



Частное профессиональное образовательное учреждение  
**«АНАПСКИЙ ИНДУСТРИАЛЬНЫЙ ТЕХНИКУМ»**  
(ЧПОУ «Анапский индустриальный техникум»)

**А.С. Юрова**

# **ГЕНЕТИКА**

*учебно - методическое пособие*

Анапа  
2023

## Практическая работа №1 Эукариотическая клетка

**Цель работы:** рассмотреть препараты растительных и животных клеток по готовым микропрепаратам, выделить структурные компоненты клеток, рассматривать их под микроскопом, находить особенности строения клеток, владеть терминологией темы.

**Оборудование:** препараты кожица чешуи луковицы, эпителиальные клетки из полости рта человека; микроскоп, покровное и предметное стекла.

### Ход работы

**Задание №1** Рассмотреть препараты и выделить особенности строения растительных клеток (рис1).

1. Подготовить микроскоп к работе.
2. Поместить препараты кожицы чешуи луковицы на столик микроскопа.
3. Рассмотреть препараты и выделить особенности строения клеток.
4. Зарисовать схему строения клетки и дать название ее органоидам.
5. Сделать вывод об особенностях строения растительной клеток.

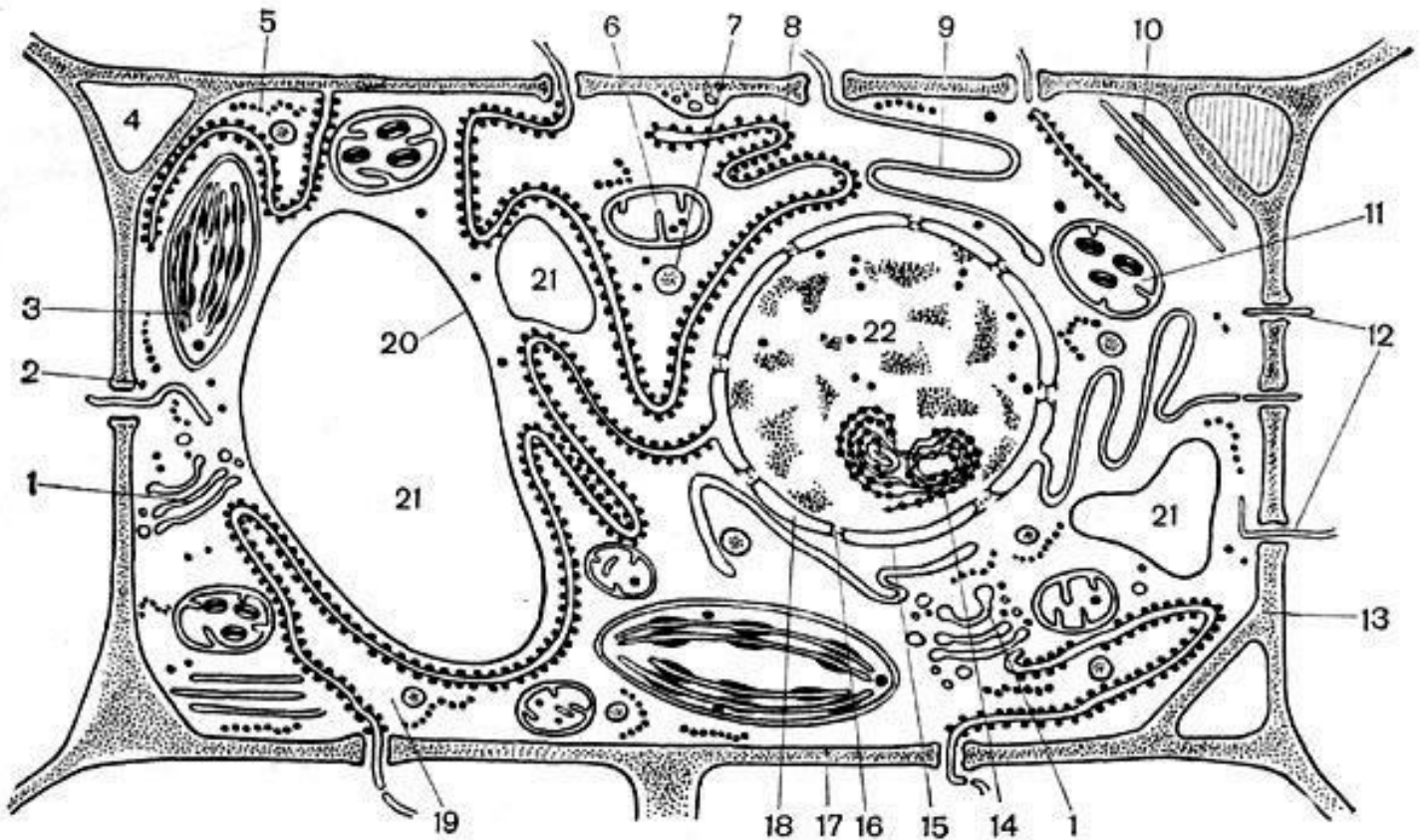
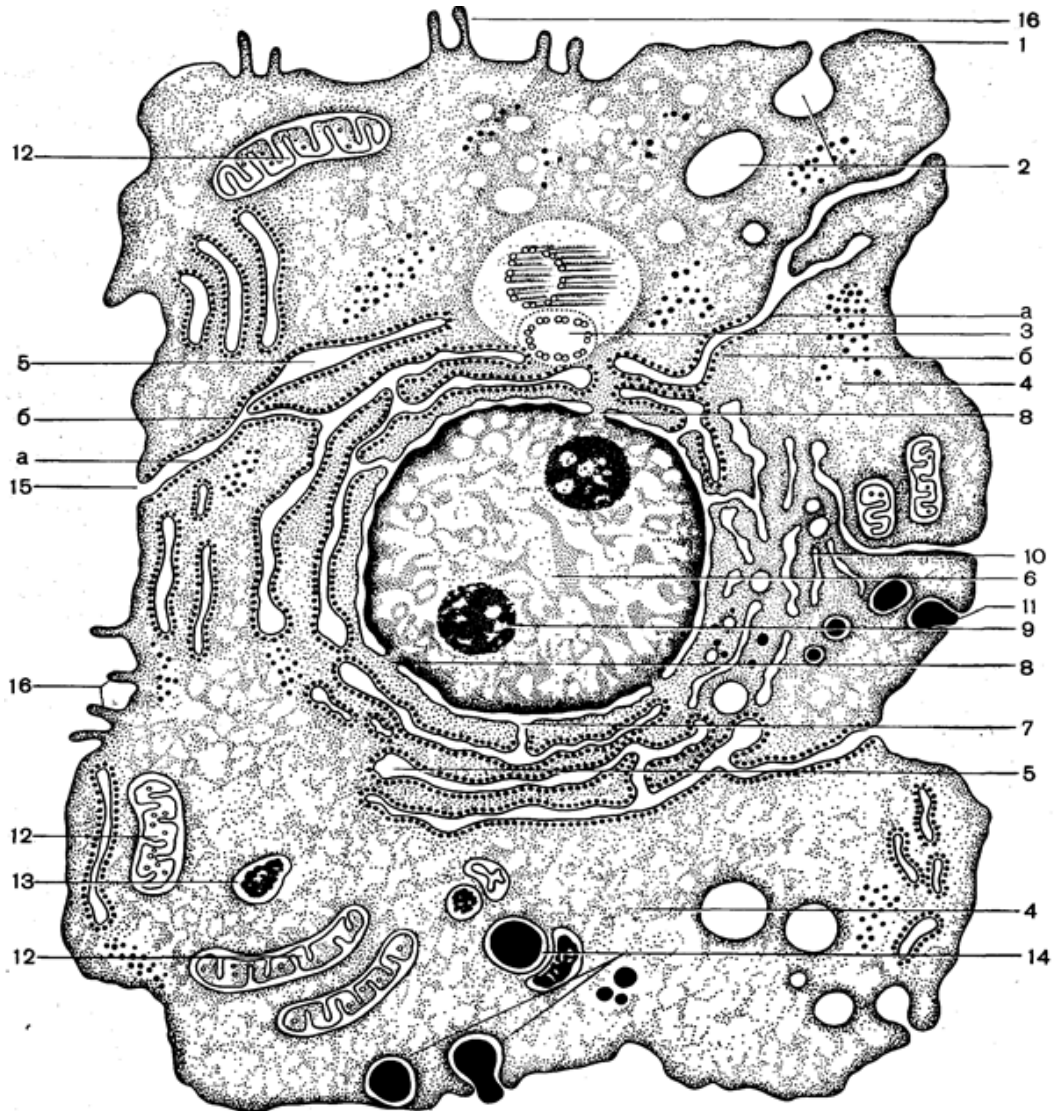


