвертую группу крови.

Таблица 1

Сочетаемость групп крови у детей и родителей

Сочетания у родителей групп крови	Образование генных пар	Вероятность наследования детьми той или иной группы крови
OxO	OOxOO	Только O
OxA	OOxAO OOxAA	$\frac{1}{2}$ O, $\frac{1}{2}$ A (AO) только A (AO)
OxB	OOxBO OOxBB	$\frac{1}{2}$ O, $\frac{1}{2}$ B(BO) только B (BO)
OxAB	OOxAB	$\frac{1}{2}$ A (AO), $\frac{1}{2}$ B (BO)
AxA	AOxAO AOxAA AAxAA	$\frac{3}{4}$ A ($\frac{1}{2}$ AO, $\frac{1}{4}$ AA), $\frac{1}{4}$ O только A ($\frac{1}{2}$ AO, $\frac{1}{2}$ AA) только A (AA)
AxB	AOxBO AAxBO AOxBB AAxBB	$\frac{1}{4}$ O, $\frac{1}{4}$ A (AO), $\frac{1}{4}$ B (BO), $\frac{1}{4}$ AB $\frac{1}{2}$ A (AO), $\frac{1}{2}$ AB $\frac{1}{2}$ B (BO), $\frac{1}{2}$ AB только AB
AxAB	AOxAB AAxAB	$\frac{1}{2}$ A ($\frac{1}{4}$ AO, $\frac{1}{4}$ AA), $\frac{1}{4}$ B(BO), $\frac{1}{4}$ AB $\frac{1}{2}$ A (AA), $\frac{1}{2}$ AB
BxB	BOxBO BOxBB BBxBB	$\frac{3}{4}$ B ($\frac{1}{2}$ BO, $\frac{1}{4}$ BB), $\frac{1}{4}$ O только B ($\frac{1}{2}$ BO, $\frac{1}{2}$ BB) только B (BB)
BxAB	BOxAB BBxAB	$\frac{1}{2}$ A ($\frac{1}{4}$ AO, $\frac{1}{4}$ AB), $\frac{1}{2}$ B ($\frac{1}{4}$ BO, $\frac{1}{4}$ BB), $\frac{1}{2}$ B (BB), $\frac{1}{2}$ AB
ABxAB	ABxAB	$\frac{1}{4}$ A(AA), $\frac{1}{4}$ B (BB), $\frac{1}{2}$ AB

Кроме групп крови системы ABO большое значение имеет резус-фактор. Он был открыт в 1940 г. К.Ландштейнером и А.Винером.

Резус-фактор – это липопротеид, расположенный на мембранах эритроцитов у 85% людей. Если он обнаруживается у человека, то говорят о резус-положительной принадлежности крови (Rh+). При отсутствии резус-фактора (15% населения Земли) регистрируется резус-отрицательность (Rh-). В настоящее время известно три пары неаллельных генов, расположенных близко друг к другу на 1 хромосоме и контролирующих фенотипическое проявление резус-фактора.

Установлено, что Rh – положительные индивиды являются доминантными гомозиготами по доминантному гену (DD) или гетерозиготами (Dd). Резус отрицательные индивиды rh – будут гомозиготой по рецессивному аллелю (dd). Например, все потомки резус-отрицательной женщины и мужчины, гомозиготного по резус-положительной группе крови, окажут-

ся Dd – положительный резус фактор. В ситуации, когда гетерозиготный мужчина вступает в брак с резус-отрицательной женщиной, их дети с равной вероятностью могут родиться как с Dd (+), так и dd (-) группами крови.

Лейкоцитарные антигены – это трансплантационные антигены. Они участвуют в развитии реакции отторжения тканей при трансплантации. Эритроцитарные и лейкоцитарные антигены наследуются независимо.

При иммунологической реакции в ответ на внедрение антигена образуются антитела, или иммуноглобулины. Они представляют собой специфические белковые молекулы, вызывающие нейтрализацию антигена. Их выработку стимулируют свободные макромолекулы, вирусы, бактерии, опухолевые клетки. Иммуноглобулины синтезируются в клетках лимфоидных тканей на полирибосомах и после этого попадают в цитоплазму. Дальнейшая их судьба различна: либо выделяются в кровь в виде гуморальных антител, либо, включаясь в клеточную мембрану, образуют специфические распознающие антиген рецепторы. В связи с этим различают антитела гуморальные и клеточные. Первые свободно циркулируют в крови и других жидкостях тела, вторые остаются связанными с родительскими лимфоцитами.

Известно пять классов иммуноглобулинов: *IgG*, *IgM*, *IgA*, *IgD* и *IgE*. *Иммуноглобулины IgM* в ответ на внедрение антигена появляются первыми и образуют с ним первую непрочную связь. По мере усиления иммунной реакции *IgM* сменяется *IgG* – основным компонентом сыворотки крови, действующим против микроорганизмов. *IgG* образует более прочные связи с антигеном и создает с ним единый комплекс, готовый для удаления из организма. Следовательно, *IgG* обеспечивает фагоцитоз. *Иммуноглобулин IgA* содержится в слизистых жидкостях организма и выполняет функцию защиты наружных поверхностей от внешней инфекции. *IgE* – главный фактор, вызывающий аллергические реакции организма и способствующий нейтрализации и удалению кишечных паразитов.

Механизмы клеточных взаимодействий при развитии иммунного ответа, а также механизмы его наследования изучает *клеточная иммуногенетика*.

Основными компонентами иммунной системы являются малые лимфоциты: *T-лимфоциты* (лимфобласты) и *B-лимфоциты* (плазматические клетки). Они содержат внешне инертное ядро и небольшое количество цитоплазмы. Уровень метаболизма в них низкий, но после поступления сигнала от антигена резко повышается. В результате этого клетки увеличиваются и начинают делиться.

T-лимфоциты образуются в тимусе в процессе созревания стволовых клеток, т.е. лимфоцитов, формирующихся в костном мозге и других кроветворных органах. Различают три типа T-лимфоцитов: *клетки-киллеры*, *клетки-хелперы* и *клетки-супрессоры*.

Клетки-киллеры («убийцы») выполняют функцию атакующих агентов, вступают в реакцию с чужеродными клетками-мишенями и погибают. Чужеродные антигены они распознают с помощью специальных рецепторов, находящихся на их поверхности. В результате взаимодействия лимфоцитов с чужеродными клетками в зоне контакта выделяются гидролитические ферменты (лимфокины), содержащиеся в лизосомах киллеров. Они привлекают макрофагов. Последние путем фагоцитоза уничтожают чужеродный материал. Таким же образом Т-лимфоциты вызывают разрушение и отторжение трансплантата и обеспечивают противовирусную защиту.

Клетки-хелперы («помощники») осуществляют индукцию В-лимфоцитов.

Клетки-супрессоры угнетают Т- и В-лимфоциты и тем самым подавляют иммунный ответ. Так что снижение иммунитета может быть обусловлено не только ослаблением реакции активных клеток (киллеров, хелперов и В-лимфоцитов), но и усилением активности клеток-супрессоров.

В-лимфоциты у птиц созревают в фабрициевой сумке, у мышей и других млекопитающих – в печени плода. Они обеспечивают гуморальный иммунитет. Если в процессе развития организма созревание β -клеток нарушается, то гуморальный иммунитет подавляется. В нормальных условиях молекулы иммуноглобулинов внедряются в цитоплазматическую мембрану В-лимфоцитов. Их активные центры обращены наружу и выполняют роль рецепторов. Причем каждый лимфоцит несет только какой-то один тип рецептора. Кроме того, В-лимфоциты вырабатывают растворимые антитела, которые выделяются в сыворотку крови. При нарушении процесса образования плазматических клеток антитела не образуются.

Таким образом, иммунный ответ Т- и В-клеток на внедрение чужеродного агента может быть двух типов: *гуморальный и клеточный*. При гуморальном ответе В-лимфоциты выделяют в кровь или окологлеточную жидкость антитела (иммуноглобулины). При клеточном ответе вступают во взаимодействие друг с другом различные клетки иммунной системы.

Тема 2. Молекулярные основы наследственности

Нуклеиновые кислоты

В 1869 г. швейцарский биохимик Иоганн Фридрих Мишер впервые обнаружил, выделил из ядер клеток и описал ДНК. Но только в 1944 г. О. Эйвери, С. Маклеодом и М. Макарти была доказана генетическая роль ДНК в передаче наследственной информации. Это открытие явилось мощным фактором, стимулирующим изучение наследственности на молекулярном уровне. С тех пор началось бурное развитие молекулярной биологии и генетики.

Нуклеиновые кислоты (от лат. *nucleus* – ядро) – это природные высокомолекулярные органические соединения, обеспечивающие хранение и передачу наследственной информации в живых организмах. В их состав входят: углерод (С), водород (Н), кислород (О), фосфор (Р). Нуклеиновые кислоты представляют собой биополимеры, состоящие из мономеров – нуклеотидов. В состав каждого нуклеотида входят:

- азотистое основание,
- простой углерод – 5-углеродный сахар пентоза (рибоза или дезоксирибоза),
- остаток фосфорной кислоты.

Существует два типа нуклеиновых кислот: *дезоксирибонуклеиновая кислота - ДНК*, содержащая дезоксирибозу, и *рибонуклеиновая кислота - РНК*, содержащая рибозу.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) содержится в ядре клетки, иногда в органоидах: митохондриях, пластидах. ДНК - это полимерное соединение с постоянным содержанием в клетке. По своей структуре молекула ДНК представляет собой две полимерные цепи, соединенные между собой и закрученные в форме двойной спирали (рис.3). Ширина двойной спирали всего около 0,002 мкм, длина – до нескольких десятков и даже сотен микрометров. Нуклеотиды расположены друг от друга на расстоянии 0,34 нм, а на один виток спирали приходится 10 нуклеотидов. Молекулярная масса ДНК велика: она составляет десятки, и даже сотни миллионов. Основной структурной единицей одной цепи является нуклеотид, состоящий из азотистого основания, дезоксирибозы и фосфатной группы. ДНК содержит 4 вида азотистых оснований:

- пуриновые – аденин (А) и гуанин (Г),
- пиримидиновые – цитозин (Ц) и тимин (Т).

В 1951 г. Э. Чаргафф открыл явление комплементарности азотистых оснований в молекуле ДНК (правила Чаргаффа), показав, что количество аденина всегда равно количеству тимина ($A=T$), а количество гуанина - количеству цитозина ($G=C$). Сумма пуриновых оснований равна сумме пиримидиновых оснований ($A+G=T+C$).

В 1953 г. Дж. Уотсон, Ф. Крик и М. Уилкинс, основываясь на открытии Э. Чаргаффа, предложили модель структуры молекулы ДНК, представляющую собой двойную спираль.

Таким образом, в начале 50-х годов XX в. было доказано, что материальной единицей наследственности и изменчивости является ген, который имеет определенную структурно-функциональную организацию.

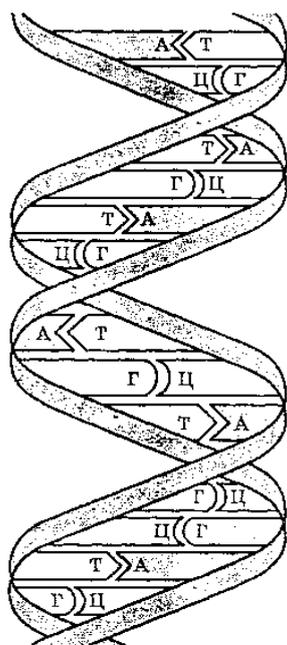


Рис. 3. Участок двуспиральной молекулы ДНК

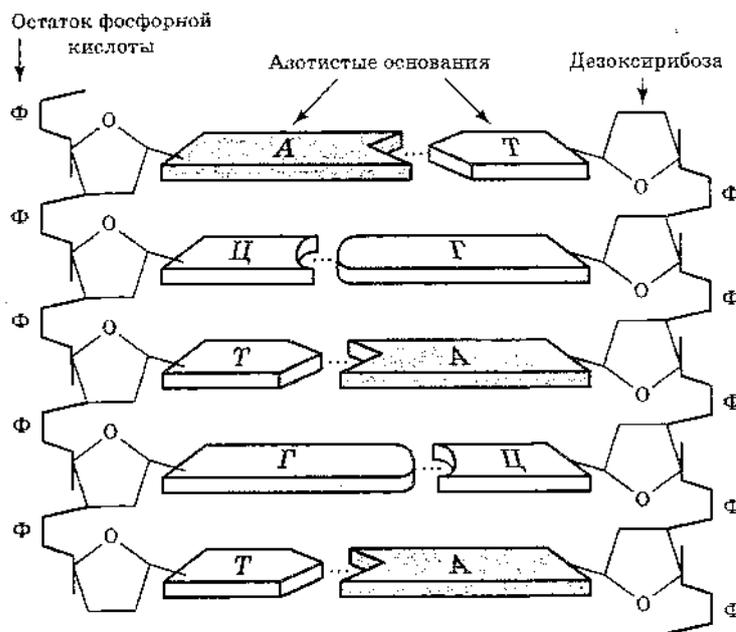


Рис. 4. Схематическое изображение молекулы ДНК

Каждая цепь ДНК представляет полинуклеотид, в котором в строго определенном порядке расположены нуклеотиды. Азотистые основания подходят друг к другу настолько близко (рис. 4), что между ними возникают водородные связи. Причем в их расположении проявляется важная закономерность: аденин (А) одной цепи связан с тиминем (Т) другой цепи двумя водородными связями, а гуанин (Г) одной цепи связан тремя водородными связями с цитозином (Ц) другой цепи, в результате чего формируются пары А-Т и Г-Ц. Такая способность к избирательному соединению нуклеотидов называется *комплементарностью*, т.е. пространственное и химическое соответствие между парами нуклеотидов (см. рис. 4).

Последовательность соединения нуклеотидов одной цепи противоположна (комплементарна) другой, т. е. цепи, составляющие одну молекулу ДНК, разнонаправлены, или антипараллельны. Цепи закручиваются вокруг друг друга и образуют двойную спираль. Большое число водородных связей обеспечивает прочное соединение нитей ДНК и придает молекуле устойчивость, сохраняя в то же время ее подвижность – под влиянием ферментов она легко раскручивается (деспирализуется).

Репликация (редупликация) ДНК – процесс самовоспроизведения (самоудвоения) макромолекул нуклеиновых кислот, обеспечивающий точное копирование генетической информации и передачу ее от поколения к поколению. Репликация ДНК происходит в период интерфазы перед клеточным делением (рис. 5). Материнская молекула ДНК (количество цепей ДНК в клетке равно $2c$) под действием ферментов раскручивается с одного конца, а затем из свободных нуклеотидов по принципу комплементарности на обеих цепях достраиваются дочерние полинуклеотидные цепи. В результате матричных реакций возникают две одинаковые по нуклеотидному составу дочерние молекулы ДНК, в которых одна из цепей старая материнская, а другая - новая, вновь синтезированная. Такой синтез ДНК называется *полуконсервативным*.

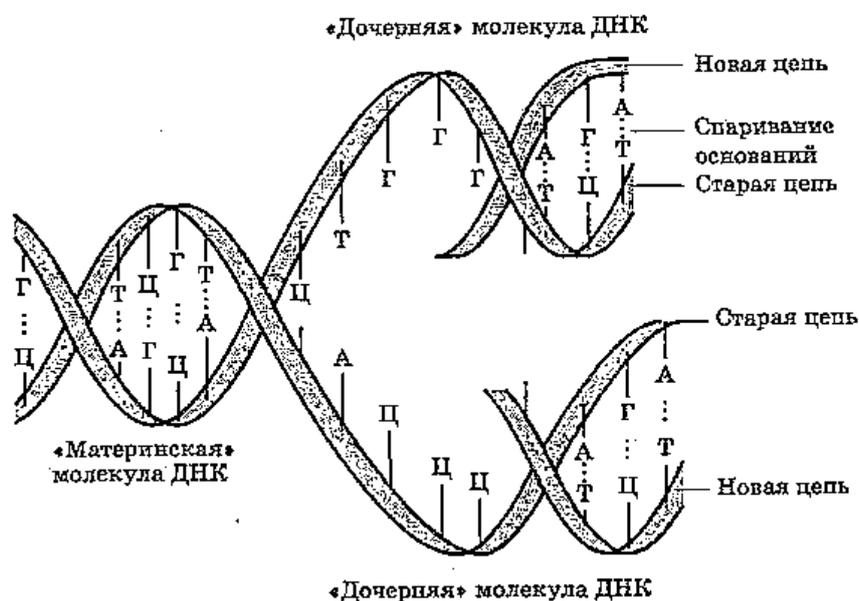


Рис. 5. Репликация ДНК

Для матричного синтеза новой молекулы ДНК необходимо, чтобы старая молекула была деспирализована и вытянута. Но одновременное раскручивание спиралей, состоящих из огромного числа пар нуклеотидов невозможно. Поэтому репликация начинается в нескольких местах молекулы ДНК. Участок молекулы ДНК от точки начала одной репликации до точки начала другой называется *репликоном*. Репликон обязательно имеет контролирующие элементы: *точку начала*, в которой инициируется репликация, и *точку окончания*, в которой репликация останавливается. Место, в котором происходит репликация, получило название *репликационной вилки*. В репликационной вилке ферменты ДНК раскручивают двойную цепочку ДНК, и разрывают водородные связи между ее цепочками. Репликационная вилка постепенно движется вдоль молекулы ДНК от ее стартовой точки (точки начала) до точки окончания. Так как ДНК-полимераза может двигаться только в одном направлении, то в каждой репликационной вилке

она может постепенно и непрерывно строить лишь одну новую цепь молекулы ДНК. Другая дочерняя молекула ДНК по мере расплетания материнской молекулы синтезируется отдельными короткими участками по 150-200 нуклеотидов (*фрагменты Оказаки*) под действием фермента ДНК-полимеразы, движущегося в противоположном направлении. Эти короткие участки вновь синтезируемой полинуклеотидной цепи одного репликаона «сшиваются» ферментом *лигазой*. Такой принцип синтеза новых цепей ДНК называется *прерывистым*. Ферменты ДНК скручивают нити реплицированных участков ДНК. Участки «дочерних» молекул ДНК, синтезированные в соседних репликаонах, также «сшиваются» ферментом лигазой. Весь геном клетки реплицируется только один раз за период времени, соответствующий одному митотическому циклу.

Функции ДНК

1. Хранение наследственной информации о структуре белков или отдельных ее органоидов. Наименьшей единицей генетической информации после нуклеотида являются три последовательно расположенных нуклеотида – *триплет*. Последовательность триплетов в полинуклеотидной цепи определяет последовательность расположения аминокислот одной белковой молекулы (первичную структуру белка) и представляет собой ген. Вместе с белками ДНК входят в состав хроматина, вещества, из которого состоят хромосомы ядра клетки.

2. Передача наследственной информации в результате репликации при клеточном делении от материнской клетки – дочерним.

3. Реализация наследственной информации (хранящейся в виде генов) в результате матричных реакций биосинтеза через выработку специфических для клетки и организма белков. При этом на одной из ее цепей по принципу комплементарности из нуклеотидов окружающей молекулы среды синтезируются молекулы информационной РНК.

Строение рибонуклеиновой кислоты (РНК). По своей структуре молекулы РНК менее крупные, чем молекулы ДНК с молекулярной массой от 20-30 тыс. (т-РНК) до 1 млн (р-РНК). РНК – одноцепочечная молекула, построенная так же, как и одна из цепей ДНК. Мономеры РНК - нуклеотиды состоят из азотистого основания, рибозы (углевод) и фосфатной группы. РНК содержит 4 азотистых основания, причем тимин заменен на близкий к нему по строению урацил (нуклеотид – уридиловый). Нуклеотиды соединены в полинуклеотидную цепь так же, как и в ДНК, за счет остатков фосфорных кислот, расположенных между рибозами.

По месту нахождения в клетке среди РНК выделяют: ядерные, цитоплазматические, митохондриальные, пластидные.

По выполняемым функциям среди РНК выделяют: транспортные, информационные и рибосомные.

Транспортные РНК (т-РНК) – одноцепочные, но имеющие трехмерную структуру «клеверный лист», созданную внутримолекулярными водородными связями (рис. 6). Молекулы т-РНК – самые короткие. Состоят из 80-100 нуклеотидов. На их долю приходится около 10% от общего содержания РНК в клетке. Они переносят активированные аминокислоты к рибосомам при биосинтезе белка в клетке.

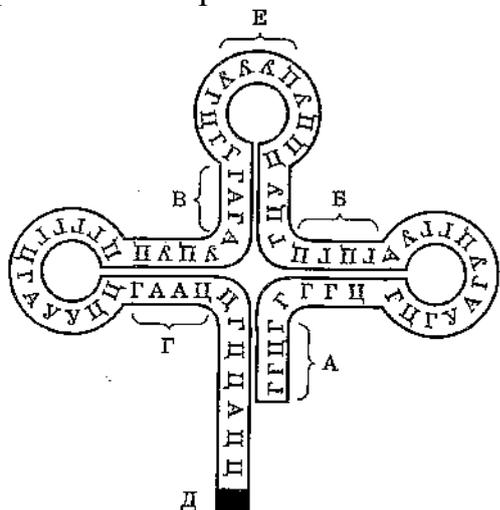


Рис. 6. Структура т-РНК:
А, Б, В, Г - участки комплементарного соединения; Д - участок соединения с аминокислотами; Е - антикодон (не соединенный триплет)

Информационная (матричная) РНК (и-РНК, м-РНК) – одноцепочная молекула, которая образуется в результате транскрипции на молекуле ДНК в ядре и несет информацию о первичной структуре одной белковой молекулы к месту синтеза белка в рибосомах. Молекула и-РНК может состоять из 300 – 3000 нуклеотидов. На долю и – РНК приходится 0,5-1% от общего содержания РНК в клетке.

Рибосомные РНК (р-РНК) – самые крупные одноцепочные молекулы. Они образуют вместе с белками сложные комплексы, поддерживающие структуру рибосом, на которых идет синтез белка. На долю р-РНК приходится около 90% от общего содержания РНК в клетке.

Вся генетическая информация организма (структура его белков), заключена в его ДНК, состоящей из нуклеотидов, объединенных в гены. **Ген** – единица наследственной информации, содержащая информацию о структуре одного белка. Гены, обуславливающие свойства организмов, называют *структурными*. А гены, которые регулируют проявление структурных генов, называют *регуляторными*. Реализация наследственной информации происходит следующим образом:

ДНК (ген) транскрипция ► - и-РНК (копия гена)-транскрипция ►
► Белок Фермент (на рибосомах) —> Реакция в клетке —>
—>Свойство или признак (фен)

Генетический код и его свойства

Для осуществления экспрессии гена существует *генетический код* - строго упорядоченная зависимость между основаниями нуклеотидов и аминокислотами (табл. 2).

Общепринятые сокращения названий аминокислот:

ВАЛ – валин
ЛЕЙ – лейцин

АРГ – аргинин
АСН – аспарагин

ЛИЗ – лизин
 ИЛЕ – изолейцин
 МЕТ – метионин
 ГЛУ – глутаминовая кислота
 ГИС – гистидин
 ГЛН - глутамин
 ГЛИ – глицин
 СЕР – серин

АЛА – аланин
 АСП – аспарагиновая кислота
 ПРО – пролин
 ЦИС – цистеин
 ТРЕ – треонин
 ТРИ – триптофан
 ТИР – тирозин
 ФЕН – фенилаланин

Таблица 2

Генетический код

Первый нуклеотид	Второй нуклеотид				Третий нуклеотид
	У	Ц	А	Г	
У	ФЕН	СЕР	ТИР	ЦИС	У
	ФЕН	СЕР	ТИР	ЦИС	Ц
	ЛЕЙ	СЕР	СТОП	СТОП	А
	ЛЕЙ	СЕР	СТОП	ТРИ	Г
Ц	ЛЕЙ	ПРО	ГИС	АРГ	У
	ЛЕЙ	ПРО	ГИС	АРГ	Ц
	ЛЕЙ	ПРО	ГЛН	АРГ	А
	ЛЕЙ	ПРО	ГЛН	АРГ	Г
А	ИЛЕ	ТРЕ	АСН	СЕР	У
	ИЛЕ	ТРЕ	АСН	СЕР	Ц
	ИЛЕ	ТРЕ	ЛИЗ	АРГ	А
	МЕТ	ТРЕ	ЛИЗ	АРГ	Г
Г	ВАЛ	АЛА	АСП	ГЛИ	У
	ВАЛ	АЛА	АСП	ГЛИ	Ц
	ВАЛ	АЛА	ГЛУ	ГЛИ	А
	ВАЛ	АЛА	ГЛУ	ГЛИ	Г

Основные свойства генетического кода.

- Триплетность – одной аминокислоте соответствуют три рядом расположенных нуклеотида, называемые триплетом (кодоном) (триплеты в и-РНК называются кодонами);
- Универсальность – одинаковый кодон кодирует одну и ту же аминокислоту у всех живых существ;
- Неперекрываемость – один нуклеотид не может входить одновременно в состав нескольких кодонов;
- Вырожденность (избыточность) – одну аминокислоту могут кодировать несколько разных кодонов;
- Однонаправленность – считывание информации всегда идет от 5¹ к 3¹- концу;
- Отсутствие разделительных знаков внутри гена при их наличии между генами

Биологический синтез белка

ДНК – носитель всей генетической информации в клетке – непосредственного участия в синтезе белка (реализации этой наследственной информации) не принимают. В клетках животных и растений молекулы ДНК отделены ядерной мембраной от цитоплазмы, где происходит синтез белков. К рибосомам - местам сборки белков - высылаются из ядра посредники, который несет скопированную информацию и способен пройти через поры ядерной мембраны. Таким посредником является информационная РНК, которая участвует в матричных реакциях.

Матричные реакции - это реакции синтеза новых соединений на основе «старых» макромолекул, выполняющих роль матрицы, т. е. формы, образца для копирования новых молекул. Матричными реакциями реализации наследственной информации, в которых принимают участие ДНК и РНК являются:

- *Репликация ДНК* – удвоение молекул ДНК, благодаря которым передача генетической информации осуществляется от поколения к поколению. Матрицей является материнская ДНК.

- *Транскрипция* (лат. *transcription* – переписывание) – это синтез молекул РНК по принципу комплементарности на матрице одной из цепей ДНК. Происходит в ядре под действием фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Информационная РНК – это одноцепочная молекула, и копирование гена идет с одной нити двуцепочной молекулы ДНК. Язык триплетов ДНК переводится на язык кодонов и-РНК. В результате транскрипции разных генов синтезируются все виды РНК. Затем и-РНК, т-РНК, р-РНК через поры в ядерной оболочке выходят в цитоплазму клетки для выполнения своих функций.

- *Трансляция* (лат. *translatio* – передача, перевод) – это синтез полипептидных цепей белков на матрице зрелой и-РНК, осуществляемый рибосомами. В этом процессе выделяют несколько этапов:

Этап первый – *инициация* (начало синтеза). В цитоплазме на один из концов и-РНК (именно на тот, с которого начинался синтез молекулы в ядре) вступает рибосома и начинает синтез полипептида. Молекула т-РНК, транспортирующая аминокислоту глутамин (т-РНК ГЛН), соединяется с рибосомой и прикрепляется к началу цепи и-РНК (кодом УАГ). Рядом с первой т-РНК (не имеющей никакого отношения к синтезирующему белку) присоединяется вторая т-РНК с аминокислотой. Если антикодон т-РНК, то между аминокислотами возникает пептидная связь, которую образует определенный фермент. После этого т-РНК покидает рибосому (уходит в цитоплазму за новой аминокислотой), а и-РНК перемещается на один кодон.

Второй этап – *элонгация* (удлинения цепи). Рибосома перемещается по молекуле и-РНК не плавно, а прерывисто, триплет за триплетом. Третья т-РНК с аминокислотой связывается своим антикодоном с кодоном и-РНК. При установлении комплементарности связи рибосома делает еще шаг на

один «кодон», а специфический фермент «сшивает» пептидной связью вторую и третью аминокислоту - образуется пептидная цепь. Аминокислоты в растущей полипептидной цепи соединяются в той последовательности, в которой расположены шифрующие их кодоны и-РНК.

Третий этап – *терминация* (окончание синтеза) цепи. Происходит при трансляции рибосомой одного из трех «нонсенс-кодонов» (УАА, УАГ, УГА). Рибосомы соскакивают с и-РНК, синтез белка завершен.

Таким образом, зная порядок расположения аминокислот в молекуле белка, можно определить порядок нуклеотидов (триплетов) в цепи и-РНК, а по ней – порядок пар нуклеотидов в участке ДНК и наоборот, учитывая принцип комплиментарности нуклеотидов.

Но в процессе матричных реакций могут происходить изменения – мутации. Это генные мутации на молекулярном уровне - результат различных повреждений в молекулах ДНК – затрагивают один или несколько нуклеотидов. Все формы генных мутаций можно разделить на две большие группы.

Первая группа - сдвиг рамки считывания – представляет собой вставки или выпадения одной или нескольких пар нуклеотидов. В зависимости от места нарушения изменяется то или иное количество кодонов. Это наиболее тяжелые повреждения генов, так как в белок будут включены совершенно другие аминокислоты. На такие делеции и вставки приходится 80% всех спонтанных генных мутаций.

Наибольшим повреждающим действием обладают нонсенс – мутации, которые связаны с появлением кодонов-терминаторов, вызывающих остановку синтеза белка. Это может привести к преждевременному окончанию синтеза белка, который быстро деградирует. Результат – гибель клетки или изменение характера индивидуального развития.

Мутации, связанные с заменой, выпадением или вставкой в кодирующей части гена фенотипически проявляются в виде замены аминокислот в белке. В зависимости от природы аминокислот и функциональной значимости нарушенного участка, наблюдается полная или частичная потеря функциональной активности белка. Это выражается в снижении жизнеспособности, изменении признаков организмов и т.д.

Вторая группа – это генные мутации с заменой пар оснований нуклеотидов. Существуют два типа замены оснований:

- Транзиция – замена одного пуринового на другое пуриновое основание (А на Г или Г на А) или одного пиримидинового на другое пиримидиновое (Ц на Т или Т на Ц).

- Трансверсия – замена одного пуринового основания на пиримидиновое или наоборот (А на Ц, или Г на Т, или А на У). Примером трансверсии является серповидно-клеточная анемия, возникающая из-за наследственного нарушения структуры гемоглобина. У мутантного гена, кодирующего одну из цепей гемоглобина, нарушен всего один нуклеотид, и в и-РНК происходит замена аденина на урацил (ГАА на ГУА). В результате происходит измене-

ние биохимического фенотипа, в β -цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменена на валин. Эта замена изменяет поверхность гемоглобиновой молекулы: вместо двояковогнутого диска клетки эритроцитов становятся похожи на серпы и либо закупоривают мелкие сосуды, либо быстро удаляются из кровообращения, что быстро приводит к анемии.

Таким образом, значимость генных мутаций для жизнедеятельности организма неодинакова:

- некоторые «молчащие мутации» не оказывают влияния на структуру и функцию белка (например, замена нуклеотида, не приводящая к замене аминокислот);
- некоторые мутации ведут к полной потере функции белка и гибели клеток (например, нонсенс-мутации);
- другие мутации - при качественном изменении и-РНК и аминокислот ведут к изменению признаков организма;
- некоторые мутации, изменяющие свойства белковых молекул, оказывают повреждающее действие на жизнедеятельность клеток – такие мутации обуславливают тяжелое течение болезней (например, трансверсии).

Свойства и классификация генов

Ген - единица наследственности и изменчивости. По современным представлениям, *ген* – это участок молекулы ДНК, несущий информацию о синтезе определенного полипептида или нуклеиновой кислоты. Гены, определяющие развитие альтернативных признаков, называются *аллельными* (аллелями). Ген, преобладающий в паре аллелей, называется *доминантным*, а ген, подавляемый своей аллелью, – *рецессивным*. Набор генов организма, которые он получает от своих родителей, называется *генотипом*. Совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, развивающихся на базе генотипа под воздействием факторов среды, называется *фенотипом*, а отдельный признак – *феном*.

В начале XX в. господствовало представление о стабильности и неизменяемости генов (А. Вейсман, У. Бэтсон), а если изменения и происходили, то самопроизвольно, независимо от влияния среды. Это ошибочное мнение было опровергнуто получением индуцированных мутаций Г.А. Надсоном и Г.С. Филипповым (1925 г.) на грибах, Г. Меллером (1927 г.) на дрозофиле и И.Л. Стадлером (1928 г.) на кукурузе. В 20-е годы было установлено, что хромосомы состоят из белка и нуклеиновых кислот. В 1927 г. Н.К. Кольцов предположил, что функции генов выполняют белковые молекулы.

Гены характеризуются определенными *свойствами*: специфичностью, целостностью и дискретностью, стабильностью и лабильностью, плеiotропией, экспрессивностью и пенетрантностью.

1. *Специфичность гена* заключается в том, что каждый структурный ген обладает только ему присущим порядком расположения нуклеотидов и детерминирует синтез определенного полипептида, р-РНК или т-РНК.

2. *Целостность гена* состоит в том, что при программировании синтеза полипептида он выступает как неделимая единица (цистрон), изменение порядка или количества нуклеотидов в которой приводит к перестройке структуры молекулы полипептида. Ген как функциональная единица неделим.

3. *Дискретность гена* определяется наличием в нем субъединиц (мутон, рекон). В настоящее время минимальной структурной субъединицей гена считают пару комплементарных нуклеотидов, а минимальной функциональной единицей – кодон.

4. Гены относительно *стабильны* и изменяются (мутируют) редко. Частота спонтанной мутации одного гена - примерно 10^{-5} на одно поколение.

5. Способность гена изменяться (*мутировать*) называется *лабильностью*.

6. Гены обладают свойством *плейотропности (множественности) действия*, т. е. один ген отвечает за проявление нескольких признаков. Это наблюдается при некоторых энзимопатиях, множественных врожденных пороках развития, например при синдроме Марфана.

7. *Экспрессивность* – степень фенотипического проявления данного гена.

8. Гены обладают *пенетрантностью* – это частота проявления гена.

Тема 3. Цитологические основы наследственности

Основные виды наследственности

Генетика – наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости живых организмов.

Наследственность – это способность организмов повторять в поколениях сходные признаки и обеспечивать специфический характер индивидуального развития. Благодаря наследственности сохраняются однородность и единство вида. Основные виды наследственности можно представить в виде таблицы (табл. 3).

Изменчивость - это способность организмов приобретать различия в признаках друг от друга и от своих родителей. Изменчивость делает вид неоднородным и создает предпосылки для его дальнейшей эволюции.

Таблица 3

Основные виды наследственности

Наследственность		
Цитоплазматическая Связана с действием генов, расположенных в органоидах цитоплазмы, содержащих ДНК (митохондрии, пластиды, плазмиды). Такие гены способны к автономной репликации и равномерному распределению между дочерними клетками		Ядерная Связана с хромосомами, находящимися в ядре клетки, в состав которых входит ДНК и белковые компоненты, Хорошо изучена: для нее установлены закономерности наследования свойств и признаков
Плазмидная Связана с генами, расположенными в плазидах (коротких кольцевых молекулах ДНК, находящихся вне нуклеотида бактериальной клетки), обеспечивает наследование устойчивости бактерий к действию лекарственных препаратов благодаря защитным белкам колицинам (к антибиотикам, сульфаниламидам и др.)	Пластидная Выявлена при наследовании пестролистности у растений ночной красавицы, львиного зева и др. (чередование окрашенных и неокрашенных участков в листьях). Связана с наличием в их клетках только зеленых или только бесцветных пластид или их смеси	Митохондриальная Связана с генами, локализованными в митохондриях. С нею связано наследование нарушений в деятельности дыхательных ферментов у дрожжей, а также устойчивости и чувствительности дрожжей к действию антибиотиков

Основоположник генетики – чешский ученый Грегор Мендель (1822–1884 гг.), опубликовал в 1865 г. труд «Опыты над растительными гибридами», где на примере скрещивания гороха показал закономерности передачи признаков в разных поколениях при половом размножении. Однако датой возникновения генетики принято считать 1900 г., когда ученые разных стран Г. де Фриз, К. Корренс и Э. Чермак независимо друг от друга открыли законы генетики, свершив это повторно. Название новой науке было дано в 1906 г. английским ученым В. Бэтсоном (генетика от лат. *geneo* – порождаю), а в 1909 г. датский генетик В. Иогансен ввел такие понятия как ген, генотип и фенотип.

Основные носители наследственности

Основными носителями ядерной наследственности являются **хромосомы**, расположенные в ядре клетки. У каждой хромосомы имеются химические компоненты: одна гигантская молекула **ДНК** (дезоксирибонуклеиновая кислота), достигающая иногда нескольких сантиметров в длину при микроскопических размерах клетки. Каждая хромосома представлена одной молекулой ДНК. Из хромосом человека самая большая – первая; ее ДНК имеет общую длину до 7 см. Суммарная длина молекул ДНК всех хромосом одной клетки человека составляет 170 см. Молекулы ДНК очень плотно упакованы в хромосомах. Такую укладку хромосомной ДНК обеспечивают белки, содержащиеся в хромосоме.

Хромосома ядерных организмов (эукариот) состоит из ДНК, белков и других химических веществ составляет 99% ДНК клетки, которая связана с белками. Содержание белков в хромосомах высших растений и животных достигает 65%. У доядерных (прокариот), к которым относятся бактерии и сине-зеленые водоросли, в качестве хромосом лежит одна кольцевая молекула ДНК. У вирусов носителем наследственности является либо молекула ДНК, либо молекула рибонуклеиновой кислоты РНК.

Хромосомы хорошо заметны только во время деления клеток в профазу, метафазу и анафазу в световом микроскопе. Они образуют тельца палочковидной формы. Хромосомы отличаются друг от друга порядком нуклеотидов ДНК и расположением первичной перетяжки – центромеры, делящей её на два плеча (рис. 7).

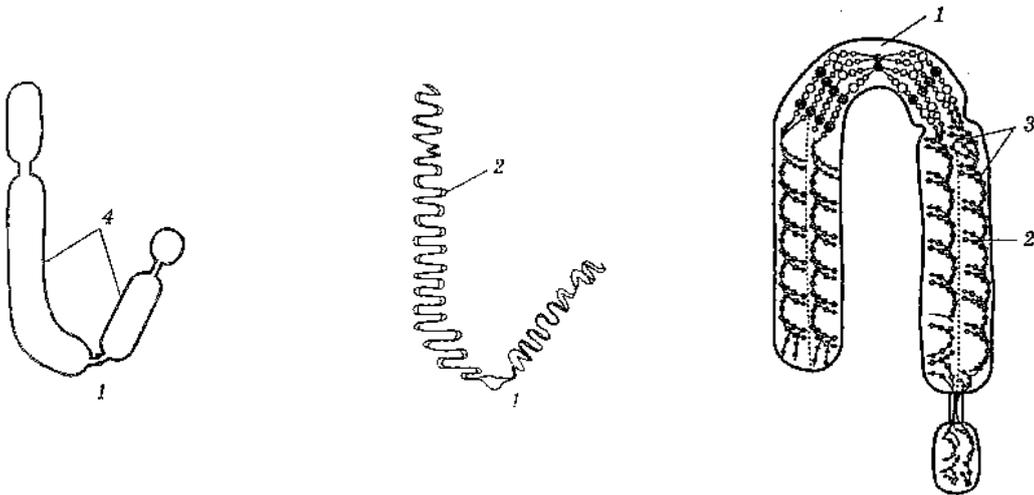


Рис. 7. Строение хромосомы:

1 - центромера; 2 - нити ДНК; 3 - хроматиды; 4 - плечи хромосом

Хромосомы могут состоять из одной нуклеопротеидной нити – *хроматиды* (однохроматидные хромосомы), либо из двух хроматид – *сестринских хромосом* (двуххроматидные хромосомы).

Метафазная хромосома состоит из двух продольных нитей ДНК – *хроматид*, соединенных друг с другом в области первичной перетяжки (*цен-*

тромера). В зависимости от расположения центромеры различают следующие типы хромосом:

1. *acrocentric* – центромера значительно смещена к одному концу хромосомы, в результате чего одно плечо очень короткое;
2. *submetacentric* – центромера умеренно смещена от середины хромосомы и плечи имеют разную длину;
3. *metacentric* – центромера расположена посередине и плечи примерно одинаковой длины (рис. 2.).

Участок каждого плеча вблизи центромеры называется *proximal*, удаленный от нее – *distal*. Концевые отделы дистальных участков называются *telomeres*. Теломеры препятствуют соединению концевых участков хромосом. Потеря этих участков может сопровождаться хромосомными перестройками. Некоторые хромосомы имеют *secondary constrictions*, отделяющие от тела хромосомы участок, называемый *satellite* (*satellite chromosomes*).

Понятие о кариотипе человека

Число, размеры и форма хромосом являются специфическими признаками для каждого вида живых организмов. Так, в клетках рака-отшельника содержится по 254 хромосомы, а у комара – только 6. Соматические клетки человека содержат 46 хромосом. Совокупность всех структурных и количественных особенностей полного набора хромосом характерного для клеток конкретного вида живых организмов называется *karyotype*.

Кариотип будущего организма формируется в процессе слияния двух половых клеток (сперматозоида и яйцеклетки). При этом объединяются их хромосомные наборы. Ядро зрелой половой клетки содержит половинный набор хромосом (для человека – 23). Подобный одинарный набор хромосом, аналогичный таковому в половых клетках, называется *haploid* и обозначается – *n*. При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом в новом организме воссоздается специфический для данного вида кариотип, включающий у человека 46 хромосом. Полный состав хромосом обычной соматической клетки является *diploid* ($2n$).

В диплоидном наборе каждая хромосома имеет аналогичную по размеру и расположению центромеры другую парную хромосому. Такие хромосомы называются *homologous*. Гомологичные хромосомы не только похожи друг на друга, но и содержат гены, отвечающие за одни и те же признаки.

Правила хромосом

Существует 4 правила хромосом:

Правило постоянства числа хромосом. Соматические клетки организма каждого вида в норме имеют строго определенное число хромосом (например, у человека – 46, у дрозофилы – 8).

Правило парности хромосом. Каждая хромосома в диплоидном наборе имеет гомологичную - сходную по размерам, расположению центромеры и содержанию генов.

Правило индивидуальности хромосом. Каждая пара хромосом отличается от другой пары размерами, расположением центромеры и содержанием генов.

Правило непрерывности хромосом. В процессе удвоения генетического материала новая молекула ДНК синтезируется на основе информации старой молекулы ДНК (реакция матричного синтеза – каждая хромосома происходит от хромосомы).

Формы размножения на клеточном уровне

Размножение – универсальное свойство живого, заключающееся в воспроизведении себе подобных. В основе размножения лежит передача генетической информации от одного поколения клеток или организмов к другому.

Клеточный и митотический циклы

Клеточный (жизненный) цикл – это период в жизнедеятельности клетки от момента ее появления до гибели или образования дочерних клеток. *Митотический цикл* - это период в жизнедеятельности клетки от момента ее образования и до деления на дочерние клетки. Митотический цикл включает интерфазу и митоз.

Интерфаза состоит из трех периодов:

- пресинтетического (постмитотического) G_1 ;
- синтетического S
- постсинтетического (премитотического) – G_2 .

Содержание генетической информации в клетке обозначают следующим образом: n – набор хромосом, xr – число хроматид в одной хромосоме, c – число молекул ДНК.

Образовавшаяся после митоза клетка содержит диплоидный набор хромосом и удвоенное число молекул ДНК. Каждая хромосома имеет одну хроматиду – $2n1xr2c$. Такая клетка вступает в *пресинтетический период (G_1) интерфазы*, продолжительность которого колеблется от нескольких часов до нескольких месяцев и даже лет. В этот период клетка выполняет свои функции, увеличивается в размерах, в ней идет синтез белков и нуклеотидов, накапливается энергия в виде АТФ.

В *синтетический период (S)* происходит репликация молекул ДНК и ее содержание в клетке удваивается, т.е. каждая хроматида достраивает себе подобную, и генетическая информация к концу этого периода становится $2n2xr4c$. Одновременно в клетке идут обменные процессы и она продолжает выполнять свои функции. Длительность этого периода 6-8 ч.

В *постсинтетический период (G_2)* клетка готовится к митозу: накапливается энергия, синтезируются белки ахроматинового веретена.

Постепенно затухают все синтетические процессы, необходимые для репродукции органоидов, меняется вязкость цитоплазмы и прекращается выполнение клеткой основных функций. Содержание генетической информации не изменяется ($2n2xp4c$). Клетка вступает в митоз.

Митоз

Митоз – это основной способ размножения соматических клеток. Непрерывный процесс митоза подразделяют на 4 стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 3).

В стадии *профазы* происходит увеличение объема ядра, спирализация хроматиновых нитей, расхождение центриолей к полюсам клетки и формирование веретена деления. К концу профазы фрагментируются ядрышки и ядерная оболочка, хромосомы выходят в цитоплазму и устремляются к центру клетки. В конце профазы к центромерам хромосом прикрепляются нити веретена деления. Содержание генетического материала при этом не изменяется ($2n2xp4c$)

Метафаза – самая короткая фаза, когда хромосомы располагаются на экваторе клетки. В этой стадии достигается наибольшая спирализация хромосом. Содержание генетического материала остается прежним.

В стадии *анафазы* происходит продольное разделение хроматид в области центромеры. Нити веретена деления сокращаются, и хроматиды (дочерние хромосомы) расходятся к полюсам клетки. Содержание генетической информации становится $2n1xp2c$ у каждого полюса.

В стадии *телофазы* формируются ядра дочерних клеток: хромосомы деспирализуются, строятся ядерные оболочки, в ядре появляются ядрышки.

Митоз заканчивается *цитокинезом* – делением цитоплазмы материнской клетки. В конечном итоге образуются две дочерние клетки, каждая из которых имеет $2n$ хромосом, одну хроматиду в хромосоме и – наборов ДНК.

Основное значение митоза заключается в поддержании постоянства числа хромосом, обусловленном точным распределением генетической информации между дочерними клетками.

Разновидностями митоза являются *эндомитоз*, *политения* и *мейоз*. При *эндомитозе* происходит удвоение хромосом без деления ядра, что приводит к образованию полиплоидных клеток. При *политении* наблюдается многократное удвоение хроматид, но они не расходятся, и в результате образуются *политенные* (многохроматидные, гигантские) *хромосомы*, например в слюнных железах мухи дрозофилы.

Эукариотические клетки могут размножаться *амитозом* – это прямое деление клеток и ядер, находящихся в условиях физиологической и репаративной регенерации, либо опухолевых клеток. Типичный амитоз начинается с образования перетяжки ядра, затем цитоплазмы, и далее они делятся на две части. Установлено, что и при амитозе происходит равномерное распределение генетического материала между дочерними клетками.

Различные факторы внешней среды могут нарушать процесс митоза и приводить к появлению аномальных клеток. Выделяют три типа *нарушений митоза*:

1. *Изменение структуры хромосом*. При этом возможно появление разрывов хромосом, наличие отдельных мелких хромосомных фрагментов. Подобная патология возникает под действием радиации, некоторых химических веществ, вирусов, а также в раковых клетках. В некоторых случаях отдельные хромосомы могут отстать от других в анафазе и попасть не в свою клетку. Это приводит к изменению количества хромосом в дочерних клетках, т.е. к *анеуплоидии*.

2. *Повреждение веретена деления*. Это нарушает его функцию распределения хромосом между дочерними клетками. В результате возможно появление клеток, содержащих значительный избыток хромосом (например, 92). Подобное действие характерно для многих противоопухолевых препаратов. Таким образом тормозится деление клеток опухолей.

3. *Нарушение цитотомии*, т.е. отсутствие деления цитоплазмы клетки в периоде телофазы. Вследствие этого образуются двуядерные клетки.

Патология митоза может приводить к появлению *мозаицизма*. В этом случае в одном организме обнаруживают клоны клеток с разным набором хромосом (например, часть клеток у человека содержит 46 хромосом, в то время как другие – 47). Мозаицизм формируется на ранних стадиях дробления зародышевых клеток.

Мейоз

Мейоз – это деление соматических клеток половых желез, в результате которого образуются *половые клетки – гаметы*. Мейотическое деление протекает в два этапа – *мейоз – I* и *мейоз – II*. Каждое мейотическое деление, так же как и митотическое, подразделяют на 4 фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

Наиболее сложной является профаза мейоза – I. Она подразделяется на 5 стадий: лептотена, зиготена, пахитена, диплотена и диакинез.

В результате мейоза-I происходит редукция (уменьшение вдвое) числа хромосом, откуда и название этого деления – *редукционное*.

После окончания мейоза-I наступает короткий промежуток – *интеркинез*, в течение которого не происходит репликации ДНК и удвоения хроматид.

Мейоз – II – *эквационное деление* – протекает по типу обычного митоза (табл. 2). Таким образом, в результате двух последовательных делений мейоза из одной диплоидной клетки образуются 4 гаплоидные.

Значение мейоза состоит: 1) в поддержании постоянства числа хромосом; 2) рекомбинации генетического материала, обусловленной кроссинговером и случайным расхождением к полюсам гомологичных хромосом и хроматид.

При нарушении нормального течения митоза или мейоза наблюдаются различные хромосомные и геномные мутации – делеции, дупликации, полиплоидии, анеуплоидии и др.

Процесс мейоза может нарушаться под влиянием различных внешних повреждающих факторов. *Патология этого типа* деления клеток обычно приводит к сбою в процессе распределения хромосом в гаметах. В зависимости от этого выделяют *простое, последовательное и двойное нерасхождение*.

При *простом нерасхождении* происходит неправильное распределение хромосом по клеткам либо в первом, либо во втором делении мейоза. Если затрагивается мейоз I, то все зрелые гаметы будут иметь патологический набор хромосом (*анеуплоидию*). Патология мейоза II реализуется в изменение количества хромосом только части гамет.

Последовательное нерасхождение затрагивает оба деления мейоза. В этом случае нормальные гаметы не образуются.

Крайне редко мейоз повреждается у обоих родителей. В этих случаях регистрируется *двойное нерасхождение*.

Выделяют следующие виды нерасхождений хромосом:

1. первичное, которое происходит в мейозе у людей с первоначально нормальным набором хромосом;
2. вторичное, возникающее у человека, изначально имеющего патологический набор хромосом;
3. третичное, формирующееся в мейозе у людей, являющихся носителями сбалансированных перестроек хромосом.

Сбалансированные изменения хромосом не нарушают состояние здоровья у человека, который имеет их в своем кариотипе.

Размножение на организменном уровне

Гаметогенез – это процесс образования *гамет* - мужских и женских половых клеток. *Яйцеклетки* образуются в женских гонадах (яичниках) и имеют крупные размеры (от 60 мкм до нескольких сантиметров в диаметре), шарообразную или слегка вытянутую форму. Они неподвижны и содержат полный набор *органовидов, индукторов* и *запас питательных веществ (желток)*. Яйцеклетки покрыты оболочкой, а у млекопитающих – и клетками фолликулярного эпителия (рис. 8, а).

Сперматозоиды образуются в мужских гонадах (семенниках), имеют малые размеры (40-500 мкм длиной) и состоят из *головки, шейки* и *хвоста*. Они подвижны. На переднем конце головки расположена *акросома* (видоизмененный комплекс Гольджи), способствующая проникновению сперматозоида в яйцеклетку. Ядро занимает всю головку и окружено тонким слоем цитоплазмы. В шейке находятся центриоль и спиральная нить митохондрий, которые поставляют энергию для движения сперматозоида (рис. 5, б).

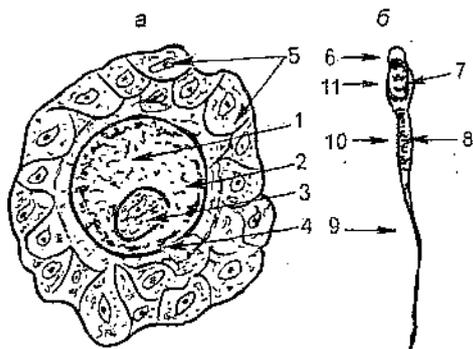


Рис. 8. Схема строения яйцеклетки (а) и сперматозоида (б):
 а: 1 - цитоплазма; 2 - кортикальный слой цитоплазмы; 3 - ядро; 4- мембрана; 5 - фолликулярные клетки;
 б: 6 - акросома; 7 - ядро; 8 - митохондрии; 9- хвост; 10 - шейка; 11- головка

Гаметогенез характеризуется рядом важных биологических процессов.

Сперматогенез (образование сперматозоидов) протекает в семенных канальцах. Наружный слой семенных канальцев представлен диплоидными *сперматогониями*, которые начинают интенсивно делиться митотически с наступлением полового созревания организма. Эта зона семенника называется *зоной размножения*. Часть сперматогоний вступает в следующую зону – *зону роста*. Здесь они превращаются в *сперматоциты I порядка*. Далее эти клетки вступают в *зону созревания* (ближе к центру канальца), где происходит мейоз. В результате его первого деления образуются *2 сперматоцита II порядка*, а после второго – *4 сперматиды*. Сперматиды переходят в *зону формирования*, где из них образуются *сперматозоиды* (рис. 9).

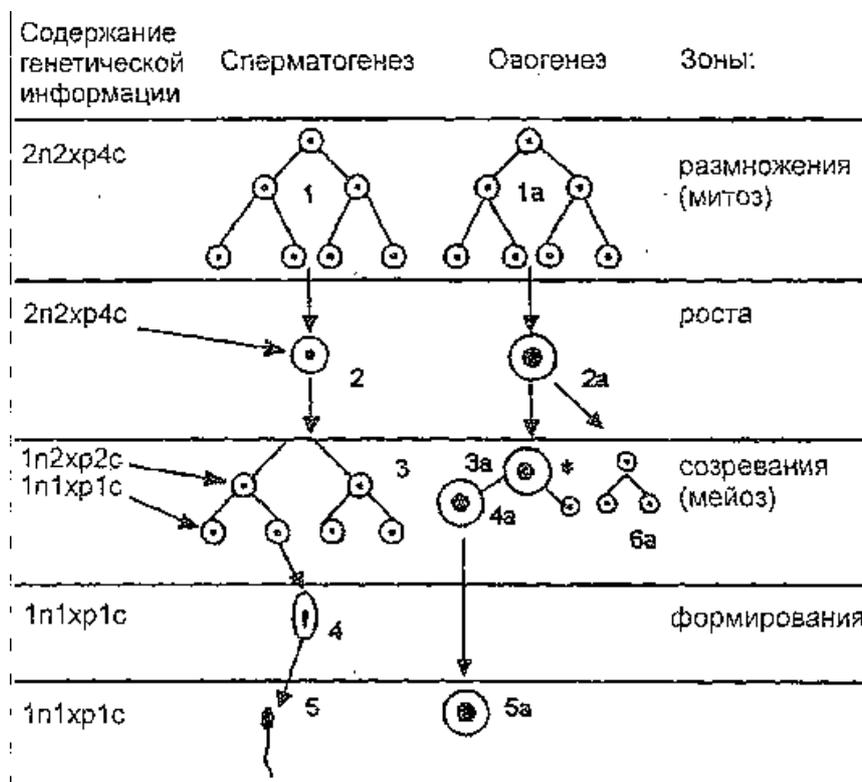


Рис. 9. Схема гаметогенеза:

1 - сперматогоний; 2 - сперматоцит I порядка; 3 - сперматоцит II порядка;
 4 - сперматиды; 5 - сперматозоид; 1а - овогонии; 2а - овоцит I порядка;
 3а - овоцит II порядка; 4а - овоциды; 5а - яйцеклетка; 6а - редукционные тельца

Овогенез (образование яйцеклеток) протекает в яичниках. Первичные клетки – диплоидные *овогонии* проходят периоды размножения и роста до рождения женского организма. У человека мейоз начинается на 2-4-м месяце эмбриогенеза. К моменту рождения мейоз останавливается на длительное время в стадии диакинеза (профаза мейоза I). В период полового созревания в первой половине каждого лунного месяца лютеинизирующий гормон стимулирует мейоз. Он идет до метафазы мейоза II и опять останавливается. Второе мейотическое деление завершается только после оплодотворения. В результате мейоза I из *овоцитов I порядка* образуются *овоциты II порядка*, а после мейоза II - *овотиды*, превращающиеся в яйцеклетки. При делении овоцита I порядка образуется один овоцит II порядка, содержащий основное количество цитоплазмы, и одно маленькое *редукционное (направительное) тельце*, которое в дальнейшем может разделиться еще раз. При делении овоцита II порядка также образуется редукционное тельце и одна овотида (яйцеклетка).

Таким образом, в процессе овогенеза из одного овогония образуются 1 яйцеклетка и 3 редукционных тельца, которые в дальнейшем дегенерируют. При сперматогенезе из 1 сперматогония образуется 4 равноценных сперматозоида.

Тема 4. Закономерности наследования признаков

Основные закономерности наследования были открыты Г. Менделем в 1865 г. В дальнейшем в 1911 г. были описаны явления сцепления генов Т. Морганом в различные виды их взаимодействия, оказывающие влияние на процесс передачи и реализации признаков.

Современная классификация типов наследования признаков можно представить в виде схемы 1:

Законы Менделя и условия их проявления

Гибридизация – это скрещивание особей, отличающихся по генотипу. Скрещивание, при котором у родительских особей учитывается одна пара альтернативных признаков, называется *моногибридным*, две пары признаков – *дигибридным*, более чем две пары – *полигибридным*.

Скрещивание животных и растений (гибридизация) проводится человеком с незапамятных времен, однако установить закономерности передачи наследственных признаков не удавалось. Гибридологический метод Г. Менделя, с помощью которого были выявлены эти закономерности, имеет следующие особенности:

1. подбор пар для скрещивания ("чистые линии");
2. анализ наследования отдельных альтернативных (взаимоисключающих) признаков в ряду поколений;
3. точный количественный учет потомков с различной комбинацией признаков (использование математических методов).

Согласно общепринятым обозначениям, родительских особей при скрещивании отмечают буквой **P** (от parenta – родители), гаметы – **G** (от gamete – половые клетки), гибриды первого поколения – **F₁**. (от fiii – дети), второго – **F₂** и т.д., скрещивание двух организмов знаком – **x**, женские особи – ♀ (зеркало Венеры), мужские особи – ♂ (стрела Марса).

Первый закон Менделя - закон единообразия гибридов первого поколения. Г. Мендель скрещивал чистые линии растений гороха с желтыми и зелеными семенами (альтернативные признаки). *Чистые линии* - это организмы, не дающие расщепления при скрещивании с такими же по генотипу, т. е. они являются гомозиготными по данному признаку:

P	AA	x	aa	AA – жёлтые семена
G	(A)		(a)	Aa – зелёные
F₁	Aa			

При анализе результатов скрещивания оказалось, что все потомки (гибриды) в первом поколении одинаковы по фенотипу (все растения имели горошины желтого цвета) и по генотипу (гетерозиготы). Первый закон Менделя гласит: *при скрещивании гомозиготных особей, анализируемых по*

одной паре альтернативных признаков, наблюдается единообразие гибридов первого поколения как по фенотипу, так и по генотипу.

Второй закон Менделя – закон расщепления. При скрещивании гибридов первого поколения, т.е. гетерозиготных особей, получается следующий результат:

$$\begin{array}{l}
 P \quad Aa \times Aa \\
 G \quad (A)(a) \quad (A)(a) \\
 F_1 \quad AA, Aa, Aa, aa
 \end{array}$$

Особь, содержащая доминантный Ген A , имеет желтую окраску семян, а содержащая оба рецессивных гена – зеленую. Поэтому, соотношение особей по фенотипу (окраске семян) – 3:1 (3 части с доминантным признаком и 1 часть с рецессивным), по генотипу: 1 часть особей – желтые гомозиготы (AA), 2 части – желтые гетерозиготы (Aa) и 1 часть – зеленые гомозиготы (aa).

Второй закон Менделя формулируется следующим образом: *при скрещивании гибридов первого поколения (гетерозиготных организмов), анализируемых по одной паре альтернативных признаков, наблюдается расщепление в соотношении 3:1 по фенотипу и 1:2:1 по генотипу.*

При экспериментальной и селекционной работе часто возникает необходимость выяснить генотип особи с доминантным признаком. Для этого проводят **анализирующее скрещивание** – исследуемую особь скрещивают с рецессивной гомозиготой. Если она была гомозиготной, то гибриды первого поколения будут единообразны – все потомки будут иметь доминантный признак. Если особь была гетерозиготна, то в результате скрещивания происходит расщепление признаков у потомков в соотношении 1:1:

$$\begin{array}{ll}
 P \quad AA \times aa & P \quad Aa \times aa \\
 G \quad (A) \quad (a) & G \quad (A)(a) \quad (a) \\
 F_1 \quad Aa & F_1 \quad Aa \quad aa
 \end{array}$$

При получении чистых линий применяют **возвратное скрещивание** – скрещивание потомков с одним из родителей. При изучении сцепления генов проводят **реципрокное скрещивание** – скрещивание двух родительских особей (например, $AaBb$ и $aabb$), при котором сначала гетерозиготной является материнская особь, а рецессивной – отцовская, а затем – наоборот (скрещивания $P: AaBb \times aabb$ и $P: aabb \times AaBb$).

Изучив наследование одной пары аллелей, Мендель решил проследить наследование двух признаков одновременно. С этой целью он использовал гомозиготные растения гороха, отличающиеся по двум парам альтернативных признаков: семена желтые гладкие и зеленые морщинистые.

В результате такого скрещивания в первом поколении он получил растения с желтыми гладкими семенами. Этот результат показал, что закон единообразия гибридов первого поколения проявляется не только при моногибридном, но и при полигибридном скрещивании, если родительские формы гомозиготны:

P *AABB* x *aabb* *AABB* – жёлтые гладкие – гомозиготы
G (*AB*) (*aB*) *AaBb* – зелёные морщинистые – гомозиготы
F₁ *AaBb* *AaBb* – жёлтые морщинистые – гетерозиготы

Затем Мендель скрестил гибриды первого поколения между собой – *P(F₁): AaBb x AaBb*.

Для анализа результатов полигибридного скрещивания используют *решетку Пеннета*, в которой по горизонтали записывают женские гаметы, а по вертикали – мужские:

♂ / ♀	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
<i>AB</i>	<i>AABB</i>	<i>AABb</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>
<i>Ab</i>	<i>AABb</i>	<i>AAbb</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>
<i>aB</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>	<i>aaBB</i>	<i>aaBb</i>
<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>

В результате свободного комбинирования гамет в зиготах получают разные сочетания генов. По фенотипу потомство делится на 4 группы: 9 частей растений с горошинами желтыми гладкими (*A-B-*), 3 части – с желтыми морщинистыми (*A-bb*), 3 части – с зелеными гладкими (*aaB-*) и 1 часть – с зелеными морщинистыми (*aabb*), т. е. происходит расщепление в соотношении 9:3:3:1, или $(3+1)^2$. Отсюда можно сделать вывод, что при скрещивании гетерозиготных особей, анализируемых по нескольким парам альтернативных признаков, в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении $(3+1)^n$, где *n* – число анализируемых признаков.

Результаты скрещивания удобно записывать с помощью *фенотипического радикала* – краткой записи генотипа, сделанной на основе фенотипа. Например, запись *A-B-* означает, что если в генотипе есть хотя бы один доминантный ген из пары аллельных, то независимо от второго гена в фенотипе проявится доминантный признак. .

Если проанализировать расщепление по каждой из пар признаков (желтый и зеленый цвет, гладкая и морщинистая поверхность), то получится 12 особей с желтыми (гладкими) и 4 особи с зелеными (морщинистыми) семенами. Их соотношение равно 12:4, или 3:1. Следовательно, при дигибридном скрещивании каждая пара признаков в потомстве дает расщепление независимо от другой пары. Это является результатом случайного комбинирования генов (и соответствующих им признаков), что приводит к новым сочетаниям признаков, которых не было у родительских форм. В примере ис-

ходные формы гороха имели желтые гладкие и зеленые морщинистые семена, а во втором поколении получены растения не только с сочетанием родительских признаков, но и с новыми сочетаниями - желтыми морщинистыми и зелеными гладкими семенами. Отсюда следует **третий закон Менделя - закон независимого комбинирования признаков**. При скрещивании гомозиготных организмов, анализируемых по двум (или более) парам альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается независимое комбинирование генов разных аллельных пар и соответствующих им признаков.

Анализируя результаты расщепления признаков во втором поколении (появление рецессивных гомозигот), Мендель пришел к выводу, что в гетерозиготном состоянии наследственные факторы не смешиваются и не изменяют друг друга. В дальнейшем это представление получило цитологическое обоснование (расхождение гомологичных хромосом при мейозе) и было названо **гипотезой "чистоты гамет"**. Она сводится к двум основным положениям:

1. у гибридного организма гены не гибридизируются (не смешиваются), а находятся в чистом аллельном состоянии;
2. из аллельной пары в гамету попадает только один ген вследствие расхождения гомологичных хромосом и хроматид при мейозе.

Законы Менделя носят статистический характер (выполняются на большом количестве особей) и являются универсальными, т. е. они присущи всем живым организмам. Для проявления законов Менделя необходимо соблюдение следующих условий:

1. гены разных аллельных пар должны находиться в разных парах гомологичных хромосом;
2. между генами не должно быть сцепления и взаимодействия, кроме полного доминирования;
3. должна быть равная вероятность образования гамет и зигот разного типа, а также равная вероятность выживания организмов с различными генотипами (не должно быть летальных генов).

В основе независимого наследования генов разных аллельных пар лежит генный уровень организации наследственного материала, заключающийся в том, что гены относительно независимы друг от друга. Отклонения от ожидаемого расщепления по законам Менделя вызывают **летальные гены**. Например, при скрещивании гетерозиготных каракульских овец расщепление в F_1 составляет 2:1 (вместо ожидаемого 3:1). Ягнята, гомозиготные по доминантной аллели серой окраски (W), нежизнеспособны и погибают из-за недоразвития рубца желудка:

$$\begin{array}{l}
 P \quad Ww \quad \times \quad Ww \\
 G \quad (W)(w) \quad (W)(w) \\
 F_1 \quad \underline{WW} \quad \underline{Ww} \quad \underline{Ww} \quad ww \\
 \text{погибают} \quad \quad \quad 2:1
 \end{array}$$

Аналогичным образом у человека наследуются *брахидактилия* и *серповидно-клеточная анемия*. Ген брахидактилии (короткие толстые пальцы) – доминантный. У гетерозигот наблюдается брахидактилия, а гомозиготы по этому гену погибают на ранних стадиях эмбриогенеза. У человека имеется ген нормального гемоглобина (HbA) и ген серповидно-клеточной анемии (HbS). Гетерозиготы по этим генам жизнеспособны, а гомозиготы по HbS погибают в раннем детском возрасте (гемоглобин S не способен связывать и переносить кислород).

Затруднения в оценке результатов скрещивания (отклонения от законов Менделя) может вызвать и явление *плейотропии*, когда один ген отвечает за проявление нескольких признаков. Примерами плейотропного действия гена у человека являются *синдромы Марфана* и *"голубых склер"*. При синдроме Марфана один ген вызывает развитие "паучьих пальцев", подвывих хрусталика, деформацию грудной клетки, аневризму аорты, высокий свод стопы. При синдроме "голубых склер" у человека наблюдаются голубая окраска склер, ломкость костей и пороки развития сердца.

Взаимодействие генов

Отклонение от законов Менделя вызывают различные виды взаимодействия генов, обусловленного геномным уровнем организации наследственного материала.

Различают взаимодействия *аллельных* и *неаллельных* генов.

Взаимодействие аллельных генов

Взаимодействие генов одной аллели называется *внутриаллельным*. Различают: полное доминирование, неполное доминирование, сверхдоминирование, кодоминирование и аллельное исключение.

При *полном доминировании* один ген полностью подавляет проявление другого гена (выполняются законы Менделя); при этом гомо- и гетерозиготы фенотипически неотличимы. Например, ген желтого цвета семян гороха полностью подавляет ген зеленой окраски, а ген каревого цвета глаз у человека - ген голубого цвета.

При *неполном доминировании* (промежуточном наследовании) доминантный ген не полностью подавляет проявление рецессивного гена. У гибридов первого поколения наблюдается промежуточное наследование, а во втором поколении расщепление по фенотипу и генотипу одинаково - 1:2:1. Например, если скрестить растения душистого горошка с красными и белыми цветками, первое поколение будет иметь розовые цветки:

	<i>Красные цветки</i>	<i>x</i>	<i>Белые цветки</i>		<i>Розовые цветки</i>	<i>x</i>	<i>Розовые цветки</i>
<i>P</i>	<i>AA</i>		<i>aa</i>	<i>P(F₁)</i>	<i>Aa</i>		<i>Aa</i>
<i>G</i>	<i>(A)</i>		<i>(a)</i>	<i>G</i>	<i>(A) (a)</i>		<i>(A) (a)</i>
<i>F₁</i>		<i>Aa</i>		<i>F₂</i>	<i>AA</i>	<i>Aa Aa</i>	<i>aa</i>
		<i>Розовые цветки</i>			<i>Красные</i>	<i>Розовые</i>	<i>Белые</i>

При скрещивании гибридов первого поколения (с розовыми цветками) во втором поколении получим соотношение по фенотипу и генотипу 1:2:1. Доминантные гомозиготы (AA) будут иметь красную окраску цветков, гетерозиготы (Aa) – розовую, а рецессивные гомозиготы (aa) – белую. Такое явление объясняется *дозой гена*. Доминантный ген (A) детерминирует синтез красного пигмента, при наличии его рецессивной аллели (a) пигмент не образуется (гомозиготы aa – белые). У доминантных гомозигот (AA) два активных гена детерминируют синтез большего количества пигмента, и растения имеют ярко окрашенные красные цветки. Гетерозиготы содержат только один активный ген (A), у них вырабатывается вдвое меньше пигмента, чем у доминантных гомозигот, и окраска их цветков будет бледно-красная (розовая).

При **сверхдоминировании** доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляет себя сильнее, чем в гомозиготном. У мухи дрозофилы имеется рецессивный летальный ген (a) – гомозиготы (aa) погибают. Мухи, гомозиготные по гену A (AA), имеют нормальную жизнеспособность, а гетерозиготы (Aa) живут дольше и более плодовиты, чем доминантные гомозиготы. Такое явление объясняется взаимодействием продуктов генной активности.

При **кодминировании** гены одной аллельной пары равнозначны, ни один из них не подавляет действия другого. Находясь в генотипе, оба проявляют свое действие. Примером кодминирования является наследование групп крови человека по системам АВО (группа АВ) и MN (группа MN). Четыре группы крови человека по АВО-системе определяются наследованием трех аллелей одного гена: I^o , I^A и I^B (пример множественного аллелизма).

Внутриаллельные взаимодействия наблюдаются и в случае множественных аллелей. *Множественными аллелями* называются аллели, которые представлены в популяции более чем двумя аллельными состояниями. Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса (участка) хромосомы. При этом помимо доминантного и рецессивного генов появляются еще и промежуточные аллели, которые по отношению к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному – как доминантные.

К разновидностям внутриаллельного взаимодействия генов относится **аллельное исключение**, когда у гетерозиготного организма в одних клетках активна одна аллель, а в других – другая. Например, у человека и млекопитающих каждая плазматическая клетка синтезирует только одну (свою) цепь иммуноглобулинов (антител). Другим примером аллельного исключения является инактивация одной из двух X-хромосом у женского организма. Случайный характер инактивации приводит к выключению функционирования в одних клетках материнской X-хромосомы, а в других – отцовской.

Взаимодействие неаллельных генов

Взаимодействие генов разных аллелей называется *межаллельным*. Различают следующие его виды: комплементарность, эпистаз, полимерию и "эффект положения".

При **комплементарности** присутствие в одном генотипе двух доминантных (рецессивных) генов из разных аллельных пар приводит к появлению нового варианта признака. Различают три разновидности комплементарного взаимодействия генов.

I. Два доминантных неаллельных гена по отдельности не имеют фенотипического проявления, а дополняя друг друга, обуславливают новый вариант признака. Так, при скрещивании двух рас душистого горошка с белыми цветками получаются гибриды с красно-фиолетовыми цветками. Расщепление – в отношении 9:7.

Аналогичный пример – развитие слуха у человека. Для нормального слуха в генотипе человека должны присутствовать доминантные гены из разных аллельных пар – *D* и *E*. Ген *D* отвечает за нормальное развитие улитки, а ген *E* – за нормальное развитие слухового нерва. У рецессивных гомозигот *dd* будет недоразвита улитка, а при генотипе *ee* – слуховой нерв. Люди с генотипами *D-ee*, *ddE-* и *ddee* будут глухими.

У млекопитающих и человека для защиты от вирусов вырабатывается специфический белок интерферон. Его синтез в организме человека обусловлен комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, локализованных в разных (второй и пятой) хромосомах.

Гемоглобин человека содержит 4 полипептидные цепи, каждая из которых кодируется отдельным независимым геном. Следовательно, в синтезе гемоглобина участвуют 4 комплементарных гена.

II. Один из доминантных комплементарных генов имеет фенотипическое проявление, а второй не имеет. Одновременное их присутствие в генотипе обуславливает новый вариант признака. Так у мышей наследуется окраска шерсти агути (в основании и на конце волос – черный пигмент, а в средней части – желтое кольцо). Ген *A* детерминирует синтез черного пигмента, его аллель *a* не дает информации для синтеза пигмента. Ген *B* распределяет пигмент вдоль волоса неравномерно, а его аллель *b* – равномерно. Расщепление - в соотношении 9:3:4.

III. Каждый из комплементарных генов имеет собственное фенотипическое проявление. Одновременное их присутствие в генотипе обуславливает развитие нового варианта признака. Так наследуется форма гребня у кур. Расщепление - в соотношении 9:3:3:1.

При **эпистазе** доминантный (рецессивный) ген из одной аллельной пары подавляет действие доминантного (рецессивного) гена из другой аллельной пары. Это явление противоположно комплементарности. Подавляющий ген называется *супрессором* (*ингибитором*). Различают *доминантный* и *рецессивный эпистаз*. Примером *доминантного эпистаза* явля-

ется наследование окраски оперения у кур. Доминантный ген C детерминирует синтез пигмента, а доминантная аллель другого гена I является его супрессором. Расщепление - в соотношении 13:3.

Примером рецессивного эпистаза является "бомбейский феномен". У женщины, получившей от матери аллель I^B , фенотипически определялась 1(0) группа крови. При детальном исследовании было установлено, что действие гена I^B (синтез в эритроцитах антигена B) было подавлено редким рецессивным геном, который в гомозиготном состоянии оказал эпистатическое действие. В проявлении некоторых наследственных болезней обмена веществ (ферментопатий) основную роль играет эпистатическое взаимодействие генов, когда наличие или отсутствие продуктов реализации одного гена препятствует образованию активных ферментов, кодируемых другим геном.

При **полимерии** гены из разных аллельных пар влияют на степень проявления одного и того же признака. Полимерные гены принято обозначать одной буквой латинского алфавита с цифровыми индексами, например $A_1A_1A_2A_2a_3a_3$. Признаки, детерминируемые полимерными генами, называются **полигенными** (мультифакториальными). Таким образом у животных и человека наследуются многие количественные и некоторые качественные признаки: рост, масса тела, величина артериального давления, цвет кожи и др. Степень проявления этих признаков зависит от количества доминантных генов в генотипе (чем их больше, тем сильнее выражен признак) и в значительной мере от влияния условий среды. У человека может наблюдаться предрасположенность к различным заболеваниям: гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету, шизофрении и др. Данные признаки при благоприятных условиях среды могут и не проявиться или быть слабо выраженными. Это отличает полигенно-наследуемые признаки от моногенных. Изменяя условия среды и проводя профилактические мероприятия, можно снизить частоту и степень выраженности некоторых мультифакториальных заболеваний. Суммирование "доз" полимерных генов (*аддитивное действие*) и влияние среды обеспечивают существование непрерывных рядов количественных изменений. Пигментация кожи у человека определяется пятью или шестью полимерными генами. У коренных жителей Африки преобладают доминантные аллели, у представителей европеоидной расы - рецессивные. Мулаты являются гетерозиготами и имеют промежуточную пигментацию. У родителей мулатов рождаются как белые, так и чернокожие дети. Минимальное количество полимерных генов, при котором проявляется признак, называется **пороговым эффектом**.

Под "**эффектом положения**" понимают взаимное влияние генов разных аллелей, занимающих близлежащие локусы одной хромосомы. Оно проявляется в изменении их функциональной активности. Резус-принадлежность человека определяется тремя генами, расположенными в коротком плече первой хромосомы на близком расстоянии друг от друга

(тесно сцепленными). Каждый из них имеет доминантную и рецессивную аллели (*C, D, E* и *c, d, e*). Организмы с набором генов *CDE/cDe* и *CDe/cDE* генетически идентичны (у них общий баланс генов одинаковый). Однако у лиц с первой комбинацией генов образуется много антигена *E* и мало антигена *C*, а у лиц со второй комбинацией – наоборот, мало антигена *E* и много антигена *C*. Близкое соседство аллели *E* с аллелью *C* (первый случай) снижает функциональную активность последней.

Сцепленное наследование

В 1908 г. У. Сэттон и Р. Пеннет обнаружили отклонения от свободного комбинирования признаков согласно третьему закону Менделя. В 1911-1912 гг. Т. Морган описал явление **сцепления генов** – совместной передачи группы генов из поколения в поколение. опыты проводились на мухах дрозофилах с учетом двух пар альтернативных признаков – серый и черный цвет тела, нормальные и короткие крылья. При скрещивании гомозиготных особей с серым телом и нормальными крыльями и особей с черным телом и короткими крыльями получено единообразие первого поколения, особи которого имели доминантные признаки:

<i>P</i>	<i>BBVV</i>	x	<i>bbvv</i>	<i>BBVV</i> – серое тело, нормальные крылья, гомозиготы
<i>G</i>	<i>BV</i>		<i>bv</i>	<i>Bbvv</i> – черное тело, коричневые крылья, гомозиготы
<i>F₁</i>	<i>BbVv</i>			<i>BbVv</i> – черное тело, коричневые крылья, гетерозиготы

Для выяснения генотипа гибридов первого поколения Морган провел анализирующее скрещивание. Он скрестил рецессивную гомозиготную самку с дигетерозиготным самцом (I), затем провел реципрокное скрещивание (II):

(I) <i>P</i>	<i>bbvv</i>	x	<i>BbVv</i>	(II) <i>P</i>	<i>BbVv</i>	x	<i>bbvv</i>
<i>G</i>	<i>bv</i>		<i>BV bv</i>	<i>G</i>	<i>BV Bv bV bv</i>		<i>bv</i>
<i>F₁</i>	<i>BbVv</i>		<i>bbvv</i>	<i>F₁</i>	<i>BbVv Bbvv bbVv bbvv</i>		
	50%		50%		41,5% 8,5% 8,5% 41,5%		

При свободном комбинировании генов, согласно третьему закону Менделя, в поколении I и II-го скрещивания должны были появиться мухи четырех разных фенотипов (по 25%)

При I скрещивании Морган получил мух только двух фенотипов (по 50%) с признаками родителей. Он пришел к выводу, что гены, детерминирующие цвет тела и длину крыльев, локализованы в одной хромосоме и передаются вместе, т.е. сцепленно. Одна из пары гомологичных хромосом содержит 2 доминантных гена (*BV*), а другая – 2 рецессивных (*bv*). В процессе мейоза одна хромосома (с генами *BV*) попадет в одну гамету, а дру-

гая (с генами *bv*) – в другую. Таким образом, у дигетерозиготного организма образуется не 4, а только 2 типа гамет, и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, что и родители.

Явление, при котором гены, локализованные в одной хромосоме, всегда передаются вместе, называется **полным сцеплением**

При изучении результатов II скрещивания было обнаружено нарушение полного сцепления генов. Если дигетерозиготную самку мухи дрозофилы скрестить с рецессивным самцом, то получаются 4 разновидности фенотипов потомков: 41,5% с серым телом и длинными крыльями, 41,5% с черным телом и короткими крыльями и по 8,5% гибридных форм – с серым телом и короткими крыльями и с черным телом и длинными крыльями.

В данном случае сцепление оказывается **неполным**, т.е. происходит рекомбинация генов, локализованных в одной хромосоме. Это объясняется *кроссинговером* – обменом участками гомологичных хроматид в процессе конъюгации хромосом в профазе мейоза I. Каждая из хроматид попадает в отдельную гамету. Образуется 4 типа гамет, но в отличие от свободного комбинирования их процентное соотношение будет неравным, так как кроссинговер происходит не всегда. *Сила сцепления между генами (частота кроссинговера)* зависит от расстояния между ними: чем больше расстояние, тем меньше сила сцепления и тем чаще может происходить кроссинговер. *Расстояние между генами* определяется в процентах кроссинговера. За единицу его берется 1% кроссинговера, а сама единица названа *морганидой* (в честь Моргана).

Гаметы, в которые попали хроматиды, не претерпевшие кроссинговера, называются *некроссоверными*; их обычно больше. Гаметы, в которые попали хроматиды, претерпевшие кроссинговер, называются *кроссоверными*; их обычно меньше.

Если исследуемые гены расположены в разных парах хромосом, происходит их свободное комбинирование согласно третьему закону Менделя. При анализирующем скрещивании получается равное количество потомков с различными сочетаниями признаков. Если исследуемые гены локализованы в одной паре гомологичных хромосом и происходит кроссинговер, мы также получим потомков с различными сочетаниями признаков, но количество их будет неравным (рекомбинантных, или кроссоверных, особей будет меньше). Если исследуемые гены локализованы в одной паре гомологичных хромосом и кроссинговер не происходит, то гибридные формы не образуются и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, как у родителей. Кроссинговер при образовании гамет происходит у особей обоего пола большинства растений и животных, за исключением самца мухи дрозофилы и самки тутового шелкопряда.

Гены, локализованные в одной хромосоме, передаются вместе (сцепленно) и составляют одну группу сцепления. Так как в гомологичных хромосомах локализованы аллельные гены, то группу сцепления составляют

две гомологичные хромосомы и количество групп сцепления равно количеству пар хромосом (или гаплоидному их числу). Так, у мухи дрозофилы 8 хромосом – 4 группы сцепления, у человека 46 хромосом – 23 группы сцепления.

В 1911 г. Т. Морган сформулировал *основные положения хромосомной теории наследственности*:

- Гены расположены в хромосомах линейно в определенных локусах. Аллельные гены занимают одинаковые локусы в гомологичных хромосомах.

- Гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления; число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом.

- Между гомологичными хромосомами возможен обмен аллельными генами (кроссинговер).

- Процент кроссинговера пропорционален расстоянию между генами; единица расстояния – морганида – равна 1% кроссинговера.

Зная расстояние между генами, можно построить карту хромосомы. Генетическая карта хромосомы представляет собой отрезок прямой, на котором схематически обозначен порядок расположения генов и указано расстояние между ними в морганидах. Она строится на основе результатов анализирующего скрещивания.

Цитологическая карта хромосомы представляет собой фотографию или точный рисунок хромосомы, на котором отмечается последовательность расположения генов. Ее строят на основе сопоставления результатов анализирующего скрещивания и хромосомных перестроек.

Тема 5. Изменчивость организмов

Генетика изучает не только явление наследственности, но и явление изменчивости. *Изменчивость* – это свойство живых организмов изменяться под действием факторов внешней и внутренней среды, которое выражается в приобретении новых и утрате старых признаков. Изменчивость обеспечивает разнообразие признаков и свойств у особей и групп особей любой степени родства.

Причины изменчивости могут быть разные: разнообразие генотипов, разнообразие условий среды, определяющие разнообразие в проявлении признаков у организмов с одинаковыми генотипами.

В современной биологии различают два типа изменчивости: *генотипическую* (наследственную) и *фенотипическую* (ненаследственную). Генотипическая изменчивость бывает комбинативной и мутационной. Фенотипическая (ненаследственная) изменчивость обеспечивает изменения в фенотипе и бывает модификационной и онтогенетической.

Такое деление считают условным, так как не учитывается в достаточной степени характер реакций генотипа и их фенотипическая выраженность. Судить о происшедшем изменении можно лишь по фенотипу, т.е. по изменению признаков и свойств организма. Следовательно, изменения фенотипа происходят и при наследственной и при ненаследственной изменчивости. Кроме того, генотипическая изменчивость предполагает изменение генотипа, которое обуславливает фенотипические нарушения. Однако генетический контроль обязателен при обоих типах изменчивости; различия заключаются лишь в характере изменения состояния генотипа. При наследственной изменчивости происходят изменения сочетания генов генотипа (появляются новые комбинации их и хромосом) либо нарушается структура гена. При ненаследственной изменчивости структура генотипа не меняется, но может подавляться или усиливаться функциональная способность генов, изменяться характер, доминирования и т. д.

Формирование различных типов изменчивости является следствием взаимодействия внешней среды, генотипа и фенотипа.

Ненаследственная изменчивость

Ненаследственная (фенотипическая) изменчивость – это тип изменчивости, отражающий изменения фенотипа под действием условий внешней среды, не затрагивающих генотип. Степень ее выраженности может определяться генотипом. Фенотипические различия у генетически тождественных особей, возникающие вследствие воздействия факторов внешней среды, называются *модификациями*. Различают возрастные, сезонные и экологические модификации. Они сводятся к изменению степени выраженности признака. Нарушения структуры генотипа при них не происходит.

Возрастные (онтогенетические) модификации выражаются в виде постоянной смены признаков в процессе развития особи. У человека в процессе развития наблюдаются модификации морфофизиологических и психических признаков. К примеру, ребенок не сможет правильно развиваться и физически и интеллектуально, если в раннем детстве на него не будут оказывать влияние нормальные внешние и социальные факторы. Долгое пребывание ребенка в социально неблагополучной среде может вызвать необратимый дефект его интеллекта.

Онтогенетическая изменчивость, как и сам онтогенез, детерминруется генотипом, где закодирована программа развития особи. Однако особенности формирования фенотипа в онтогенезе обусловлены взаимодействием генотипа и среды. Под влиянием необычных внешних факторов могут происходить отклонения в формировании нормального фенотипа.

Сезонные модификации особей или целых популяций проявляются в виде генетически детерминированной смены признаков, (например, изменение окраски шерсти, появление подпушка у животных), происходящей в результате сезонных изменений климатических условий. Например, при высоких температурах у кролика развивается белая окраска шерсти, а при низких – темная. У сиамских котов в зависимости от сезона года палевая окраска шерсти сменяется на темно-палевую и даже коричневую.

Экологические модификации представляют собой адаптивные изменения фенотипа в ответ на изменение условий среды. Экологические модификации фенотипически проявляются в изменении степени выраженности признака. Они могут возникать на ранних стадиях развития и сохраняться в течение всей жизни особи. Примерами могут служить крупные и мелкие экзemplяры растений, выращенные на почвах, содержащих разное количество питательных веществ; низкорослые и слабожизнеспособные особи у животных, развивающиеся в плохих условиях и не получающие достаточного количества необходимых для жизни питательных веществ; число лепестков у цветков печеночницы, поповника, лютика, количество цветков в соцветии у растений и т. д.

Экологические модификации затрагивают количественные (количество лепестков в цветке, потомства у животных, масса животных) и качественные (цвет кожи у человека под влиянием ультрафиолетовых лучей) признаки.

Одним из основных свойств модификаций является их *массовость*. Она обуславливается тем, что один и тот же фактор вызывает примерно одинаковое изменение у особей, сходных генотипически.

Модификационная изменчивость вызывается внешними факторами, но предел ее и степень выраженности признака контролируются генотипом. Так, однояйцевые близнецы сходны фенотипически и даже одинаково реагируют на разные условия (например, чаще всего переносят одни и те же заболевания). Но среда существенно влияет на формирование призна-

ков. К примеру, у однояйцевых близнецов веснушки проявляются в разной степени в различных климатических условиях. У животных резкое ухудшение пищевого рациона может привести к похуданию одних и к смерти других особей. У человека при одинаково усиленном питании резко прибавит в массе тела гиперстеник, в меньшей степени - нормастеник, масса же астеника может вообще не измениться. Это свидетельствует о том, что генотип контролирует не только возможность организма изменяться, но и ее пределы. Предел модификации называется *нормой реакции*. Именно норма реакции, а не сами модификации, наследуется, т.е. наследуется способность к развитию того или иного признака. Норма реакции – это конкретная количественная и качественная характеристика генотипа, т.е. определенное сочетание генов в генотипе и характер их взаимодействия. К числу генных сочетаний и взаимодействий относят:

- полигенную детерминацию признаков, когда часть полигенов, контролирующая развитие количественного признака, в зависимости от условий может переходить из гетерохроматинового состояния в эухроматиновое и обратно (предел модификации в данном случае определяется количеством полигенов в генотипе);
- смену доминирования у гетерозигот при изменении внешних условий;
- различные типы взаимодействия неаллельных генов;
- экспрессивность мутации.

Различают признаки с *широкой* (масса, урожайность и т.д.), *узкой* (например, процент жира в молоке, количество птенцов у птиц, содержание белков в крови у человека) и *однозначной нормой реакции* (большинство качественных признаков: масть животных, цвет волос и глаз у человека и др.).

Иногда особи того или иного вида подвергаются влиянию таких вредных факторов, с которыми он не сталкивался в процессе эволюции, а токсичность их настолько велика, что исключает возможность модификационной изменчивости организма, определяемой нормой реакции. Такие агенты могут оказаться летальными, или их действие ограничивается индуцированием уродств развития. Уродства, или аномалии, развития называют морфозами. *Морфозы* – это различные нарушения формообразовательных процессов в период морфогенеза, приводящие к резкому изменению морфологических, биохимических, физиологических признаков и свойств организма. Примером морфозов служат дефекты развития крыльев и конечностей у насекомых, уродства раковины у моллюсков, уродства физического строения млекопитающих. Примером морфозов у человека является рождение, детей без конечностей, с непроходимостью кишечника, опухолью верхней губы, принявшее характер почти эпидемии в 1961 г. в ФРГ и некоторых странах Западной Европы и Америки. Причиной уродств послужило то, что матери в первые три месяца беременности принимали в качестве успокоительного препарата талидомид. Известен еще ряд веществ (тератогены, или морфоге-

ны), вызывающих уродства развития у человека. К ним относятся хинин, галлюциноген ЛСД, наркотики, алкоголь. Морфозы являются новыми, не имеющими исторической базы реакциями организма на необычные вредные факторы среды. Фенотипически они резко отличаются от модификаций: если *модификация* – это изменение степени выраженности признака, то *морфоз* – это резко измененный, нередко качественно новый признак.

Морфозы возникают при воздействии вредных агентов (морфогенов) на ранние процессы эмбрионального развития. Эмбриогенез подразделяется на ряд этапов, в течение которых осуществляется дифференциация и рост определенных органов и тканей. Развитие признака начинается коротким периодом, получившим название «критического». В этот период организм отличается высокой чувствительностью и снижением репаративных (восстановительных) возможностей. В случае воздействия морфогенов в критические периоды обычный путь развития зачатка изменяется, так как при этом происходит индуцированная репрессия генов, отвечающих за его формирование. Развитие того или иного органа как бы перескакивает с одного пути на другой. Это приводит к отклонениям от нормального развития фенотипа и к формированию уродств. Нарушения эмбриогенеза иногда носят специфический характер, так как их фенотипическое выражение зависит от стадии развития организма в момент воздействия. Самые разные токсические агенты могут вызывать одинаковые или сходные аномалии, если на организм воздействовать в строго определенный период развития, когда повышена чувствительность соответствующих тканей и органов. Некоторые морфогены (химические вещества) в силу своих структурных особенностей могут вызвать специфические морфозы в результате избирательного воздействия в тот или иной период развития.

Морфозы не носят приспособительного характера, поскольку реакция организма на индицирующие их факторы обычно бывает неадекватной. Частота индуцированных морфозов и чувствительность организмов при этом к вредным агентам-морфогенам контролируется генотипом и различна у разных особей одного и того же вида.

Морфозы фенотипически часто сходны с мутациями и в таких случаях носят название *фенокопий*. Механизмы возникновения мутаций и фенокопий различны: мутация является следствием изменения структуры гена, а фенокопия – результатом нарушения реализации наследственной информации. Фенокопий могут возникать и вследствие подавления функции определенных генов. В отличие от мутаций, они не наследуются.

Наследственная изменчивость

Генотипическая (наследственная) изменчивость – это наследственные изменения признаков организма, определяемые генотипом и сохраняемые в ряду поколений. Она представлена двумя видами - комбина-

тивной и мутационной. Генотипическая изменчивость имеет следующие свойства:

- передаётся по наследству;
- носит индивидуальный характер, т.е. наблюдается у отдельных особей;
- неадекватна условиям среды, т.е. может быть нейтральной, вредной или полезной.
- возникает скачкообразно и может привести к образованию новых особей, популяций, видов или гибели отдельных особей.

Изменчивость, обусловленная только за счет образования новых комбинаций аллелей вследствие кроссинговера в мейозе и рекомбинации генов, называется **комбинативной**. Комбинация генов при наличии взаимодействия между ними может привести к появлению новых признаков или к новому их сочетанию. Комбинативная изменчивость наследуется согласно правилам Менделя. Комбинативная изменчивость – важнейший источник бесконечно большого наследственного разнообразия, которое наблюдается у живых организмов. В основе комбинативной изменчивости лежит половое размножение живых организмов, вследствие которого возникает огромное разнообразие генотипов. Число генов у каждого организма исчисляется тысячами, поэтому комбинирование генов при половом размножении приводит к формированию нового уникального генотипа и фенотипа. У любого ребенка можно обнаружить признаки, типичные для его матери и отца. Тем не менее даже среди близких родственников не найти двух абсолютно одинаковых людей. Исключение составляют однояйцевые близнецы, степень идентичности которых очень велика. Причина такого разнообразия – комбинативная изменчивость. Основные ее источники:

- независимое расхождение хромосом в мейозе при созревании половых клеток;
- рекомбинация генов при кроссинговере в первом делении мейоза, т.е. образование кроссоверных хромосом;
- случайное сочетание генов материнской и отцовской гамет при оплодотворении.

Мутационная изменчивость обуславливается не перекомбинацией генов, а нарушением их структуры. О возможности мутаций говорил еще Ч. Дарвин, называя их неопределенной изменчивостью. Он обратил внимание на внезапность их появления. Сам термин «мутация» был предложен в 1889 г. Г. де Фризом. Ш. Ауэрбах (1978 г.) в развитии теории мутаций различает *несколько периодов*:

1. Первый период длился с 1900 по 1927 г. Была сформулирована теория мутаций, сложились основные представления о их природе и частоте возникновения. В 1927 г. Г. Меллер ввел методы количественной оценки скорости мутационного процесса.

2. Вторым периодом начался, когда ряд исследователей обнаружили мутагенное действие рентгеновских лучей (1925-1927 гг.) и для объяснения его механизма была создана общая теория мутаций – «теория мишени».

3. Незадолго до второй мировой войны наступил третий период развития мутационной теории. Он ознаменовался открытием химического мутагенеза. В этот период для экспериментального анализа мутационного процесса в качестве объектов исследования стали использовать микроорганизмы.

4. Четвертый период развития мутационной теории связывают с открытием Уотсоном и Криком структурной модели ДНК (1953 г.). В это время преобладали исследования, посвященные химической характеристике нуклеиновых кислот, что позволило разрешить главную проблему мутагенеза – вскрыть молекулярный механизм мутаций.

5. С 1965 г. начался пятый период в изучении мутагенеза. Существенной чертой его явилась оценка мутации как общебиологического процесса. Центральной задачей исследований в области мутационной теории является проблема репарации – восстановления мутационных повреждений.

Мутация – это скачкообразное, устойчивое изменение генетического материала под влиянием факторов внешней или внутренней среды, передающееся по наследству. Организм, наследственно измененный в результате мутации, называется **мутантом**. В 1901 г. Хуго Де Фриз ввел в науку термин «мутация» и создал мутационную теорию, а Т. Морган с 1910 г. начал изучать мутации у дрозофилы.

К причинам мутации относятся:

- Спонтанные ошибки при репликации ДНК и транскрипции РНК в клетках, нарушение расхождения хромосом при клеточном делении.
- Действие физических факторов: ионизирующая радиация, гамма, рентгеновские и ультрафиолетовые лучи.
- Действие химических соединений, используемых в сельском хозяйстве (гербициды и пестициды), в медицине в качестве лекарств и антисептиков (антибиотики, формалин и др.), в производстве (консерванты продуктов, тяжелые металлы: Pb, Hg, Си и др.).
- Проникновение в организм биологических объектов (вирусов, бактерий, простейших), способных вызывать нарушение структуры ДНК.

Факторы среды, вызывающие мутации, называются **мутагенами**.

Свойства мутаций (основные положения мутационной теории):

- Возникают внезапно, скачкообразно, без всяких переходов, не образуют непрерывных рядов (не группируются вокруг среднего значения признака).
- Передаются по наследству.
- Ненаправлены, т.е. мутировать может любая часть генотипа, что приводит к изменению признаков в разных направлениях.

- Редкие события (частота мутаций зависит от числа генов: чем больше генов, тем выше частота мутаций) – 1 на 100 000-1 000 000.

- Затрагивают в основном рецессивные гены (у гетерозигот находятся в скрытом состоянии, образуя резерв наследственной изменчивости).

- Одни и те же мутации могут возникать повторно.

Процесс образования мутации называется *мутагенезом*, а факторы, их вызывающие, – *мутагенами*. Мутагены первоначально воздействуют на генетический материал особи, вследствие чего может измениться фенотип. Это могут быть экзомутагены (факторы внешней среды) и эндомутагены (продукты метаболизма самого организма).

Мутагенные факторы подразделяют на: *физические, химические и биологические*.

К *физическим мутагенам* относятся различные виды излучений (преимущественно ионизирующие - альфа-, бета- и гамма-лучи, ультрафиолетовые лучи), температура, влажность и др. Механизмы их действия:

- нарушение структуры генов и хромосом;
- образование свободных радикалов, вступающих в химическое взаимодействие с ДНК;
- разрушение нитей ахроматинового веретена деления;
- образование *димеров* – соединение между собой ("сшивки") соседних пириимидиновых оснований одной цепи ДНК (чаще Т-Т).

К *химическим мутагенам* относятся:

- природные органические и неорганические вещества (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.);
- продукты промышленной переработки природных соединений (угля, нефти);
- синтетические вещества, ранее не встречавшиеся в природе (пестициды, инсектициды, пищевые консерванты, моющие средства, дезодоранты);
- лекарственные препараты, которые могут провоцировать врожденные пороки развития (иммуносупрессанты, некоторые антибиотики, наркотические вещества, синтетические кортикостероиды и др.).

Химические мутагены обладают большой проникающей способностью, вызывают преимущественно генные мутации и действуют в период репликации ДНК. Механизм их действия:

- дезаминирование и алкилирование нуклеотидов;
- замена азотистых оснований их аналогами;
- ингибирование синтеза предшественников нуклеиновых кислот и др.

К *биологическим мутагенам* относятся:

- вирусы (краснухи, кори, гриппа);
- невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии);
- продукты метаболизма паразитов (токсоплазмы).

Невирусные и вирусные агенты могут быть причиной инфекционно-го мутагенеза. Они способны нарушить течение митоза, вызвать разрывы хромосом и хроматид, встроить свою ДНК в ДНК клеток хозяина. Продукты жизнедеятельности паразитов – возбудителей болезней могут действовать как химические мутагены.

Супермутагены – это факторы, чаще химической природы, повышающие частоту мутаций в сотни – десятки тысяч раз (например, колхицин, этиленмин, иприт). Они используются для получения индуцированных мутаций в селекции.

Классификация мутаций

Мутационная изменчивость проявляется в фенотипе, и лишь по наличию качественно новых признаков и свойств организма можно предполагать ее возникновение. Изменения фенотипа вызываются нарушением наследственных структур, которое, обуславливается влиянием различных факторов внешней среды. То есть, внешняя среда, воздействуя на генотип, вызывает его структурные изменения, приводящие к формированию новых признаков и свойств организма. Поэтому, исследование мутаций проходило с разных позиций: с точки зрения характера изменений в генотипе, локализации их в различных клетках и тканях, фенотипического выражения и эволюционной роли мутаций, а также с точки зрения природы причинного фактора. Существует много классификаций мутаций. Наиболее удобна классификация, разработанная польским исследователем С. Мушинским в 1972 г. Она дает представление о мутации на молекулярном и цитологическом уровнях, о ее локализации в клетках и тканях, о фенотипическом проявлении и судьбе в популяции (схема 3).

вызывает его структурные изменения, приводящие к формированию новых признаков и свойств организма. Поэтому, исследование мутаций проходило с разных позиций: с точки зрения характера изменений в генотипе, локализации их в различных клетках и тканях, фенотипического выражения и эволюционной роли мутаций, а также с точки зрения природы причинного фактора. Существует много классификаций мутаций. Наиболее удобна классификация, разработанная польским исследователем С. Мушинским в 1972 г. Она дает представление о мутации на молекулярном и цитологическом уровнях, о ее локализации в клетках и тканях, о фенотипическом проявлении и судьбе в популяции (схема 1).

Мутация на уровне организма

По характеру изменения фенотипа все мутации можно разделить на следующие группы.

1. ***Морфологические***, нарушающие признаки физического строения; безглазие, короткопалость, шестипалость, карликовость у человека;

бескрылость у мух; коротконогость у кур и овец; изменение формы цветка, листа, высоты растения и др.

2. **Физиологические**, изменяющие некоторые физиологические свойства особей (вальсирующие мышцы, вертячка у овец) и понижающие или, реже, повышающие жизнеспособность и плодовитость особей. К последним относятся летальные (вызывают 100%-ную гибель мутантов) и полуметальные (приводят к 50%-ной гибели мутантов) мутации. Часто морфологические мутации дают и физиологический эффект. Например, отсутствие волосяного покрова у человека и альбинизм резко снижают его жизнеспособность.

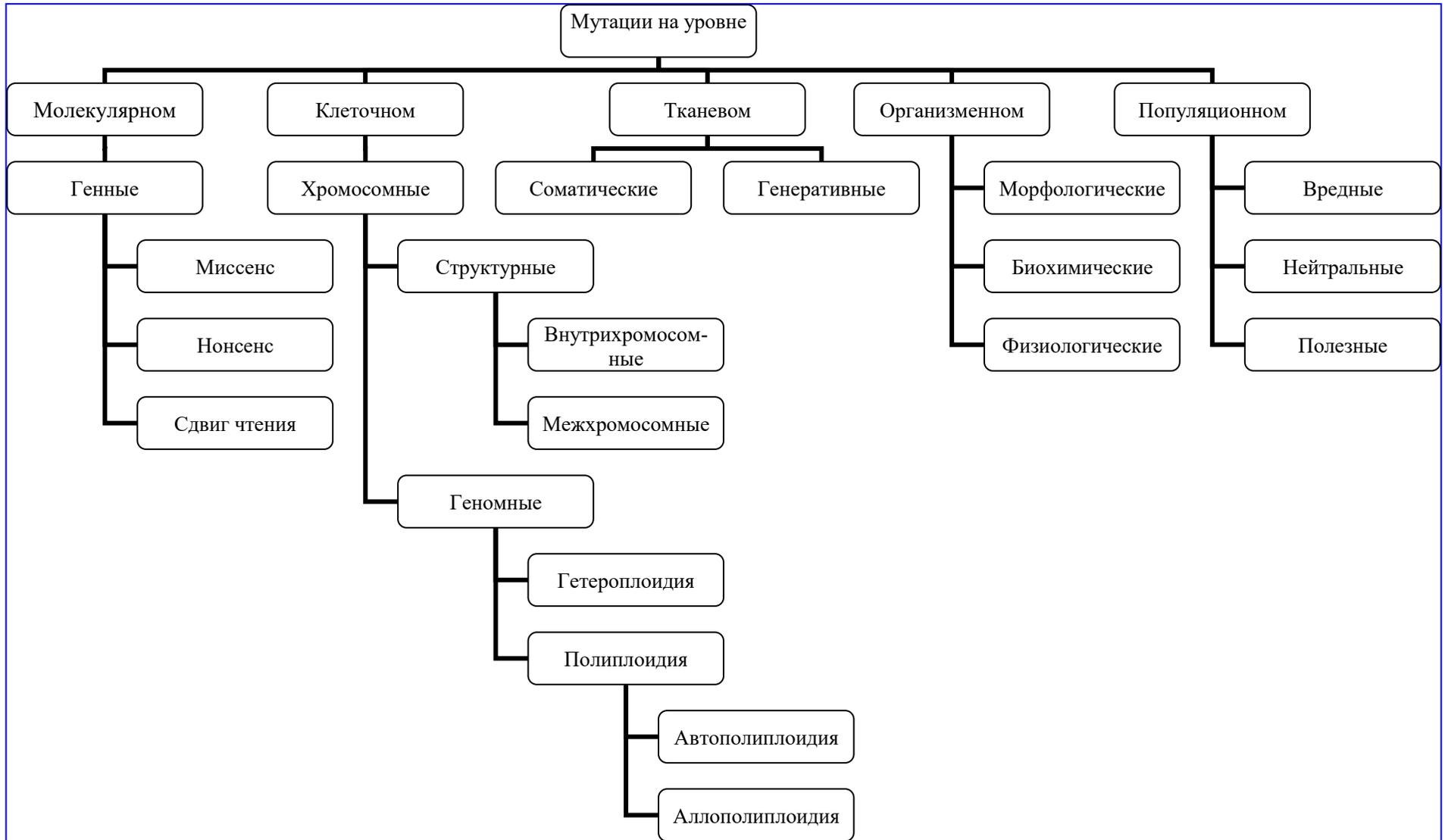
3. **Биохимические**, тормозящие или изменяющие превращения и синтез некоторых веществ в организме. Они выражаются в отсутствии какого-либо фермента, участвующего в цепи биохимических реакций. Например, отсутствие фермента, разрушающего фенилаланин, приводит к развитию у человека фенилкетонурии. Иногда мутантный аллель тормозит образование необходимого биохимического продукта (гипоморфная мутация). При гиперморфных мутациях количество биохимического продукта может увеличиваться и тогда у мутанта может быть исключен возврат гена к исходному состоянию.

Мутации гена, затрагивающие морфологические, физиологические и биохимические признаки, могут идти в двух направлениях: от дикого типа к мутантному (*прямая мутация*) и от мутантного к дикому (*обратная мутация*). Чаще происходят прямые мутации. В 1928 г. В. Бэтсон выдвинул теорию «присутствия - отсутствия», согласно которой все мутации обуславливаются потерей (нехваткой) отдельных генов. Такой механизм мутаций наблюдается, когда обратные мутации вообще не возникают. Иногда обратную мутацию одного гена имитирует мутация другого гена, подавляющая действие ранее возникшей мутации. Это явление называется *супрессией*.

Прямые мутации чаще всего рецессивны. Фенотипически они проявляются не сразу, для этого требуется выщепление их в гомозиготном состоянии. Обратные и небольшая часть прямых мутаций обычно доминантны, т.е. имеют фенотипическое выражение в гетерозиготном состоянии у особей или в их потомстве.

Фенотипическое выражение мутации зависит прежде всего от индивидуальных особенностей организма и его генотипа, а также от факторов внешней среды. Варьирование степени выраженности мутации в зависимости от генотипа и факторов внешней среды называется *экспрессивностью мутации*. В группе особей, несущих одинаковую мутацию, экспрессивность мутации может быть различной - от четкой фенотипической выраженности до полного ее отсутствия. Процент особей с фенотипическим выражением мутации по отношению к общему числу всех особей, несущих такую мутацию, называется *пенетрантностью мутации*.

Классификация мутаций



Мутации на популяционном уровне

Считается, что любая мутация вредна, так как нарушает взаимодействие организма со средой. Однако некоторые мутации вызывают незначительные изменения в организме и не представляют особой опасности для жизни. Такие мутации не препятствуют размножению особей и способны накапливаться в популяциях.

По исходу для организма мутации бывают:

- **отрицательные** – летальные, несовместимые с жизнью (например, отсутствие головного мозга)
- **полулетальные** – снижающие жизнеспособность организма (например, болезнь Дауна);
- **нейтральные** – существенно не влияющие на процессы жизнедеятельности (например, веснушки);
- **положительные** – повышающие жизнеспособность (например, появление четырехкамерного сердца в процессе эволюции хордовых животных). Они возникают редко, но имеют большое значение для прогрессивной эволюции.

По причинам, вызвавшим мутации, их подразделяют на спонтанные и индуцированные. **Спонтанные (самопроизвольные) мутации** происходят под действием естественных мутагенных факторов внешней среды без вмешательства человека, например наследственные болезни обмена веществ. Их причинами являются ошибки репликации и репарации ДНК, действие перекисей и альдегидов, образующихся в организме, различные виды естественных излучений. **Индуцированные мутации** – результат направленного воздействия определенных мутагенных факторов. Впервые они были получены в 1925 г. Г.А. Надсоном и Г.С. Филипповым при облучении грибов радием.

Действие хромосомных мутаций на различные системы организма

Степень изменения признаков организма при хромосомных мутациях зависит от величины дефектного участка и от содержания в нем важных для развития генов. Для определения последствий хромосомных мутаций у человека все аутосомные мутации и мутации, связанные с X-хромосомой, разделили на следующие 4 группы.

1. Мутации, вызывающие дефекты органов чувств (глаз, внутреннее ухо), кожи и зубов.
2. Мутации, поражающие мозг и нервную систему.
3. Мутации, определяющие структурные аномалии скелета, мышц, соединительной ткани, внутренних органов (сердца, пищеварительного тракта и др.), изменения в системе иммунитета, развитие опухолей.
4. Мутации, приводящие к нарушениям обменных процессов, состояния ферментов, свертывания крови, вызывающие болезни желез внутренней секреции.

Мутации, вызванные дефектами X-хромосомы, вызывают поражения высших функций организма, связанных с нервной и сенсорными системами. А мутации аутосом чаще приводят к изменениям в строении тела и вегетативных функций.

По статистике, около 15% всех беременностей у женщин прерываются спонтанными абортами. Из их числа примерно 40% выкидышей имеют хромосомные мутации. Чаще всего выкидыши наблюдаются в период между 8-й и 15-й неделями беременности. Около 50% всех зачатий у человека не реализуются и не обнаруживаются, так как из-за пороков развития гибель зародыша наступает уже в первые две недели развития. Этим способом природа защищает человечество от дефектных организмов.

Лишь немногие мутанты доживают до момента рождения, поэтому частота хромосомных мутаций среди живорожденных младенцев по сравнению с эмбрионами оказывается гораздо ниже (около 0,5-0,6%). Особенно часто ранняя гибель плодов наблюдается при трисомии по 16 хромосоме. Эти трисомии полностью несовместимы с жизнью – они летальны. Меньше нарушается эмбриональное развитие при трисомии 8 хромосомы. Около 60% всех зигот с трисомией по 21 хромосоме abortируются. Этот дефект совместим с жизнью, но сопровождается выраженной патологией (синдром Дауна). Велико количество выкидышей и при моносомии по X-хромосоме (XO), когда в развивающемся женском организме вместо двух X-хромосом обнаруживается лишь одна X-хромосома.

К гибели организма приводят не только дефекты белков, но и аномалии ферментов. У человека имеется около 10 тыс. ферментов. Для 200 ферментов из этого количества (2%) характерны различные дефекты. Они приводят к нарушениям обменных процессов, снижению синтезу гормонов, недостаткам переноса веществ через клеточные мембраны, ошибкам при «ремонте» поврежденных участков ДНК и другим отклонениям от нормы. Но, для нормальной функции клеток достаточно 50 % нормального уровня активности ферментов. В этом случае возможно выживание целостного организма. Если же дефект фермента снижает его активность больше чем на 50%, то организм погибает.

Последствия мутации в половых и соматических клетках

Результат действия мутации на фенотип человека может различаться в зависимости от типа клеток, в которых происходит изменение наследственных структур. *Генеративные мутации* или изменение наследственного материала в половых клетках происходит в периоде оогенеза или сперматогенеза, при репликации ДНК и расхождении хромосом в процессе мейоза. В результате может образоваться одна или несколько аномальных гамет. В большинстве случаев это только небольшая часть всех половых клеток организма, и она не влияет на фенотип человека, имеющего эти гаметы. Однако, если несущая мутацию половая клетка вступит в оплодотворение, то образовавшийся из такой зиготы организм может иметь опре-

деленные фенотипические особенности. В дальнейшем возможно наследование этой мутации в ряду поколений.

Генеративные мутации часто осложняются гибелью зародыша. Рождением ребенка заканчивается только 30-40% зачатий. Иногда происходит спонтанный аборт или внутриутробная гибель плода, особенно в первые три месяца беременности. При этом 60-65% зародышей имеют изменения структуры или числа хромосом.

Соматические мутации – это изменения наследственного материала в соматических клетках. Такая мутация передается только потомкам мутантной клетки в процессе митоза. В результате в организме человека могут оказаться клеточные популяции с разным набором наследственного материала.

Если мутация происходит на ранних стадиях дробления зиготы, формируется *мозаицизм*. Мозаичный организм может иметь ткани как с нормальными, так и измененными геном или хромосомой. Мозаицизм – очень распространенное явление. Примерно 1 из 48 больных с синдромом Дауна является мозаиком. Доля клеток, несущих аномальный клон, зависит от стадии развития зародыша. Чем позднее происходит мутация, тем меньше клеток организма содержат эти изменения наследственного материала. При мозаицизме фенотипические нарушения у человека выражены слабее, чем, когда мутация содержится во всех клетках организма. Мозаицизм установлен для хромосомных и моногенных мутаций, хотя многие генные соматические мутации остаются недиагностированными. Подобное изменение наследственного материала было обнаружено примерно при 30 заболеваниях.

Если соматическая мутация происходит после эмбрионального периода, то она приводит к образованию только небольшого количества аномальных клеток. Такое изменение наследственного материала может не иметь последствий для здоровья человека. Но иногда клетки, несущие мутацию, подвергаются злокачественному перерождению. Установлено, что для очень большого числа опухолевых заболеваний характерны специфические изменения наследственных структур в поврежденных клетках. Так, при хроническом миелолейкозе (злокачественное заболевание крови) у больных часто обнаруживается «филадельфийская» хромосома (делеция участка длинного плеча 22-й хромосомы). При этом утраченная часть обычно присоединена к 9-й хромосоме. Специфические хромосомные изменения выявлены и при других опухолевых заболеваниях человека (острых лейкозах, карциномах, нейробластоме, ретинобластоме).

Одним из механизмов, приводящих к развитию злокачественных заболеваний, являются мутации онкогенов. *Онкогены* – это гены, участвующие в процессе опухолевого перерождения клеток. В норме они определяют различные стороны жизнедеятельности клетки. Так, некоторые из них контролируют факторы и рецепторы роста, активное деление клеток на ранних стадиях внутриутробного развития организма. Мутации таких генов приводят к перерождению клеток в опухолевые, которые способны к

неограниченному делению. Соматические мутации онкогенов обнаружены при карциноме мочевого пузыря.

Считают, что соматические мутации участвуют и в процессе нормального старения. Известно несколько моногенных наследственных заболеваний, характеризующихся преждевременным старением человека (например, синдром Вернера).

Устойчивость и репарация генетического материала

Устойчивость генетического материала обеспечивается:

- диплоидным набором хромосом;
- двойной спиралью ДНК;
- вырожденностью (избыточностью) генетического кода;
- повтором некоторых генов;
- репарацией нарушений структуры ДНК.

Репарация генетического материала – это внутриклеточный процесс, обеспечивающий восстановление поврежденной структуры молекулы ДНК. Нарушения могут быть вызваны повреждениями азотистых оснований, разрывом одной или двух нитей молекулы, вставками или выпадениями нуклеотидов, сшивками нитей ДНК. Различают репарацию:

1. дорепликативную (до удвоения молекулы ДНК),
2. репликативную (в процессе удвоения),
3. пострепликативную (после удвоения).

Впервые возможность репарации молекулы ДНК была установлена в 1948 г. А. Кельнером, К. Руперт (1962) описал один из способов репарации – *фотореактивацию*. Было выявлено, что при ультрафиолетовом облучении фагов, бактерий и протистов наблюдается резкое снижение их жизнеспособности. Однако выживаемость их значительно повышается, если на них дополнительно воздействовать видимым светом. Оказалось, что под действием ультрафиолета в молекуле ДНК образуются димеры (химические связи между двумя пиримидиновыми основаниями одной цепочки, чаще (Т-Т), что препятствует считыванию информации. Видимый свет активирует фермент *фототиазу*, разрушающий димеры.

Темновая (эксцизионная) *репарация* была изучена А. Герреном в 50-е годы. Она заключается в нахождении и удалении поврежденного участка нити ДНК путем его "вырезания", в синтезе и вставке нового фрагмента с участием ферментов. Темновая репарация протекает в 4 стадии (рис. 25):

1. *эндонуклеаза* "узнает" поврежденный участок и рядом с ним разрывает нить ДНК;
2. *экзонуклеаза* "вырезает" поврежденный участок;
3. *ДНК-полимераза* по принципу комплементарности синтезирует фрагмент ДНК на месте разрушенного;
4. *лигаза* "сшивает" концы ресинтезированного участка с основной нитью ДНК.

Нарушение процессов репарации приводит к ряду заболеваний. У больных *пигментной ксеродермой* под действием солнечного света появляются веснушки, расширяются капилляры, ороговевает эпидермис, поражаются глаза, развиваются злокачественные опухоли кожи. При *анемии Фанкони* наблюдается недостаточность функций костного мозга, приводящая к снижению содержания всех клеток крови и гиперпигментации.

Антимутагены

Мутационный процесс является источником изменений, приводящих к различным патологическим состояниям. Компенсационный принцип на современном этапе предполагает мероприятия по предотвращению генетических последствий загрязнения среды: предотвращение или снижение вероятности возникновения мутаций и устранение возникших в ДНК изменений путем репарации наследственного аппарата методами генетической инженерии.

В начале 50-х годов была обнаружена возможность замедления или ослабления темпов мутирования с помощью некоторых веществ. Такие вещества называли *антимутагенами*, а сам процесс *антимутагенезом*.

Выделено около 200 природных и синтетических соединений, обладающих антимутагенной активностью:

- некоторые аминокислоты (аргинин, гистидин, метионин),
- витамины (токоферол, аскорбиновая кислота, ретинол, каротин),
- провитамины и ферменты (пероксидаза, НАДФ-оксидаза, каталаза),
- комплексные соединения растительного и животного происхождения,
- фармакологические средства (интерферон, соли селена).

Установлено, что антимутагены достаточно эффективны для человека.

Наша пища является одним из поставщиков натуральных генотоксичных продуктов. С пищей человек получает несколько граммов в день веществ, способных вызвать генетические нарушения. Это в десять тысяч раз больше остатков синтетических пестицидов, содержащихся в различных продуктах. Такие количества мутагенов должны вызывать существенные поражения в наследственных структурах человека. Но этого не происходит, так как наряду с мутагенами пища содержит вещества, которые нейтрализуют их эффект. Соотношение тех и других веществ в различных продуктах питания неодинаково. Некоторые виды бобов, люпин, неочищенное хлопковое масло, черный перец, определенные виды съедобных грибов содержат больше мутагенов. Обнаружено, что потребление в пищу мяса животных, питавшихся растениями, поглотившими мутагенные вещества из окружающей среды, повышает мутационный уровень у человека. В 80-х годах был описан случай появления врожденных дефектов в одном хозяйстве у новорожденного ребенка, выводка щенят и козлят. Оказалось, что в период беременности женщина и собака употребляли молоко, полученное от домашних коз, которых кормили люпином. Генетический аппарат коз был непо-

средственно поражен генотоксическими компонентами люпина, а человека и собаки - через компоненты молока.

Соотношение антимуутагенов и мутагенов в продуктах зависит от сроков их хранения и консервирования, а также от способа их приготовления. Например, повреждающие ДНК-продукты образуются в гренках, мясе, рыбе при их интенсивном нагревании, т.к. жир в процессе кулинарной обработки окисляется с образованием множества токсических продуктов. Рационы традиционного питания не всегда отвечают демографическим (возрастная структура населения) и экологическим условиям. Защита наследственного аппарата от воздействия средовых токсинов предполагает увеличение в пользу антимуутагенов баланса веществ в продуктах. Одна из наиболее изученных групп пищевых антимуутагенов - витамины и провитамины. Это: ретинол (витамин А и его синтетические аналоги - ретиноиды) и его провитамин каротин, токоферол (витамин Е), фолиевая кислота (витамин В₄), аскорбиновая кислота (витамин С), филлохинон (витамин К).

Антимуутагенные свойства витамина Е (α-токоферола) впервые были описаны в 70-х годах. Он содержится в растительных продуктах: маслах, семенах и проростках злаковых (облепихе, послене, семенах шиповника).

Другой распространенный антимуутаген – аскорбиновая кислота (витамин С). Для поддержания оптимального состояния здоровья ежедневная потребность в витамине С у разных людей варьируется в пределах от 250 мг до нескольких граммов. Аскорбиновая кислота активный антиканцероген. Отмечается высокое содержание аскорбиновой кислоты в зеленом и красном перце, черной смородине, петрушке, апельсиновом, лимонном, грейпфрутовом соках, помидорах, огурцах, клюкве, крыжовнике и др.

Витамин В₄ (фолиевая кислота) служит барьером для вирусов, провоцирующих раковые заболевания. Ежедневная доза витамина (около 800 мкг) значительно сокращает и даже прекращает развитие предраковых состояний у женщин, принимающих пероральные противозачаточные средства.

Антимуутагенами могут быть не только компоненты, но и пищевые продукты в целом. Экстракты крестоцветных растений, среди которых наиболее активны различные виды капусты, уменьшали уровень мутаций, более чем в 8-10 раз. Экспериментально определено, что токсический эффект снижается под действием экстракта яблок – в 8 раз, мятного листа - в 11 раз, зеленого перца – в 10, баклажана – в 7, винограда – в 4 раза. Рекордсменом оказался лопушник большой (семейство сложноцветных) - более чем в 20 раз. Среди лекарственных трав отмечают антимуутагенное действие зверобоя.

Правильное питание является одним из путей предотвращения действия генотоксических факторов среды. Экспертная группа Международной комиссии по защите окружающей среды от мутагенов и канцерогенов отмечает достоверное снижение риска у лиц, придерживающихся диеты, богатой хлебными злаками, овощами и фруктами при снижении потребления продуктов, богатых жирами, и алкоголя.

МОДУЛЬ 2

Тема 6. Наследственные болезни и их классификации Хромосомные болезни

Классификация наследственной патологии

Всю наследственную патологию можно разделить на пять групп (табл.4).

1. Хромосомные болезни – это заболевания, возникающие в результате хромосомных и геномных мутаций.

2. Генные болезни – это заболевания, вызываемые генными мутациями. Они передаются из поколения в поколение и наследуются по законам Менделя.

3. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни) – это заболевания, возникающие в результате соответствующей генетической конституции и наличия определенных факторов внешней среды. При воздействии средовых факторов реализуется наследственная предрасположенность.

4. Генетические соматические болезни - группа генетических болезней, возникающих в результате мутаций в соматических клетках, выделена совсем недавно. К ней относятся некоторые опухоли, отдельные пороки развития, аутоиммунные заболевания.

5. Болезни генетической несовместимости матери и плода. Они развиваются в результате иммунологической реакции организма матери на антиген плода.

Хромосомные болезни

Клиническое изучение хромосомных болезней началось задолго до установления их этиологии. Еще в 1866 г. английский врач Джон Лангдон Даун описал специфическую форму патологии, получившую впоследствии название болезни Дауна. Синдром Шерешевского-Тернера описан Н.А. Шерешевским в 1925 г. и Г.Тернером в 1938 г. Синдром Клайнфельтера впервые описан Г. Клайнфельтером в 1942 г.