Рис.1. Современная (обобщённая) схема строения растительной клетки, составленная по данным электронно-микроскопического исследования разных растительных клеток

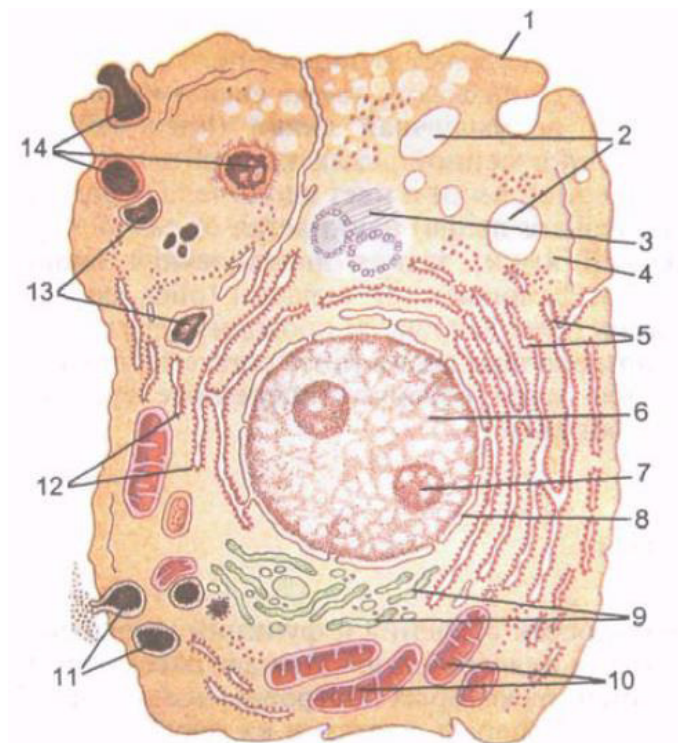
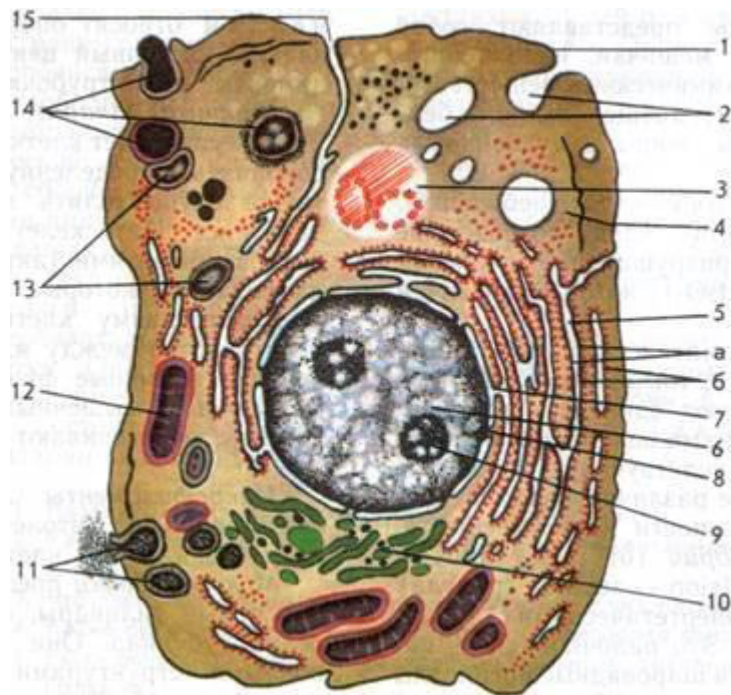
**Задание №2 Рассмотреть препараты и выделить особенности строения животных клеток (рис.2).**

1. Рассмотреть препараты эпителиальных клеток из полости рта человека и выделить особенности строения клеток.
2. Зарисовать схему строения клетки и дать название ее органоидам.
3. Сделать вывод об особенностях строения животных клеток.



1.

*Рис.2. Схема строения животной клетки*



**Вывод:** *клетка* представляет собой основную структурную и функциональную единицу всех живых существ и обладает всеми признаками живого: ростом, обменом веществ и энергией с окружающей средой, делением, раздражимостью, наследственностью и др. Среди растений есть виды, представленные одной клеткой (некоторые виды водорослей), однако большинство является многоклеточными организмами. Строение клеток разнообразно и зависит от выполняемых ими функций. В типичном случае растительная клетка состоит из *протопласта* (живого содержимого) и окружающей его оболочки – *клеточной стенки*. Протопласт можно подразделить на *цитоплазму* и *ядро*. Цитоплазма состоит из *гиалоплазмы* и *органелл*. Гиалоплазма представляет собой непрерывную водную коллоидную фазу клетки и обладает определенной вязкостью. Она способна к активному

движению за счет трансформации химической энергии в механическую. Гиалоплазма связывает все находящиеся в ней органеллы, обеспечивая их постоянное взаимодействие. Через нее идет транспорт аминокислот, жирных кислот, нуклеотидов, сахаров, неорганических ионов, перенос АТФ.