Качественно новый этап в развитии медицинской генетики начался в 1959 г., когда была установлена причина вышеперечисленных болезней. Благодаря интенсивным цитогенетическим исследованиям в 60-х годах была доказана хромосомная этиология многих синдромов врожденных пороков развития. Число описанных типов хромосомных перестроек в настоящее время приближается к 1000, но только немногим более 100 из них имеют клинически очерченную картину и называются хромосомными болезнями (синдромами).

Таблица 4

Наследственные болезни

Генные болезни			Хромосомные болезни		Мульти-факториальные
Генные болезни обмена веществ (на патогенетическом принципе)	Генные болезни (на генетическом принципе)	Генные болезни (на клиническом принципе)	Обусловленные изменениями	изменением числа и структуры аутосом	Полигенные
1. Нарушения аминокислотного обмена (фенилкетонурия)	1. Аутосоно-доминантные (синдромы Ваарденбурга, Стиклера, Марфана, падагра, полидактилия)	1. Моногенные заболевания нервной системы	1. Синдром Шерешевского-Тернера,	1. Синдром Дауна	1. Сердечно-сосудистые: ревматизм, атеросклероз и др.
2. Нарушения обмена углеводов (сахарный диабет, галактоземия, гликогеновая болезнь)	2. Аутосомно-рецессивные (фенилкетонурия, муковисцероз, синдром Ушера, общий альбинизм, галактоземия, сахарный диабет)	2. Моногенные заболевания дыхательной системы	2. Синдром Клайнфельтера	2. Синдром Эдвардса	2. ЦНС: эпилепсия, шизофрения и др.
3. Нарушения липидного обмена (амаврогическая идиотия – болезнь Тей-Сакса, муколипидозы)	3. Х-сцепленные доминантные (витамин – Д-ризистентный рахит (фосфатдиабет); коричневая окраска эмали зубов, синдром Ретта).	3. Моногенные заболевания сердечно-сосудистой системы	3. Синдром трисомии - X	3. Синдром Патау	3. Кожные: атипический дерматит, псориаз и др.
4. Нарушения стероидного обмена (адреногенитальный синдром)	4. Х-сцепленные рецессивные (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Мартина - Белла, гемофилия А и В, дальтонизм)	4. Моногенные заболевания кожи		4. Синдром «кошачьего крика»	4. Дыхательной системы: бронхиальная астма и др.
5. Нарушения пуринового и пиримидинового обмена (подагра, синдром Леша-Нихана)	5. У-сцепленные (голландрические) (синдактилия – сращение 2 и 3 пальцев на ноге; гипертрихоз (волосатость) края ушной раковины)	5. Моногенные заболевания органов зрения			5. Выделительной системы: нефриты, мочекаменная болезнь и др.
6. Нарушения свертывающей системы крови (гемофилия А, В, С)	6. Митохондриальные (Болезни Лея и Кернса-Сейра, синдромы Пирсона, Вольфрама, миопатии, кардиомиопатии)	6. Психические моногенные заболевания			6. Пищеварительной системы: язвенная болезнь, цирроз печени, неспецифический язвенный колит и др.
7. Нарушения обмена металлов (болезнь Вильсона)		7. Эндокринные моногенные заболевания			
8. Наследственные нарушения гемма и порфирина. (Гемоглобинопатии)					
9. Наследственные нарушения обмена соединительной ткани (синдром Марфана, мукополисахаридозы)					
Наследственные нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцероз, непереносимость лактозы)					

Хромосомные болезни, или синдромы, – это группа врожденных патологических состояний, проявляющихся множественными пороками развития, различающихся по своей клинической картине, часто сопровождающихся тяжелыми нарушениями психического и соматического развития. Основной дефект – различные степени интеллектуальной недостаточности, что может осложняться нарушениями зрения, слуха, опорно-двигательного аппарата, более выраженными, чем интеллектуальный дефект, расстройствами речи, эмоциональной сферы и поведения.

Диагностические признаки хромосомных синдромов можно разделить на три группы:

- 1) неспецифические, т.е. такие, как выраженная умственная отсталость, сочетающаяся с дисплазиями, врожденными пороками развития и черепно-лицевыми аномалиями;
- 2) признаки, характерные для отдельных синдромов;
- 3) патогномоничные для конкретного синдрома, например, специфический плач при синдроме «кошачьего крика».

Хромосомные синдромы не подчиняются менделевским закономерностям передачи заболевания потомству и в большинстве случаев обнаруживаются спорадически, являясь следствием мутации в половой клетке одного из родителей.

Хромосомные болезни могут быть унаследованы, если мутация имеется во всех клетках родительского организма. Большая часть наследуемых случаев хромосомных болезней обусловлена наличием у здорового родителя робертсоновской транслокации либо сбалансированных реципрокных транслокаций между двумя или более хромосомами и инверсий.

Хромосомные болезни встречаются в среднем с частотой 0,7-0,8% среди новорожденных. Частота хромосомных перестроек у эмбрионов значительно выше. Предполагается, что 30-40% оплодотворенных яйцеклеток погибают на стадии зиготы – бластоцисты (первые недели после оплодотворения), т.е. до имплантации. В первом триместре беременности хромосомные перестройки отмечаются у 50% спонтанных аборт, во втором триместре их число снижается до 25-30%, а после 20-й недели – до 7%.

Таким образом, большая часть хромосомных мутаций прекращает развитие зародыша на ранних стадиях беременности, приводя к спонтанным аборт. Лишь сравнительно небольшое число хромосомных аномалий сбалансировано и не сопровождается выраженной патологией развития.

В последние годы в связи с совершенствованием цитогенетических методов исследования установлена хромосомная этиология целого ряда клинических синдромов с неясной этиологией (группа болезней, в этиологии которых могут играть роль микроабберации хромосом). К этой группе относятся синдромы Ангельмана, Прадера-Вилли, Ди Георге (Ди Джорджа), Гидеона, Корнелии де Ланге, Беквита-Видемана, миодистрофия Дюшенна-Беккера, нейрофиброматоз и др.

Классификация хромосомных болезней основывается на следующих критериях: типе мутаций, вовлеченных хромосом, типе клеток, в которых произошла мутация, унаследованном или спорадическом характере болезней.

Частота различных хромосомных синдромов значительно различается. На геномные синдромы приходится 95% всех случаев (из них 75% представлено синдромом Дауна). На хромосомные синдромы приходится лишь 5% всех случаев.

Тяжесть клинической картины при аномалиях хромосом зависит от величины хромосомного дисбаланса. Поэтому полные трисомии встречаются реже, чем частичные. Полные трисомии по крупным хромосомам среди живорожденных вообще не обнаружены, как и моносомии по аутосомам.

Чем больше в хромосоме гетерохроматина, тем больше вероятность обнаружения перестроек с вовлечением этой хромосомы среди живорожденных детей. Этим объясняется наибольшая частота полных трисомии по хромосомам 8, 9, 13, 18, 21, X, Y.

Клинические проявления при аномалиях X-хромосом и Y-хромосом значительно легче переносятся организмом, чем аутосомные перестройки. Это связано с тем, что Y-хромосома почти полностью состоит из генетически неактивного гетерохроматина, а в случае X-хромосомы имеется механизм компенсации. Все X-хромосомы, кроме одной, инактивируются, превращаясь в гетерохроматические и поздно реплицирующиеся тельца Барра. Вероятность обнаружения аномалий половых хромосом достаточно высокая.

Аномалии в системе половых хромосом

Количественные нарушения в системе половых хромосом приводят либо к увеличению числа X- (или Y-) хромосом (кариотипы 47, XXУ, 47, ХУУ, 47, ХХХ), либо к их уменьшению (кариотип 45, ХО). Частота полисомий по X- и Y-хромосомам составляет 1 : 1000 рождений; частота 45, ХО ниже и бывает примерно 1 : 3000 новорожденных девочек, или 1 : 1500 среди умственно отсталых девочек.

При количественных аномалиях половых хромосом часто наблюдается мозаицизм. К наиболее частым аномалиям половых хромосом относятся синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера и синдром трисомии X.

Синдром Шерешевского-Тернера

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X) встречается с частотой 1:1430 новорожденных девочек и характеризуется половым инфантилизмом, снижением роста, короткой шеей с крыловидными кожными складками. Отмечается низкий рост волос на шее, короткая грудная клетка у новорожденных – отеки кистей и стоп (рис. 35).

Наружные и внутренние половые органы, вторичные половые признаки недоразвиты. Большинство больных бесплодно. Классический вари-

ант 45, XO составляет 55% всех случаев. Примерно в 10% случаев выявляется мозаицизм, и патологические проявления в таких случаях зависят от соотношения аномальных клеток и клеток с нормальным кариотипом 45, XO / 46, XX; 45 XO / 47, XXX; 45, XO / 46, XX / 47, XXX. Для стимуляции роста и полового развития больным назначают гормональные препараты, улучшающие их состояние.

Трисомия X

Синдром трисомии X (47, XXX) встречается с частотой 1: 770 новорожденных девочек. При рождении синдром не диагностируется, т.к. клиническая картина неспецифична. Среди умственно отсталых девочек таких больных более 1%. Интеллектуальная недостаточность отмечается у 2/3 больных. Выраженная интеллектуальная недостаточность варьируется от пограничной до олигофрении различной степени. Нередко выявляются более выраженные речевые нарушения, чем ожидается при данном уровне интеллектуальной недостаточности. С увеличением числа X-хромосом (48, XXXX; 49XXXXX и т.д.) количественная выраженность аномалий развития, в том числе умственной отсталости, возрастает.

Синдром 47, XYU

Синдром 47, XYU встречается с частотой 1:1000 новорожденных мальчиков. Может отмечаться фенотипическое сходство с синдромом Клайнфельтера: высокий рост, евнуховидность. Неглубокая умственная отсталость выявляется у 30-40% больных. Возможны эмоционально-волевые нарушения: дисфония, повышенная возбудимость, агрессивные разряды, расторможенное влечение. Половая функция в большинстве случаев не страдает. Описаны более редкие варианты 48, XYUY; 49, XYUYU. С увеличением числа Y-хромосом степень умственной отсталости возрастает.

Диагностика хромосомных болезней осуществляется с помощью цитогенетического анализа. Проводится пренатальная диагностика, с помощью которой можно обнаружить хромосомную аномалию еще до рождения ребенка с помощью амниоцентеза на 14-16-й неделе беременности.

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера характеризуется увеличением числа X-хромосом в клетках мужского организма (варианты синдрома: 47, XXU; 48, XXXU, 47, XXXXU). Клинические признаки синдрома Клайнфельтера, встречающегося с частотой 1:500-700, не выявляются до возраста полового созревания. После пубертатного периода синдром Клайнфельтера проявляется задержкой полового созревания и отсутствием вторичных половых признаков (недоразвитие наружных половых органов, слабое оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, лице, патологическая мутация голо-

са). У мужчин с кариотипом 47, XXУ могут отмечаться евнухоидизм, ожирение по женскому типу, гинекомастия (увеличение грудных желез). Больные бесплодны. В таких случаях клинические проявления менее выражены, интеллект у больных не снижен. С накоплением X-хромосом степень интеллектуальной недостаточности возрастает

Аномалии в системе аутосом

Синдром Дауна относится к наиболее распространенным заболеваниям с количественным нарушением хромосом – трисомия 21 (наличие 47 хромосом вместо 46 за счет лишней хромосомы 21-й пары). Синдром Дауна встречается с частотой 1 на 700 рождений. У детей с таким заболеванием отмечаются характерные черепно-лицевые аномалии: уплощение затылка, монголоидный разрез глаз, короткий нос, большой высунутый язык, деформированные ушные раковины, короткие и широкие пальцы, поперечная складка ладони. Для синдрома Дауна характерны мышечная гипотония и психическое недоразвитие. Часто встречаются пороки развития внутренних органов (сердца, желудочно-кишечного тракта и др.).

Риск рождения ребенка с болезнью Дауна повышается с возрастом матери из-за увеличения вероятности нерасхождения хромосом: если у матери до 20 лет частота рождения таких детей составляет 0,003%, то у матерей старше 45 лет – более 4%.

Клинически синдром Дауна был описан в 1866 г. Его генетическая природа была расшифрована значительно позже – в 1959 г., когда Лежен с сотрудниками обнаружили в кариотипе этих больных лишнюю хромосому 21. Описаны и более редкие цитогенетические варианты болезни Дауна – *транслокационный* и *мозаичный*. На *транслокационный вариант* приходится около 3% случаев. Число хромосом в кариотипе таких больных нормальное – 46, так как дополнительная 21-я хромосома транслоцирована (перемещена) на другую аутосому. *Мозаичные варианты* составляют 2% всех случаев заболевания.

Роль отца в возникновении хромосомных аномалий рассматривается во взаимосвязи с влиянием ряда факторов окружающей среды, в том числе и алкоголизма и курения. Чем моложе женщина, имеющая ребенка с синдромом Дауна, тем вероятнее транслокационная форма болезни. В этих случаях значительно повышается повторный риск рождения ребенка с синдромом Дауна. При транслокационном варианте наиболее часто в анамнезе имеются указания на привычные выкидыши на ранних сроках беременности. В 50% случаев один из родителей оказывается здоровым носителем сбалансированной Робертсоновской транслокации

Среди факторов риска трисомии-21, помимо возраста родителей, имеют значение частые выкидыши в анамнезе, рентгеновское облучение, применение различных лекарственных препаратов за год до зачатия, тяжелые заболевания у родителей, применение оральных противозачаточных препаратов.

Синдром «кошачьего крика»

В качестве примера синдрома со структурной перестройкой хромосом можно привести синдром делеции короткого плеча 5-й хромосомы – *синдром 5p~*, или *синдром «кошачьего крика»*. Среди больных этим синдромом преобладают девочки. Частота встречаемости – 1:50 000 новорожденных. Характерные симптомы: микроцефалия, круглое лицо (с возрастом оно вытягивается), широко расставленные глаза, антимоноголоидный разрез глаз, недоразвитие нижней челюсти, катаракта, косоглазие и другие глазные нарушения.

Синдром получил свое название в связи с тем, что крик новорожденных напоминает кошачье мяуканье. Выраженная умственная отсталость отмечается во всех случаях. Среди детей с глубокой умственной отсталостью на эту патологию приходится 1% из всех случаев синдрома.

Синдром Эдвардса (трисомия-18)

Синдром Эдвардса, встречается с частотой 1:5-7000. Лишней является хромосома 18-й пары. Соотношение мальчиков и девочек – 1:3. Характерные симптомы синдрома: выступающий затылок, тонкие переносье и спинки носа, недоразвитие нижней челюсти, «птичий профиль», деформированные ушные раковины и тяжелые пороки развития внутренних органов (чаще всего сердца), в связи с чем такие дети умирают в раннем возрасте. До года доживают 10% детей с трисомией-18. Все больные отстают в умственном и физическом развитии (рис. 38).

Синдром де Груши (моносомия-18p~)

Моносомия-18p~. Частота встречаемости – 1:60 000. Обычно ребенок рождается в срок, но с небольшой массой тела. В дальнейшем характерными признаками являются: маленький рост, круглое лицо, микроцефальной формы череп с очагами облысения на голове. Характерны деформация зубов и ушных раковин, аномалии кистей рук и пальцев, синдактилия пальцев ног, «стопа-качалка». У мальчиков часто бывает недоразвитие половых органов. Характерно резкое снижение продолжительности жизни у больных с грубой мозговой патологией. Реже наблюдаются более легкие формы интеллектуального дефекта с нормальной продолжительностью жизни. Возможно сочетание умственной отсталости с судорожным синдромом и различными речевыми расстройствами.

Синдром Лежена

Делеция длинного плеча хромосомы-18. Встречается с частотой 1:60000. Девочки с этим синдромом рождаются в 1,5 раза чаще, чем мальчики. Одним из ранних характерных признаков считается синдром мышечной гипотонии: ребенок лежит на спине в «позе лягушки». У больных микроцефальной формы череп, уплощенное лицо с выступающим подбо-

родком, различные пороки развития зрительной системы и интеллекта. Среди нарушений зрительной функции преобладают колобомы, косоглазие, птоз, нистагм, снижение остроты зрения, атрофия зрительных нервов.

Характерны своеобразная форма носа, рта, высокое твердое нёбо, иногда с расщелиной, своеобразная форма ушных раковин, нередко сужение или атрезия наружных слуховых проходов. Нередко отмечаются пороки сердца, почек и недоразвитие наружных половых органов. Интеллектуальные нарушения варьируются от легкой (пограничной интеллектуальной недостаточности и даже нормального интеллекта) до олигофрении в степени идиотии.

Синдром Патау (трисомия-13)

К геномным мутациям относится также трисомия-13 – *синдром Патау*. Встречается синдром с частотой 1:6000 новорожденных. Дети рождаются с истинной пренатальной гипотрофией. В 50% случаев беременность осложняется многоводием. Типичным признаком является расщелина губы и нёба. Дети страдают полидактилией. Характерны пороки развития органов зрения: катаракта, микрофтальмия, анофтальмия, циклопия. Череп неправильной формы, узкие глазные щели, запавшее переносье, деформированные низко расположенные ушные раковины. Отмечаются «стопа-качалка», пороки внутренних органов: врожденные пороки сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы.

Продолжительность жизни резко снижена (95% детей погибает в возрасте до года). В развитых странах отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни таких больных: 15% детей доживают до пятилетнего возраста и 2-3% – до десятилетнего возраста. Во всех случаях отмечается выраженное психическое недоразвитие.

Синдром Реторе (трисомия-9p)

С различными типами хромосомных аномалий может быть связана *синдром Реторе*. Предполагается, что в группе умственно отсталых детей трисомия по короткому плечу 9-й хромосомы занимает по частоте второе место после синдрома Дауна. Девочки с данным синдромом встречаются в два раза чаще, чем мальчики. Череп у новорожденных с уплощенным затылком. Роднички широко открыты, имеется лобный шов. Характерны глазные аномалии: микро- или энофтальмия, крупный нос с широким кончиком, опущенные углы рта, короткая верхняя губа, «конские» зубы. У 25% детей врожденные пороки сердца. Умственная отсталость диагностируется у всех больных. Выраженность интеллектуального дефекта варьируется от легкой до глубокой. Типичны эмоциональная лабильность, повышенная психомоторная возбудимость, двигательные расстройства с нарушением координации движений.

Трисомия-8

Клиническая картина синдрома трисомии-8 впервые описана разными авторами в 1962 и 1963 гг. у детей с отставанием в умственном развитии, отсутствием надколенника и другими врожденными пороками развития. Полные трисомии-8 - летальны. Их часто обнаруживают у пренатально погибших эмбрионов и плодов. Среди новорожденных трисомия-8 встречается с частотой не более чем 1:5000, преобладают больные мальчики (соотношение мальчиков и девочек 5:2).

Трисомия-8 является результатом вновь возникшей мутации на ранних стадиях бластулы, за исключением редких случаев новой мутации в гаметогенезе.

Дети с трисомией-8 рождаются доношенными. Для болезни наиболее характерны отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательного аппарата и мочевой системы. У новорожденных при клиническом обследовании выявляются выступающий лоб, косоглазие, глубоко посаженные глаза, высокое небо (иногда расщелина), толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой. При ультразвуковом обследовании выявляются аномалии позвоночника (добавочные позвонки, неполное закрытие позвоночного канала), аномалии формы и положения ребер или добавочные ребра. Прогноз психического и физического развития и жизни у больных неблагоприятный (иногда доживают до 18 лет)

Тема 7. Генные болезни

Генные болезни - это разнообразная по клинической картине группа заболеваний, обусловленная мутациями единичных генов.

Число известных в настоящее время моногенных наследственных заболеваний составляет около 4000 нозологических форм. Встречаются эти заболевания с частотой 1:500 - 1:100000 и реже.

В одном и том же гене возникают разнообразные виды мутаций. Известно, что одна и та же нозологическая форма может быть обусловлена различными мутациями. Например, в гене муковисцидоза описано свыше 1000 мутаций, около 300 из которых вызывают клинические проявления. В каждом гене может возникать до нескольких десятков и даже сотен мутаций, ведущих к заболеваниям. Но мутационное изменение первичной структуры белка часто приводит к гибели клетки, и мутация не реализуется в наследственную болезнь. Такие белки называются *мономорфными*. Они обеспечивают основные функции клетки, сохраняя стабильность ее видовой организации.

Особенности наследования генных заболеваний определяются законами Менделя. Мутации могут возникать в любых генах, приводя к нарушению структуры соответствующих полипептидных цепей белковых молекул. Так как в организме человека содержится более 100000 различных видов белков, то это объясняет разнообразие клинических проявлений моногенных заболеваний. В зависимости от функции измененного белка будут происходить биохимические изменения в организме, приводя к специфической клинической картине наследственного заболевания. Например, при мутации генов, контролирующей структуру белка - коллагена, возникает поражение соединительной ткани.

Схему патогенеза генных болезней можно представить следующим образом: мутантный аллель → патологический первичный продукт → цепь последующих биохимических реакций → клетки → органы → организм.

Патологический процесс, возникающий в результате мутации единичного гена, проявляется одновременно на молекулярном, клеточном и органном уровнях у любого индивида.

Генные болезни обусловлены двумя видами изменений белковых продуктов. Первая группа болезней связана с качественными изменениями белковых молекул, т.е. с наличием у больных аномальных белков (например, аномальные гемоглобины), что обусловлено мутациями структурных генов. Вторая группа болезней характеризуется количественными изменениями содержания нормального белка в клетке (повышенное, пониженное), что обусловлено чаще всего мутациями функциональных генов, т.е. связано с нарушениями регуляции работы структурных генов. Эти нарушения могут происходить на различных уровнях:

- *претранскрипционном* (увеличение или уменьшение числа копий гена);
- *транскрипционном* (генетические дефекты могут приводить к нарушению транскрипции всего гена и изменению объема синтеза соответствующего белка);
- *процессинга и сплайсинга про-и-РНК* (нарушения на уровне "вырезания" неинформативных участков про-и-РНК и "сшивания" информативных участков);
- *трансляционном* (нарушения на уровне сборки белковой молекулы в рибосоме);
- *посттрансляционном* (нарушения на уровне образования вторичной, третичной и четвертичной структур белковой молекулы).

Вещества, накапливающиеся в результате отсутствия или снижения активности ферментов, либо сами оказывают токсическое действие, либо включаются в цепи вторичных обменных процессов, в результате которых образуются токсические продукты. Общая частота генных болезней в популяциях людей составляет 2-4%.

Существует несколько подходов к классификации моногенных наследственных болезней: генетический, патогенетический, клинический и др.

Наиболее часто пользуются классификацией, основанной на *генетическом принципе*. Согласно ей моногенные болезни можно подразделять по типам наследования:

- аутосомно-доминантные,
- аутосомно-рецессивные,
- Х-сцепленные доминантные,
- Х-сцепленные рецессивные,
- Y-сцепленные (голандрические)
- митохондриальные.

Эта классификация наиболее удобна, так как сразу позволяет сориентироваться относительно ситуаций в семье и прогноза потомства.

Вторая классификация основана на *клиническом принципе*, т.е. на отнесении болезни к той или иной группе в зависимости от системы органов, наиболее вовлеченной в патологический процесс: моногенные заболевания нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, кожи, органов зрения, психические, эндокринные и так далее.

Третья классификация основывается на *патогенетическом принципе*. Согласно классификации все моногенные болезни можно разделить на:

- наследственные болезни обмена веществ,
- моногенные синдромы множественных врожденных пороков развития
- комбинированные формы.

Рассмотрим некоторые наиболее распространенные примеры разных типов генных болезней.

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования

Ахондроплазия – генное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное нарушениями активности фермента, приводящее к нарушению роста хрящевой ткани в эпифизах трубчатых костей).

Болезнь Марфана – это наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани. В развитии этого заболевания отмечается поражение эластина и коллагена. Оно выражается в нарушении внутри- и межмолекулярных связей в этих структурах. Для больных типичны высокий рост, длинные (паукообразные) пальцы, воронкообразная или килевидная грудная клетка, плоскостопие. Иногда встречаются бедренные и паховые грыжи, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, мышечная гипотония. При обследовании выявляются врожденные пороки сердца, а с возрастом развивается расслаивающаяся аневризма аорты. Зрение у таких больных снижено, при осмотре выявляется миопия, отслойка сетчатки, катаракта, косоглазие. В моче определяется повышенное количество мукополисахаридов и их составных частей, которые играют важную роль в формировании коллагена и эластических волокон. Лечение проводят только симптоматическое. Значительные деформации грудной клетки требуют оперативного лечения, что способствует лучшему функционированию сердца, а также улучшению общего самочувствия, показателей электрокардиограммы.

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена) был описан в 1882 г. Встречается с частотой 1:3300 новорожденных моногенных заболеваний. Известно семь нозологических форм нейрофиброматоза (НФ), среди которых НФ-1 (периферический нейрофиброматоз) занимает ведущее место.

Это одно из наиболее часто встречающихся моногенных заболеваний. В настоящее время подробно изучена его генетика и клиническая картина. Ген НФ-1 полностью расшифрован, в нем обнаружено более 100 мутаций (транслокации, делеции, вставки, точковые замены), расположен он на 17-й хромосоме. Более половины случаев заболевания являются результатом новых мутаций.

Это заболевание проявляется с рождения или в первом десятилетии жизни образованием на коже пигментных пятен типа «кофе с молоком», число и размер которых постепенно нарастает. Форма пятен овальная, располагаются обычно они на закрытых участках кожи – на груди, спине, животе (пять и более пятен диаметром от 0,5 см у ребенка и шесть и более пятен диаметром от 1,5 см у взрослого позволяют думать о диагнозе НФ).

С возрастом у больных на коже появляются мелкие опухоли (нейрофибромы) – от единичных до нескольких сотен. Они могут локализоваться повсюду, в том числе и на слизистых оболочках ротовой полости и языка. Описаны пациенты с числом нейрофибром до 10000 и более. Нейрофибромы представляют собой мягкие узелки, при надавливании как бы проваливаю-

щиеся в кожу - симптом «кнопки звонка». Подкожные узелки располагаются по ходу нервных стволов (округлые бусинки диаметром 1-2 см, подвижные, не прикрепленные к коже). У некоторых больных развиваются диффузные массивные опухолевидные образования. Почти у всех больных наблюдаются изменения костной системы – кифоз, сколиоз. Веснушки в подмышечных и паховых складках, пятнистая гиперпигментация кожи верхней части груди и промежности относятся также к частым симптомам этого заболевания. В ряде случаев, редко в детском возрасте возможно озлокачествление опухолей.

Затруднения в обучении наблюдаются у 30% больных. Умственная отсталость не глубокая и не прогрессирующая.

Хорея Гентингтона встречается с частотой от 2-3 до 6-7 случаев на 100 000. Впервые заболевание было описано в 1872 г. Считают, что в основе его лежат грубые нарушения окислительного метаболизма. Мужчины болеют несколько чаще женщин. Ген, ответственный за возникновение хореи Гентингтона, картирован в коротком плече 4-й хромосомы.

Начало заболевания позднее, в возрасте 30 лет и старше. Развивается слабоумие, иногда возникают галлюцинации, депрессии, бред. Наблюдается нарастание неустойчивости внимания, непоследовательность мышления, оскудение речи. Впоследствии обнаруживается атрофия мозга. Характерны произвольные движения конечностей.

Наследственный микросфероцитоз (семейная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара). Заболевание обусловлено генетическим дефектом эритроцитов – врожденной недостаточностью липидов оболочки. Это приводит к проникновению в клетку ионов натрия и потере АТФ. Измененные эритроциты разрушаются в селезенке, в результате чего происходит образование токсического непрямого билирубина. Заболевание характеризуется триадой синдромов: анемия, желтуха и спленомегалия.

Непереносимость лактозы – это наследственное заболевание, связанное с отсутствием или снижением активности фермента лактазы, расщепляющей молочный сахар до глюкозы и галактозы. Негидролизованная лактоза почти не всасывается и ускоряет перистальтику кишечника. При лактазной недостаточности тонкой кишки с первых дней жизни у ребенка наблюдается упорное послабление стула, беспокойство (колики), срыгивание, обезвоживание, отсутствие прибавки в массе тела. В крови отмечаются значительные электролитные нарушения (снижение уровней калия, натрия, кальция).

Непереносимость лактозы встречается у 15% здоровых детей, а при различных хронических заболеваниях пищеварительного тракта у 40-78%. Лечебные мероприятия связаны с симптоматической терапией (ликвидация обезвоживания), а также переводом ребенка на безмолочное вскармливание (детские смеси, приготовленные на основе сои).

Особые трудности для диагностики представляет болезнь в периоде новорожденности. Для диагностики используют исследование крови.

Миотоническая дистрофия (МД) – болезнь Штейнерта, дистрофическая миотония. МД – многосистемное заболевание, характеризующееся сильно вариабельной экспрессией гена (клиническим полиморфизмом) у обоих полов по началу заболевания и тяжести течения. Главные клинические проявления: миотония, мышечная слабость, катаракты, сердечные аритмии, облысение со лба, нарушенная толерантность к глюкозе, умственная отсталость.

Мышечные судороги выражены особенно на руках, челюстях, языке (в виде фибрилляции). Наряду с миотонией отмечается постепенно усиливающаяся мышечная слабость в связи с дегенерацией отечных мышечных клеток и атрофией волокон. Миотония и мышечная слабость у пациентов сочетаются с нарушением речи и глотания. В первую очередь в патологический процесс вовлекаются лицевые и височные мышцы (статус миопатического лица), затем - шейные, плечевые, бедренные мышцы (от проксимального направления к дистальному).

Наряду с нервно-мышечными симптомами при МД отмечаются катаракты (очень ранний симптом), гипогонадизм (атрофия семенников), аменорея, дисменорея, кисты яичника, облысение со лба (особенно у мужчин), изменения проводимости сердца с аритмией, абдоминальные симптомы (на почве холелитиаза), прогрессирующая умственная отсталость.

Тяжесть клинических проявлений очень сильно различается даже в пределах одной семьи.

МД характеризуется варьирующим началом заболевания: от пренатального периода до 50-60 лет. Различают 4 формы по возрастному «пику» начала заболевания: врожденная, юношеская, классическая (20-30 лет) и минимальная (50-60 лет).

Смерть при МД наступает в возрасте 50-60 лет (при классической форме) как следствие пневмонии, сердечных осложнений или других интеркуррентных заболеваний. Распространенность МД оценивают как 1:10000.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Чаще всего вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25%, так как вследствие тяжести заболевания больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак.

Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга). Это заболевание обусловлено биохимическим дефектом превращения аминокислоты фенилаланина. Биохимический дефект состоит в ферментном блоке нормального превращения фенилаланина в аминокислоту тирозин из-за недостаточности фермента фенилаланин-гидроксилазы. Количество фенилаланина в организме накапливается и концентрация его в крови увеличивается в 10-100 раз. Далее он превращается в фенилпировиноградную кислоту, являющуюся нейротропным ядом.

Накопление фенилаланина в организме идет постепенно и клиническая картина развивается медленно. В первом полугодии жизни у ребенка бывают срыгивания, могут развиваться дерматиты и судорожные припадки. Судорожный синдром развивается по типу малой эпилепсии. В последующем соматическое развитие ребенка мало страдает, но психическое развитие, моторика все больше отстают или деградируют. Только 0,5% больных сохраняют нормальный интеллект. В характере выявляется импульсивность, резкая возбудимость, склонность к агрессии.

Почти все дети блондины с голубыми глазами. С мочой и потом выделяются продукты обмена фенилаланина (фенилуксусная кислота) и от ребенка исходит неприятный запах («мышинный», «волчий», «затхлый»). Частота этого заболевания составляет 1 на 5600 новорожденных.

Исключение из питания фенилаланина с первых месяцев жизни способствует нормальному развитию ребенка. В настоящее время все новорожденные обследуются на уровень фенилаланина в крови: для этого несколько капель крови на фильтровальной бумаге посылают в лабораторию, где с помощью хроматографического метода определяют содержание данной аминокислоты.

Реже используется проба Феллинга: к 2-5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 10% раствора треххлористого железа. Появление синезеленого окрашивания свидетельствует о наличии заболевания и ребенок должен быть обследован количественными методами для установления окончательного диагноза.

Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) – это наследственное заболевание, причиной которого является нарушение секреторной функции всех эндокринных желез, выражающееся в повышении вязкости секрета. Частота заболеваемости по данным различных авторов от 1 из 2000 до 1 из 2500. Выделяют следующие основные клинические формы заболевания:

- 1) у новорожденных;
- 2) бронхолегочная форма с развитием хронического воспалительного процесса и потерей массы тела;
- 3) желудочно-кишечная форма с развитием дистрофии;
- 4) смешанная форма.

Среди всех случаев муковисцидоза у новорожденных составляет 5-10%. В просвет кишечника мало поступает трипсина и меконий не подвергается ферментативному воздействию, в результате чего он становится очень вязким, часто скапливается и прилипает к стенкам кишечника. У ребенка после рождения появляется рвота с желчью, вздутие живота, отсутствие выделения первородного кала, может произойти заворот кишечника.

При лечении этой формы муковисцидоза применяют панкреатические ферменты, назначают очистительные клизмы, а при завороте кишечника – оперативное лечение.

Бронхолегочная форма муковисцидоза проявляется повторными заболеваниями легких, трудно поддающимися лечению. При этой форме нередко у ребенка развивается дистрофия. Наряду с поражением легких имеется нарушение переваривающей способности поджелудочной железы. В кале обнаруживается нейтральный жир, стул обильный с неприятным запахом.

При желудочно-кишечной форме нарушается переваривающая способность ферментов поджелудочной железы и кишечника. Потребление большого количества пищи с достаточным количеством белков, липидов, углеводов и витаминов не ликвидирует дистрофию. У больных муковисцидозом могут быть и непостоянные симптомы: серо-коричневая окраска зубов, неприятный запах изо рта, длительные боли в верхней половине живота, выпадение прямой кишки, отеки, поражение печени, синуситы.

Лечение симптоматическое. Назначают диету, обогащенную белком и натрием, с ограничением липидов. С заместительной целью назначают ферментные препараты поджелудочной железы (панкреатин и его аналоги), пищу подсаливают.

Гликогеновая болезнь. Характерной особенностью этого заболевания является нарушение процессов, связанных с синтезом и разложением гликогена (животного крахмала). В норме образующийся из глюкозы гликоген при голодании должен снова превратиться в глюкозу и только в этом виде организм человека может использовать углеводы для других целей. Различают несколько типов гликогенозов.

Первый тип гликогеноза – болезнь **Гирке**. При этом заболевании накопившийся гликоген в печени и почках не может обратно превратиться в глюкозу и в организме развивается гипогликемия, так как в печени отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза, которая играет важную роль в регуляции уровня глюкозы в крови.

В различные возрастные периоды клиническая картина болезни Гирке неодинакова.

В период новорожденности основными симптомами являются гипогликемические судороги и гепатомегалия. Задержка роста начинает отмечаться с 1-го года жизни. Характерен внешний вид больных: большая голова, «кукольное» лицо, короткая шея, выступающий живот. Уровень глюкозы в крови почти всегда ниже нормы, а липидов и молочной кислоты увеличен. На почве гипогликемии отмечаются обморочные состояния или судороги. Умственное развитие почти не изменяется, половое – задерживается. В крови повышается уровень мочевой кислоты и после пубертатного периода могут наблюдаться признаки подагры.

Диагноз подтверждают после исследования биопсийного материала печени.

В лечебном плане большое значение уделяют диетотерапии. Частоту приемов пищи необходимо увеличить для предупреждения выраженной гипогликемии. В этих же целях повышают количество углеводов в диете. Жир

ограничивают, белки назначают в соответствии с возрастной нормой. Лечение глюкагоном несколько улучшает прогноз заболевания.

Второй тип гликогеноза, или болезнь **Помпе**, самый неблагоприятный. Накопление гликогена происходит не только в печени, но и в скелетных мышцах, миокарде, легких, селезенке, надпочечниках, стенках сосудов, нейронах.

У новорожденных детей размеры сердца нормальные. Спустя 1-2 месяца у ребенка появляется мышечная слабость, теряются уже имеющиеся двигательные навыки. При кормлении и плаче отмечается цианоз. В это время выявляются макроглоссия (чрезмерное увеличение языка). Сухожильные рефлексы исчезают, плотность мышц остается нормальной. Накопившийся секрет в дыхательных путях приводит к затяжному течению пневмонии, а затем и к гибели больного.

Диагностика заболевания возможна еще до рождения ребенка. Для этого определяют активность специфических ферментов в амниотической жидкости и ее клетках.

Галактоземия – это заболевание характеризуется накоплением в крови галактозы и проявляется отставанием в физическом и умственном развитии, тяжелым поражением печени, нервной системы, глаз и других органов. Частота патологии составляет 1 из 16000. Галактоза является составной частью молочного сахара лактозы, при гидролизе которой в пищеварительном тракте образуются глюкоза и галактоза. Галактоза тормозит всасывание глюкозы и этим создает углеводную среду в кишечнике. Она необходима для миелинизации нервных волокон. Однако избыточные ее количества для организма нецелесообразны, и поэтому она превращается в глюкозу с помощью фермента галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы. При низкой активности этого фермента происходит накопление галактоза-1-фосфата, который оказывает токсическое действие на функцию печени, мозга, хрусталик глаза.

Начало заболевания может проявляться с первых дней жизни расстройствами пищеварения, интоксикацией (понос, рвота, обезвоживание), развитием гипотрофии. Печень увеличивается, при пальпации она плотная, появляется желтуха, нарастают признаки печеночной недостаточности. Обнаруживается помутнение хрусталика глаза (катаракта). При тяжелом течении и без лечения дети погибают на первом году жизни, а при вскрытии обнаруживают цирроз печени. У выживших отмечается резкое отставание психомоторного развития, катаракта. Наиболее точным методом диагностики галактоземии является исследование в эритроцитах ферментов галактоза-1-фосфата и галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы, галактозы в крови и моче, где уровни ее увеличены.

Исключение из пищи молока (источника галактозы) дает возможность нормально развиваться больному ребенку.

Нарушение обмена липидов может происходить на уровне расщепления, всасывания, транспорта, а также при межклеточном обмене. Выделяют два

основных типа наследственных нарушений обмена липидов: 1) липидозы или сфинголипидозы - болезни, приводящие к накоплению сфинголипидов в клетках разных тканей (внутриклеточные липидозы); 2) болезни с нарушением липопротеидов, содержащихся в крови.

Среди наследственных заболеваний, приводящих к накоплению липидов внутри клеток, наиболее изучены болезнь Гоше и амавротическая идиотия.

Болезнь Гоше. При этом заболевании в клетках нервной, ретикулоэндотелиальной системы накапливаются цереброзиды. В основе болезни Гоше лежит утрата активности фермента глюкоцереброзидазы, приводящая к накоплению в клетках ретикуло-эндотелиальной системы глюкоцереброзида.

Выделяют 3 клинические формы: взрослая (80% всех случаев), инфантильная (15%) и ювенильная (5%). В костном мозге, селезенки находят крупные клетки Гоше. Накопление цереброзидов в клетках нервной системы приводит к их разрушению.

Детский тип проявляется в первые месяцы жизни задержкой умственного и физического развития, увеличением живота, печени и селезенки, развитием дыхательной недостаточности (инфильтрация легких клетками Гоше), гипертонией мышц, наблюдаются судороги и ребенок погибает на первом году жизни.

Ювенильная форма поражает детей различных возрастов, и заболевание носит хронический характер. В клинической картине отмечаются анемия, пигментация кожи (коричневые пятна), переломы и деформация костей. Развитие иммунодефицитных состояний приводит к смерти.

Амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса). Это заболевание связано с резким увеличением в клетках мозга, а также печени и селезенки ганглиозидов из-за дефицита гексозаминидазы А в организме. Частота патологии составляет 1 из 3600 новорожденных.

При рождении и в первые 3-4 месяца жизни дети не отличаются от здоровых сверстников. Заболевание развивается медленно, ребенок становится менее активным, теряет приобретенные навыки. Рано появляются расстройства зрения, слуха. Психические изменения прогрессируют вплоть до идиотии. Развивается гипотония мышц, возникает паралич конечностей. Часто бывают тонические судороги.

Диагноз основывается на определении типичных изменениях глазного дна (атрофия сосков зрительных нервов, вишнево-красное пятно). Несмотря на лечебные мероприятия, прогноз неблагоприятный.

Образование кортикостероидов имеет сложный ферментативный путь. Из коры надпочечников выделено более 40 соединений, однако в кровь поступает только несколько гормонов: гидрокортизон, альдостерон, кортикостерон и небольшое количество андрогенов и эстрогенов. На промежуточном пути образования кортикостероидов могут возникать различные ферментативные блоки, что приводит к развитию заболеваний.

Адреногенитальный синдром (АГС). Развивается в результате наследственного дефекта фермента 21-гидроксилазы, приводящего к нарушению биосинтеза гормонов коры надпочечников. Распространенность мутантного гена в популяции составляет 1 на 500 новорожденных, поэтому АГС относится к группе заболеваний, подлежащих просеивающей диагностике у новорожденных (рис. 30). В клинической картине выделяют три формы: сольтеряющую, вирильную и форму с гипертензией.