*Органеллы* – это структурно-функциональные единицы цитоплазмы. В клетке выделяют три типа органелл: *немембранные, одномембранные и двумембранные.*

*Отличия растительной клетки от животной заключается в наличии.....*

### Задание №3 Охарактеризовать строение и функции органоидов клеток

#### Строение и функции структур клетки

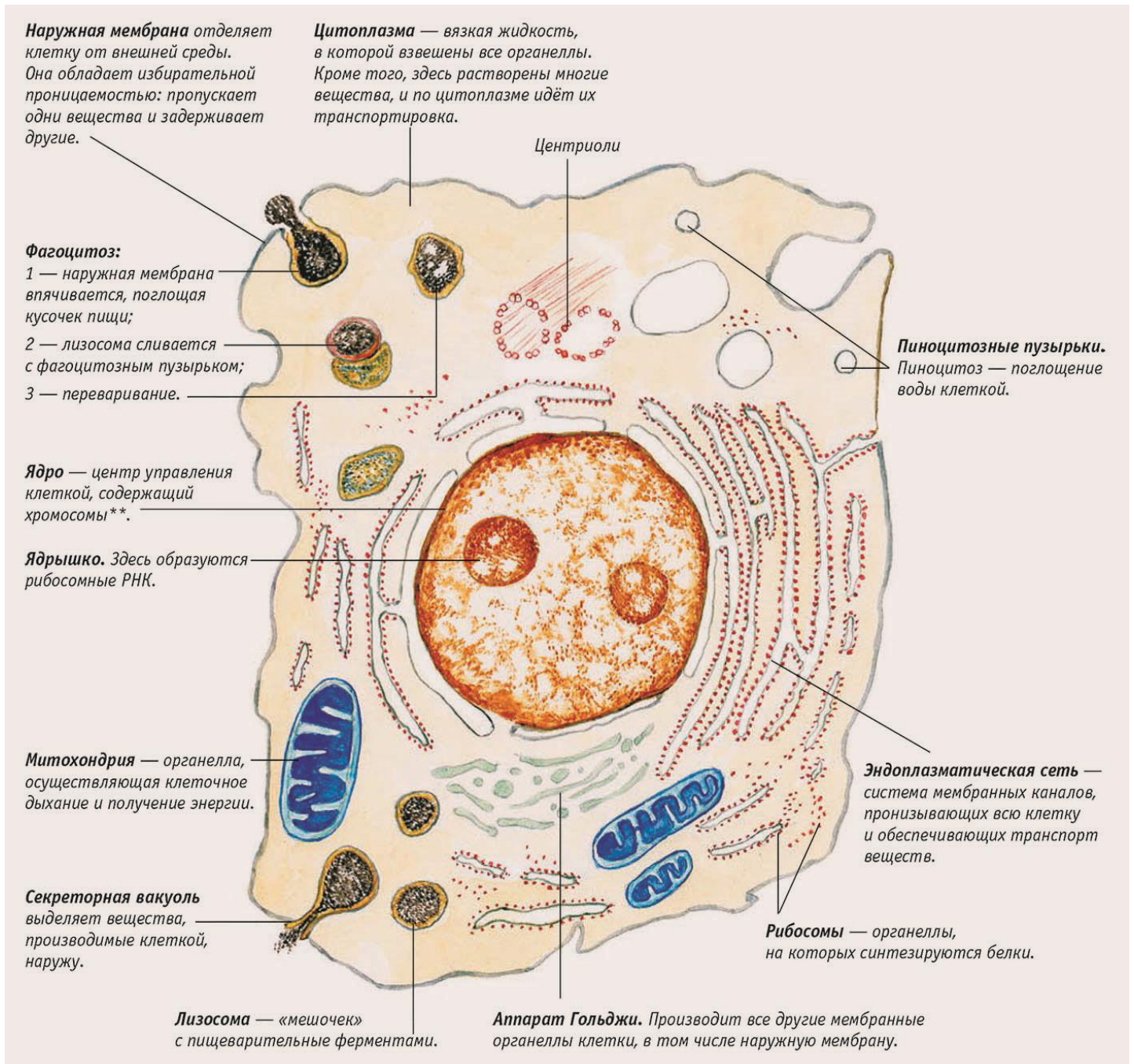
Органелла	Локализация	Строение	Функция
Плазматическая мембрана			
Ядро			
<b>Двумембранные</b>			
Митохондрия			
Пластиды: – хлоропласты – хромопласты – лейкопласты			
<b>Одномембранные</b>			
ЭПС			
Аппарат Гольджи			
Лизосомы			
Вакуоли			
<b>Немембранные</b>			
Рибосомы			
Микронити			
Микротрубочки			
Клеточный центр			
<b>Органеллы движения</b>			
Жгутики и реснички			

#### Контрольные вопросы

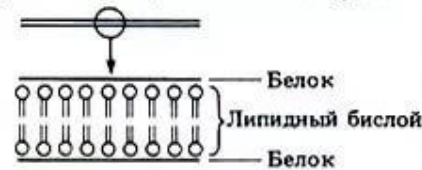

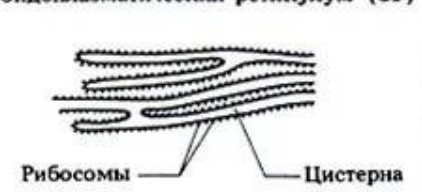
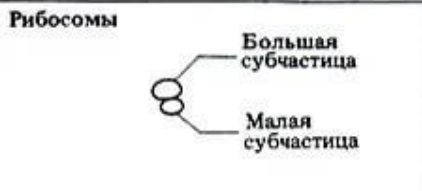


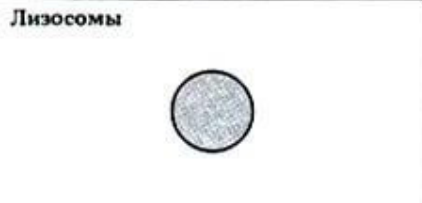
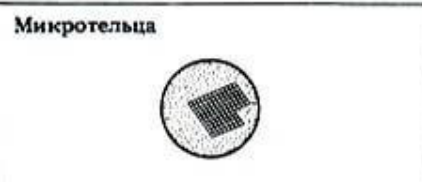
1. Принцип компартиментализации у биологических мембран.

2. Какие органоиды участвуют в организации обмена веществ и энергии в клетке?
3. Каковы особенности строения, функции, гипотезы увеличения числа митохондрий.

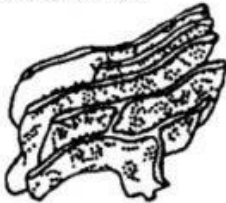
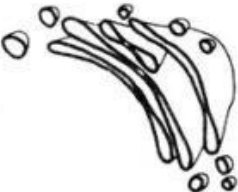
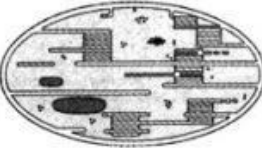
### ПРИЛОЖЕНИЕ





Схематическое изображение	Структура	Функции
<p>Плазматическая мембрана (плазмалемма, клеточная мембрана)</p>  <p>Белок Липидный бислой Белок</p>	<p>Два слоя липида (бислоя) между двумя слоями белка</p>	<p>Избирательно проницаемый барьер, регулирующий обмен между клеткой и средой</p>
<p>Ядро</p>  <p>Ядерная оболочка (две мембраны) Ядерная пора Гетерохроматин Эухроматин Ядрышко Нуклеоплазма</p> <p>Хроматин</p>	<p>Самая крупная органелла, заключенная в оболочку из двух мембран, пронизанную ядерными порами. Содержит хроматин — в такой форме раскрученные хромосомы находятся в интерфазе. Содержит также структуру, называемую ядрышком.</p>	<p>Хромосомы содержат ДНК — вещество наследственности. ДНК состоит из генов, регулирующих все виды клеточной активности. Деление ядра лежит в основе размножения клеток, а следовательно, и процесса воспроизведения. В ядрышке образуются рибосомы.</p>
<p>Эндоплазматический ретикулум (ЭР)</p>  <p>Рибосомы Цистерна</p>	<p>Система уплощенных мембранных мешочков — цистерн — в виде трубочек и пластинок. Образует единое целое с наружной мембраной ядерной оболочки.</p>	<p>Если поверхность ЭР покрыта рибосомами, то он называется шероховатым. По цистернам такого ЭР транспортируется белок, синтезированный на рибосомах. Гладкий ЭР (без рибосом) служит местом синтеза липидов и стероидов.</p>
<p>Рибосомы</p>  <p>Большая субчастица Малая субчастица</p>	<p>Очень мелкие органеллы, состоящие из двух субчастиц — большой и малой. Содержат белок и РНК приблизительно в равных долях. Рибосомы, обнаруживаемые в митохондриях (а также в хлоропластах — у растений) еще мельче.</p>	<p>Место синтеза белка, где удерживаются в правильном положении различные взаимодействующие молекулы. Рибосомы связаны с ЭР или свободно лежат в цитоплазме. Много рибосом могут образовывать полисому (полирибосому), в которой они нанизаны на единую нить матричной РНК.</p>
<p>Митохондрии (ед.чис.—митохондрия)</p>  <p>Фосфатная гранула Рибосома Матрикс Оболочка (две мембраны) Кристалла Кольцевая молекула ДНК</p>	<p>Митохондрия окружена оболочкой из двух мембран; внутренняя мембрана образует складки (кристы). Содержит матрикс, в котором находятся небольшое количество рибосом, одна кольцевая молекула ДНК и фосфатные гранулы.</p>	<p>При аэробном дыхании в кристах происходит окислительное фосфорилирование и перенос электронов, а в матриксе работают ферменты, участвующие в цикле Кребса и в окислении жирных кислот.</p>
<p>Аппарат Гольджи</p>  <p>Пузырьки Гольджи Диктиосома, или тельце Гольджи</p>	<p>Стопка уплощенных мембранных мешочков — цистерн. На одном конце стопки мешочки непрерывно образуются, а с другого — отщипываются в виде пузырьков. Стопки могут существовать в виде дискретных диктиосом, как в растительных клетках, или образовывать пространственную сеть, как во многих животных клетках.</p>	<p>Многие клеточные материалы, например ферменты из ЭР, претерпевают модификацию в цистернах и транспортируются в пузырьках. Аппарат Гольджи участвует в процессе секреции и в нем образуются лизосомы.</p>
<p>Лизосомы</p> 	<p>Простой сферический мембранный мешочек (мембрана одинарная), заполненный пищеварительными (гидролитическими) ферментами. Содержимое кажется гомогенным.</p>	<p>Выполняют много функций, всегда связанных с распадом каких-либо структур или молекул. О роли лизосом в аутофагии, автолизе, эндоцитозе и экзоцитозе см. текст.</p>
<p>Микротельца</p> 	<p>Органелла не совсем правильной сферической формы, окруженная одинарной мембраной. Содержимое имеет зернистую структуру, но иногда в нем попадает кристаллоид или скопление нитей.</p>	<p>Все микротельца содержат каталазу — фермент, катализирующий расщепление пероксида водорода. Все они связаны с окислительными реакциями. У растений в микротельцах протекает глиоксилатный цикл.</p>



Название органоида или части клетки	Особенности строения	Функции
<p>Эндоплазматическая сеть (ЭПС):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) гладкая;</li> <li>2) шероховатая (гранулярная)</li> </ol> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) система мелких каналов и полостей, пронизывающих цитоплазму;</li> <li>2) стенки содержат рибосомы</li> </ol>	<p>Транспорт и синтез веществ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) липидов и углеводов;</li> <li>2) белков</li> </ol>
<p>Вакуоли</p> 	<p>Полости, заполненные жидкостью, окружённые мембраной. Развиваются из ЭПС</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пищеварение у животных.</li> <li>2. Осморегуляция, выведение продуктов обмена (сократительные — у простейших).</li> <li>3. Накопление клеточного сока у растений</li> </ol>
<p>Комплекс (аппарат) Гольджи</p> 	<p>Стопки плоских мембранных мешочков (диктиосомы) со вздутиями и канальцами по краям</p>	<p>Сортировка и упаковка веществ, поступающих из ЭПС, образование лизосом, формирование клеточной мембраны</p>
<p>Пластиды (растений):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) хлоропласты (зелёные);</li> </ol>  <ol style="list-style-type: none"> <li>2) лейкопласты (бесцветные);</li> <li>3) хромопласты (жёлтые, красные)</li> </ol>	<p>Наружная мембрана гладкая, внутренняя образует систему гран (стопки дисковидных мешочков-тилакоидов) в матриксе. Матрикс (строма) содержит кольцевую ДНК, рибосомы, РНК, поэтому способны к делению и взаимопревращению</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фотосинтез благодаря встроенному в мембраны тилакоидов хлорофиллу.</li> <li>2. Синтез и накопление крахмала и других запасных веществ, например в клубнях картофеля.</li> <li>3. Определяют окраску лепестков, плодов благодаря наличию каротиноидов</li> </ol>

## Практическая работа №2

### Биосинтез белка

Конструирование белковой молекулы, закодированной в ДНК

**Цель работы:** рассмотреть примеры наследственной изменчивости у человека; изучить процесс биосинтеза белка при возникновении мутаций; сконструировать сборку белковой молекулы, закодированной в ДНК с учетом нарушения аминокислотной последовательности.