Сольтеряющая форма развивается в первые недели жизни. Проявляется отказом ребенка от груди, рвотой, а иногда и учащением стула, что способствует значительному обезвоживанию организма. При этом у ребенка могут развиваться судороги, нарушение сердечной деятельности, что приводит к летальному исходу. Лабораторное исследование сыворотки крови выявляет гипонатриемию, гипохлоремию и гиперкалиемию. У новорожденных девочек отмечается различная степень гипертрофии клитора до полного сращения губно-мошоночных складок с формированием мошонки. Внутренние половые органы таких больных сформированы правильно, кариотип – 46, XXU мальчиков основным клиническим симптомом является преждевременное половое развитие, закрытие зон роста эпифизов, в связи с чем больные имеют низкий рост. Во всех случаях отмечается повышение в моче уровня 17-кетостероидов. Если таким больным не оказывается правильная и своевременная терапевтическая помощь (введение гидрокортизона, физиологического раствора), то заболевание заканчивается смертью.

На вскрытии, помимо общего истощения, обезвоживания, специфичным является обнаружение увеличенных надпочечников.

Вирильная форма АГС развивается вследствие избыточного образования андрогенов при недостатке гидрокортизона. Значительное увеличение клитора, полового члена, оволосение по мужскому типу характеризуют эту форму АГС, которая может наблюдаться у детей младшего и дошкольного возраста. Истинное половое развитие задерживается, так как андрогенные гормоны тормозят секрецию гонадо тропина гипофизом и половые железы не развиваются.

Гипертоническая форма имеет такую же клиническую картину, как и вирильная, но сопровождается увеличением артериального давления, гипертрофией левого желудочка, что ведет в последующем к изменению в сосудах, поражению почек.

Гипотиреоз – это заболевание, обусловленное понижением функции щитовидной железы. Оно может развиваться вследствие поражения щитовидной железы – первичный гипотиреоз, поражения гипоталамо-гипофизарной области, регулирующей тиреоидную функцию, – вторичный гипотиреоз. Гипотиреоз может быть как врожденный, так и приобретенный.

Первичный врожденный гипотиреоз чаще возникает в результате внутриутробного порока развития щитовидной железы (аплазия, гипоплазия и др.) или из-за генетического дефекта в синтезе тиреоидных гормонов.

Больные дети рождаются с большой массой тела, что связано с отеком тканей. После рождения у ребенка длительно держится желтуха. Они плохо растут и имеют малую прибавку массы тела, отстают в нервно-психическом развитии, отмечаются запоры. Кожа при гипотиреозе сухая, бледная, шелушащаяся, холодная на ощупь. Частота сердечных сокращений ниже нормы, границы сердца расширены. У многих больных имеется систолический шум. Отмечаются грубый голос и скудный рост волос на голове. Рентгенологическое исследование костей запястья выявляет отставание костного возраста.

Для диагностики используют исследование в крови гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина), а также тиреотропного гормона гипофиза.

Гипотиреоз может быть и у взрослых людей, клиническими проявлениями которого служат заторможенность, гиподинамия, бледность, сухость и отечность кожи, брадикардия, снижение температуры тела, артериального давления. После инфекций, охлаждения, приема снотворных препаратов и проведения оперативных вмешательств может развиваться гипотиреоидная (миксематозная) кома.

Лечение гипотиреоза проводят с помощью заместительной терапии препаратами щитовидной железы, начиная с малых доз.

При своевременной диагностике и адекватной терапии прогноз для больных с гипотиреозом благоприятный.

Болезни с X- сцепленным доминантным типом наследования

Гипофосфатемия проявляется в нарушениях скелета. Характерны: низкий рост, ограниченная подвижность суставов. Походка неуверенная, а в тяжелых случаях больные вообще не могут ходить. Гипофосфатемия не поддается лечению витамином D, и в этом ее основное отличие от «обычного» рахита. У женщин заболевание менее выражено, что можно интерпретировать как неполное доминирование. Ген, ответственный за это заболевание, локализован в коротком плече X-хромосомы.

Болезни с X- сцепленным рецессивным типом наследования

Миодистрофия Дюшенна-Беккера (МДБ) Это одна из частых форм многочисленных наследственных нервно-мышечных заболеваний. Мышечные дистрофии характеризуются прогрессирующими дегенеративными изменениями в поперечнополосатой мускулатуре без первичной патологии периферического мотонейрона. Формы мышечных дистрофий обусловлены мутациями в разных генах.

МДБ вызвана мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина. Этот белок находится в больших количествах в области сарколеммы, поддерживая целостность мембраны. Структурные изменения в сарколемме приводят к дегенерации цитоплазматических компонентов, усиленному входу K^+ внутрь волокон, что вызывает гибель миофибрилл.

Генетически единая форма МДБ клинически разделяется на две: миодистрофию Дюшенна (МД) и миодистрофию Беккера (МБ).

Миодистрофия Дюшенна встречается с частотой 3 на 10 000 живорожденных мальчиков. Генетически она относится к X-сцепленным рецессивным летальным нарушениям. Болезнь проявляется рано. Начальные симптомы отмечаются еще до 2 лет: дети позднее начинают ходить, не умеют бегать и прыгать. Выраженные симптомы появляются у детей уже в 2-3-летнем возрасте в виде изменения походки («утиная»), искривление икроножных мышц. Процесс атрофии мышц постепенно приобретает восходящее направление: мышцы бедра → тазовый пояс → плечевой пояс → руки. Наблюдается псевдогипертрофия не только икроножных мышц, но и ягодичных, дельтовидных, мышц живота, языка. У детей развиваются поясничный лордоз, крыловидность лопаток.

Атрофический процесс развивается и в сердце (кардиомиопатия). Острая сердечная недостаточность является причиной летальных исходов. Нарушается моторика желудочно-кишечного тракта. Обнаруживаются изменения в костной системе (вторичные). Интеллект у больных детей снижен. На самой последней стадии атрофия мышц (слабость) захватывает мышцы лица, глотки и дыхательные мышцы. Больные умирают на 2-3-м десятилетии жизни.

Миодистрофия Беккера является доброкачественной формой нервно-мышечных болезней. Частота МБ у новорожденных мальчиков составляет 1:20 000. По клиническим симптомам МБ напоминает МД, однако, в менее выраженной форме. Начало болезни – не ранее 10-15 лет, течение мягкое, больные сохраняют работоспособность в возрасте 20-30 лет. Нарушения интеллекта и кардиомиопатии не отмечаются.

«Мягкая» (или доброкачественная) форма МБ объясняется тем, что в отличие от МД (полностью прекращается синтез дистрофина) при МБ синтез дистрофина детерминируется, но либо белка вырабатывается мало, либо продуцируется аномальный дистрофин.

Генетика МД и МБ хорошо изучена (еще с 30-х годов). Это типичный пример X-сцепленного рецессивного наследования. Ген дистрофина локализован в коротком плече X-хромосомы. Он уже клонирован и является самым длинным геном из всех изученных. В нем более 2×10^6 пар оснований (более 60 интронов): длина матричной РНК 16 000 пар оснований. В связи с большой длиной гена в нем часто наблюдаются перестройки, ведущие к мутациям. Доля «свежих» мутаций в общем числе случаев МДБ составляет 30%.

Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой (синдром Мартина-Белла) (СМБ). Ранее эту болезнь называли синдромом олигофрении с маркерной X-хромосомой. СМБ является одной из наиболее часто встречающихся (после болезни Дауна) форм умственной отсталости. Популяционная частота заболевания составляет 1:2000-1:2500 на всех жи-

ворожденных. Больных мальчиков в 2-3 раза больше, чем девочек и болеют мальчики тяжелее (рис. 33).

Характерна внешность больных: удлиненное лицо, высокий выступающий лоб, макро- и долихоцефалия, гипоплазированная средняя часть лица (особенно в сравнении с выступающими и часто увеличенными щеками), выступающий подбородок. Небо обычно дугообразное, губы толстые, нижняя губа часто вывернута. Отмечается увеличенный размер оттопыренных ушных раковин, большие кисти и стопы. Могут отмечаться повышенная растяжимость кожных покровов, слабость связочного аппарата суставов (что приводит к самопроизвольным вывихам, обычно пальцев кисти), плоскостопие. Все эти симптомы обусловлены врожденной дисплазией соединительной ткани. Умственная отсталость, типичная для СМБ и оценивается как умеренная или выраженная. Но у 10-15% больных обнаруживаются глубокая олигофрения и еще у такого же процента больных - «мягкая» умственная отсталость. Большинство пациентов социально адаптированы, выполняют несложную физическую работу.

Психологи оценивают их как контактных и доброжелательных. Лишь в тяжелых случаях таких больных необходимо помещать в специализированные интернаты. Неврологические симптомы включают в себя мышечную гипотонию и в отдельных случаях судороги.

Пороки развития и нарушения других органов сравнительно редки: расщелины неба, нистагм, страбизм, птоз, катаракта, кривошея в сочетании со сколиозом, кифоз, дефект межпредсердной перегородки.

Мукополисахаридозы. Гаргоилизм. Для заболеваний этой группы общим является нарушение метаболизма кислых гликозаминогликанов. Это приводит к тому, что патологические продукты обмена откладываются в соединительной ткани, а также в печени, селезенке, роговице, клетках центральной нервной системы.

Название «гаргоилизм» произошло от французского слова «gargoille», которым называли уродливые фигуры, украшающие собор Нотр-Дам в Париже.

У больного, в первые месяцы жизни уже отмечаются изменения конфигурации черепа (башенный череп), грубые черты лица с крупными губами и языком, короткая шея, запавшая переносица, укороченное туловище. В дальнейшем развивается кифоз грудного или поясничного отделов позвоночника. Эпифизы костей утолщены. Границы сердца расширены, могут выслушиваться шумы. Окружность живота увеличена, отмечается увеличение печени и селезенки, наличие пупочной и паховой грыжи

Нервно-психическое развитие отстает. У таких больных снижены зрение и слух. В процессе жизни развивается помутнение роговицы. В настоящее время выделяют 8 основных типов мукополисахаридозов, характеризующихся утратой активности разных ферментов и определенными особенностями клинической картины. Приведем описание некоторых из них.

Первый тип (синдром Гурлера). Для данного синдрома характерны: деформации скелета, отставание в росте, помутнение роговицы, прогрессирующая умственная отсталость. Больные погибают в возрасте до 10 лет от бронхолегочных инфекций и сердечной недостаточности.

Второй тип (синдром Хантера). Сопровождается глухотой, костно-суставными изменениями, менее выражено отставание нервно-психического развития. Продолжительность жизни около 30 лет. Наследование синдрома рецессивное, сцепленное с X-хромосомой, поэтому болеют только мальчики.

Гемофилия является классическим примером признака, сцепленного с X-хромосомой. Существуют 2 формы этого заболевания – А и В. Частота их составляет соответственно 1:2500 и 1:25000 новорожденных мальчиков. Гены, ответственные за возникновение обеих форм гемофилии, локализованы на соседних сегментах длинного плеча X-хромосомы.

При гемофилии нарушена свертываемость крови, так что даже небольшие травмы могут привести к тяжелым последствиям. Заболевание распознается обычно на втором-третьем году жизни, когда ребенок уже начинает ходить. Из-за кровоизлияний в крупные суставы развиваются артрозы.

Гемофилия проявляется только у мужчин. Теоретически для того, чтобы гемофилией болела девочка, она должна родиться от гетерозиготной матери и больного гемофилией отца. В этом случае 50% рожденных девочек будут больны, а 50% – здоровы, но они будут, как и мать, гетерозиготными носительницами дефектного гена. Описаны два брака между такими супругами. Все рожденные дочери были здоровы; по-видимому, гомозиготное носительство гена гемофилии у женщин несовместимо с жизнью.

Гетерозиготное носительство гена гемофилии имело место у многих женщин - членов монарших семей Европы. Половина их сыновей получили этот ген. Так, от кровотечения умер король Франции Карл IX, унаследовавший дефектный ген от своей матери Екатерины Медичи. Гемофилией страдал и царевич Алексей, сын последнего российского императора Николая II и императрицы Александры Федоровны.

Болезни с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования

При Y-сцепленном (голандрическом) типе наследования:

- 1) больные имеются во всех поколениях;
- 2) болеют только мужчины;
- 3) у больного отца больны все его сыновья, так что вероятность наследования для мальчиков составляет 100%.

Примерами наследственных аномалий, контролируемых генами, локализованными на Y-хромосоме, являются синдактилия (перепончатое сращение 2-го и 3-го пальцев на ноге) и гипертрихоз (волосатость) края ушной раковины. Поскольку Y-хромосома встречается только у мужчин, эти гены передаются потомству только по мужской линии.

Тема 8. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)

Генные и хромосомные заболевания строго детерминируются факторами наследственности (генными или хромосомными мутациями). Их возникновение практически не зависит от окружающей среды. Условия, в которых существует больной, и лечение могут только изменить течение генных или хромосомных заболеваний. Так, диетотерапия при фенилкетонурии предупреждает поражение нервной системы у ребенка, введение гормонов при синдроме Шерешевского-Тернера обеспечивает увеличение роста и появление вторичных половых признаков. Однако моногенные и хромосомные патологические состояния регистрируются достаточно редко.

Значительно чаще встречаются болезни, развитие которых зависит от совместного влияния наследственности и факторов внешней среды. При этом в возникновении заболевания принимают участие несколько генов, каждый из которых является скорее нормальным, чем патологическим (полигенное наследование). Сочетание таких генов создает определенные неблагоприятные условия, при которых вредные факторы внешней среды приводят к формированию патологических состояний. Подобные нарушения получили название *болезней с наследственной предрасположенностью* или *мультифакториальных заболеваний (МФБ)*.

Гены, участвующие в проявлении мультифакториальных заболеваний, получили название *генов предрасположенности*. Они кодируют белки с несколько измененными физико-химическими свойствами. Такие белки участвуют в реакциях организма на неблагоприятные внешние воздействия, обеспечивая детоксикацию различных веществ. Кроме того, на генетическую предрасположенность к МФБ оказывает влияние генотип человека в целом, модифицирующий действие генов предрасположенности.

Факторы внешней среды, приводящие к развитию болезни, делят, в свою очередь, на *семейные и популяционные*. Семейные особенности привычного питания и условий жизни человека могут провоцировать проявление генов предрасположенности. Например, предпочтение жирных, сладких продуктов и сидячего образа жизни даст возможность реализовать действие генов предрасположенности к сахарному диабету. Состояние здоровья человека определяется также экологической обстановкой, в которой живет его популяция, национальными традициями питания и поведения.

Кроме того, на проявление заболевания оказывают влияние и какие-либо случайные воздействия. Болезни с наследственной предрасположенностью можно условно разделить на три основные группы:

1. *Врожденные пороки развития* (например: спинномозговая грыжа, врожденный вывих бедра, расщелина губы и неба, дефект межжелудочковой перегородки сердца и т.д.).

2. *Распространенные психические и нервные болезни* (например: шизофрения, эпилепсия, рассеянный склероз и т.д.).

3. *Распространенные болезни среднего возраста* (например: псориаз, бронхиальная астма, ревматизм и т.д.) табл.5.

Мультифакториальные заболевания имеют определенные *специфические особенности*:

1. Частота каждой отдельной болезни в популяции обычно превышает 1%

2. Для них характерно разнообразие клинического течения. Кроме того, иногда группы патологических состояний, возникшие от разных причин, проявляются, как единое заболевание. Например, сахарный диабет включает как мультифакториальные формы, обусловленные аутоиммунным поражением или пороком развития поджелудочной железы, так и моногенные нарушения, вызванные дефектами образования β -клеток, инсулина или его рецепторов. Клинические проявления мультифакториальной патологии очень варьируют даже среди родственников в одной семье.

Таблица 5

Наиболее частые болезни с наследственной предрасположенностью

Группы и формы болезни	Распространенность на 1000 чел.
4. Врожденные пороки развития:	
А) расщелина губы и неба	1-2
Б) спинномозговая грыжа	1
В) стеноз привратника	1-3
Г) черепно-мозговая грыжа	1
Д) вывих бедра	2-5
Е) косолапость	5
5. Психические и нервные болезни:	
А) шизофрения	10-20
Б) эпилепсия	8-10
В) маниакально-депрессивный психоз	2-5
Г) рассеянный склероз	1
6. Соматические болезни среднего возраста:	
А) псориаз	10-20
Б) бронхиальная астма	2-5
В) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20-50
Г) коронарная болезнь сердца	50-100
Д) гипертоническая болезнь	100-200
Е) диабет	10-20

3. Для каждого отдельного заболевания относительная роль средовых и генетических факторов обычно различается. При низком уровне наследственной предрасположенности для возникновения патологического состояния требуется массивное внешнее воздействие. В то же время,

при сильной степени предрасположенности бывает достаточно даже слабо неблагоприятного влияния.

4. При мультифакториальной патологии граница между больными людьми и здоровыми расплывчата. Многие заболевания имеют скрытые субклинические формы. В то же время хромосомные и моногенные нарушения характеризуются четкими клиническими и лабораторными различиями между больными и здоровыми.

5. Тяжесть течения и вероятность проявления болезней с наследственной предрасположенностью зависит:

- от пола человека (например: язвенной болезнью желудка несколько чаще страдают мужчины, а аутоиммунной патологией щитовидной железы - женщины);

- от степени родства с другими больными в семье: чем более близкий член семьи имеет аналогичное заболевание, тем выше вероятность унаследовать группу генов предрасположенности, а значит, и саму патологию;

- от количества больных в семье: чем больше родственников имеют одинаковые нарушения, тем выше вероятность иметь такую же патологию и для здоровых членов семьи;

- от распространенности заболевания в популяции: чем реже оно встречается, тем выше риск для ближайших родственников больного иметь такую же патологию;

- от тяжести течения болезни: чем более выражены патологические изменения у одного родственника, тем выше риск для других иметь аналогичные нарушения.

6. Для многих МФБ установлено их неслучайное сочетание с некоторыми полиморфными белками человека. Подобное сочетание получило название *ассоциации*. Их изучение началось еще в первой половине XX века, когда установили, что люди с O (I) группой крови чаще страдают язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Позже такая взаимосвязь с группами крови системы АВО была показана и для многих других заболеваний. Однако эти ассоциации обуславливают только небольшое повышение риска заболевания для носителя определенной группы крови.

С 70-х годов XX века стал активно изучаться главный комплекс гистосовместимости: человеческие лейкоцитарные антигены (HLA). Антигены HLA расположены на лейкоцитах и определяются 4 локусами (A, B, C, D) короткого плеча 6-й хромосомы. Для каждого из этих генов известно много аллелей, белки которых играют важную роль в иммунном ответе организма человека.

Было показано, что антигены HLA демонстрируют сильные ассоциации с целым рядом аутоиммунных или связанных с нарушениями иммунитета заболеваний: анкилозирующий спондилит, ревматоидный полиартрит, сахарный диабет I типа, тиреотоксикоз, миастения и т.д.

Предполагается, что антигены HLA могут участвовать в непосредственном контакте с патологическим агентом или гены этих антигенов располагаются на хромосоме близко с другими генами, которые определяют развитие какого-либо заболевания.

Поскольку в формировании патологического состояния при МФБ принимают участие не только генетическая предрасположенность, но и факторы внешней среды, то, если ограничить контакт человека с неблагоприятными воздействиями, можно предупредить возникновение заболевания. Поэтому основное значение имеет здоровый образ жизни. Сбалансированное питание, правильный режим дня с рациональной физической нагрузкой и достаточным сном, исключение алкоголя, наркотиков и курения, использование защитных средств при работе с вредными излучениями и веществами создают условия, предупреждающие возникновение большинства мультифакториальных заболеваний.

На основании знаний о структуре и функциях генома человека стало возможным обнаружение групп генов, определяющих предрасположенность к МФБ, кодирующих чувствительность к фармакологическим препаратам. В настоящее время уже практически исследованы «генные сети» для остеопороза, бронхиальной астмы, эндометриоза. Обнаружены особенности структуры генов и для таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз, ИБС, гипертония, некоторые злокачественные и психические заболевания. Определение предрасположенности к заболеванию делает доступным разработку специфических профилактических мероприятий для конкретного человека, раннюю диагностику патологических изменений, эффективную терапию и предупреждение осложнений.

Тема 9. Врожденные пороки развития

Понятие тератологии

Тератология – наука, изучающая этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики, лечение и профилактику врожденных пороков развития. Врожденные пороки развития (ВПР) известны с глубокой древности.

Одной из первых публикаций, посвященных описанию ВПР, является книга, изданная в 1616 году в г. Падуе.

Интенсивное развитие тератологии происходит в XIX веке и относится к работам И. Меккеля, который подробно описал морфологию и создал первую анатомическую классификацию ВПР, а также к работам Э.Ж. Сент-Илер, который применил экспериментальный метод для изучения причин ВПР. Однако подлинную научную основу тератология приобрела в XX веке после вторичного открытия законов наследственности.

В России начало тератологическим исследованиям было положено Указом Петра 1 от 13 февраля 1718 года о создании в г. Петербурге "Музея уродливостей" в знаменитой Кунсткамере.

Первой русской работой по тератологии была опубликованная в 1847 году статья П. А. Загорского "Обозрение разнообразных человеческих уродств". В этом же году вышла первая монография П. Дубовицкого "Взгляд на уродливости вообще".

Качественно новый этап в российской тератологии связан с работами Н.П. Бочкова, Ю.В. Гюлькевича, Е.Ф. Давиденковой, Г.И. Лазюка, применившими в исследованиях врожденных пороков методы медицинской генетики.

Характеристика ВПР

Понятие **врожденный порок развития** подразумевает стойкое морфологическое изменение органа или всего организма, выходящее за пределы вариаций их строения и сопровождающееся нарушением функции. Как синонимы этого понятия применяются словосочетания: врожденные пороки, пороки развития.

Обычно ВПР называют пороки, возникшие внутриутробно (в результате нарушения процессов развития зародыша) или после рождения ребенка, в результате нарушения постнатального формирования органов (например, пороки развития зубов, незаращение артериального или баталлова протока).

Вместе с тем к ВПР не следует относить постнатальные нарушения пропорций или размеров органов, являющихся проявлением эндокринных расстройств (гипофизарная карликовость, гигантизм, акромегалия).

Таким образом, *врожденный порок* это грубый морфологический (анатомический) дефект развития, который в историческом плане часто определяли, как "уродство" или "уродливость".

Врожденные пороки развития занимают одно из первых мест в структуре общей заболеваемости и смертности. Так, по данным ВОЗ популяционная частота ВПР в отдельных странах колеблется от 2,7 до 16,3%

В частности, по данным К. Нельсона и Л. Холмеса (1989) среди 70000 обследованных ими живорожденных и мертворожденных младенцев 2,3% детей имели не менее одного грубого порока развития.

В постнатальном периоде число детей с пороками может достигнуть 6% к двухлетнему и 8% - пятилетнему возрасту. В России в расчете на 1000 рождений ВПР выявляются у 25-35-ти детей, в том числе около половины составляют случаи множественных ВПР (МВПР), т. е. пороков, локализованных в двух и более морфофункциональных системах организма.

Причины, приводящие к ВПР:

- уровень оказания медицинской помощи беременным и новорожденным (чем ниже смертность новорожденных от асфиксии, родовой травмы, инфекций и токсикоза беременных, тем больший удельный вес составляют ВПР);
- состояние окружающей среды (загрязнение среды мутагенными и тератогенными веществами постепенно возрастает);
- увеличение частоты контактов населения с источниками ионизирующей радиации и химическими мутагенами, широко применяемыми в народном хозяйстве;
- отсутствие жесткого контроля на мутагенность и тератогенность новых химических соединений, включая лекарственные препараты;
- не всегда оправданные попытки сохранения любой беременности, протекающей с угрозой прерывания.

ВПР чрезвычайно многообразны, их количество исчисляется сотнями.

К наиболее распространенным и часто встречающимся относятся следующие ВПР.

Агенезия – полное врожденное отсутствие органа.

Аплазия – врожденное отсутствие органа с сохранением его сосудистой ножки.

Атрезия и стеноз – соответственно полное отсутствие или сужение естественного канала или отверстия.

Отсутствие отдельных частей органа обозначается приставкой "олиго" плюс название пораженного органа, например, олигодактилия (отсутствие одного или нескольких пальцев), олигогирия (отсутствие отдельных извилин головного мозга).

Врожденная гипоплазия – недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы. Выделяют: *простую* (без нарушения структуры) и *диспластическую* (с нарушением структуры) формы гипоплазии.

Врожденная гипотрофия - уменьшение массы тела новорожденного или плода.

Врожденная гипертрофия (гиперплазия) – увеличение относительной массы (размеров) органа за счет увеличения объема (гипертрофия) или количества (гиперплазия) клеток.

Макросомия (гигантизм) – увеличение длины тела.

Гетерогония – наличие клеток, тканей или участков органа в другом органе или в тех зонах органа, где в норме их не должно быть, например, клетки Пуркинье в коре мозжечка, хрящевая ткань в легком вне стенки бронха.

Эктопия – смещение органа в нетипичное для него место, например, почка в малом тазу.

Удвоение органа (например, удвоение матки или дуги аорты).

Приставка "поли" перед названием органа обозначает дополнительные органы. Например, полидактилия, полигирия.

Неразделение (слияние) органов или монозиготных близнецов, например, кранио- или торокопаги (близнецы, сросшиеся черепами или грудными клетками).

В случае обозначения слияния конечностей или их частей применимы приставки "син" и "сим", например, синдактилия и симподия соответственно неразделение пальцев рук и ног.

Термины "дизрафия", "арафия" обозначают незаращение эмбриональной щели (расщелины губы и неба, позвоночника или уретры).

Дисхрония – нарушение темпов развития (ускоренное или замедленное). Относится к клеткам, тканям, органам или всему организму.

ВПР могут также проявляться в виде:

- лобуляции (дополнительная доля легкого, печени),
- водянки (гидроцефалия, гидронефроз),
- инверсии (обратное или зеркальное расположение органов).

Для регистрации и учета малых аномалий развития существует стандартизованная методика, согласно которой малые признаки делят на 3 группы: альтернативные, измерительные, описательные.

К альтернативной группе относятся признаки, которые могут быть или не быть (папилломы, насечки).

К измерительной группе относятся признаки, определяемые абсолютным или относительным количественным значением (удлинение, укорочение, уменьшение, увеличение, смещение части тела или органа, изменение кривизны поверхности).

К описательной группе относятся признаки, для которых трудно применимы количественные методы изучения, например, изменения формы мягких тканей, цвета волос, кожи и др. В данном случае применяют балльную оценку признака:

I балл – слабо выраженный признак,

II балла – четко определяемый признак,

III балла – резко выраженный признак (с крайними значениями).

Различают 4 типа клинически значимых дефектов развития:

1. *Порок развития или морфологический дефект органа* или большого участка тела, возникший в результате нарушений развития под действием внутренних причин. Зачаток органа изначально аномален и его развитие не может идти по нормальному пути. Сюда относятся как многие пороки при хромосомных синдромах (полидактилия), так и пороки, обусловленные генными мутациями (например, синдром Меккеля).

2. *Дизрупция или морфологический дефект одного органа* или большого участка тела, возникший в результате воздействия внешних факторов на изначально нормальный процесс развития (рис.40).

3. *Деформация* – это аномальная форма, размер или положение части тела в результате воздействия внешних механических или внутренних сил на плод. Внешние силы могут привести к механическим сдавлениям уретры, уменьшению размеров и деформации матки, дефектам нервной, мышечной и соединительной ткани у плода. Внутренние силы могут вызвать гиподинамию плода, которая ведет к необычному положению конечностей или частей тела плода, уменьшению размеров конечностей. Деформации могут возникать и в постнатальном периоде, например, асимметрия черепа у детей с врожденной гипотонией, долгое время лежащих в одной позе (рис.41).

Среди других примеров: амниотические перетяжки (фиброзные тяжи) между плодом и околоплодной оболочкой, приводящие к специфическому синдрому, названному АДАМ-комплекс.

4. *Дисплазия* – ненормальная организация клеток в структуре тканей или аномалия тканевой структуры. Например: синдром Марфана, несовершенный остеогенез.

Для выражения типа этиологических и патогенетических связей между ВПР предложены следующие понятия: *следствие*, *синдром* и *ассоциация*.

Следствие – это тип множественных аномалий, возникших в результате одной известной или предполагаемой аномалии, либо в результате действия механического фактора. Так, основной порок может привести к следствиям: параличу нижних конечностей, атрофии мышц, косолапости, инфекциям мочевого тракта, поражению почек, запорам. Примером следствия, вызванного механическим фактором, является артрогрипоз, патогенез которого связан с гиподинамией плода. Она, в свою очередь, может быть обусловлена разнообразными причинами (поражение ЦНС, маловодие).

Синдром – подразумевает устойчивое сочетание двух или более пороков развития в разных системах органов. В основе синдрома всегда лежит одна причина, которая может быть генной мутацией, хромосомной абберацией или тератогеном.

Когда речь заходит о дефектах развития, не связанных между собой этиологически и патогенетически, то применяется статистическое понятие – ассоциация. *Ассоциация* – это неслучайное сочетание нескольких аномалий развития у двух или более индивидов.

Например, выявление у новорожденного гипоплазии большого пальца кисти предполагает необходимость его обследования на наличие других признаков VATER-ассоциации.

Этиология пороков развития гетерогенна. В их основе лежат многочисленные причины, которые по предложению Г. И. Лазюка можно условно подразделить на экзогенные и эндогенные.

Эндогенные причины ВПР

- *Изменения наследственных структур (мутации)*. Большинство исследователей полагает, что изменения наследственных структур клетки являются одной из наиболее частых причин ВПР.

- *Эндокринные заболевания и метаболические дефекты*. Известно также, что различные гормональные и метаболические нарушения у беременных нередко приводят к самопроизвольным абортам или нарушениям морфологической и функциональной дифференцировки органов плода (тератогенные синдромы), что определяет высокую раннюю детскую смертность. Тератогенный эффект доказан для сахарного диабета, фенилкетонурии, галактоземии у беременных женщин. Так, диабетическая эмбриопатия проявляется комплексом ВПР, из которых 37% приходится на пороки костно-мышечной системы, 24% составляют пороки сердца и сосудов и 14% – пороки ЦНС. Наиболее характерна каудальная дисплазия (аплазия или гипоплазия креста и копчика, иногда поясничных позвонков и бедренных костей). Диабетическая фетопатия проявляется большой массой тела при рождении (отложение жировой клетчатки), гиперплазией поджелудочной железы, жировой дистрофией печени.

- *Перезревание" половых клеток*. "Перезревание" половых клеток как причина ВПР признается многими тератологами. Под этим термином подразумеваются изменения в гаметах, произошедшие от момента их полного созревания до момента образования зиготы. Чем длиннее это время, тем ниже способность к оплодотворению и выше количество плодов с ВПР. «Перезревание» гамет может быть как *интрафолликулярным* (связано с гормональными расстройствами, например, в пременопаузальном периоде), так и *экстрафолликулярным* (плохая проходимость маточных труб, приводящая к задержке прохождения сперматозоидов, недостаточная подвижность сперматозоидов) Предполагается что основным результатом "перезревания" является нерасхождение хромосом.

- *Возраст родителей*. Хорошо известна связь между наличием пороков развития у потомков и возрастом родителей. Так, синдром Шерешевского-Тернера, ВПР опорно-двигательного аппарата и органов дыха-

ния чаще выявляются у детей, родившихся у юных матерей (менее 19-ти лет), чем у матерей в возрасте 22 - 35 лет. Наоборот, у матерей старше 35-ти лет увеличено число детей с синдромами Дауна, Патау и Эдвардса, пороками развития ЦНС.

Установлена зависимость от возраста отцов частоты расщелины губы и неба, ахондроплазии и практически всех аутосомно-доминантных синдромов ВПР. По-видимому, основное значение имеет старение половых клеток (сводится к увеличению частоты мутаций), и их перезревание

Экзогенные причины

1. Физические факторы:

А) Ионизирующая радиация. Среди экзогенных причин ВПР ведущее место занимает ионизирующая радиация. Например, до аварии на Чернобыльской АЭС число ВНР в Беларуси вне зависимости от уровня загрязненное территорий радионуклидами ($Cs-137$) находилось на уровне 3,87-4,72%. После аварии в 1986 году обнаружилась иная картина: коэффициент прироста количества пороков составил в зоне загрязнения 1-5 Ku/km составил 0,35%, а в зоне 15 и более Ku/km – 0,79%.

Б) Механические. Среди механических причин, индуцирующих ВПР известны:

- амниотические сращения (тяжи Симонара) в результате разрыва амниона; сращения плодовой поверхности последа с поверхностью плода; ЛДАМ-комплекс или синдром амниотических перетяжек;
- чрезмерное давление матки, (при маловодии) или опухоли (крупной миомы) на развивающийся плод;
- сдавление органов плода врожденной опухолью или другим неправильно сформированным органом

2. Химические факторы:

А) Лекарственные препараты. Большую группу тератогенов составляют лекарственные препараты. Среди них:

- противосудорожные (триметадион, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин),
- гемотерапевтические (антикоагулянты),
- противоопухолевые (цитостатики),
- анальгетики, анестетики,
- наркотические вещества (кокаин, комазин, изотретиноин),
- антибиотики (стрептомицин, тетрациклин),
- транквилизаторы (талидомид),
- стероидные гормоны,
- алкоголь.

Например, при хроническом употреблении алкоголя во время беременности в большинстве случаев рождаются дети с алкогольной фетопатией

(врожденная гипоплазия и постнатальный дефицит роста и массы тела, общая задержка физического и психического развития, микро- или гидроцефалия, черепно-лицевые аномалии). При талидомидном синдроме (прием талидомида на 4-10-й неделях беременности) отмечаются дисмиелии верхних и нижних конечностей, сочетающиеся с аномалиями наружного уха и глаз (25% случаев), пороками желудочно-кишечного тракта, сердца и другими нарушениями развития.

Б) Химические вещества, применяемые в промышленности и быту. К химическим тератогенам относятся практически каждое десятое химическое соединение и каждый второй пестицид. Их эффект зависит от:

- стадии развития эмбриона и плода, на которую приходится воздействие;
- дозы и химического строения вещества;
- способности вещества (препарата) преодолевать плацентарный барьер;
- пути введения препарата;
- генотипа плода (применение фенитона индуцирует пренатальную и постнатальную задержку роста);
- генотипа матери (диабетическая и фенилаланиновая эмбриопатия).

Выделено несколько форм эмбриопатий, связанных с метаболизмом металлов. Например, цинк-зависимая эмбриопатия развивается при безмясной диете, при связывании цинка лекарственными препаратами (ацетазоамин, салицилаты), нарушении адсорбции цинка (при хронических колитах). Проявляется умеренной гидроцефалией, расщелиной неба, искривлением позвоночника, грыжами и пороками сердца

В) Гипоксия.

Г) Не полноценное питание. Среди причин пороков экзогенного происхождения необходимо отметить неполноценное питание и голодание матери

3. Биологические факторы. К биологическим факторам относятся вирусы герпеса, краснухи, гриппа, эпидемического паротита, инфекционного гепатита, полиомиелита, ветряной оспы и протозойные инфекции (токсоплазма)

Под термином "*критические периоды*" (впервые введен в 1897 году П. И. Броуновым), понимают периоды эмбриогенеза, отличающиеся повышенной чувствительностью зародыша к повреждающему действию факторов внешней среды.

I критический период соответствует времени *между концом первой и началом второй неделями беременности*. Повреждающее воздействие тератогенов в этот период в основном ведет к гибели зародыша.

II критический период охватывает время *с третьей по шестую недели беременности*, когда повреждающее воздействие ведет к пороку развития.

Оба критических периода совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов и связаны в основном с периодичностью проявлений морфологической активности ядер.

Понятие "*тератогенный терминационный период*" (ТТП) подразумевает предельный (конечный) срок, в течение которого повреждающее действие (тератогенный фактор) может вызвать данный порок развития.

В связи с тем, что тератогенный фактор приводит к развитию порока только в случае его воздействия до окончания формирования органа, которое не совпадает по времени для разных органов, то каждый порок имеет свой терминационный период (например, для дефекта межпредсердной перегородки – временем до 55-го дня беременности).

Тема 10. Профилактика наследственной патологии. Медико-генетическое консультирование

Первые упоминания о попытках не вполне осознанного вмешательства в генофонд популяции относятся к глубокой древности. Например, в древнегреческой Спарте пригодность новорожденных младенцев мужского пола к несению в дальнейшем воинской службы определялась выявлением каких-либо дефектов развития и в случае их наличия младенца убивали.

Подобная "профилактика" позволяла уничтожить патологический генотип и представляла собой метод искусственного отбора. Эта практика спартанцев имела и негативные последствия. Спартакское государство не дало Элладе не только выдающихся философов, художников, писателей, но даже и по-настоящему крупных полководцев.

С тех пор прошло много времени. Попытки генетического консультирования предпринимались на протяжении веков в различных странах, особенно при вступлении в брак молодых людей. Например, в немецком городе Мюнхене в 1917 году было разработано специальное обращение к молодым людям, вступающим в брак: "Тот, кто заключает брак, не разузнавши здоров он или болен, берет на себя большую ответственность перед своим супругом и перед потомством...".

В России первая медико-генетическая консультация была организована в 1929 году С. Н. Давиденковым в возглавляемом им Институте нервно-психической профилактики.

За рубежом принято считать, что система генетической профилактики впервые была предложена в 1947 году Ш. Ридом, определившим ее как социальную службу помощи наследственно отягощенным семьям. В 1950 году им же было опубликовано краткое руководство по генетическому консультированию.

В условиях клинических учреждений медико-генетические консультации стали проводиться за рубежом с 1940 года. В настоящее время в мире насчитывается более 2000 медико-генетических консультаций, и их число постоянно растет. Например, в США более 500 консультаций, Англии – более 50, в России – 85.

Медико-генетическая служба (МГС) охватывает 4 уровня:

1. Районный (городской) уровень. Консультацию проводит врач-генетик районной (городской) поликлиники. Его задача: выявление и учет семей, отягощенных наследственной патологией, и направление их в региональное медико-генетическое учреждение.

2. Региональный уровень. Медико-генетическая консультация на базе областной, краевой или республиканской больницы. Задачи: консультирование семей и больных с наследственной и врожденной патологией с использованием генеалогического анализа, синдромологического и цитогенетических методов; пренатальная диагностика беременных.

3. Межрегиональный уровень. Межрегиональная медико-генетическая консультация на базе НИИ или областной (республиканской) МГК, обслуживающая 3-5 соседних регионов. Задачи те же, что и на региональном уровне. Дополнительно проводят массовое обследование новорожденных, консультирование и диагностику сложных случаев, организацию лечения больных.

4. Федеральный уровень. Федеральный медико-генетический центр на базе ведущих НИИ и клиник. Задачи: консультирование сложных случаев патологии, подтверждающая цитогенетическая, биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика сложных и редких случаев наследственных болезней, разработка, апробация и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации, подготовка и повышение квалификации кадров.

Цели и задачи медико-генетического консультирования

Медико-генетическое консультирование – это наиболее распространенный и эффективный подход к профилактике наследственных болезней.

Главная *цель генетического консультирования* – предупреждение рождения больного ребенка. По прогнозу здоровья потомства консультирование делят на две группы: *проспективное* и *ретроспективное*. *Проспективное консультирование* – это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка определяется еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. *Ретроспективное* – это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей.

В задачи медико-генетической консультации входят:

- ретро- и проспективное консультирование семей и больных с наследственной или врожденной патологией;
- пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;
- помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
- доведение пациенту и его семье в доступной форме информации о степени риска иметь больных детей и оказание им помощи в принятии решения;
- диспансерное наблюдение и выявление группы повышенного риска среди родственников индивида с наследственной болезнью.
- пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

Эффективность консультации как врачебного заключения зависит от трех факторов: точности диагноза, точности расчета генетического риска и уровня понимания генетического заключения консультирующимися. При большой вероятности рождения больного ребенка правильными, с профи-

лактической точки зрения, могут быть две рекомендации: либо воздержание от деторождения, либо пренатальная диагностика, если она возможна при данной клинической форме наследственного заболевания.

По данным отечественных и зарубежных авторов, каждая 8-10 семья, обратившаяся в медико-генетическую консультацию, нуждается в пренатальной диагностике.

Показания для медико-генетического консультирования

- наличие сходных заболеваний у нескольких членов семьи;
- первичное бесплодие супругов;
- первичное невынашивание беременности;
- отставание ребенка в умственном и физическом развитии;
- рождение ребенка с врожденными пороками развития;
- первичная аменорея (отсутствие месячных), особенно при недоразвитии вторичных половых признаков;
- кровное родство между супругами;
- контакт супругов с мутагенными факторами;
- контакт беременной в первом триместре с тератогенными факторами;
- подозрение на нарушение развития плода при УЗИ в женской консультации.

Основные показания для проведения цитогенетического анализа:

- пренатальная диагностика пола в семьях, отягощенных рецессивными заболеваниями, сцепленными с X-хромосомой;
- недифференцированная олигофрения (слабоумие);
- привычные выкидыши и мертворождения;
- множественные врожденные пороки развития у ребенка;
- бесплодие у мужчины;
- возраст матери старше 35, отца – 40 лет.

Основные показания для проведения биохимических исследований:

- умственная отсталость ребенка;
- нарушение психического статуса;
- нарушение физического развития;
- судороги, мышечная гипер- или гипотония, нарушение походки и координации движений, желтуха, гипо- или гиперпигментация;
- непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушения пищеварения.