#### Ход работы

Вариант I	Вариант II
<p><b>1.</b> Фрагмент цепи ДНК имеет следующую последовательность нуклеотидов: Т-Т-Т-Т-Ц-А-Ц-А-Ц-Ц-Ц-Г. Определите последовательность нуклеотидов на и-РНК и аминокислотную последовательность соответствующего фрагмента молекулы белка. Что произойдет в данном участке ДНК выпадет 2-й триплет нуклеотидов.</p>	<p><b>1.</b> Фрагмент цепи ДНК имеет следующую последовательность нуклеотидов: А-А-Т-Г-Ц-А-Г-Г-Т-Ц-А-Ц-Т-Ц-А. Определите последовательность нуклеотидов в и-РНК, аминокислот в полипептидной цепи. Что произойдет в данном участке ДНК выпадет 2-й триплет нуклеотидов.</p>
<p><b>2.</b> Из кодирующего участка молекулы ДНК: Т-А-Т-Т-Т-А-Ц-Г-Ц-А-А-Г-Г-А-.. удалены 2-й и 6-ый нуклеотиды. Определите и-РНК, образующуюся на измененной ДНК, последовательности аминокислот в белке.</p>	<p><b>2.</b> Определите и-РНК и первичную структуру белка, закодированного в участке ДНК: Г-Т-Т-Ц-А-А-Г-Г-Ц-Т-А-А- Ц-А-Т-..., если 1-й нуклеотид будет удален, а между 4-м и 5-м нуклеотидом встанет гуаниловый нуклеотид.</p>
<p><b>3.</b> В процессе трансляции участвовало 15 молекул т-РНК. Определите число аминокислот, входящий в состав синтезируемого белка, а также число триплетов и нуклеотидов в гене, который кодирует этот белок.</p>	<p><b>3.</b> На фрагменте одной цепи ДНК нуклеотиды расположены в последовательности: Ц-Т-Т-Ц-А-Г-А-Т-Г-А-Т-А. Определите структуру второй цепи ДНК, содержание аденина и цитозина в %, длину этого фрагмента ДНК (каждый нуклеотид занимает 0,34 нм по цепи ДНК).</p>
<p><b>4.</b> Определите число двойных и тройных связей в молекуле ДНК, а также ее длину, если известно, что нуклеотидов с Т – 10, с Ц – 16 в обеих цепях (расстояние между нуклеотидами 0,34 нм)</p>	<p><b>4.</b> Участок одной из цепей молекулы ДНК содержит 200 нуклеотидов с аденином, 150 нуклеотидов с тиминном, 100 нуклеотидов с гуанином, и 150 с цитозином. Какое число нуклеотидов с А, Т, Г, Ц содержатся в двухцепочечной молекуле ДНК? Сколько аминокислот должен содержать белок, кодируемый этим участком молекулы ДНК.</p>
<p><b>5.</b> Полипептид состоит из следующих аминокислот: лизин – валин – серин – глутаминовая кислота – тирозин. Определите структуру участка ДНК, кодирующего указанный полипептид.</p> <p><b>Решение:</b> Дана последовательность аминокислот в полипептиде. По этим сведениям нетрудно установить строение и-РНК, которая управляла синтезом данного полипептида. По таблице генетического кода находим структуру триплета для лизина (AAA), валина (GUU), серина (UCU), глутаминовой кислоты (GAA) и тирозина (UAU). Подобрал кодирующие триплеты, составляем и-РНК для данного полипептида: AAA GUU UCU GAA UAU. По цепочке и-РНК можно восстановить участок цепи ДНК, с которой она</p>	<p><b>5.</b> Как изменится структура белка, если из участка гена АЦАТТТАААГТЦАТА удалить второй и 10-й слева нуклеотиды?</p> <p><b>Решение:</b> Первоначально строим и-РНК УГУАААУУУЦАГУАУ, а затем, разбив ее на триплеты, строим участок искомого белка в норме: цистеин – лизин – фенилаланин – глутамин – тирозин. По условию задачи из цепи ДНК удаляется второй и десятый (слева) нуклеотиды. Остается ААТТТАААТЦАТА. По полученному участку строим цепь и-РНК УУАААУУУАГУАУ, вновь разбив ее на триплеты, находим строение участка белка после произошедших изменений в ДНК: лейцин – аспарагин – лейцин.</p>

<p>снималась. Урацил вставал против аденина ДНК, гуанин – против цитозина и т.д. Следовательно, участок интересующей нас цепи ДНК будет иметь следующее строение: ТТТЦАААГАЦТТАТА</p> <p>Но ДНК состоит из двух цепочек. Зная строение одной цепи, по принципу комплементарности достраиваем вторую. Целиком участок двухцепочечной ДНК, кодирующий данный полипептид, будет иметь следующее строение: Т Т Т Ц А А А Г А Ц Т Т А Т А А А А Г Т Т Т Ц Т Г А А Т А Т.</p>	<p>До замены: ДНК – АЦА ТТТ ААА ГТЦ АТА; и-РНК – УГУ - ААА - УУУ - ЦАГ - УАУ; белок – Цис - Лиз - Фен - Глн - Тир.</p> <p>После замены: ДНК – А АТТТА АА ТЦАТА; и-РНК – УУА - ААУ - УУА - ГУА У; белок – Лей - Асн - Лей - Вал.</p> <p>Сравнивая строение участка белка до и после изменений в ДНК, видим, что произошла замена всех аминокислот, а длина цепи сократилась на одну аминокислоту.</p>
<p><b>6.</b> Часть молекулы белка имеет такую последовательность аминокислот: – аланин – тирозин – лейцин – аспарагин – серин –.</p> <p>Какие т-РНК (с какими антикодонами) участвуют в синтезе этого белка?</p> <p><b>Решение:</b> По таблице генетического кода находим кодоны и-РНК: ГЦУ, УАУ, ЦУУ, ААУ и АГУ. Антикодоны т-РНК будут комплементарны кодонам и-РНК: ЦГА, АУА, ГАА, УУА и УЦА. Таким образом: кодона и-РНК – ГЦУ, УАУ, ЦУУ, ААУ, АГУ; антикодона т-РНК – ЦГА, АУА, ГАА, УУА, УЦА.</p>	<p><b>6.</b> Определите аминокислотный состав полипептида, который кодируется и-РНК следующего состава: ЦЦУ – ЦЦЦ – ЦЦА – ЦЦГ.</p> <p><b>Решение:</b> По таблице генетического кода последовательно находим для каждого триплета соответствующую аминокислоту и строим участок искомого полипептида, получим: Про - Про - Про - Про. Таким образом, тетрапептид состоит из четырех фрагментов аминокислоты пролин. Аминокислота пролин кодируется четырьмя триплетами, что указывает на вырожденность генетического кода.</p>

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Каждая клетка содержит тысячи белков. Свойства белков определяются их **первичной структурой**, т. е. последовательностью аминокислот в их молекулах.

В свою очередь наследственная информация о первичной структуре белка заключена в последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Эта информация получила название **генетической**, а участок ДНК, в котором содержится информация о первичной структуре одного белка, называется **ген**.

**Ген — это участок ДНК, в котором содержится информация о первичной структуре одного белка.**

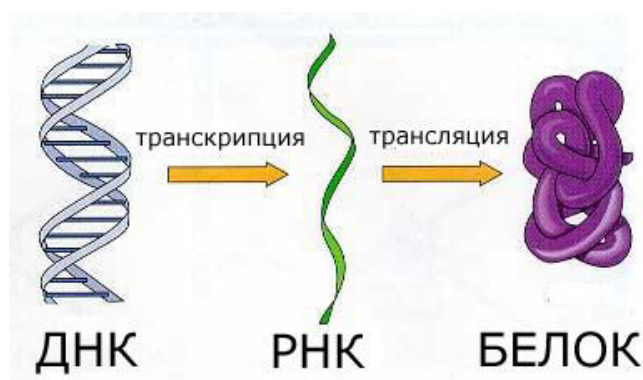
Ген — это единица наследственной информации организма.