Планирование деторождения

Планирование дальнейшего деторождения в семье, в которой зарегистрирован случай наследственного заболевания, зависит от целого ряда факторов. Ведущую роль при этом играет уровень риска рождения больного ребенка. Генетический риск обычно выражается в процентах.

При *низком риске* патологические изменения можно ожидать у 5% потомков. В этом случае обычно нет противопоказаний для дальнейшего деторождения. *Средний риск* регистрируется, если вероятность рождения больного ребенка достигает 6-20%. В такой ситуации планирование деторождения определяется предполагаемой тяжестью заболевания и возможностью дородовой диагностики. *Высокий генетический риск* (более 20%) обычно сопровождается необходимостью исследования плода при беременности для обнаружения у него патологических изменений. Если же дородовая диагностика невозможна, а заболевание является очень тяжелым, то супругам не рекомендуют дальнейшее деторождение.

Такое разделение генетического риска на низкий, средний и высокий является условным, поскольку на отношение к его уровню влияют особенности течения заболевания. Например, вероятность в 4% развития синдрома Дауна расценивается, как высокий риск и требует обязательного использования методов дородовой диагностики. В то же время 50%-ный риск появления у ребенка шестипалости обычно не ограничивает деторождение в семье.

Повышенный генетический риск часто сопровождают кровнородственные браки. Отказ от рождения детей в таких семьях является профилактикой наследственных заболеваний. Но для 20% населения мира традиционны браки между двоюродными сибсами. В таких популяциях увеличена частота аутосомно-рецессивных заболеваний, повышена вероятность младенческой смертности, умственной отсталости и врожденных пороков развития.

Планирование деторождения может сопровождаться отказом от брака двух гетерозиготных носителей одного патологического гена. Это возможно, если проводится молекулярно-генетическое обследование популяции, в которой регистрируется высокая частота какого-либо моногенного заболевания.

Возраст супругов также имеет большое значение при планировании семьи. Многочисленными исследованиями было показано увеличение рождения детей с наследственной патологией особенно у женщин старше 35 лет и у мужчин – старше 40. Поэтому желательно окончить деторождение до этого возраста.

Окончательное решение супругов о количестве детей в семье зависит также от их интеллектуального и социального уровня, степени родства с больным родственником, количества индивидов с наследственной патологией в семье.

Периконцепционная профилактика при планировании беременности

При планировании беременности в последние годы применяется *периконцепционная профилактика*. Она позволяет снизить вероятность рождения ребенка с врожденным пороком развития и другими заболеваниями. В основе этой профилактики лежит мультифакториальная природа большинства патологических состояний, возникающих под влиянием наслед-

ственных и внешнесредовых факторов. Ограничение контакта с вредными внешними воздействиями, создание благоприятных условий для созревания половых клеток, имплантации зиготы и формирования плода препятствует проявлению патологического действия генов.

Периконцепционная профилактика включает следующие этапы:

1. *Выбор времени зачатия.* Многочисленными исследованиями было показано, что риск рождения ребенка с ВПР является особенно низким, если зачатие приходится на конец лета - начало осени. Самая высокая вероятность появления больного потомства регистрируется при начале беременности в весенние месяцы.

2. *Обследование супругов до беременности* для выявления у них различных инфекционных, эндокринных и других заболеваний. Гормональные изменения, хронические инфекции, особенно половых путей, нарушают процессы созревания половых клеток и, если больна женщина, формирование эмбриона и плода. В этих случаях требуется коррекция этих состояний, оздоровление обоих супругов. На этом этапе проводится медико-генетическое консультирование, уточняется риск рождения больного ребенка, определяются подходы к дородовой диагностике. Супругам рекомендуют отказаться от курения, алкоголя, по возможности ограничить контакты с вредными производственными факторами.

3. *Прием поливитаминных препаратов* в течение 2-3 месяцев до зачатия. Эти лекарственные средства должны содержать фолиевую кислоту до 0,4-1 мг в сутки, аскорбиновую кислоту, α -токоферол, витамины группы В. Рацион питания супругов обогащается продуктами, содержащими фолиевую кислоту: зелень, помидоры, бобовые, печень. Подобная терапия нормализует обменные процессы в клетках, обеспечивает правильное функционирование генетического аппарата, создает благоприятные условия для внутриутробного развития плода.

4. *Прием женщиной поливитаминов* до 10-12-й недели беременности.

5. *Наблюдение за беременностью*, которое включает методы дородовой диагностики, позволяющей обнаружить заболевание у плода.

Широкое распространение таких профилактических мероприятий, серьезное отношение супругов к рождению ребенка наряду с общегосударственными программами по охране окружающей среды и совершенствованию здравоохранения будут способствовать уменьшению груза наследственной и врожденной патологии.

Одной из самых острых проблем современности является загрязнение природной среды, в том числе пищевых продуктов и воды, многообразными токсическими веществами (продукты промышленного и химического производства, выхлопные газы автомобилей, соли тяжелых металлов, радиоактивные вещества, химикаты и др.). Все эти вещества являются тератогенными факторами, способствующими рождению детей разными

пороками развития. Поэтому большое значение приобретают меры экологической безопасности.

- исключение воздействия вредных профессиональных факторов;
- исключение рентгеновского облучения;
- ограничение приема лекарственных препаратов, коррекция факторов риска различных заболеваний;
- профилактика стрессовых ситуаций, формирование положительных эмоций, товарищеская обстановка и оптимальный психологический климат в семье и коллективе;
- устранение гипокинезии, занятия физической культурой и спортом;
- рациональное сбалансированное разнообразное питание (суточное потребление белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных солей должно соответствовать нормативам питания беременных и кормящих женщин);
- профилактика ожирения;
- рациональный режим труда, отдыха и питания;
- активный отдых;
- полноценный ночной сон с исключением приема снотворных препаратов;
- строгое соблюдение правил личной гигиены;
- закаливание организма;
- решительная борьба с вредными привычками (курение, алкоголизм, наркомания).

Клинико-психолого-педагогическая диагностика отклонений в развитии у детей

Такая диагностика является важным этапом медико-генетического консультирования.

Задачей такой диагностики является установление структуры аномального развития, его этиопатогенеза и роли генетических факторов в его возникновении, выяснение особенностей воспитания, обучения, взаимодействий в семье и в ближайшем семейном окружении. При необходимости создается индивидуальная коррекционная программа и назначается медикаментозное лечение.

В основе психомоторного развития ребенка лежит генетическая программа, которая реализуется под влиянием различных факторов окружающей среды. Поэтому в тех случаях, когда ребенок отстает в развитии несмотря на наличие средовых предпосылок, прежде всего необходимо проверить возможность роли наследственности в этом отставании.

Обращается внимание на специфические особенности развития ребенка, сочетающиеся с характерной внешностью, и направить его на медико-генетическое консультирование.

Наряду с характерным лицом немаловажное значение имеют кожа и ее придатки.

При обследовании ребенка с умственной отсталостью обращают внимание на особенности кожных покровов ребенка. Такие кожные нарушения относятся к системным порокам развития кожи:

- *множественные кофейные* («кофе с молоком») пятна на коже, особенно мелкие пятна в подмышечных впадинах, характерные для нейрофиброматоза (болезни Реклингаузена);

- *врожденные сосудистые пятна* («портвейновый невус») на лице, чаще односторонние с поражением глаз и неврологическими симптомами, выявляющиеся при синдроме Штурге-Вебера (Стерджа-Вебера);

- *сочетание депигментированных пятен на коже с плотными розовато-желтыми узелками* размером с просяное зерно на лице в виде бабочки и на подбородке с судорожным синдромом и интеллектуальными нарушениями, характерными для туберозного склероза;

- расширение сосудов на склере, веках, лице в сочетании с мозжечковой недостаточностью, что диагностируется при синдроме Луи-Бар;

- избыточное оволосение (гипертрихоз) в сочетании с микроцефалией, синофризом (сросшимися бровями), густыми загнутыми ресницами - симптомокомплекс, характерный для синдрома Корнелии де Ланге;

- гирсутизм (избыточное оволосение по мужскому типу) в сочетании с крыловидными складками шеи, аномалиями грудной клетки, врожденными пороками сердца, низким ростом волос на затылке, субнанизмом, характерными чертами лица и нарушениями умственного развития – основные диагностические признаки синдрома Нунан;

- гирсутизм в сочетании с широким 1-м пальцем кистей и стоп, специфическим лицом, умственной отсталостью и отставанием в росте, что характерно для синдрома Рубинштейна-Тейби.

Тема 11. Методы пренатальной диагностики наследственных болезней

Пренатальная диагностика связана с решением ряда биологических и этических проблем до рождения ребенка. Поэтому на первое место ставится задача предупреждения рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению (обычно путем прерывания беременности с согласия женщины). Современные методы пренатальной диагностики позволяют диагностировать все хромосомные болезни, большинство врожденных пороков развития. Часть из них устанавливают на любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть - после 12-й недели (редукционные пороки конечностей, атрезии, анэнцефалию), часть - только во второй половине беременности (пороки сердца, почек).

Методы пренатальной диагностики делят на три группы: *просеивающие, неинвазивные и инвазивные*. Для каждого метода есть свои показания и противопоказания, разрешающие возможности, осложнения после проведения процедур.

К *просеивающим* относятся методы, которые позволяют выделить женщин, имеющих повышенный риск рождения ребенка с наследственной или врожденной болезнью. Патология плода может быть диагностирована в сроки, когда возможно еще прерывание беременности. В эту группу относится *медико-генетическое консультирование* с проведением генеалогического анализа всех семей, планирующих деторождение. При медико-генетическом консультировании женщины направляются на пренатальную диагностику по следующим показаниям:

- наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;
- возраст матери старше 37 лет;
- носительство матерью гена X-сцепленного рецессивного заболевания;
- наличие в анамнезе у беременных спонтанных аборт в ранние сроки беременности, мертворождений, детей с множественными пороками развития и с хромосомной патологией;
- наличие структурных перестроек хромосом (особенно транслокаций и инверсий) у одного из родителей;
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования;
- беременные из зоны повышенного радиационного фона;
- при осложненном течении беременности (угрозе выкидыша, многоводии);

- при различных мутагенных или тератогенных воздействиях (инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов, рентгеновское исследование и др.);

- в случае хронических заболеваний беременной женщины (сахарного диабета, гипотиреоза, эпилепсии).

При *неинвазивных* методах происходят обследования плода без оперативного вмешательства. В настоящее время к ним относится фактически только ультразвуковое исследование (УЗИ). Радио- или рентгенография применялись 20-30 лет назад на начальных этапах пренатальной диагностики.

УЗИ предназначено для выявления врожденных пороков развития. Обычно проводится во втором и третьем триместрах беременности: на сроках 18-22 недели (первое, наиболее оптимальное УЗИ), 25-29 недель (второе УЗИ) и 32-36 недель (третье УЗИ проводится для выбора оптимальной тактики ведения родов аномальным плодом, определения объема неотложной помощи ребенку после родов и целесообразности перевода его в специализированное отделение). Если имеются более определенные показания для УЗИ (например, предполагаемая редукция конечностей плода), то исследование можно начинать с 13-14-й недели. УЗИ иногда используют для выявления задержки роста эмбриона или плода, начиная с 6-8-й недели беременности.

УЗИ может применяться и как просеивающий, и как уточняющий метод. В некоторых странах УЗИ проводят всем беременным. Это позволяет предупредить рождение примерно 30% всех детей с врожденными пороками развития.

УЗИ как уточняющий диагноз проводят по следующим показаниям:

1. Повышенное содержание АФП в сыворотке крови на 16-18-й неделе беременности.

2. Неблагополучное протекание беременности, задержка развития плода.

3. Рождение предыдущего ребенка с врожденными пороками развития.

4. Наличие врожденных пороков развития у кого-либо из супругов (или у родственников 1-3-й степени родства по линиям обоих супругов);

5. Наличие болезней (диабет, эпилепсия, алкоголизм) у женщин, повышающих риск рождения ребенка с врожденными пороками развития.

6. Воздействие тератогенного фактора (радиация, химические вещества, вирусные инфекции) в первые 10 нед. беременности.

С помощью УЗИ выявляются: поликистоз почек, скелетная дисплазия, расщелина верхней губы, мягкого и твердого неба, врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, микроцефалия, пороки лица, наружных половых органов, полидактилия.

К *инвазивным* относят методы, нарушающие целостность тканей. Этими методами получают клетки и ткани эмбриона и плода в 1-м и 2-м триместрах беременности. К этой группе относятся: хорион- и плацентобиопсия, получение амниотической жидкости, биопсия кожи плода, кордоцентез и другие.

Хорион и плацентобиопсия применяются для получения небольших кусочков ворсин хориона или кусочков плаценты в период с 7-й по 16-ю неделю беременности. Процедура осуществляется трансабдоминально или трансцервикально под контролем УЗИ. Одним из осложнений хорионбиопсии является спонтанный аборт (выкидыш). Общие потери плода после хорионбиопсии составляют в среднем 2,5-3%. Ранняя хорионбиопсия (до 8 нед беременности) может вызывать *редукционные пороки* - врожденные ампутации конечностей. Поэтому, с 1992 г. хорионбиопсию рекомендуется проводить после 8-й недели беременности, а после 11-й недели – плацентобиопсию.

Определение альфа-фетопротеина (АФП) в амниотической жидкости и сыворотке крови беременной женщины помогает диагностировать некоторые серьезные пороки развития плода (открытые дефекты нервной трубки, анэнцефалия, врожденные дефекты кожи), при которых его содержание значительно повышается. В случаях хромосомных болезней, концентрация АФП снижается. Концентрацию АФП определяют радиоиммунными методами. В норме она обнаруживается в амниотической жидкости уже на 6-й неделе беременности. Наиболее высокая его концентрация наблюдается на 12-14-й неделе беременности, а затем резко снижается на 20-й неделе.

Фетоскопия – осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в амниотическую полость через брюшную стенку матки. Применяется на 18-23 неделе беременности. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту, произвести биопсию и взятие крови плода. Фетоскопия сопровождается высоким риском прерывания беременности (выкидыши в 7-8%) и технически сложна, поэтому имеет ограниченное применение.

Биопсия тканей плода как диагностическая процедура осуществляется во 2-м триместре беременности под контролем УЗИ (ранее под визуальным фетоскопическим контролем). Для диагностики тяжелых наследственных болезней кожи (ихтиоз, эпидермолиз) делают *биопсию кожи плода*. Далее проводится патоморфологическое исследование (иногда и электронно-микроскопическое). Морфологические критерии наличия наследственных болезней кожи позволяют поставить точный диагноз или уверенно отвергнуть его.

Для диагностики мышечной дистрофии Дюшенна на внутриутробной стадии развития разработан иммунофлюоресцентный метод. Для этого производят *биопсию мышц* плода. Биоптат обрабатывается моноклональными мечеными антителами к белку дистрофину, который у больных не

синтезируется. Соответствующая флюоресцентная обработка «высвечивает» белок. При унаследовании патологического гена свечение отсутствует. Этот прием является примером диагностики наследственной болезни на уровне первичного продукта гена. В случае миопатии Дюшенна такой метод дает более правильные результаты, чем молекулярно-генетическая диагностика.

Биопсия хориона – взятие эпителия ворсинок хориона на 8-10 неделе беременности. Исследуется тоже что и при амниоцентезе, кроме АФП. С помощью этих методов выявляются хромосомные нарушения – трисомии по хромосомам 3, 18 и 21, X- и Y-хромосомам; более 100 болезней обмена (галактоземия, болезнь Тея-Сакса, гипофосфатазия и др).

Амниоцентез – получение амниотической жидкости и клеток плода для последующего анализа. Пункцию проводят в начале второго триместра беременности через брюшную стенку, матку и плодные оболочки под контролем ультразвукового обследования. Стерильным одноразовым шприцем набирают 10-20 мл амниотической жидкости. Жидкость используют для биохимических исследований (выявляют генные мутации), а клетки – для анализа ДНК (выявляют генные мутации), цитогенетического анализа и выявления X- и Y-хроматина (диагностируют геномные и хромосомные мутации). Осложнения при этом методе исследования не превышают 1%.

Кордоцентез – взятие крови из пуповины, стал использоваться шире после того, как эту процедуру начали осуществлять под контролем УЗИ, т.е. без фетоскопии. Процедуру проводят в срок с 18-й по 22-ю неделю беременности. Образцы крови являются объектом для цитогенетических (культивируются лимфоциты), молекулярно-генетических и биохимических методов диагностики наследственных болезней.

Кордоцентез используют для диагностики хромосомных болезней, гематологических наследственных болезней (гемоглобинопатии, коагулопатии, тромбоцитопении), иммунодефицитов, гематологического статуса при резус-сенсбилизации, внутриутробных инфекций.

Процедура с первой попытки успешна в 80-97% случаев. Преимущество кордоцентеза по сравнению с амниоцентезом заключается в том, что кровь является более удобным объектом для исследования, чем клетки амниотической жидкости. Лимфоциты культивируются быстрее (2-3 дня) и надежнее, чем амниоциты.

ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Модуль 1

Практическая работа № 1.

ТЕМА: Методы изучения наследственности человека.

Проведение дактилоскопического и пальмоскопического анализа

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с различными методами изучения наследственности человека: сущностью и значением антропометрических, клинико-генеалогического и близнецового методов для диагностики наследственной патологии; область применения цитогенетических методов; сущность, виды и возможности цитогенетического метода в диагностика наследственных болезней; показания к применению цитогенетического исследования и дополнительных специальных методов обследования. Уровни биохимической диагностики; основные классы биохимических нарушений; методы, используемые для диагностики дефектов обмена; показания к биохимическому генетическому исследованию. Принципы молекулярно-генетических методов диагностики, их возможности и ограничения.

На занятии студент должен овладеть методикой проведения дактилоскопического анализа, вычислять гребневый счет и определять дельтовый показатель. По дельтовому показателю определять свои физические способности.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Клинико-генеалогический метод. Методика составления родословной.
2. Близнецовый метод. Коэффициент наследуемости. Причины многоплодия.
3. Методы разлученных однояйцовых близнецов, контрольного близнеца и близнецовой пары.
4. Цитогенетический метод. Показания для проведения цитогенетических исследований.
5. Популяционно-генетический метод. Генетические различия между группами современных людей. Расы.
6. Биохимические и молекулярно-генетические методы. Показания к их применению.
7. Антропогенетические методы: антропометрия, дерматоглифика, пальмоскопия, геномная дактилоскопия.
8. Иммуногенетический метод. Система групп крови АВО. Система резус.

Ход выполнения работы

Работа №1 Дактилоскопия

В клинической медицине дерматоглифику используют для диагностики различных заболеваний. Метод позволяет установить хромосомные аномалии, проявляющиеся в увеличении или уменьшении числа хромосом (синдром Дауна). Отклонения в дерматоглифике наблюдаются при таких болезнях, как эпилепсия, шизофрения, лейкозы, различные виды умственной отсталости, наследственные кожные болезни. Этот метод используется для изучения симметрии и асимметрии человеческого тела. Асимметрия папиллярных рисунков определяется функциональной разнокачественностью рук, которая возникла в процессе антропогенеза.

Цель: Провести дактилоскопический анализ, вычислить гребневый счет и определить дельтовый показатель.

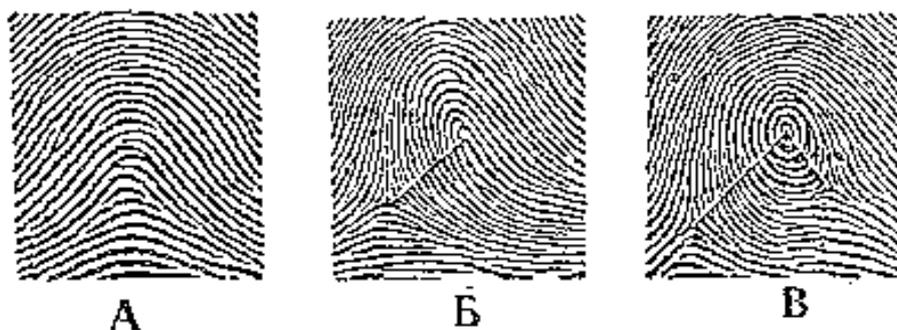
Оборудование: методические разработки для студентов по данной теме, фотографический каток, кусочек паралона, стекло 20x20 см², типографическая краска, дактилоскопическая карта, ручная лупа.

1. Нанесение на дактилоскопическую карту отпечатков пальцев правой и левой руки.

Методика приготовления отпечатков пальцев

На стекло наносят небольшое количество краски и тщательно раскатывают катком до тонкого равномерного слоя. Пальцы испытуемого поочередно прижимаются к стеклу, а затем прикладываются к бумаге, под которой лежит поролон. Палец ставится на ребро радиальной стороны и поворачивается так, чтобы отпечатались вся поверхность пальцевой подушечки, вплоть до его ульнарной стороны. Поднимать палец надо осторожно, чтобы не сместить бумагу и не смазать рисунок.

2. Определение рисунка узора на каждом пальце левой и правой руки. Обозначить каждый узор согласно рисунку 1, учитывая символы: завиток (W - whorl), дуга (A - arch), и петля (L - loop).



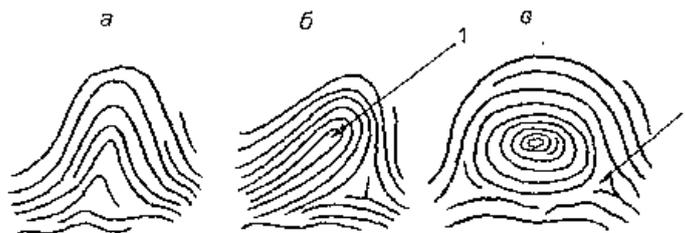


Рис 1. Три основных типа дерматоглифических узоров:
 А - дуга, Б – петля (1- центр узора) В – завиток (1- дельта).

Дуга (А)- самый редкий пальцевый узор. Дуги могут быть простыми - плоскими, либо высокими - шатровыми.

Петля (L) - представляет собой полузамкнутый узор: один конец закругленный (замкнутый), другой - открытый. Получается, что кожные гребни, начинаясь от одного края пальца, идут к другому, но не доходя до него, возвращаются к тому краю, от которого они начинались. Если открытый конец обращен в сторону большого пальца, то петли обозначаются как радиальные - L^r , если в сторону мизинца - ульнарные L^u .

Завиток (W) - это концентрический узор, при котором папиллярные линии располагаются концентрически вокруг сердцевины узора.

Решение:

Левая рука - количество	Правая рука - количество
звиток (W) -	звиток (W) -
дуга (A) -	дуга (A) -
петля (L) -	петля (L) -

3. Определение дельтового показателя

Дельтовый счет (ДС) определяется суммарным количеством трирадиусов на всех десяти пальцах (он м.б. от 0 до 20). Трирадиус (дельта) - точка, где сходятся три системы линий (Рис. 1, Б,В). Подсчет числа трирадиусов на обеих руках дает представление об интенсивности узора (дельтовый счет, или дельтовый показатель).

Петля имеет один трирадиус,
 завиток - два, сложный узор обычно - два,
 дуга трирадиуса не имеет.

Решение:

(ДС) =

4. Определение гребневого счета

Гребневой счет определяется для каждого пальца отдельно и суммарно для пяти пальцев каждой руки. Общая сумма гребневых счетов обеих рук называется «общим гребневым счетом» и обозначается TRC (total ridge count).

Рекомендации к выполнению работы

В таблицу записать символы узоров и показатели гребневого счета для каждого пальца в отдельности, начиная с большого; внизу – суммированные формулы для каждой руки. При наличии завитков и сложных узоров в общий гребневой счет входит только число гребней с той стороны пальца, где их больше.

Например:

$L_9^r + W_{5-11} + A_0 + W_{10-5} + L_{12}^r$; TRC = 42. Дельтовый счет: $1+2+0+2+1 = 6$
 $A_0 + A_0 + W_{11-8} + W_{5-12} + L_7^r$; TRC = 30. Дельтовый счет: $0+0+2+2+1 = 5$

Выявлена следующая закономерность: чем больше на пальцах дуг, тем меньше показатель TRC.

5. Результаты исследования занести в таблицу:

Пальцы	Правая рука		Левая рука	
	Дельтовый счет	Гребневый счет	Дельтовый счет	Гребневый счет
I				
II				
III				
IV				
V				
Всего		TRC =		TRC =
Вывод:	Дельтовый счет (на обеих руках) TRC(на обеих руках) =			

6. Характеристика качеств людей, у которых преобладают:

Дуги. Те, у кого среди пальцевых узоров преобладают дуги, отличаются конкретным мышлением. Эти люди однозначны и целеустремленны, им трудно приспособляться к изменениям окружающей обстановки и прислушиваться к мнению других людей. Они правдивы, откровенны, не любят закулисных интриг, легко режут прямо в лицо правду-матку. Людей-«дуг» в жизни немного. Нередко люди подобного типа выбиваются во всякого рода начальства.

Петли. Люди с преобладанием на пальцах петлевых узоров - это «золотая середина». У них широкий круг интересов, они легко сходятся с окружающими, терпят их любые странности, вполне адекватно при этом оценивая происходящее. При всех их плюсах и минусах это идеальные руководители, способные хоть и по минимуму, но удовлетворить всех. Тем

более, что на окружающих они не давят (как люди с дугами) и не мучают никого постоянно меняющимися замыслами (как обладатели завитков).

Завитки. Те, на чьих пальцах преобладают завитки, отличаются разнообразным и весьма сложным поведением. Несмотря на свою колоссальную выносливость, они не любят терпеть неприятные для себя обстоятельства. Они постоянно недовольны собой, склонны к самокопанию, к мучительным сомнениям. Людей-«завитков» отличает координация.

7. По дельтовому показателю, определите ваши физические способности:

Низкий (до 10) - характеризует незаурядные скоростно-силовые качества - велотрек, легкая атлетика, коньки, в футболе и баскетболе это нападающие.

Средний (от 10 до 13) - показатель выносливости - лыжи, велогонка, стайерские дистанции.

Высокий (выше 13) - способности к сложнокоординированной деятельности - штанга, бокс, фигурное катание, в футболе и баскетболе это защитники и вратари.

Вывод:

Работа №2 Пальмоскопия

Цель: Провести пальмоскопический анализ, определить расположение главных ладонных борозд, отметить трирадиусы: **a**, **b**, **c**, **d** и **t** и главный ладонный угол **atd**

Оборудование: методические разработки для студентов по данной теме, фотографический каток, кусочек паралона, стекло 20x20 см², типографическая краска, дактилоскопическая карта, ручная лупа.

Ход выполнения работы

1. Нанесение на дактилоскопическую карту отпечатков ладоней правой и левой руки

Методика приготовления отпечатков ладоней, аналогична методике отпечатки пальцев

2. Определение главных ладонных борозд

Различают *полукружную борозду* большого пальца, *поперечную проксимальную* (косая), которая начинается совместно с первой бороздой или отдельно и направляется к ульнарной (внутренней) стороне ладони, и *поперечную дистальную* (начинается на ульнарном краю ладони и идет к промежутку между вторым и третьим пальцами) (рис.1).

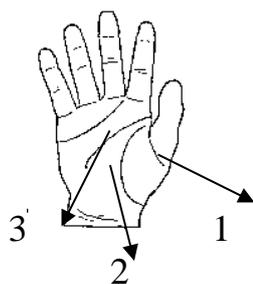


Рис.1. Главные ладонные борозды
1- полукружная борозда большого пальца, 2- поперечная проксимальная, 3 - поперечная дистальная борозды

3. *Определение:*

А) На дактилоскопической карте ладонных отпечатков правой и левой руки отметить трирадиусы: **a, b, c, d** и **t**.

Б) Для каждой руки найти главный ладонный угол **atd**. Для этого необходимо соединить трирадиусы **a t d**. (рис. 2)

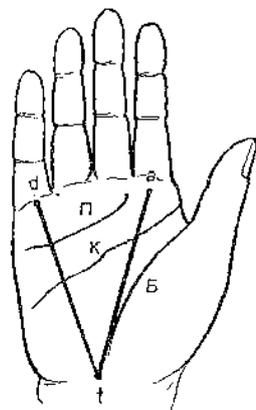


Рис. 2 Схема ладонных борозд (Б- большого пальца, К – косая, П – поперечная, atd –главный ладонный угол)



Рис. 3. Главные ладонные поля

В) Подписать на дактилоскопической карте ладонных отпечатков правой и левой руки 13 ладонных полей.

4. *На основании результатов исследования сделать вывод о пальмоскопии.*

В норме у человека встречается 3 главных ладонных борозды. Если поперечная дистальная борозда сливается с начальным отрезком проксимальной борозды и образует одну поперечную резко выраженную борозду, то она называется «обезьяньей линией». Этот тип борозды часто встречается при синдроме Дауна и некоторых других аномалиях. Такой рисунок может наблюдаться и у нормальных людей, но в таких случаях эта борозда оказывается только на одной руке.

Главный ладонный угол в норме составляет 57° .
Измерить ладонный угол и записать результат: _____

Клиническое значение узоров пальцев

- *Дуги* - Arches (A): необычны у белых мужчин, более обычны у женщин и у негров Африки. В некоторых семьях дуги часты и могут отражать эффект аутосомно-доминантного гена. Наиболее часто дуга отмечается на указательном пальце и частота ее встречаемости уменьшается в ульнарном направлении с самым низким процентом на мизинце. Безотносительно причины дуги указывают на гипоплазию терминальных фаланг пальцев кисти. Наличие 5 и более дуг требует тщательного обследования пациента с целью исключения хромосомной патологии или тератогенного воздействия во время беременности (гидантоинозый синдром). Дуговые узоры часто встречаются при различных формах брахидактилии и акродисплазии. Преобладание дуг диагностичный признак триплоидии, трисомии 18, трисомии 8 мозаицизма, тетрасомии 9, полисомии X, синдрома XXУ и ХУУ, псевдогипопаратиреоидизма, синдромов Рубинштейна-Тейби и ногти-надколенника, ломкой X хромосомы.

- *Радиальные петли* - Radial loops (R) - относительно необычны. Имеют четко выраженную тенденцию к локализации на указательном пальце для всех популяций и редкую частоту встречаемости на 3-ем и 4-ом пальцах, исключительно редки на мизинцах. Наличие единственной радиальной петли на мизинце свидетельствует о наличии редкой врожденной патологии. Локализация R на 3-5 пальцах может свидетельствовать в пользу следующих диагнозов: синдромы Дауна, де Ланге, Зр-, триплоидии, хрупкой X, метафизарной дисплазии, TAR синдрома. При брахидактилии и трехфаланговом первом пальце кисти отчетливо повышена частота радиальных петель.

- *Ульнарные петли* - Ulnar loops (U) - обычный узор, редко диагностичен. Однако при синдроме Дауна (фенотип 10 петель) и синдроме Клайнфельтера частота ульнарных петель отчетливо повышена.

- *Завитки* - Whorls (W) - относительно обычный узор, чаще локализуется на 1-ом и 4-ом пальце. Очень редко у пациента встречаются и завитки и дуги (конкурирующие узоры), что является диагностичным признаком синдромов трисомии 8 мозаицизма и трисомии 13. Частота завитков снижена при синдроме XXУ. Повышенная частота завитков или завитков увеличенного размера обнаруживается при следующих заболеваниях: 18q~, 9p-, 5p-, артрогрипоз, камптодактилия Tei-Hashomer, синдром Ларсена, синдром Фримена-Шелдона, микростомия, синдром Холт-Орама, трихорино-фалангеальный синдром 1 типа, оро-фацио-дигитальный синдром, синдром краснухи (эмбриопатия), возможно цитомегаловирусная эмбриопатия, синдром Смита-Лемли-Опитца. Преобладание завитковых узоров отмечается при акантолитическом дискератическом дерматозе, семейном гингивальном фиброматозе, синдроме Вильямса и синдроме "маски Кабуки". Интересны работы констатирующие преобладание завитков как био-

логический маркер неоплазий: рака молочной железы, семейных кеоплазий, нейрофиброматоза и лейкоза у детей.

- *Проксимально расположенные узоры пальцев* (распространяющиеся на среднюю фалангу пальца) - описаны у больных с контрактурами пальцев, при артрогрипозе, миопатиях, синдромах Фримена-Шелдона и Tet-Hashomer камптодактилии, триплодии. Известно сочетание с синдромом "гребешки до конца".

- *"Гребешки до конца"* - специфический дерматоглифический синдром с необычной "траекторией" узоров от одного края пальца до другого края. Описан в нескольких семьях и может наследоваться от отца к сыну.

- *Гигантские узоры* - узоры часто сочетаются с проксимально расположенными узорами пальцев, артрогрипозом, синдромом "гребешки до конца" и камптодактилией Tet_Hashomer. Гигантские ладонные узоры (большей частью завитки) межпальцевых подушечек - обычный признак синдрома трисомии 8 мозаицизма.

- *Завитки ладони* - диагностически полезные признаки, т. к. встречаются чрезвычайно редко в области тенара и в области межпальцевых подушечек, относительно редки в области гипотенара.

- *Завитки межпальцевых подушечек* - диагностический признак синдрома Тернера и синдрома трисомии 8 мозаицизма.

Клиническое значение узоров пальцев

- **Дуги** - Arches (A): необычны у белых мужчин, более обычны у женщин и у негров Африки. В некоторых семьях дуги часты и могут отражать эффект аутосомно-доминантного гена. Наиболее часто дуга отмечается на указательном пальце и частота ее встречаемости уменьшается в ультрааномальном направлении с самым низким процентом на мизинце. Безотносительно причины дуги указывают на гипоплазию терминальных фаланг пальцев кисти. Наличие 5 и более дуг требует тщательного обследования пациента с целью исключения хромосомной патологии или тератогенного воздействия во время беременности (гидантоиновый синдром). Дуговые узоры часто встречаются при различных формах брахидактилии и акродисплазии. Преобладание дуг диагностичный признак триплодии, трисомии 18, трисомии 8 мозаицизма, тетрасомии 9, полисомии X, синдрома XXU и XUУ, псевдогипопаратиреоидизма, синдромов Рубинштейна-Тейби и ногти-надколенника, ломкой X хромосомы.

- **Радиальные петли** - Radial loops (R) - относительно необычны. Имеют четко выраженную тенденцию к локализации на указательном пальце для всех популяций и редкую частоту встречаемости на 3-ем и 4-ом пальцах, исключительно редки на мизинцах. Наличие единственной радиальной петли на мизинце свидетельствует о наличии редкой врожденной патологии.

Локализация R на 3-5 пальцах может свидетельствовать в пользу следующих диагнозов: синдромы Дауна, де Ланге, Зр-, триплоидии, фрагильной X, метафизарной дисплазии, TAR синдрома. При брахидактилии и трехфаланговом первом пальце кисти отчетливо повышена частота радиальных петель.

- **Ульнарные петли** - Ulnar loops (U) - обычный узор, редко диагностичен. Однако при синдроме Дауна (фенотип 10 петель) и синдроме Клайнфельтера частота ульнарных петель отчетливо повышена.

- **Завитки** - Whorls (W) - относительно обычный узор, чаще локализуется на 1-ом и 4-ом пальце. Очень редко у пациента встречаются и завитки и дуги (конкурирующие узоры), что является диагностичным признаком синдромов трисомии 8 мозаицизма и трисомии 13. Частота завитков снижена при синдроме ХХУ. Повышенная частота завитков или завитков увеличенного размера обнаруживается при следующих заболеваниях: 18q-, 9p-, 5p-. Преобладание завитковых узоров отмечается при акантолитическом дискератическом дерматозе, семейном гингивальном фиброматозе, при варианте синдрома cutis laxa (синдром эластоза-лепречаунизма), синдроме Вильямса и синдроме "маски Кабуки". Интересны работы констатирующие преобладание завитков как биологический маркер неоплазий: рака молочной железы, семейных неоплазий, нейрофиброматоза и лейкоза у детей.

- **Проксимально расположенные узоры пальцев** (распространяющиеся на среднюю фалангу пальца) - описаны у больных с контрактурами пальцев, при артрогрипозе, миопатиях, синдромах Фримена-Шелдона и Tel-Hashomer камптодактилии, тришюдии. Известно сочетание с синдромом "гребешки до конца".

- **"Гребешки до конца"** - специфический дерматоглифический синдром с необычной "траекторией" узоров от одного края пальца до другого края. Описан в нескольких семьях и может наследоваться от отца к сыну.

- **Гигантские узоры** (Large patterns) - узоры часто сочетаются с проксимально расположенными узорами пальцев, артрогрипозом, синдромом "гребешки до конца" и камптодактилией Tel_Hashomer. Гигантские ладонные узоры (большей частью завитки) межпальцевых подушечек - обычный признак синдрома трисомии 8 мозаицизма

ДАКТИЛОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТА

Фамилия _____	Пол _____
Имя _____	Национальность _____
Отчество _____	

Родился « _____ » _____ 19 _____ г.

Место рождения _____

Пальцы правой руки

1. Большой	2. Указательный	3. Средний	4. Безымянный	5. Мизинец

Пальцы левой руки

6. Большой	7. Указательный	8. Средний	9. Безымянный	10. Мизинец

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

ОТТИСК ЛАДОНИ ЛЕВОЙ РУКИ	ОТТИСК ЛАДОНИ ПРАВОЙ РУКИ

ПРИМЕТЫ

Физические недостатки (увечья, повреждения, бородавки, рубцы, шрамы на ладонях и пальцах рук):

Карта заполнена « _____ » _____ 20 ____ г.

Подпись _____

Правильность составления карты проверил:

(ФИО, подпись, дата)

Практическая работа № 2

ТЕМА: Молекулярные основы наследственности

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: знать предмет и задачи курса «основы генетики человека», этапы ее развития; основные понятия и положения генетики; историю формирования генетики человека. Взаимосвязь генетики человека с другими областями науки и медицины. Значение генетических исследований в области коррекционной педагогики и психологии. Роль генетических факторов в происхождении нарушений слуха у детей, интеллектуальных нарушений и дефекта зрения. Молекулярные основы наследственности их роль в хранении и передаче наследственной информации

На занятии студент должен овладеть методикой решения задач теме «Нуклеиновые кислоты».

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Предмет, задачи и методы генетики. История развития и становления генетики как науки.
2. Этапы развития классической генетики. Современная (молекулярная) генетика. Основные понятия и положения генетики.
3. История формирования генетики человека. Взаимосвязь генетики человека с другими областями науки и медицины
4. Роль нуклеиновых кислот в хранении и передаче наследственной информации. Структура молекулы ДНК. Правила Чаргаффа.
5. Репликация ДНК, понятие репликона. РНК, ее виды. Запись генетической информации в молекулах нуклеиновых кислот.
6. Генетический код, его свойства. Биологический синтез белка: инициация, элонгация, терминация.
7. Этапы реализации генетической информации в клетке: транскрипция, трансляция. Регуляция биологического синтеза белка.
8. Классификация генов: структурные и функциональные.

Ход выполнения работы

Задача 1. Перечисляем ряд химических соединений: рибоза, дезоксирибоза, фосфорная кислота, азотистое основание.

Определите:

- а) какие из них входят в химический состав нуклеотидов РНК;
- б) какие из них входят в состав нуклеотидов ДНК.

Задача 2. Перечисляем нуклеотиды: адениловый (А), тимидиловый (Т), уридилиловый (У), гуанилиловый (Г), цитидиловый (Ц). Определите, какие из них входят в состав РНК, а какие - в состав ДНК.

Задача 3. На фрагменте одной цепи ДНК нуклеотиды расположены в последовательности: А—А—Г—Т—Ц—Т—А—Ц—Г—Т—А—Т.

а) Нарисуйте схему структуры двухцепочечной молекулы ДНК.

б) Объясните, каким свойством ДНК при этом вы руководствовались,

в) Какова длина (в нанометрах - нм¹) этого фрагмента ДНК? (Каждый нуклеотид занимает 0,34 нм по длине цепи ДНК).

г) Сколько (в %) содержится нуклеотидов (по отдельности) в этой ДНК?

1 нанометр (нм) = 10⁻⁶ мм (в 1 миллиметре содержится миллион нанометров),

Решение

Ответ:

Задача 4. В молекуле ДНК обнаружено 880 гуаниловых нуклеотидов, которые составляют 22% от общего количества нуклеотидов этой ДНК.

Определите:

а) сколько % содержится других нуклеотидов (по отдельности) в этой молекуле ДНК;

б)какова длина ДНК.

Решение

Ответ:

Задача 5. Даны фрагменты одной цепи молекулы ДНК:

А) Т А Т Ц Г Т Г Г А А Ц ... Г

Б) ГЦГАТААГЦЦГАТ

В) АГЦЦГГГААТТ.

Г) ЦАААТТГГАЦГГ Г А.

Определите в каждой задаче:

а) содержание (в %) каждого вида нуклеотидов;

б) длину ДНК;

в) структуру второй цепи.

Решение

Ответ:

Задача 6. Участок гена имеет следующее строение, состоящее из последовательности нуклеотидов:

ЦГГ ЦГЦ ТЦА ААА ТЦГ ...

Укажите строение соответствующего участка белка информация о котором содержится в данном гене. Как отразится на строении белка удаление из гена четвертого нуклеотида?