Каждая молекула ДНК содержит множество генов. Совокупность всех генов организма составляет его **генотип**.

### Биосинтез белка

**Биосинтез белка — это один из видов пластического обмена, в ходе которого наследственная информация, закодированная в генах ДНК, реализуется в определённую последовательность аминокислот в белковых молекулах.**

Процесс биосинтеза белка состоит из двух этапов: транскрипции и трансляции.



Каждый этап биосинтеза катализируется соответствующим ферментом и обеспечивается энергией *АТФ*.

Биосинтез происходит в клетках с огромной скоростью. В организме высших животных в одну минуту образуется до 60 тыс. пептидных связей.

### Транскрипция

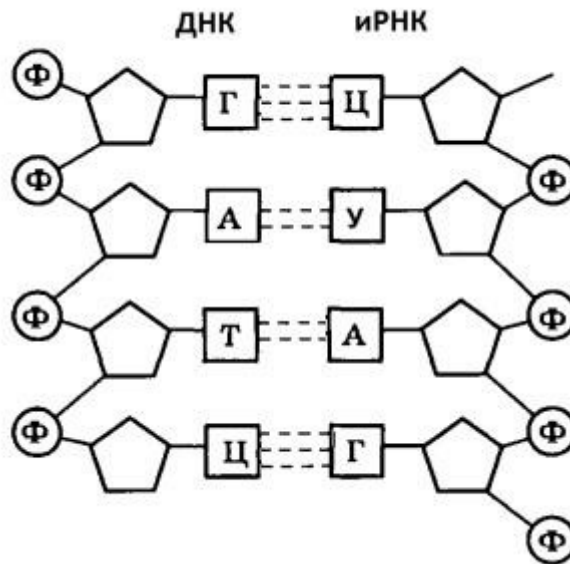
**Транскрипция — это процесс снятия информации с молекулы ДНК синтезируемой на ней молекулой иРНК (мРНК).**

Носителем генетической информации является ДНК, расположенная в клеточном ядре.

В ходе транскрипции участок двухцепочечной ДНК «разматывается», а затем на одной из цепочек синтезируется молекула иРНК.

Информационная (матричная) РНК состоит из одной цепи и синтезируется на ДНК в соответствии с правилом комплементарности.





Формируется цепочка иРНК, представляющая собой точную копию второй (нематричной) цепочки ДНК (только вместо тимина включён урацил). Так информация о последовательности аминокислот в белке переводится с «языка ДНК» на «язык РНК».

Как и в любой другой биохимической реакции, в этом синтезе участвует фермент — **РНК-полимераза**.

Так как в одной молекуле ДНК может находиться множество генов, очень важно, чтобы РНК-полимераза начала синтез иРНК со строго определённого места ДНК. Поэтому в начале каждого гена находится особая специфическая последовательность нуклеотидов, называемая **промотором**. РНК-полимераза «узнаёт» промотор, взаимодействует с ним и, таким образом, начинает синтез цепочки иРНК с нужного места.

Фермент продолжает синтезировать иРНК до тех пор, пока не дойдёт до очередного «знака препинания» в молекуле ДНК — **терминатора** (это последовательность нуклеотидов, указывающая на то, что синтез иРНК нужно прекратить).

**У прокариот** синтезированные молекулы иРНК сразу же могут взаимодействовать с рибосомами и участвовать в синтезе белков.

**У эукариот** иРНК синтезируется в ядре, поэтому сначала она взаимодействует со специальными ядерными белками и переносится через ядерную мембрану в цитоплазму.

### Трансляция

**Трансляция — это перевод последовательности нуклеотидов молекулы иРНК в последовательность аминокислот молекулы белка.**

В цитоплазме клетки обязательно должен иметься полный набор аминокислот, необходимых для синтеза белков. Эти аминокислоты образуются в результате расщепления белков, получаемых организмом с пищей, а некоторые могут синтезироваться в самом организме.

*Обрати внимание!*

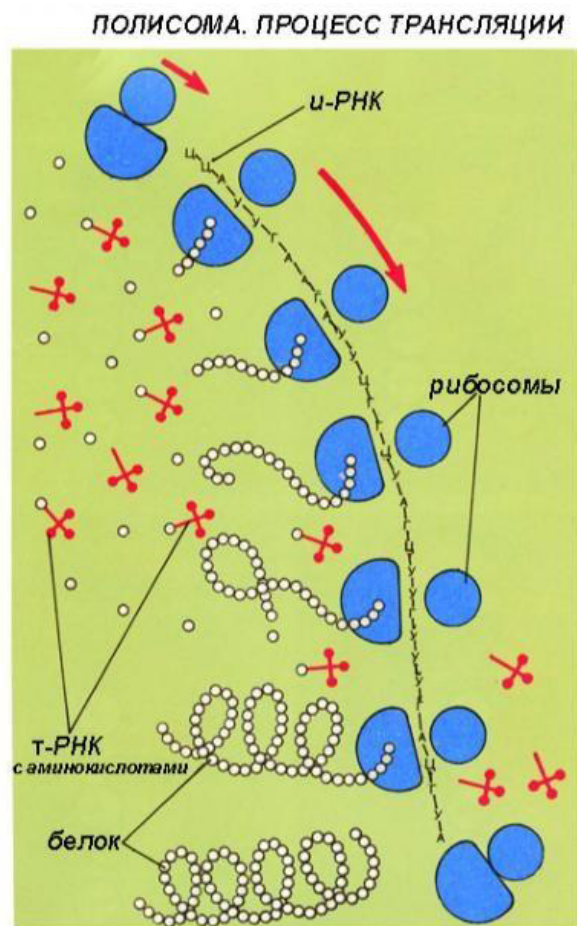
Аминокислоты доставляются к рибосомам **транспортными РНК (тРНК)**. Любая аминокислота может попасть в рибосому, только прикрепившись к специальной тРНК.

На тот конец иРНК, с которого нужно начать синтез белка, нанизывается рибосома. Она движется вдоль иРНК прерывисто, «скачками», задерживаясь на каждом триplete приблизительно 0,2 секунды.

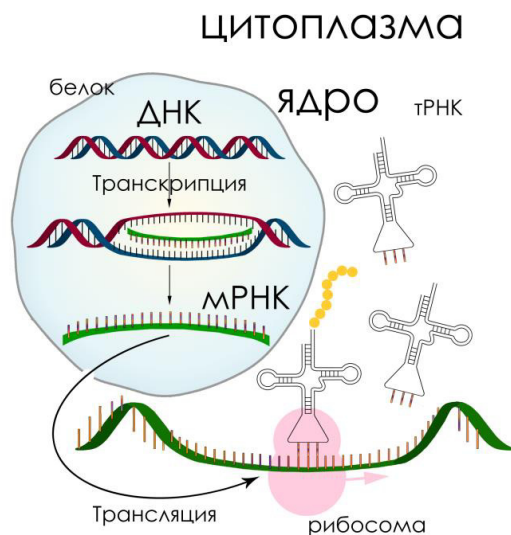
За это время молекула тРНК, антикодон которой комплементарен кодону, находящемуся в рибосоме, успевает распознать его. Аминокислота, которая была связана с этой тРНК, отделяется от «черешка» тРНК и присоединяется с образованием пептидной связи к растущей цепочке белка. В тот же самый момент к рибосоме подходит следующая тРНК (антикодон которой комплементарен следующему триpletу в иРНК), и следующая аминокислота включается в растущую цепочку.