Решение

Ответ:

Задача 7. При синдроме Фанкони (накрушение образования костной ткани) у больного с мочой выделяются аминокислоты, которым соответствуют кодоны в и-РНК: АУА, ГУЦ, АУГ, УЦА, УУГ, ГУУ, АУУ. Определите, выделение каких аминокислот с мочой характерно для синдрома Фанкоми, если у здорового человека в моче содержатся аминокислоты аланин, серин, глутаминовая кислота и глицин.

Решение

Ответ:

Задача 8. Исследования показали, что в и-РНК содержится 34% гуанина, 18% урацила, 28% цитозина, 20% аденина. Определите процентный состав азотистых оснований в участке ДНК, являющегося матрицей для данной и-РНК.

Решение

Ответ:

Задача 9. Определите первичную структуру белка, закодированного в левой цепи гена, если участок его правой цепи имеет следующую последовательность нуклеотидов:

А) ГАТ – АТТ- ТАЦ – ГЦА –

Б) Т – Г – Т – Т – А – Т – Ц – А – А – Ц – Г – Т ..

В) Ц – А – А – А – Т – Т – Ц – А – А – А – А – Г – Т – Г – Т –

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Первый нуклеотид	Второй нуклеотид				Третий нуклеотид
	У	Ц	А	Г	
У	ФЕН	СЕР	ТИР	ЦИС	У
	ФЕН	СЕР	ТИР	ЦИС	Ц
	ЛЕЙ	СЕР	СТОП	СТОП	А
	ЛЕЙ	СЕР	СТОП	ТРИ	Г
Ц	ЛЕЙ	ПРО	ГИС	АРГ	У
	ЛЕЙ	ПРО	ГИС	АРГ	Ц
	ЛЕЙ	ПРО	ГЛН	АРГ	А
	ЛЕЙ	ПРО	ГЛН	АРГ	Г
А	ИЛЕ	ТРЕ	АСН	СЕР	У
	ИЛЕ	ТРЕ	АСН	СЕР	Ц
	ИЛЕ	ТРЕ	ЛИЗ	АРГ	А
	МЕТ	ТРЕ	ЛИЗ	АРГ	Г
Г	ВАЛ	АЛА	АСП	ГЛИ	У
	ВАЛ	АЛА	АСП	ГЛИ	Ц
	ВАЛ	АЛА	ГЛУ	ГЛИ	А
	ВАЛ	АЛА	ГЛУ	ГЛИ	Г

Решение

Задача 9. Сравните ДНК с РНК и заполните таблицу.

Признаки	Особенности состава и структуры молекул РНК	Особенности состава и структуры молекул ДНК	Общие черты состава и структуры молекул РНК и ДНК
Место расположения Функции Виды молекул Мономер Азотистые основания Углевод Принцип комплементарности Репликация, ее виды			

Практическая работа № 3

ТЕМА: Цитологические основы наследственности

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться со строением и типами метафазных хромосом человека; понятием о кариотипе, клеточном цикле и его периодами; основными типами деления эукариотических клеток; особенностями овогенеза и сперматогенеза у человека.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Строение и типы хромосом.
2. Понятие кариотипа.
3. Типы деления клеток.
4. Митоз, его фазы и биологическое значение.
5. Мейоз, его фазы и биологическое значение.
6. Этапы формирования половых клеток.
7. Сперматогенез. Овогенез.

Ход выполнения работы

Задача 1. Задача 2. Общая масса всех молекул ДНК в 46 хромосомах одной соматической клетки человека составляет около $6 \cdot 10^{-9}$ мг. Объясните, чему будет равна масса всех хромосом в одной дочерней и в двух дочерних клетках, образовавшихся путем митоза.

Задача 2. Пользуясь учебником, составьте таблицу.

Название фазы	Краткая характеристика поведения хромосом в этой фазе	Другие изменения в клетке
Интерфаза		
Профаза		
Метафаза		
Анафаза		
Телофаза		

Задача 3. Перечисляем ряд компонентов клетки и процессов, происходящих в ней.

1 – белок	13 – телофаза	25 – хлоропласты
2 – жир	14 – цитоплазма	26 – нити веретена

3 – АТФ	15 – хромосомы	27 – фотосинтез
4 – ядро	16 – лизосомы	28 – митохондрии
5 – ДНК	17 – центриоли	29 – интерфаза
6 – РНК	18 – рибосомы	30 – комплекс Гольджи
7 – митоз	19 – углеводы	31 – эндоплазматическая сеть
8 – амитоз	20 – метафаза	32 – редупликация ДНК
9 – ядрышко	21 – фагоцитоз	33 – гаплоидный набор
10 – мембрана	22 – пиноцитоз	34 – диплоидный набор
11 – анафаза	23 – ферменты	
12 – хроматин	24 – профаза	

Определите (ответ зашифруйте сочетанием римских и арабских цифр):

Вопросы	Ответы
I. Из молекул каких веществ состоит мембрана клетки?	
II. Какие органоиды находятся в цитоплазме?	
III. Какие химические соединения входят в состав клетки?	
IV. Из каких структур состоит ядро?	
V. Из каких веществ состоит хромосома?	
VI. В какой фазе клетки хромосомы раскручены и невидимы?	
VII. В какой фазе клетки удваивается масса ДНК в ядре?	
VIII. В каких фазах хромосомы спирализованы?	
IX. Какой набор хромосом содержит одна клетка кожи?	
X. Какой набор хромосом содержит сперматозоид?	
XI. При каком способе деления нет веретена деления?	
XII. При каком способе деления происходит равномерное распределение наследственной информации между двумя дочерними клетками?	
XIII. При каком способе деления происходит равномерное распределение хромосом между дочерними клетками?	
XIV. Какой процесс приводит к синтезу строительного материала для самоудвоения каждой хромосомы?	
XV. В какой фазе хроматиды отделяются и становятся самостоятельными хромосомами?	

XVI. Когда каждая хромосома состоит только из одной хроматиды?	
XVII. Что заставляет хроматиды и хромосомы двигаться от экваториальной плоскости к полюсам клетки?	
XVIII. Что является источником энергии при делении клетки?	
XIX. Какое вещество является носителем наследственной информации (программы) организма?	
XX. Какие вещества содержатся в ядерном соке?	

Задача 4. У кролика и крольчихи в каждой соматической клетке содержится по 44 хромосомы. Сколько хромосом, по вашему мнению, содержится у кроликов:

- а) в одной яйцеклетке;
- б) в одном сперматозоиде;
- в) в одной зиготе (оплодотворенной яйцеклетке);
- г) в одной соматической клетке детей (один крольчонок развивается из одной зиготы);
- д) в одной соматической клетке внуков.

Задача 5. Заполните таблицу «Сходства и различия митоза и мейоза»

Вопросы	Митоз	Мейоз
	<i>Сходства</i>	
Фазы деления		
Что происходит с ДНК в интерфазе до начала деления?		
	<i>Различия</i>	
Наличие или отсутствие конъюгации гомологических хромосом		
Сколько хромосом каждой гомологичной пары получает каждая дочерняя клетка?		
Изменяется ли число хромосом, получаемое каждой дочерней клеткой, по сравнению с числом хромосом в материнской клетке?		
Сколько дочерних клеток образуется?		
В каких органах происходит (у животных)?		

Образованию каких клеток (у многоклеточных животных) предшествует?			
Сколько делений подряд происходит?			
Какова биологическая роль?			

Задача 6. На рисунке 1 изображена схема митоза и мейоза клетки с тремя парами хромосом (А, А, В, В, С, С).

Определите:

а) сколько и какие хромосомы получают дочерние клетки 1 и 2 в результате митоза;

б) сколько и какие хромосомы получают дочерние клетки 3, 4, 5, 6, 7, 8 в результате мейоза (вместо вопросительных знаков в кружочках впишите символы хромосом).

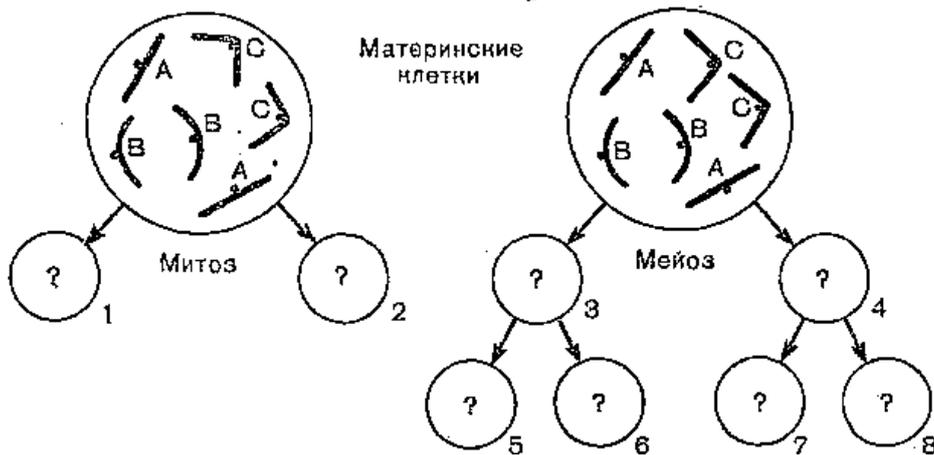


Рис.1. Схема деления клеток.

Задача 7. Решите задачу:

Даны две группы по 100 диплоидных клеток, каждая из них содержит по 8 хромосом (А, А, В, В, С, С, D, D). Во всех клетках первой группы произошел митоз, второй – мейоз (в семеннике).

Определите:

- сколько молодых клеток образовалось в первой группе;
- по сколько хромосом и какие содержит каждая молодая клетка первой группы (указать их символы);
- сколько гамет образовалось в семеннике;
- по сколько хромосом и какие содержат эти гаметы.

Ответ.

Задача 8. Заполните таблицу:

**Сравнительная характеристика процессов
овогенеза и сперматогенеза**

Вопросы для сравнения	Овогенез	Сперматогенез
Какие изменения происходят с половыми клетками при их развитии в различных зонах половой железы: а) размножения б) роста в) созревания		
Как распределяется цитоплазма в период созревания половых клеток?		
Каково биологическое значение неравномерного распределения цитоплазмы в период созревания?		
Какое число гамет образуется в результате развития половых клеток?		

Задача 9. Внимательно рассмотрите и закончите схему процесса овогенеза (Рис. 2).

1. Назовите зоны развития половых клеток.
2. Дайте краткую характеристику изменений, происходящих в каждой из них.
3. Каков результат процесса?
4. Раскройте биологическое значение процесса

Задача 10. Внимательно рассмотрите и закончите схему процесса сперматогенеза (Рис. 3).

1. Назовите зоны развития половых клеток.
2. Дайте краткую характеристику изменений, происходящих в каждой из них.
3. Каков результат процесса?
4. Раскройте биологическое значение процесса.

Задача 11. Внимательно рассмотрите схему сперматогенеза и овогенеза (рис.4).

1. Определите и назовите зоны развития половых клеток.
2. Укажите черты сходства, различия.

3. Каково значение этих процессов для эволюции

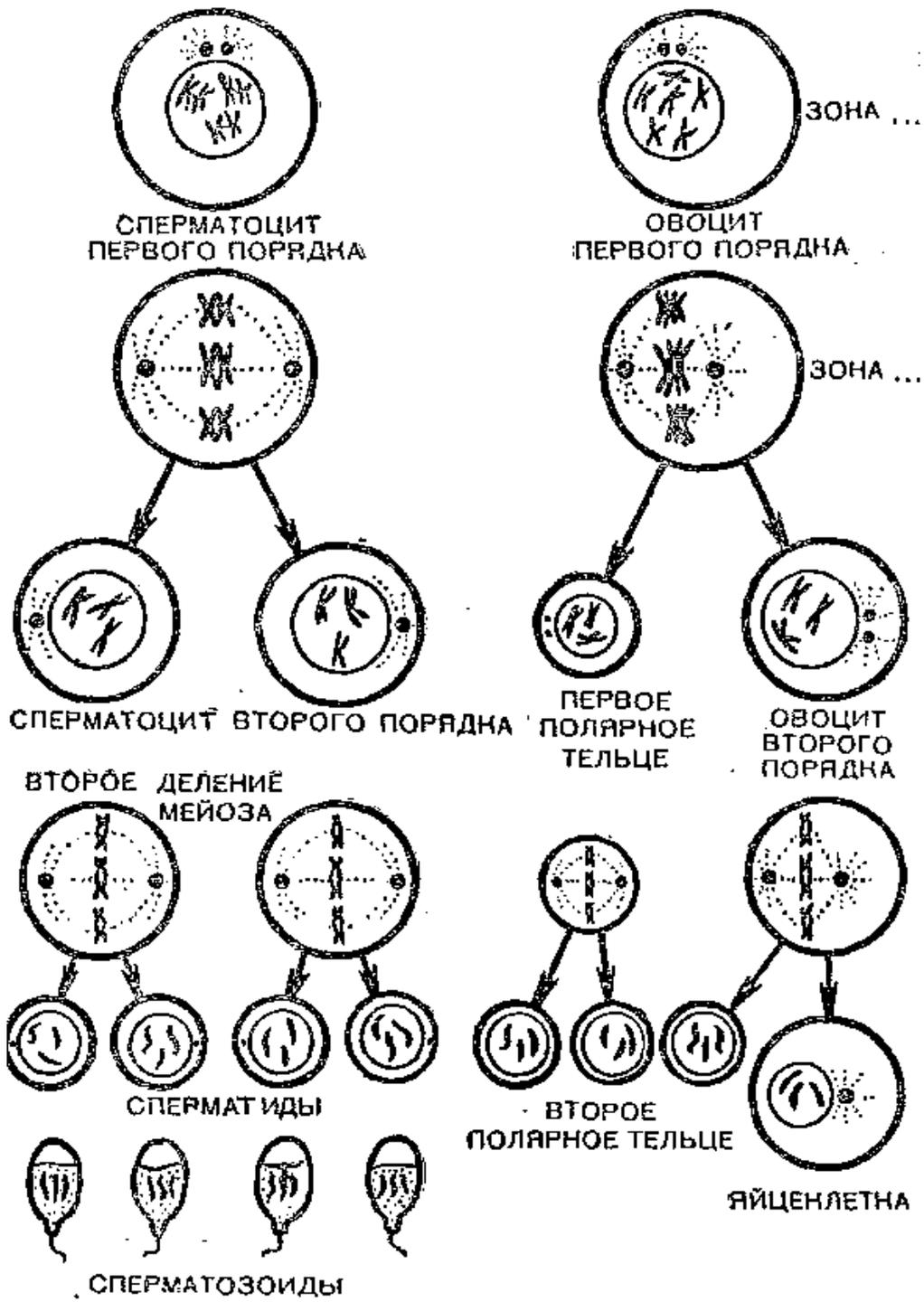


Рис. 4. Схема сперматогенеза и овогенеза

Ответ:

Практическая работа № 4

ТЕМА: Закономерности наследования признаков

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с общепринятой системой генетических обозначений; материальными основами наследственности человека, рассмотреть основные законы наследственности, значение генетических факторов в формировании фенотипа; моногенным и полигенным наследованием признаков; клеточным и гуморальным иммунитетом; системой групп крови АВО.

На занятии студент должен овладеть методикой решения задач теме «Законы наследственности. Иммуногенетика»; анализировать полученные данные и делать заключение о соответствии наблюдающегося расщепления тому или иному менделевскому типу наследования.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Основные понятия и термины в современной генетике.
2. Принципы работы Менделя. Генетическая символика.
3. Закон расщепления. Статические закономерности 1-го и 2-го законов.
4. Закон независимого комбинирования факторов. Статический характер наследования признаков.
5. Хромосомная теория наследственности. Сцепление генов.
6. Возвратное и анализирующее скрещивание.
7. Взаимодействие генов. Типы наследования признаков.
8. Генетика групп крови. Резус-фактор.
9. Клеточный и гуморальный иммунитет

Ход выполнения работы

Работа 1. Решение задач по законам Менделя: моногибридное скрещивание

Усвоение знаний по этой теме лучше всего происходит в процессе решения соответствующих задач, но для этого студенты знакомиться с общепринятой системой генетических обозначений.

Согласно общепринятым обозначениям, родительских особей при скрещивании отмечают буквой **P** (от parenta – родители),

гаметы – **G** (от gamete – половые клетки),

гибриды первого поколения – **F₁**: (от filii – дети),

второго – **F₂** и т.д.,

скрещивание двух организмов знаком – **x**,

женские особи – ♀ (зеркало Венеры),

мужские особи – ♂ (стрела Марса).

Задача 1. Женщина с синдактилией (сращение пальцев) вышла замуж за нормального мужчину. У них родились нормальные сын и дочь, и сын с синдактилией. Все родственники мужчины были с нормальными пальцами. Определите генотипы женщины и мужчины.

Решение.

Задача 2. У курчавого отца (его мать имела курчавые, а отец - гладкие волосы) и гладковолосой матери первый ребенок с курчавыми волосами. Какие волосы могут быть у следующих детей.

Решение.

Задача 3. Голубоглазый мужчина, оба родителя которого имели карие глаза, женился на кареглазой женщине, у отца которой карие глаза, а у ее матери - голубые. От этого брака родился сын - голубоглазый и дочь. Определите генотипы отца, матери и дочери и составьте схему их родословной.

Решение.

Задача 4. Женщина с нерыжими волосами, мать и отец которой имеют нерыжие волосы, а брат - рыжие, вступила в брак с рыжеволосым мужчиной, мать которого имеет тоже рыжие, а отец - нерыжие волосы. От этого брака родились мальчик с нерыжими и девочка с рыжими волосами. Определите генотипы всех упомянутых лиц и составьте схему родословной этой семьи.

Решение.

Задача 5. Два года подряд сибирский длинношерстный кот Мурзик скрещивался с соседской кошкой Пуськой. В первый год у Пуськи родилось 5 котят, из них 3 короткошерстных и 2 длинношерстных; а на следующий год 4-котенка - 2 короткошерстных и 2 длинношерстных. Известно, что у кошек короткая шерсть доминирует над длинной. Какая шерсть была у Пуськи. Какое потомство следует ожидать от скрещивания Мурзика с длинношерстной и короткошерстной дочерьми?

Решение.

Задача 6. Детская форма амавротической семейной идиотии Тей-Сакса наследуется как рецессивный признак и заканчивается обычно смертельным исходом к 4-5 годам. Первый ребенок умер от этой болезни в то время, когда должен родиться второй. Каков риск рождения больного второго ребенка?

Решение.

Задача 7. У курчавой матери и гладковолосою отца 2 ребенка: курчавый и гладковолосый. Определите генотип родителей, генотип и фенотип детей.

Решение.

Задача 8. Каковы генотипы родителей и детей, если:

а/ у светловолосой матери и темноволосого отца 5 детей, все темноволосые;

Решение.

б/ у голубоглазого отца и кареглазой матери 5 детей, из них 2 ребенка голубоглазые;

Решение.

в/ у родителей с нерыжими волосами 4 детей, из них 2 рыжеволосые.

Решение.

Задача 9. Мужчина-правша, имевший трех братьев и сестер, двое из которых были левшами, женился на женщине-правше. У них родился мальчик-левша. Определите генотипы родителей.

Решение.

Таблица 1

Наследование признаков у человека

Доминантный признак	Рецессивный признак
темные волосы	светлые волосы
нерыжие волосы	рыжие волосы
нормальная пигментация кожи, волос, глаз	альбинизм (отсутствие пигментации)
карие глаза	голубые или серые
большие глаза	маленькие глаза
толстые губы	тонкие губы
«римский нос»	прямой нос-
полидактилия (лишние пальцы)	нормальное число пальцев
короткопалость	нормальная длина пальцев
веснушки на лице	отсутствие веснушек
низкий рост тела	нормальный рост тела
нормальный слух	врожденная глухота
нормальное состояние здоровья	сахарный диабет
резус-положительная КРОВЬ	резус-отрицательная кровь

**Работа 2. Решение задач по законам Менделя:
дигибридное скрещивание**

Задача 1. У голубоглазого темноволосого отца и кареглазой светловолосой матери четверо детей. Каждый из них отличается по одному указанному признаку. Каковы генотипы родителей, генотипы и фенотипы детей.

Решение.

Задача 2. Кареглазый правша женился на голубоглазой левше. Какое потомство можно ожидать от этого брака.

Решение.

Задача 3. Темноволосая кареглазая женщина, гетерозиготная по первой аллели, вступила в брак с светловолосым кареглазым мужчиной, гетерозиготным по второму признаку. Каковы вероятные генотипы детей.

Решение

Задача 4. Муж и жена имеют кудрявые темные волосы. У них родился ребенок с кудрявыми светлыми волосами. Каковы возможные генотипы родителей.

Решение

Задача 5. Темноволосая женщина с кудрявыми волосами, гетерозиготная по первому признаку, вступила в брак с мужчиной, имеющим темные гладкие волосы, гетерозиготным по первой аллели. Каковы вероятные генотипы детей.

Решение.

Задача 6. Женщина со светлыми прямыми волосами вступила в брак с мужчиной, отец которого был светловолосым кудрявым, мать - имела темные прямые волосы. Каковы генотипы родителей. Какими могут быть генотипы и фенотипы детей.

Решение

Задача 7. Пятнистый кот с загнутыми ушами спаривается с одноцветной кошкой со стоячими ушами. У кошки родилось 4 котенка: 3 с белыми пятнами и 1 одноцветный, но все с загнутыми ушами. Во втором поколении от этого скрещивания при спаривании 2-х пятнистых кошек с загнутыми ушами обнаружилось 4 фенотипа. Определите эти фенотипы, генотипы всех особей, участвовавших в скрещивании, если известно, что пятнистость и загнутые уши - доминирующие признаки.

Решение

Задача 8. У собак черный цвет шерсти доминирует над кофейным, а короткая шерсть над длинной. Какой процент черных короткошерстных щенков можно ожидать при скрещивании двух особей, гетерозиготным по

обоим признакам. Охотник купил черную собаку с длинной шерстью и хочет получить щенка черного с короткой шерстью. Какого партнера по фенотипу и генотипу надо подобрать.

Решение

Работа 3. Решение задач по теме: генетика групп крови. Резус-фактор

Группы крови, входящие в эту систему, определяются сочетанием расположенных на эритроцитах антигенов А или В. Поэтому, выделяют четыре группы крови системы АВО:

- О (I) группа констатируется при отсутствии антигенов А и В на эритроцитах;
- А (II) группа устанавливается при обнаружении у человека только антигена типа А;
- В (III) группа характеризуется наличием на эритроцитах антигена В;
- АВ (IV) группа определяется при наличии у человека одновременно А и В антигенов.

Система АВО определяется тремя аллельными генами, которые расположены на длинном плече 9-й хромосомы и обозначаются I^o , I^A , I^B . При этом I^o является рецессивным, а I^A и I^B - доминантными генами и наследуются как аутосомные менделирующие признаки.

Человек с О (I) группой крови - это гомозигота по аллелю $I^o(I^oI^o)$. Вторая группа крови - А (II) - обнаруживается как при гомозиготности организма по гену I^A (I^AI^A), так и гетерозиготности с геном I^o (I^AI^o). Третья группа - В (III) - также возникает при двух вариантах генотипа человека: I^BI^B и I^BI^o . Четвертая группа крови - АВ (IV) - формируется при одновременном наличии в организме обоих доминантных аллельных генов: I^AI^B (табл 1).

Заполнить таблицу:

Сочетаемость групп крови у детей и родителей

Сочетания у родителей групп крови	Образование генных пар	Вероятность наследования детьми той или иной группы крови
ОхО		
ОхА		
ОхВ		
ОхАВ		
АхА		
АхВ		
АхАВ		
ВхВ		
ВхАВ		
АВхАВ		

Кроме групп крови системы АВО большое значение имеет резус-фактор.

Резус-фактор - это липопротеид, расположенный на мембранах эритроцитов у 85% людей. Если он обнаруживается у человека, то говорят о резус-положительной принадлежности крови (Rh⁺). При отсутствии резус-фактора (15% населения Земли) регистрируется резус-отрицательность (Rh⁻). В настоящее время известно три пары неаллельных генов, расположенных близко друг к другу на 1 хромосоме и контролирующих фенотипическое проявление резус-фактора.

Установлено, что Rh – положительные индивиды являются доминантными гомозиготами по доминантному гену (DD) или гетерозиготами (Dd). Резус отрицательные индивиды rh – будут гомозиготой по рецессивному аллелю (dd)

Задача 1. У ребенка группа крови А, у отца – О. Какая группа крови у матери? (Возможны два варианта).

Ответ

Задача 2. Можно ли переливать ребенку кровь матери, если у нее группа АВ, а у отца О?

Решение.

Задача 3. В родильном доме перепутали двух мальчиков. Родители одного из них имеют I и II группы крови, родители другого – II и IV. Исследование показало, что дети имеют I и II группы. Определите, кто чей сын.

Решение.

Задача 4. Какие группы крови может иметь ребенок, если у отца она АВ, резус положительный, у матери – ОО, резус отрицательный?

Решение.

Практическая работа № 5

ТЕМА: Изменчивость организмов

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с изменчивостью, ее видами, механизмами возникновения мутаций; основными периодами развития теории мутаций, их классификацией; антимутагенами и супермутагенами; репарацией генетического материала.

На занятии студент должен овладеть методикой решения задач теме «Наследственность, среда и патология».

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Изменчивость, ее виды. Характеристика *фенотипической* (модификационной) изменчивости. Норма реакции
2. Генотипическая изменчивость ее виды: комбинативная и мутационная.
3. Значение комбинативной изменчивости в обеспечении генотипической гетерогенности людей.
4. Мутационная изменчивость. Механизмы возникновения мутаций.
5. Основные периоды развития теории мутаций.
6. Физические, химические и биологические мутагенные факторы.
7. Классификация мутаций. Характеристика мутаций на молекулярном уровне (генные мутации), клеточном уровне (хромосомные), тканевом уровне; на уровне организма, популяционном уровне.
8. Понятие об антимутагенах и супермутагенах.
9. Мутагенез и канцерогенез.
10. Генетическая опасность загрязнения окружающей среды мутагенами.
11. Устойчивость и репарация генетического материала. Этапы и виды репарации

Ход выполнения работы

Задача 1. Заполните таблицу: «Хромосомные мутации»

Условное обозначение	Изменение структуры хромосомы	Название
АБВГДЕ		
АБДЕ		
ВГДЕ, АБВГ		
АБВВГДЕ		
АБДГВЕ		
АБВГМN		

Задача 2. В клетке человека фенилаланин (одна из незаменимых аминокислот) претерпевает более 10 последовательно идущих биохимических реакций при участии такого же числа ферментов, каждый из которых синтезируется под контролем соответствующего гена.

Рассмотрите рисунок 1 и объясните:

а) в результате мутации каких генов возникнут новые наследственные признаки - альбинизм и фенилкетонурия¹;

б) к каким последствиям приведет одновременная мутация гена 1 и гена 3, почему; в) будут ли эти новые признаки наследоваться, почему.

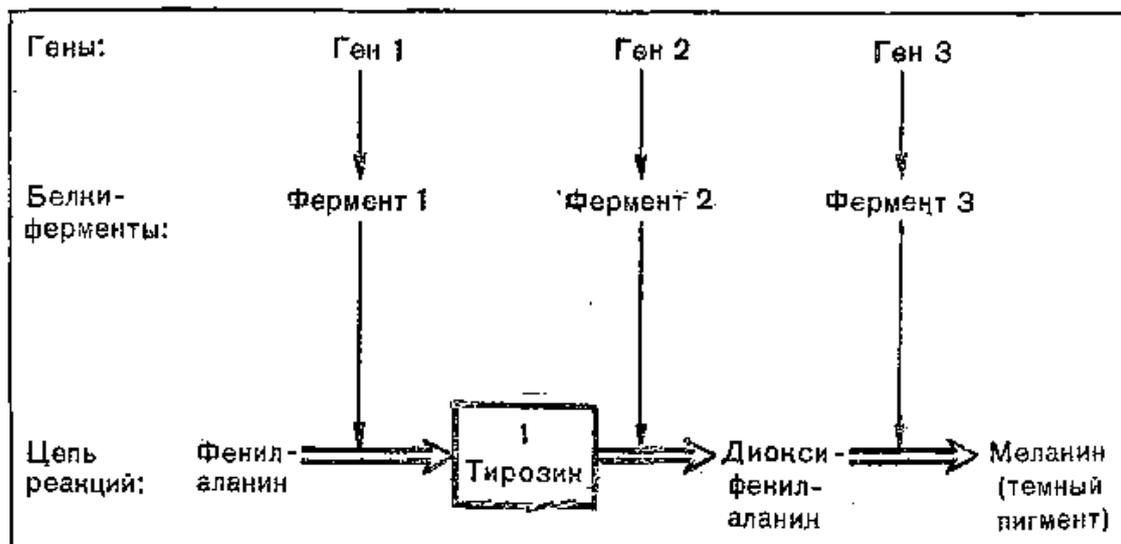


Рис. 1. Последовательные этапы превращения фенилаланина

Ответ:

Задача 3. Заполните таблицу:

«Сравнительная характеристика форм изменчивости»

Характеристика	Модификационная изменчивость	Мутационная изменчивость
Объект изменения		
Отбирающий фактор		
Наследование признаков		
Подверженность изменениям хромосом		
Подверженность изменениям молекул ДНК		
Значение для особи		
Значение для вида		

Задача 4. Соотнесите метод исследования и задачу, которую можно решить с его помощью:

а) Гибридологический	1. Выявить геномные и хромосомные мутации.
б) Цитогенетический	2. Изучить закономерности наследования признаков
в) Биохимический	3. Выявить генные мутации
г) Популяционно- статистический	4. Рассчитать частоту встречаемости генов и генотипов в популяции.

Ответ:

Задача 5 Соотнесите вид мутации и заболевание (-я), которое он вызывает:

а) Генная	1. Фенилкетонурия.
б) Хромосомная	2. Синдром «кошачьего крика».
в) Геномная	3. Синдром Дауна.
	4. Синдром Клайнфельтера.
	5. Альбинизм.

Ответ:

Задача 6 Соотнесите вид мутации и заболевание (-я), которое он вызывает:

а) Моносомия	1. Альбинизм.
б) Полисомия	2. Синдром Шерешевского.
	3. Синдром Дауна.
	4. Синдром Клайфельтера.
	5. Дальтонизм

Ответ:

Задача 7 Соотнесите вид изменчивости и причину(-ы) ее возникновения:

а) Модификационная	1. Возникает при замене пуриновых и пиримидиновых оснований.
б) Мутационная	2. Способствует выживанию.
в) Комбинативная	3. Возникает при обмене гомологичными участками хромосом.
	4. Обусловлена случайным сочетанием гамет при оплодотворении.

Ответ:

Задача 8 Соотнесите вид мутации и причины его возникновения, а также характер наследования:

а) Генеративная	1. Не наследуются при половом размножении.
б) Соматическая	2. Наследуются при вегетативном размножении
	3. Фенотипически проявляются у самого организма.
	4. Возникают в половых клетках.
	5. Фенотипически проявляются у потомков

Ответ:

Задача 9. Определите вид мутации, представленной на рис. 2.

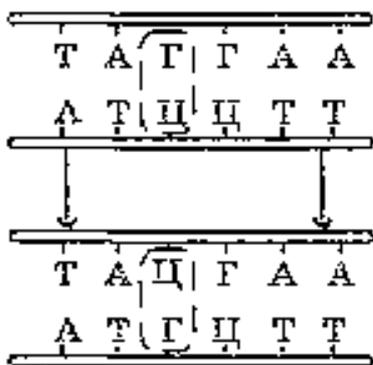


Рис. 2

Ответ:

Задача 10. Как называется мутация, представленная на рис. 3?

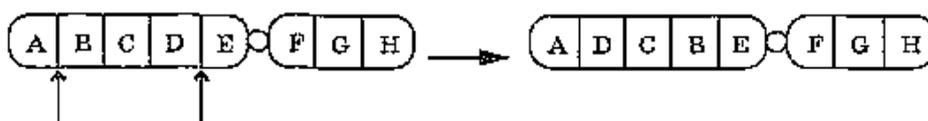


Рис. 3

Ответ:

Задача 11. Как называется мутация, представленная на рис. 4

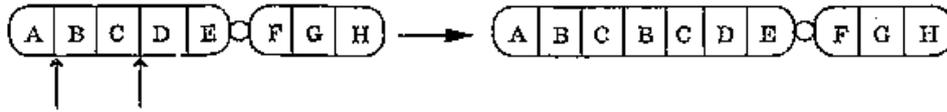


Рис. 4

Ответ:

Задача 12. Как называется мутация, представленная на рис. 5

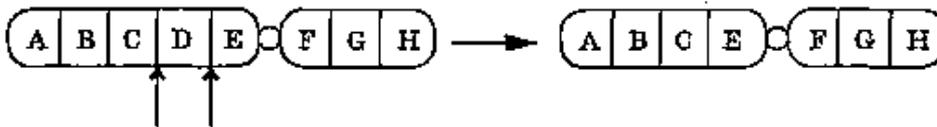


Рис. 5

Ответ:

Задача 13. Как называется мутация, представленная на рис. 6

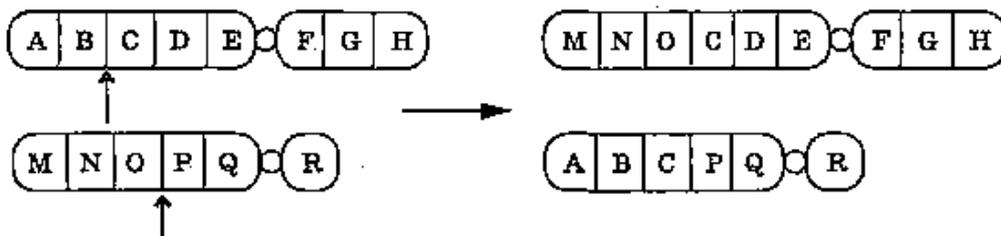


Рис. 6

Ответ:

МОДУЛЬ 2

Практическая работа №6

ТЕМА: Наследственные болезни и их классификации. Хромосомные болезни

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с особенностями клинических проявлений наследственной патологии, общими принципами клинической диагностики наследственных болезней, причинами происхождения и диагностической значимостью морфогенетических вариантов.

Студент должен уметь различать хромосомную патологию и некоторые наиболее распространенные моногенно наследуемые синдромы и заболевания.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Классификация наследственной патологии. Особенности клинических проявлений наследственной патологии.
2. Хромосомные болезни, их характеристика. Синдромы с числовыми аномалиями половых хромосом, синдромы с числовыми аномалиями аутосом.
3. Основные принципы ухода за больными с наследственными заболеваниями.

Работа 1. Наследственные болезни: мультифакториальные и хромосомные

Ход выполнения работы

На Парижской конференции по стандартизации и номенклатуре хромосом человека (1971) были приняты правила описания символического обозначения кариотипа человека в норме и при патологических состояниях, обусловленных мутациями хромосом. Напомним, что нормальный мужской кариотип принято обозначать в виде формулы $46,XY$, а нормальный женский - $46,XX$. Затем, при наличии мутагенных изменений, отмечаются лишняя хромосома кариотипа или нехватка хромосомы и имеющиеся структурные изменения отдельных хромосом.

Кариотип больного записывают в такой последовательности: общее количество хромосом, набор гетерохромосом, номер хромосомы, короткого или длинного плеча и избыток (+) или нехватка (-) генетического материала. Например, болезнь Дауна у мальчика: $47,XY,21+$; синдром "кошачьего крика" у девочки: $46,XX,5p-$.

Обозначение: длинное плечо (q); короткое плечо (p)

Так, например, запись $46,XY,3q+$ характеризует мужской кариотип с 46 хромосомами, где длинное плечо (q) одной из хромосом третьей пары

длиннее, чем в норме. Обозначение 47, XX, 14+ p+ указывает на женский кариотип с 47 хромосомами, включая добавочную хромосому 14 с удлинненным коротким (p) плечом.

При записи 46, XX, del(1)(q21) речь идет о женском кариотипе с 46 хромосомами и с делецией хромосомы 1 (в первом сегменте второго района ее длинного плеча).

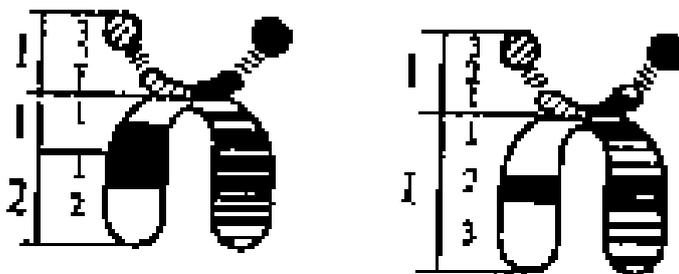


Рис. Дифференциально окрашенные 21 и 22 хромосомы

Решите следующие ситуационные задачи:

Задача 1. Сделайте символическую запись кариотипов следующих индивидуумов: 1) девочка с синдромом Патау; 2) мальчик с синдромом Эдвардса, 3) Мальчик с синдромом Дауна, 4) Мальчик с синдромом Клайнфельтера, 5) Девочка с синдромом Шерешевского- Тернера.

Задача 2. Отметьте, какие из перечисленных заболеваний связаны с нарушением числа хромосом: 1) болезнь Дауна, 2) синдром Клайнфельтера, 3) гемофилия, 4) трисомия, 5) дальтонизм

Задача 3. Укажите, какие из перечисленных заболеваний связаны с нарушением числа аутосом: 1) дальтонизм; 2) болезнь Дауна; 3) синдром Патау; 4) синдром Эдвардса; 5) синдром Клайнфельтера.

Задача 4. Сделайте символическую запись возможных кариотипов следующих индивидуумов: 1) мальчик с синдромом «кошачьего крика» (делеция короткого плеча хромосомы 5); 2) девочка с синдромом Орбели (делеция длинного плеча хромосомы 13); 3) мальчик с синдромом Вольфа-Хиршхорна (делеция короткого плеча хромосомы 4).

Задача 5. Внесите в незаполненные колонки табл. 1 информацию о количестве аутосом, половых хромосом и полном кариотипе индивидуума с соответствующим заболеванием.

Таблица 1

Хромосомные болезни человека

Название	Количество		Кариотип
	аутосом	половых хромосом	
Болезнь Дауна	45	2	47, XY, 21+ 47, XX, 21+

Синдром Шерешевского - Тернера			
Синдром Клайнфельтера			
Трисомия X			
Синдром Патау			
Синдром Эдвардса			

Задача 6. Запишите в соответствующих колонках табл. 2 названия патологических синдромов и заболеваний, если таковые могут возникнуть, и пол индивидуумов, имеющих перечисленные кариотипы:

Таблица 2

Условные обозначения различных кариотипов человека

Кариотип	Название заболевания	Пол организма
47, XY, 21+	Синдром Дауна	муж
46, XY,		
47, XXX		
47,XXY		
45,X		
45, XY, 13+		
47,XX, 18+		
46,XX		

Задача 7. Из перечисленных заболеваний выберите те, причиной которых являются структурные aberrации хромосом: 1) синдром Патау; 2) синдром Шерешевского -Тернера; 3) болезнь Дауна (трисомия 21); 4) болезнь Дауна (транслокационная форма); 5) синдром «кошачьего крика»; 6) синдром Орбели.

Задача 8. Сделайте расшифровку следующих записей кариотипов больных людей: 1) 46,XX,1p+; 2) 46,XY,14q-; 3) 46,XX,14p+; 4) 46,XX,del(1)(q21); 5) 46,XX,r(18).

Задача 9. Заполните таблицу 3:

Таблица 3

**Патологические состояния,
обусловленные нарушением числа некоторых аутосом**

Название болезни	Частота среди новорожденных, пол новорожденных	Хромосомные основы патологии	Типичные патологические признаки (клинические проявления)
Болезнь Дауна			
Синдром Эдвардса			
Синдром Патау			
Синдром полных моносомий по 1-22-й хромосомам			

Практическая работа №7

ТЕМА: Генные болезни

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с особенностями клинических проявлений наследственной патологии, общими принципами клинической диагностики наследственных болезней, причинами происхождения и диагностической значимостью морфогенетических вариантов.

Студент должен уметь различать хромосомную патологию и некоторые наиболее распространенные моногенно наследуемые синдромы и заболевания

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Наследственные заболевания, связанные с расстройством аминокислотного состава, нарушением обмена углеводов;
2. Наследственные заболевания, связанные с нарушением липидного обмена; обмена в эритроцитах;
3. Наследственные заболевания, связанные с нарушением всасывания и биосинтеза тиреоидных гормонов, заболеванием обмена стероидов и соединительной ткани.
4. Основные принципы ухода за больными с наследственными заболеваниями.

Работа 1. Генные наследственные болезни

Ход выполнения работы

Задача 1. Классифицируйте перечисленные в таблице заболевания, отметив их принадлежность к определенной группе значком «+» или «-»

Группы наследственных заболеваний

Название болезни	Мультифакториальные	Хромосомные	Генные
Муковисцедоз			
Фенилкетонурия			
Болезнь Дауна			
Гемофилия			
Шизофрения			
Болезнь Тея-Сакса			
Эпилепсия			
Язвенная болезнь			
Бронхиальная Астма			
Трисомия X			

Адреногенитальный синдром			
Дефекты невральнoй трубки			
Синдрoм Шерешевско-го Тернера			
Болезнь Вильсона-Коновалова			
Галактоземия			
Болезнь Марфана			
Болезнь Гоше			

Задача 2. Заполните таблицу, распределив наследственные болезни по группам

Группы	Наследственные болезни
1. Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования	
2. Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования	
3. Болезни с X - сцепленным доминантным типом наследования	
4. Болезни с Y - сцепленным (голандрическим) типом наследования	
5. Митохондриальные болезни	

1. Болезнь Марфана
2. Нейрофиброматоз (*болезнь Реклингаузена*)
3. Хорея Гентингтона
4. Наследственный микросфероцитоз (семейная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара)
5. Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга)
6. Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы).
7. Гликогеновая болезнь (болезнь Помпе)
8. Гипофосфатемия
9. Миодистрофия Дюшенна-Беккера (МДБ)
10. Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой Синоним: синдром
11. Синдром Пирсона
12. Наследственная нейропатия зрительных нервов (атрофия Лебера).
13. Митохондриальная энцефалопатия (инсультоподобные состояния).