Аминокислоты, доставленные на рибосомы, ориентированы по отношению друг к другу так, что карбоксильная группа одной молекулы оказывается рядом с аминогруппой другой молекулы. В результате между ними образуется пептидная связь.

Рибосома постепенно сдвигается по иРНК, задерживаясь на следующих триплеттах. Так постепенно формируется молекула полипептида (белка). Синтез белка продолжается до тех пор, пока на рибосоме не окажется один из трёх **стоп-кодонов** (УАА, УАГ или УГА). После этого белковая цепочка отсоединяется от рибосомы, выходит в цитоплазму и формирует присущую этому белку вторичную, третичную и четвертичную структуры. Так как клетке необходимо много молекул каждого белка, то как только рибосома, первой начавшая синтез белка на иРНК, продвинется вперёд, за ней на ту же иРНК нанизывается вторая рибосома. Затем на иРНК последовательно нанизываются следующие рибосомы. Все рибосомы, синтезирующие один и тот же белок, закодированный в данной иРНК, образуют **полисому**. Именно на полисомах и происходит одновременный синтез нескольких одинаковых молекул белка. Когда синтез данного белка окончен, рибосома может найти другую иРНК и начать синтезировать другой белок.



Общая схема синтеза белка представлена на рисунке.



*Пример:*

*последовательность нуклеотидов матричной цепи ДНК: ЦГА ТТА ЦАА.*

*На информационной РНК (иРНК) по принципу комплементарности будет синтезирована цепь ГЦУ ААУ ГУУ, в результате чего выстроится цепочка аминокислот: **аланин — аспарагин — валин.***

При замене нуклеотидов в одном из триплетов или их перестановке этот триплет будет кодировать другую аминокислоту, а следовательно, изменится и белок, кодируемый данным геном.

**Изменения в составе нуклеотидов или их последовательности называются мутациями.**

### **Как мутации нарушают образование биологически нормальных белков?**

Для образования биологически активного белка информация должна транскрибироваться от последовательности нуклеотидов в гене до мРНК и транслироваться в полипептид, затем проходящий последовательные этапы созревания. Мутации могут нарушать любой из шагов.

#### **Варианты нарушения синтеза нормального белка**

1. Транскрипция. Талассемии из-за сокращения или отсутствия синтеза глобиновой мРНК; вызвана делецией или мутацией в регуляторных последовательностях или сайтах сплайсинга гена глобина. Наследственная персистенция фетального гемоглобина, вызванная повышенной транскрипцией одного или более генов  $\gamma$ -глобина
2. Трансляция. Талассемии из-за нефункциональной или быстро деградирующей мРНК, вызванной нонсенс-мутацией или сдвигом рамки считывания
3. Укладка полипептида. Более 70 гемоглобинопатий — следствие аномальных гемоглобинов с заменами или делециями аминокислот, приводящих к неустойчивым преждевременно деградирующим глобинам, например гемоглобин Hammersmith
4. Посттрансляционная модификация. I-клеточная болезнь, лизосомная болезнь накопления, следствие невозможности добавить фосфатную группу к остаткам маннозы ферментами лизосом. Остатки манноза-6-фосфата необходимы для распределения ферментов в лизосомах
5. Сборка мономеров в голомерный белок. Типы несовершенного остеогенеза, вызванные заменой аминокислоты в цепи проколлагена, нарушающей сборку тройной спирали нормального коллагена
6. Субклеточная локализация полипептида или голомера. Мутации семейной гиперхолестеринемии (класс 4) в карбоксильном конце рецептора ЛПНП, нарушающие размещение рецептора в клатриновых ямках и предотвращающие рециклинг и переход рецептора на поверхность клетки
7. Кофактор или простетическая группа, связывающаяся с полипептидом. Типы гемоцистинурии, вызванные слабой или отсутствующей связью кофактора (пиридоксальфосфата) с апоэнзимом цистатионинсинтетазой
8. Функция правильно пиридоксальфосфата) с апоэнзимом цистатионинсинтетазой считанного, собранного и локализованного белка, производимого в нормальном количестве. Болезни, при которых мутантный белок практически нормален, кроме того, что одна из его критических точек биологической активности нарушена заменой аминокислоты; например, у гемоглобина Kempsey аномальное взаимодействие субъединиц запирает гемоглобин в состоянии максимального сродства к кислороду

### Практическая работа №3 Сцепленное с полом наследование

**Цель работы:** решить задачи по теме генетика пола; сцепленное с полом наследование признаков; рассмотреть примеры диагностики наследственных заболеваний.

#### Теоретическая часть

#### Задачи на сцепленное с X-хромосомой наследование признаков

##### Задача №1 «Наследование сцепленное с полом»

Какое может быть зрение у детей от брака мужчины и женщины, нормально различающих цвета, если известно, что отцы у них страдали дальтонизмом?

<p style="text-align: center;"><u>Дано:</u></p> <p>P: ♀ X<sup>D</sup> X<sup>d</sup> ♂ X<sup>D</sup> Y</p> <hr style="border: 0.5px solid black;"/> <p>F<sub>1</sub> - ?</p>	<p style="text-align: center;"><u>Решение:</u></p> <p>P: ♀ X<sup>D</sup> X<sup>d</sup>    x    ♂ X<sup>D</sup> Y</p> <p>G:        X<sup>D</sup>                    X<sup>D</sup>               X<sup>d</sup>                    Y</p> <p>F<sub>1</sub>: ♀ X<sup>D</sup> X<sup>D</sup> , X<sup>D</sup> X<sup>d</sup>       ♂ X<sup>D</sup> Y    , X<sup>d</sup> Y</p>
---	--

*Ответ:* все дочери в этой семье будут нормально различать цвета, а вероятность рождения сыновей, не страдающих дальтонизмом – 50%

##### Задача №2 «Наследование сцепленное с полом»

Могут ли дети мужчины, страдающего гемофилией и женщины без аномалий (отец которой был болен гемофилией) быть здоровыми?