14. Нейропатия (атаксия, пигментный ретинит).
15. Миопатия и кардиомиопатия
16. Ахондроплазия
17. Мартина-Белла (СМБ)
18. Мукополисахаридозы. Гаргоилизм
19. Гемофилия
20. Галактоземия.
21. Болезнь Гоше.
22. Амавротическая идиотия (болезнь Тея - Сакса)
23. Адреногенитальный синдром
24. Гипотиреоз
25. Непереносимость лактозы
26. Миотоническая дистрофия (МД) Синонимы: болезнь Штейнерта, дистрофическая миотония.
27. Болезнь Гирке

Задача 3. Решите следующие ситуационные задачи:

А) С первых дней жизни у ребенка наблюдается упорное послабление стула, беспокойство (колики), срыгивание, обезвоживание, отсутствие прибавки в массе тела. В крови отмечаются значительные электролитные нарушения (снижение уровней калия, натрия, кальция). Лечебные мероприятия связаны с симптоматической терапией (ликвидация обезвоживания), а также переводом ребенка на безмолочное вскармливание (детские смеси, приготовленные на основе сои).

Укажите вероятный диагноз и прогноз данного заболевания.

Б) Ребенок 6 лет поступил в клинику с жалобами на образование на коже пигментных пятен типа «кофе с молоком», число и размер которых постепенно нарастает. Помимо этого, у больного наблюдаются изменения костной системы - кифоз, сколиоз. Веснушки в подмышечных и паховых складках, пятнистая гиперпигментация кожи верхней части груди и промежности.

Какое заболевание можно заподозрить?

В) Ребенок 3-х лет госпитализирован в третий раз по поводу пневмонии. Почти постоянный приступообразный кашель, одышка, цианоз. Ребенок имеет низкую для своего возраста массу тела, плохой аппетит. Старший брат больного умер в возрасте 5 лет от хронической пневмонии. Родители здоровы. Отмечено повышенное содержание натрия и хлора в секрете слюнных и потовых желез.

Укажите диагноз заболевания.

Г) При рождении ребенка обращено внимание на отсутствие яичек в мошонке, через три месяца поставлен диагноз - двусторонний брюшной крипторхизм. На 2-м году жизни ребенок начал быстро расти, в 5 лет появилось оволосение на лобке. При проведении лапаротомии с целью коррекции положения яичек выявлено наличие яичника, матки, фаллопиевых труб. При обследовании через год: наружные половые органы полностью сформированы по мужскому типу, в моче повышена концентрация 17-оксикортикостероидов.

Поставьте диагноз заболевания.

Д) ребенок родился с большой массой тела, что было связано с отеком тканей. После рождения у ребенка длительно держалась желтуха. Он плохо рос, имел малую прибавку массы тела, частые запоры, наблюдалось отставание в нервно-психическом развитии. В качестве причины появления заболевания, врач указал на порок развития щитовидной железы. В возрасте 3 лет у больного отмечаются грубый голос и скудный рост волос на голове, систолический шум, сухая, бледная, шелушащаяся, холодная на ощупь кожа. Рентгенологическое исследование костей запястья выявляет отставание костного возраста.

Поставьте диагноз заболевания.

Практическая работа № 8

ТЕМА: Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с особенностями клинических проявлений наследственной патологии, общими принципами клинической диагностики наследственных болезней, причинами происхождения и диагностической значимостью морфогенетических вариантов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Удельный вес мультифакториально обусловленной патологии заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Наиболее распространенные нозологические формы.

2. Общие и частные механизмы реализации предрасположенности и профилактики мультифакториальных заболеваний.

3. Факторы риска и принципы выявления лиц с повышенным риском развития мультифакториальных заболеваний.

4. Генеалогический метод мультифакториальных заболеваний и диспансеризация населения.

№	Мультифакториальные заболевания	Клинические проявления и частота встречаемости
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		

Практическая работа № 9

ТЕМА: Врожденные пороки развития

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с особенностями клинических проявлений врожденных пороков развития, общими принципами клинической диагностики пороков развития, причинами происхождения и диагностической значимостью морфогенетических вариантов

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Понятие «врождённого порока развития».
2. Частота, удельный вес врожденных пороков развития в структуре заболеваемости и смертности.
3. Характеристика наиболее распространенных пороков развития
4. Классификация врожденных пороков развития.
5. Этиология. Критически периоды онтогенеза. Тератогенные факторы.

Заполнить таблицу

160

Название болезни	Тип наследования	Когда и кем открыта	Популяционная частота	Соотношение полов	Клиническая характеристика болезни
1	Аутосомно-доминантный (<i>описать 10 разных видов болезни</i>)				
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10	Аутосомно-рецессивный (<i>описать 10 разных видов болезни</i>)				
11					
12					
13					
14					
15					
16					

17					
18					
19					
20	X-сцепленный ре- цессивный <i>(описать 5разных видов болезни)</i>				
21					
22					
23					
24					
25	Y-сцепленный ре- цессивный <i>(описать 5разных видов болезни)</i>				
26					
27					
28					
29					

Практическая работа № 10

ТЕМА: Профилактика наследственной патологии. Медико-генетическое консультирование

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: причинами происхождения и диагностической значимостью морфогенетических вариантов наследственной патологии, профилактикой наследственной патологии; понятием «медико-генетическое консультирование»

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Что такое медико-генетическое консультирование?
2. Цели, задачи и методы медико-генетического консультирования.
3. Показания для цитогенетического обследования больного:
4. Этапы медико-генетического консультирования
5. Профилактика интеллектуальных нарушений

Ход выполнения работы

1. Записать, что такое медико-генетическое консультирование _____

2. Записать цели и задачи медико-генетического консультирования _____

3. Записать методы медико-генетического консультирования _____

4. Перечислить показания для цитогенетического обследования больного:

5. Этапы медико-генетического консультирования _____

6. Профилактика интеллектуальных нарушений _____

Практическая работа № 11

ТЕМА: Методы пренатальной диагностики наследственных болезней

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: ознакомиться с особенностями клинических проявлений наследственной патологии, общими принципами клинической диагностики наследственных болезней, причинами происхождения и диагностической значимостью морфогенетических вариантов

Современные методы пренатальной диагностики ВПР и наследственных болезней: УЗИ, амниоцентоз, биопсия хореона, фетоскопия:

1. Что такое «Пренатальная диагностика»
2. Методы оценки состояния плода
3. Пренатальная диагностика хромосомных болезней
4. Пренатальная диагностика генных болезней
5. Новые направления пренатальной диагностики

Ход выполнения работы

1. Какие методы пренатальной диагностики изображены на рис. 2 -5?

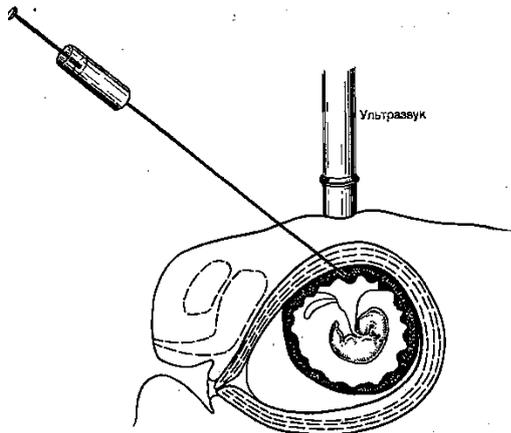


Рис.2

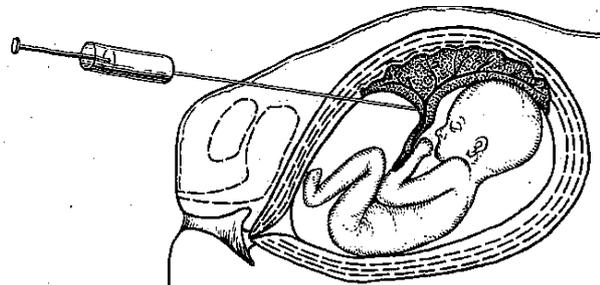


Рис. 3

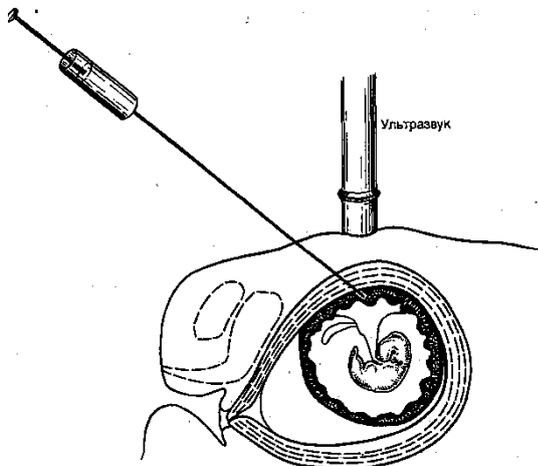


Рис. 4

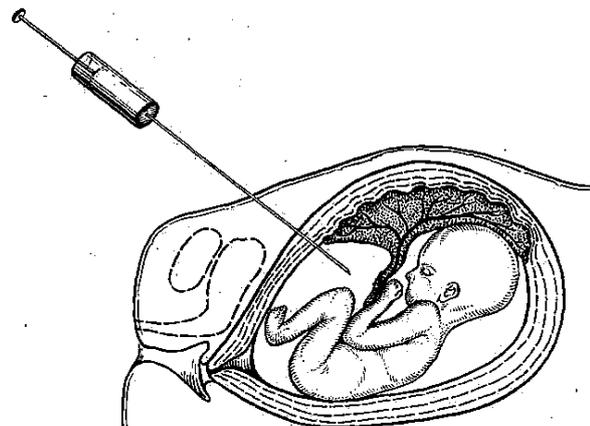


Рис. 5

Ответ:

2. Решите следующие ситуационные задачи:

1. Это заболевание проявляется с рождения или в первом десятилетии жизни образованием на коже пигментных пятен типа «кофе с молоком», число и размер которых постепенно нарастает. Форма пятен овальная, располагаются обычно они на закрытых участках кожи – на груди, спине, животе. Какое это наследственное заболевание?



2. Это заболевание обусловлено понижением функции щитовидной железы. Оно может развиваться вследствие поражения щитовидной железы или поражения гипоталамо-гипофизарной области. Больные дети рождаются с большой массой тела, что связано с отеком тканей. После рождения у ребенка длительно держится желтуха. Они плохо растут и имеют малую прибавку массы тела, отстают в нервно-психическом развитии, отмечаются запоры. Кожа при гипотиреозе сухая, бледная, шелушащаяся, холодная на ощупь. Отмечаются грубый голос и скудный рост волос на голове. Рентгенологическое исследование костей запястья выявляет отставание костного возраста.



Какое это наследственное заболевание?

3. В качестве примера синдрома со структурной перестройкой хромосом можно привести синдром делеции короткого плеча 5-й хромосомы. Среди больных этим синдромом преобладают девочки. Частота встречаемости – 1:50 000 новорожденных. Характерные симптомы: микроцефалия, круглое лицо (с возрастом оно вытягивается), широко расставленные глаза, антимонголоидный разрез глаз, недоразвитие нижней челюсти, катаракта, косоглазие и другие глазные нарушения. Какое это наследственное заболевание?



4. В 50% случаев беременность осложняется многоводием. Типичным признаком является расщелина губы и нёба. Дети страдают полидактилией. Характерны пороки развития органов зрения: катаракта, микрофтальмия, анофтальмия, циклопия. Череп неправильной формы, узкие глазные щели, запавшее переносье, деформированные низко расположенные ушные раковины. Отмечаются «стопа-качалка», пороки внутренних органов: врожденные пороки сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы.



Какое это наследственное заболевание?

Ответ:

РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Примерный перечень тестов к зачету

1. Для амитоза характерно: а) деление интерфазного ядра путем перетяжки; б) веретено деления не образуется; в) веретено деления образуется; г) деление интерфазного ядра путем перетяжки; веретено деления не образуется.
2. Процесс формирования мужских половых клеток называется: а) осеменением; б) оогенезом; в) сперматогенезом; г) осеменением, оогенезом, сперматогенезом.
3. Правильная последовательность стадии митоза: а) профаза, телофаза, анафаза, метафаза; б) метафаза, профаза, телофаза, анафаза; в) интерфаза, профаза, метафаза, телофаза, анафаза, телофаза; г) профаза, метафаза, анафаза, телофаза.
4. Периоды сперматогенеза: а) развитие, размножение, рост, формирование; б) размножение, рост, созревание, формирование; в) рост, созревание, формирование, развитие; г) созревание, развитие, рост, формирование.
5. В период созревания при гаметогенезе клетки делятся: а) митозом; б) мейозом; в) амитозом; г) шизогонией.
6. В период созревания (сперматогенез) в результате мейоза I образуются: а) 5 сперматогоний; б) 2 сперматоцита первого порядка; в) 4 сперматиды; г) 2 сперматоцита второго порядка.
7. Овуляция – это: а) выход ооцита второго порядка из яичника; б) формирование ооцита первого порядка; в) образование яйцеклетки; г) гибель направительных телец.
8. Если центромера расположена близко к концу хромосомы и одно плечо значительно короче другого, то такая хромосома: а) субметацентрическая, б) метацентрическая, в) акроцентрическая.
9. К видам мейоза относят: а) зиготический и эндомиоз, б) зумейоз и ассиметрический, в) гаметический и зиготический.
10. Уменьшение гаплоидного числа хромосом вдвое: а) анеуплоидия; б) гаплоидия; в) полиплоидия; г) мутация.
11. Увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору: а) анеуплоидия; б) гаплоидия; в) полиплоидия; г) мутация.
12. Мутации, изменяющие последовательность нуклеотидов в гене: а) геномные; б) генные; в) физиологические; г) аморфные.
13. Мутации, в результате которых происходит выпадение нуклеотидов: а) инсерции; б) делеции; в) дупликации; г) нехватки.
14. Мутации, в результате которых происходит перестановка фрагмента гена: а) инверсии; б) дупликации в) делеции; г) нехватки.

15. Мутации, в результате которых происходит замена одной пары нуклеотидов на другую: а) инверсии; б) замена нуклеотидов; в) нехватки; г) делеции.

16. Изменения генотипа, вызванные факторами внешней среды, не связанные с изменением генотипа: а) мутации; б) эволюция; в) модификации; г) изменчивость.

17. Полиплоид – это организм с: а) нормальным числом хромосом; б) вдвое меньшим числом хромосом; в) лишней хромосомой; г) кратным увеличением хромосом.

18. Мутации, возникающие в половых клетках, называются: а) хромосомными; б) генеративными; в) доминантными; г) ядерные.

19. Мутации, возникающие в соматических клетках: а) не наследуются; б) у некоторых организмов играют важное значение; в) вызывают химеры; г) не имеют большого значения для организма.

20. Характерной особенностью модификационной изменчивости является то, что: а) возникает случайно и наследуется; б) не зависит от условий среды; в) ею можно управлять, она не наследуется, образует вариацию признака; г) элиминирует рецессивные гены.

21. Изменчивость, обусловленная различными вариантами сочетаний генов и хромосом при образовании гамет и их слиянии, называется: а) модификационной; б) геномной мутацией; в) комбинативной; г) генной мутацией.

22. В процессе внутрихромосомной мутации произошла перестройка генов ABCDEFGH → ABCEFGH. Какая? а) делеция; б) нехватка; в) инверсия; г) дупликация.

23. В процессе внутрихромосомной мутации произошла перестройка генов ABCDEFGH → ADCBEFGH. Какая? а) делеция; б) нехватка; в) инверсия; г) дупликация.

24. В процессе внутрихромосомной мутации произошла перестройка генов ABCDEFGH → ABCBCDEFGH. Какая? а) делеция; б) нехватка; в) инверсия; г) дупликация.

25. Антимутагены – это: а) вещества, нарушающие восстановление повреждённых участков молекулы ДНК; б) вещества, замедляющие процесс мутации; в) продукты метаболизма в организме;

26. К антимутагенам относят: а) витамины и фармакологические средства; б) ферменты; в) витамин Е и некоторые виды бобов; г) неочищенные хлопковые масла

27. У человека карий цвет глаз доминирует над голубым. Определить возможные генотипы детей от брака кареглазых гетерозиготных родителей: а) AA, Aa; б) Aa; в) AA, Aa, aa; г) Aa, aa.

28. У человека карий цвет глаз доминирует над голубым. Определить возможное расщепление по фенотипу в F₁, при браке гетерозиготных

кареглазых родителей: а) 1 карие:1 голубые; б) 3 карие:1 голубые; в) карие; г) голубые.

29. Определите генотипы родителей, если у светловолосой матери и тёмноволосого отца 5 темноволосых и 1 светловолосый ребёнок: а) AA × aa; б) Aa × aa; в) Aa × Aa; г) aa × Aa.

30. Определить вероятность рождения светловолосых детей у гетерозиготных тёмноволосых родителей: а) 10%; б) 25%; в) 5%; г) 50%.

31. Определить вероятность рождения тёмноволосых детей, если оба родителя гетерозиготны по аллелю «тёмные волосы»: а) 50%; б) 75%; в) 80%; г) 90%.

32. Определить вероятность рождения светловолосых детей, если один родитель гетерозиготен, а другой гомозиготен по аллелю «тёмные волосы»: а) 5%; б) 10%; в) 0%; г) 25%.

33. Анализирующим называется скрещивание вида: а) AA × aa, aa × AA; б) Aa × aa; в) Aa × Aa; г) F₁ × P.

34. Сколько типов гамет образует организм с генотипом AaBvссEe: а) 4; б) 8; в) 10; г) 12.

35. При скрещивании двух гомозиготных линий (AA и aa) доля гетерозигот во втором поколении составит: а) 25%; б) 50%; в) 75%; г) 30%.

36. Расщепление по фенотипу в первом поколении гибридов в соотношении 1:1 происходит в том случае, если: а) обе родительские формы гомозиготны; б) обе родительские формы гетерозиготны; в) одна гомозиготна, а вторая гетерозиготна; г) одна по рецессивному аллелю гомозиготна, а вторая форма гетерозиготна.

37. Организм, образующийся при скрещивании двух наследственно различающихся особей: а) потомство; б) поколение; в) гибрид; г) мутант.

38. При моногибридном скрещивании родительские формы различаются по... признаку: а) 1; б) 2; в) 3; г) n.

39. Сколько типов гамет образует организм с генотипом AaBvCCDd: а) 4; б) 6; в) 8; г) 16.

40. Расщепление по фенотипу во втором поколении в отношении 3:1 характерно для скрещивания: а) анализирующего; б) дигибридного; в) моногибридного; г) полигибридного.

41. Расщепление по фенотипу во втором поколении в отношении 9:3:3:1 характерно для скрещивания: а) анализирующего; б) дигибридного; в) моногибридного; г) полигибридного.

42. У курчавого отца и гладковолосой матери, 1 ребёнок курчавый, а второй гладковолосый. Определите генотипы родителей: а) Aa × Aa; б) Aa × aa; в) AA × aa; г) aa × Aa.

43. Комплементарность – это: а) наличие летальных генов в хромосоме; б) один из видов неаллельного взаимодействия, когда гены дополняют действие друг друга; в) независимое проявление генов, отсутствие доминантно-рецессивных отношений; г) один из видов взаимодействия ал-

лельных генов, когда ген может быть представлен не двумя аллелями, а большим числом состояний.

44. Наследование групп крови – это пример: а) множественного аллелизма; б) кодоминирования; в) эпистаза; г) экспрессивности.

45. Вид взаимодействия неаллельных генов, при котором один из генов полностью подавляет действие другого: а) эпистаз; б) экспрессивность; в) кодоминирование; г) пенетрантность.

46. При комплементарном взаимодействии (эпистазе) в F_2 наблюдается расщепление: а) 9:7; б) 15:1; в) 3:1; г) 13:3.

47. В случае доминантного эпистаза наблюдается расщепление: а) 9:7; б) 15:1; в) 3:1; г) 13:3.

48. Гены, подавляющие действие других генов называются: а) аллельными; б) эпистатическими; в) полимерными; г) кроссоверными.

49. Если заболевание прослеживается по вертикали, то это тип наследования: а) аутосомно-доминантный, б) X-сцепленный доминантный, в) аутосомно-рецессивный, г) X сцепленный рецессивный.

50. Если сыновья ни когда не наследуют заболевания отца, а то это тип наследования: а) аутосомно-доминантный, б) X-сцепленный доминантный, в) аутосомно-рецессивный, г) X сцепленный рецессивный.

51. Если оба пола поражаются с одинаковой частотой, то это тип наследования: а) аутосомно-доминантный, б) X-сцепленный доминантный, в) аутосомно-рецессивный, г) X сцепленный рецессивный.

52. Если болен один из родителей, то риск рождения больного ребенка, при аутосомно-доминантном типе наследования, составляет: а) 25%, б) 75%, в) 100%, г) 50%.

53. Пробанд - это: а) больной, обратившийся к врачу; б) здоровый человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию; в) человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика; г) индивидуум, с которого начинается сбор родословной.

54. Сибсы - это: а) все родственники пробанда; б) дяди пробанда; в) родители пробанда; г) братья и сестры пробанда.

55. Потомство одного поколения обозначается: а) арабскими цифрами; б) римскими цифрами; в) заглавными буквами, г) прописными.

56. Генеалогический метод впервые был предложен: а) в 1985г Э Джефффризом; б) в 1931г. Бонневи; в) в 1865г. Ф. Гальтоном, г) в 1959г. И.И. Канаевым.

57. Методику определения зиготности близнецов разработал: а) в 1924г. Г. Симменс; б) в 1865г. Ф. Гальтон; в) в 1959г. И.И. Канаев, г) в 1931г. Бонневи.

58. Дактилоскопия – это: а) изучение особенностей узоров ладоней; б) изучение рисунка пальцев; в) изучение узоров на стопах ног, г) изучение близнецов.

59. Изучение особенностей узоров ладоней называется: а) пальмоскопией; б) плантоскопией; в) дактилоскопией.

60.Monozygotные близнецы образуются из: а) одной зиготы, разделившейся на стадии дробления яйца на две части; б) одной зиготы, оплодотворённой двумя сперматозоидами; в) двух зигот, оплодотворённых одним сперматозоидом; г) двух зигот, оплодотворённых двумя сперматозоидами.

61. Совокупность внешних признаков организма, сложившихся в результате его развития, называется: а) кариотип; б) генофонд; в) генотип; г) фенотип.

62. Датой возникновения генетики как науки считают: а) 1900 г; б) 1865 г; в) 1908 г; г) 1845 г.

63. Функция молекулы ДНК в клетке следующая: а) запасующая; б) хранение и передача наследственной информации; в) структурная; г) энергетическая.

64. Структурной единицей ДНК является: а) ген; б) нуклеотид; в) аминокислота; г) хромосома.

65. Синтез белка состоит из следующих этапов: а) репарация и трансляция; б) репликация и транскрипция; в) транскрипция и трансляция; г) репликация и репарация.

66. Транскрипция - это: а) одна из форм обмена генетической информацией; б) процесс синтеза белка по матрице и-РНК, выполняемый рибосомами; в) процесс считывания генетической информации с ДНК на и-РНК; г) мутация, при которой в цепи ДНК происходит замена пуриновых оснований.

67. Трансляция - это: а) процесс считывания генетической информации с ДНК на и-РНК; б) мутация, возникшая в процессе биосинтеза белка; в) одна из форм обмена генетической информацией; г) процесс синтеза белка по матрице и РНК, выполняемый на рибосомах.

68. Исправление мутационных повреждений генов в ДНК называется: а) репликация; б) репарация; в) реверсия; г) реконструкция.

69. Какие заболевания с X-сцепленным доминантным типом наследования вы знаете? а) синдром Марфана и ахондроплазия; б) синдром ломкой X-хромосомы и гемофилия А; в) фосфатдиабет и рото-лице-пальцевой синдром? тип I; г) синдром Гурлера и болезнь Тея-Сакса.

70. Каково соотношение по полу среди больных с аутосомно-доминантным типом наследования? а) эти заболевания чаще выявляются у лиц мужского пола; б) эти заболевания чаще выявляются у лиц женского пола; в) эти заболевания выявляются одинаково часто у представителей обоих полов.

71. Укажите положения, характеризующие аутосомно-доминантный тип наследования: а) родители больного ребенка фенотипически здоровы, но аналогичные заболевания встречаются у сибсов пробанда; б) сын нико-

гда не наследует заболевания от отца; в) заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин и передается от родителей к детям в каждом поколении.

72. Укажите вероятность повторного рождения больного ребенка у супругов, имеющих больную девочку с фенилкетонурией (аутосомно-рецессивный тип наследования): а) 50%; б) близко к 0%; в) 75%; г) 25%.

73. Укажите вероятность повторного рождения больного ребенка в семье, в которой родители здоровы и имеют больную девочку с синдромом Марфана (аутосомно-доминантный тип наследования): а) 50%; б) близко к 0%; в) 100%; г) 75%.

74. Укажите вероятность рождения больного ребенка женщиной, имеющей больных гемофилией сына и брата. а) 25%; б) 50%; в) 100%; г) близко к 0.

75. Вероятность рождения больного ребенка в семье, в которой мать больна фенилкетонурией, а отец является гетерозиготным носителем гена фенилкетонурии, составляет примерно: а) 0%; б) 25%; в) 50%; г) 75%.

76. Мышечная дистрофия Дюшенна наследуется по типу: а) аутосомно-доминантному; б) X-сцепленному рецессивному; в) аутосомно-рецессивному; г) X-сцепленному доминантному.

77. Диагностические критерии синдрома Марфана: а) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация; б) подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, аномальный рост зубов; в) умственная отсталость, длинное лицо, высокий лоб, г) массивный подбородок, оттопыренные уши, умственная отсталость.

78. Генные болезни обусловлены: а) потерей части хромосомного материала; б) увеличением хромосомного материала; в) потерей двух и более генов; г) мутацией одного гена.

79. С какой частотой рождаются дети с муковисцидозом: а) 1:70; б) 1:2000; в) 1:10000; г) 1:20000.

80. Синдром Тея-Сакса является наследственной болезнью нарушения: а) обмена углеводов, б) стероидного обмена; в) липидного обмена, г) пуринового и пиримидинового обмена.

81. Синдром Марфана является наследственной болезнью нарушения: а) липидного обмена, б) пуринового и пиримидинового обмена; в) обмена металлов, г) обмена соединительной ткани.

82. Фенилкетонурия является наследственной болезнью нарушения: а) обмена металлов, б) аминокислотного обмена; в) стероидного обмена, г) липидного обмена.

83. Аденогенитальный синдром является наследственной болезнью нарушения: а) обмена углеводов, б) стероидного обмена; в) липидного обмена, г) пуринового и пиримидинового обмена.

84. Муколипидозы являются наследственными болезнями нарушения: а) обмена углеводов, б) стероидного обмена; в) липидного обмена, г) пуринового и пиримидинового обмена.

85. Укажите заболевание, относящееся к Х-сцепленному доминантному типу наследования: а) синдром Ретта, б) синдром Ушера; в) общий альбинизм, г) мышечная дистрофия Дюшенна.

86. Укажите заболевание, относящееся к У-сцепленному типу наследования: а) синдактилия, б) синдром Мартина - Белла; в) полидактилия, г) синдром Ушера.

87. Укажите заболевание, относящееся к аутосомно-рецессивному типу наследования: а) сахарный диабет, б) синдром Ретта; в) синдром Мартина - Белла, г) мышечная дистрофия Дюшенна.

88. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме «кошачьего крика»: а) 45,X0; б) 46,XX, 9p+; в) 46,XX, 5p-; г) 46,XX/45, XO.

89. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме Шерешевского - Тернера: а) 46,XY, 5p-; б) 45,X0; в) 47,XXX; 47,XXY; г) 46,XX.

90. Укажите, какие нарушения в кариотипе являются летальными: а) моносомии по Х-хромосоме; б) трисомии по половым хромосомам; в) моносомии по аутосомам; г) трисомии по аутосомам.

91. В каких возрастных интервалах резко повышен риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями: а) 15-18 и 35-40 лет; б) 20-25 и 35-40 лет; в) 25-30 лет; г) 30-35 лет.

92. Укажите болезни, относящиеся к мультифакториальным: а) гемофилия, талассемия, серповидно-клеточная анемия; б) синдромом Марфана, ишемическая болезнь сердца; в) шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз; г) наследственные дефекты обмена липидов.

93. Что является ведущим в клиническом проявлении хромосомных болезней: а) задержка в психомоторном развитии у детей младшего возраста и умственная отсталость у детей старшего возраста; б) нарушение физического развития; в) системность поражения; г) нарушение умственного развития в сочетании с пороками развития и микроаномалиями развития.

94. Какие изменения структуры хромосом лежат в основе хромосомных болезней: а) трисомии, моносомии, полиплоидии; б) инверсии, дупликации, транслокации, делеции; в) нонсенс, миссенс, мутации, г) делеции.

95. Укажите правильную форму хромосомного набора у больного с синдромом Клайнфельтера: а) 47,XXY; б) 47,XXX; в) 47,XY; г) 45,XY, 5p-;

96. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме Эдвардса: а) 46,XY, 21+; б) 47,XXY; в) 47,XX, 13+; г) 47,XX, 18+;

97. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме Патау: а) 47,XX, 18+; б) 47,XY, 13+; в) 46,XX, 5p-; г) 47,XXY;

98. Укажите формулу кариотипа при синдроме Дауна:
а) 47, XX, 13+; б) 47, XX, 22+; в) 47, XXX; г) 47, XX, 21+.

99. Укажите, для какого хромосомного синдрома наиболее характерен симптомокомплекс, включающий микроцефалию, расщелину губы и неба, полидактилию и поликистоз почек: а) синдром Эдвардса; б) синдром Дауна; в) синдром Вольфа - Хиршхорна; г) синдром Патау.

100. Укажите, для какого хромосомного синдрома характерен набор симптомов, включающий умственную отсталость, долихоцефалию, деформированные ушные раковины, врожденный порок сердца: а) синдром Эдвардса; б) синдром Патау; в) синдром Дауна; г) синдром «кошачьего крика».

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Учебная программа дисциплины

ТЕМА 1. Введение. Основные методы исследования генетики человека

Предмет генетики. Цель и задачи дисциплины «Основы генетики человека».

История развития генетики как фундаментальной науки, изучающей процессы преемственности жизни на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.

Основные разделы современной генетики: общая генетика, генетика микроорганизмов, растений, животных, медицинская генетика, психогенетика.

Современные методы исследования генетики человека. Клинико-генеалогический метод. Составление и анализ родословной. Цитогенетический и онтогенетический методы. Близнецовые методы: (разлученных однояйцовых близнецов, контрольного близнеца и близнецовой пары). Антропогенетические методы: (антропометрия, дерматоглифика, пальмоскопия, геномная дактилоскопия.) Популяционно-генетический метод. Генетические различия между группами современных людей.

ТЕМА 2. Молекулярные основы наследственности

Основные функции и структура белка. Строение и функции нуклеиновых кислот: ДНК и РНК. Генетический код. Свойства генетического кода.

Матричные процессы в клетке. Репликация ДНК. Полуконсервативный тип репликации ДНК. Биосинтез белка. Транскрипция. Строение транскрипционной единицы. Организация промоторных и терминаторных участков. Экзон-интронная структура гена. Образование про-иРНК у эукариот. Процессинг и сплайсинг. Трансляция. Механизмы трансляции и его этапы.

Организация генов. Упаковка генетического материала.

ТЕМА 3. Цитологические основы наследственности

Клеточный цикл. Митоз, как механизм бесполого размножения у эукариот. Мейоз как цитологическая основа образования и развития половых клеток. Цитогенетическая характеристика мейоза. Принципиальные различия поведения хромосом в митозе и мейозе.

Цитогенетика человека. Индивидуальность и парность хромосом. Видовая специфичность числа и морфологии хромосом. Диплоидный набор хромосом в соматических клетках. Гомологичные хромосомы. Гаплоидный набор хромосом в половых клетках. Аутосомы и половые хромосомы. Кариотип человека.

ТЕМА 4 Закономерности наследования признаков

Наследование при моногибридном и полигибридном скрещиваниях. Понятие о генах и аллелях. Аллелизм. Множественный аллелизм. Взаимодействие аллельных генов (доминирование, неполное доминирование, кодоминирование, градуальное действие генов, сверхдоминирование). Первый закон Менделя. Расщепление по фенотипу и генотипу во втором поколении. Гомозиготность и гетерозиготность. Второй закон Менделя. Цитологические основы моногибридного скрещивания. Наследование при дигибридном скрещивании. Третий закон Менделя. Цитологические основы независимого наследования признаков. Наследование при взаимодействии неаллельных генов: комплементарность, эпистаз, полимерия. Понятие аддитивного действия генов. Генетика пола и сцепленное с полом наследование.

ТЕМА 5. Изменчивость организмов

Классификация изменчивости. Модификационная изменчивость. Тератогенез, морфозы, фенкопии. Генотипическая изменчивость. Комбинативная изменчивость.

Мутационная теория Г. де Фриза. Принципы классификаций мутаций. Генеративные и соматические мутации. Спонтанные и индуцированные мутации. Классификация мутаций по характеру изменения генома.

Генные мутации. Геномные мутации. Хромосомные мутации.

ТЕМА 6. Наследственные болезни и их классификации. Хромосомные болезни

Определение понятий наследственной и врожденной болезни. Термин «семейная болезнь».

Хромосомные болезни, определяемые хромосомными и геномными мутациями. Эффекты хромосомных аномалий в онтогенезе: летальный и отклонения в развитии. Генетические и фенотипические особенности синдромов, обусловленных аномалиями числа хромосом (геномные мутации). Жизнеспособность аутосомных трисомиков. Синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса.

Генетические и фенотипические особенности синдромов, обусловленных структурными аномалиями хромосом. Транслокационный тип болезни Дауна. Синдром «кошачьего крика».

Генетические и фенотипические особенности синдромов, обусловленных нарушениями в системе половых хромосом. Синдром Клайнфельтера. Синдром Шерешевского-Тернера, синдром дубль-У, трисомия X.

ТЕМА 7. Генные болезни

Классификация наследственных генных заболеваний по характеру метаболических расстройств: нарушения обмена аминокислот, липидов,

углеводов. Классификация наследственных генных заболеваний по органно-системному признаку: нарушения кровеносной, эндокринной и других систем. Классификация наследственных генных заболеваний по типу наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный рецессивный и доминантный тип наследования.

Наследственные генные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования: синдром Ваарденбурга, синдром Марфана, синдром Реклинхаузена.

Наследственные генные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования: фенилкетонурия, галактоземия, гомоцистинурия, синдром Ушера.

Наследственные генные болезни сцепленные с полом: синдром Мартина-Белла, синдром Дюшена.

ТЕМА 8. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)

Болезни с наследственной предрасположенностью. Моногенные болезни с наследственной предрасположенностью. Полигенные болезни с наследственной предрасположенностью. Понятие генетического груза. Общие закономерности патогенеза: клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность.

ТЕМА 9. Врожденные пороки развития

Классификация врожденных пороков развития. Причины возникновения, Тератогенные факторы: алкоголь, инфекционные заболевания, передающиеся от матери плоду, ионизирующее излучение, лекарственные препараты, никотин, нутриентные дефициты.

ТЕМА 10. Профилактика наследственной патологии. Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование, его этапы, эффективность. Принципы расчета генетического риска. Принципы лечения наследственных болезней. Симптоматическое лечение. Патогенетическое лечение. Хирургическое лечение. Профилактическое лечение. Профилактика наследственных болезней.

ТЕМА 11. Методы пренатальной диагностики наследственных болезней

Пренатальная (дородовая) диагностика. УЗИ как просеивающий и уточняющий метод. Амниоцентез и биопсия хориона. Просеивающие методы пренатальной диагностики. Показания к пренатальной диагностике.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ, ДФО

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов				Количество часов УСР	Форма контроля
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия		
1	2	3	4	5	6	7	8
1 курс, 2 семестр							
Модуль 1							
1.	Введение. Основные методы исследования генетики человека	2	2				Опрос реферат
2.	Молекулярные основы наследственности	2	2				опрос, тест
3.	Цитологические основы наследственности	2	2				Опрос презентация
4.	Закономерности наследования признаков	2	2				опрос
5.	Изменчивость организмов	2	2				опрос
контроль по модулю							тест
Модуль 2							
6.	Наследственные болезни и их классификации. Хромосомные болезни	2	2				Тест тест
7.	Генные болезни	2	2				опрос
8.	Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные)	2	4				опрос, презентация
9.	Врожденные пороки развития		2				
10.	Профилактика наследственной патологии. Медико-генетическое консультирование	2	2				опрос, реферат
11.	Методы пренатальной диагностики наследственных болезней		2				тест
12.	контроль по модулю						тест
зачет							
	Всего часов	18	24				Опрос

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ, ЗФО

Номер раздела, те-	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов				Количество часов УСР	Форма контроля
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия		
1	2	3	4	5	6	7	8
2 курс, 3 семестр							
Модуль 1							
	Введение. Генетика: предмет, задачи и история развития Основы молекулярной генетики. Цитологические основы наследственности	2	2				опрос, реферат
	Наследственные болезни и их классификации. Хромосомные болезни. Наследственные генные болезни	2	2				опрос
контроль по модулю						тест	
Модуль 2							
	Медико-генетическое консультирование		2				презентация
контроль по модулю						тест	
Зачет							
	Всего часов	4	6				

ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика: учебное пособие для вузов. Ч. 1. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва: Юрайт, 2024. - 242, [2] с. : ил., табл.

2. Осипова, Л. А. Генетика: учебное пособие для вузов. Ч. 2. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва: Юрайт, 2024. - 249, [3] с. : ил., табл. - (Высшее образование). - Библиогр.: с. 249-250. - Словарь генетических терминов: с. 198-248.

Дополнительная литература

1. Медицинская биология и общая генетика: учебник для студентов учреждений высш. образования по мед. специальностям /, Р. Г. Заяц [и др.]. - 3-е изд., испр. - Минск: Вышэйшая школа, 2017. - 479, [1] с.

2. Основы генетики человека : задания для практических и лабораторных работ / [сост. И. И. Ефременко] ; М-во образования Республики Беларусь, Учреждение образования "Витебский государственный университет имени П. М. Машерова", Каф. фундаментальной и прикладной биологии. - Витебск : ВГУ имени П. М. Машерова, 2023. - 95 с.

3. Ефременко, И.И. Курс лекций по основам генетики в дефектологии. Часть 1. Общая генетика. Основы медицинской генетики: курс лекций/ И.И. Ефременко. - Витебск: Издательство ВГУ им. П.М. Машерова, 2008. -205с.

4. Ефременко, И.И. Курс лекций по основам генетики в дефектологии. Часть 2. Генетика сенсорных нарушений. Генетика поведения. Психогенетика: курс лекций / И.И. Ефременко. - Витебск: Издательство ВГУ им. П.М. Машерова, 2008. -143с.

5. Ефременко, И.И. Генетика вокруг нас: учебно-методическое пособие / И.И. Ефременко. Витебск: Издательство «ВГУ им. П.М. Машерова». -2009. -203с.

6. Ефременко, И.И. Наследственные болезни человека// И.И. Ефременко// Справочник. -Витебск: Издательство ВГУ им. П.М. Машерова. - 2012. -95с.

7. Ефременко, И.И. Задания для практических работ по курсу «Основы генетики человека» / И.И. Ефременко// учебное издание. -Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. -99с

8. Основы генетики: курс лекций / [сост. И. И. Ефременко]; М-во образования Республики Беларусь, Учреждение образования "Витебский государственный университет имени П. М. Машерова", Каф. зоологии и ботаники. - Витебск: ВГУ имени П. М. Машерова, 2020. – 157с

9. Ефременко И.И. Медико-биологические основы коррекционной педагогики и специальной психологии. Основы генетики. /Методические рекомендации/ Часть 2. -Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2021. -59с

10. Мастюкова, Е.М. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии: учеб. для студентов вузов / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина. – М.: Владос, 2003. – 367 с.

Учебное издание

**ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА
ДЛЯ СПЕЦИАЛЬНОСТИ
7-07-0114-01 СПЕЦИАЛЬНОЕ И ИНКЛЮЗИВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
ПРОФИЛИЗАЦИЯ: ОЛИГОФРЕНОПЕДАГОГИКА**

Учебно-методический комплекс по учебной дисциплине

Составитель

ЕФРЕМЕНКО Инна Ивановна

Технический редактор

Г.В. Разбоева

Компьютерный дизайн

А.В. Табанюхова

Подписано в печать 22.07.2025. Формат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 10,46. Уч.-изд. л. 8,83. Тираж 40 экз. Заказ 89.

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий

№ 1/255 от 31.03.2014.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.