<p style="text-align: center;"><u>Дано:</u></p> <p>P: ♀ X<sup>D</sup> X<sup>d</sup> ♂ X<sup>d</sup> Y</p> <hr style="border: 0.5px solid black;"/> <p>F<sub>1</sub> - ?</p>	<p style="text-align: center;"><u>Решение:</u></p> <p>P: ♀ X<sup>D</sup> X<sup>d</sup>    x    ♂ X<sup>d</sup> Y</p> <p>G:        X<sup>D</sup>                    X<sup>d</sup>               X<sup>d</sup>                    Y</p> <p>F<sub>1</sub>: ♀ X<sup>D</sup> X<sup>d</sup> , X<sup>d</sup> X<sup>d</sup>       ♂ X<sup>D</sup> Y    , X<sup>d</sup> Y</p>
---	--

*Ответ:* вероятность рождения в этой семье здоровых сыновей и дочерей – по 50%

#### Сцепленное наследование признаков черного и рыжего цвета шерсти у кошек

##### Задача №3

Известно, что «трехшерстные» кошки - всегда самки. Это обусловлено тем, что гены черного и рыжего цвета шерсти аллельны и находятся в X – хромосоме. Ни один из них не доминирует, а при сочетании рыжего и черного цвета формируются «трехшерстные» особи.

1. Какова вероятность получения в потомстве «трехшерстных» котят от скрещивания «трехшерстной» кошки с черным котом?
2. Какое потомство можно ожидать от скрещивания черного кота с рыжей кошкой?

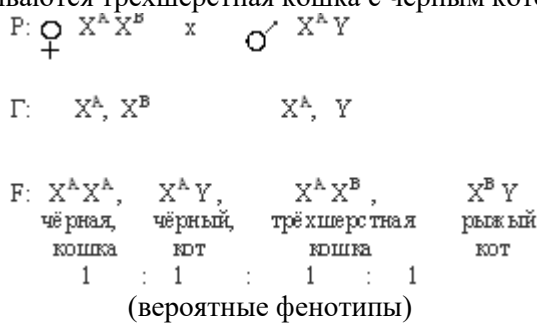
##### **Решение:**

Интересное сочетание: гены черного и рыжего цвета не доминируют друг над другом, а в сочетании дают «трехшерстную» масть. Здесь наблюдается кодоминирование (взаимодействие генов). Возьмем: А – ген отвечающий за черный цвет, В – ген отвечающий за рыжий цвет; гены А



и В равнозначны и аллельны ( $A=B$ ), но эти гены находятся в X – хромосоме. Поэтому мы обозначаем ген черного цвета  $X^A$ , ген рыжего цвета –  $X^B$ .

По условия пункта 1 скрещиваются трехшерстная кошка с черным котом.



По условиям пункта 2 скрещиваются рыжая кошка с черным котом:



При решении задачи использовали закон чистоты гамет и сцепленное с полом наследование.

Взаимодействие генов: кодоминирование. Вид скрещивания: моногибридное.

#### У человека гемофилия передается как рецессивный сцепленный с X – хромосомой признак Задача №4

Классическая гемофилия передается как рецессивный сцепленный с X – хромосомой признак.

1. Мужчина, больной гемофилией, жениться на женщине, не имеющей этого заболевания. У них рождаются нормальные дочери и сыновья, которые все вступают в брак с не страдающими гемофилией лицами. Обнаружится ли у внуков вновь гемофилия, и какова вероятность появления больных в семье дочери или сына?

2. Мужчина, больной гемофилией, вступает в брак с нормальной женщиной, отец которой страдал гемофилией.

Определите вероятность рождения в этой семье здоровых детей.

**Решение:**

Признак	Определяющий его ген
Гемофилия	$X^h$
Норма	$X^H$

По условиям пункта 1 ясен генотип больного мужчины:  $X^h$ . Так как женщина не страдает гемофилией, у нее обязательно должен быть доминантный ген «нормы» -  $X^H$ . Второй ген женщины также доминантный ( $X^H$ ), в генотип женщины  $X^H X^H$ . Генотипы детей от такого брака:

	$X^H$	$Y$
$X^H$	$X^H X^H$	$X^H Y$
$X^H$	$X^H X^H$	$X^H Y$

Иначе говоря, все мальчики будут здоровы, гена гемофилии у них не будет, а все девочки будут гетерозиготными – в рецессивен у них будет ген гемофилии.

Если все мальчики в последствии вступят в брак со здоровыми в отношении гемофилии лицами ( $X^H X^H$ ), гемофилия у внуков не проявится. Если дочери ( $X^H X^h$ ) вступят в брак со здоровыми мужчинами ( $X^H Y$ ), вероятность проявления гемофилии у внуков будет равна  $1/4$ , или 25%. По полу это будут мальчики:

	$X^H$	$Y$
$X^H$	$X^H X^H$	$X^H Y$
$X^h$	$X^H X^h$	$X^h Y$

По условиям пункта 2 в брак вступает больной мужчина (генотип  $X^h Y$ ) с женщиной, не страдающей болезнью. Следовательно, у женщины один ген обязательно «норма» –  $X^H$ . Но второй ген из этой пары у нее должен быть геном гемофилии –  $X^h$ , так как отец этой женщины страдал гемофилией, а женщина получает всегда одну  $X$  – хромосому от матери, а вторую – от отца. Генотип женщины –  $X^H X^h$ . Вероятность рождения здоровых детей в этой семье равна  $1/2$ . Девочки с генотипом  $X^h X^h$  погибают.

	$X^h$	$Y$
$X^H$	$X^H X^h$	$X^H Y$
$X^h$	$X^h X^h$	$X^h Y$

### Задача №5

У человека классическая гемофилия наследуется как сцепленный с  $X$  – хромосомой рецессивный признак. Альбинизм (отсутствие пигментации) обусловлен аутосомным рецессивным геном. У одной супружеской пары, родился сын с обеими аномалиями. Какова вероятность того, что у второго сына в этой семье проявятся также обе аномалии одновременно?

**Решение:**

Признак	Определяющий его ген	Признак	Определяющий его ген
Гемофилия	$X^h$	Альбинизм	$a$
Норма	$X^H$	Норма	$A$

По условиям задачи оба родителя нормальны, следовательно, у них обязательно есть по доминантному гену из каждой пары  $X^H$  и  $A$ . Сын имеет обе аномалии, его генотип  $X^h Y a a$ .  $X$  – хромосому с геном гемофилии он мог унаследовать только от матери. Один из генов альбинизма сын получил от матери, другой - от отца. Таким образом, генотип матери  $X^H X^h A a$ , генотип отца  $X^H Y A a$ . При таком браке вероятны генотипы детей:

	$X^H A$	$X^H a$	$Y A$	$Y a$
$X^H A$	$X^H X^H A A$	$X^H X^H A a$	$X^H Y A A$	$X^H Y A a$
$X^H a$	$X^H X^H A a$	$X^H X^H a a$	$X^H Y A a$	$X^H Y a a$
$X^h A$	$X^H X^h A A$	$X^H X^h A a$	$X^h Y A A$	$X^h Y A a$
$X^h a$	$X^H X^h A a$	$X^H X^h a a$	$X^h Y A a$	$X^h Y a a$

Вероятность того, что следующий ребенок будет сыном, равна  $1/2$ . Из числа сыновей лишь  $1/8$  может иметь одновременно обе аномалии. Для вычисления окончательного результата вероятности перемножаются:  $1/2 \times 1/8 = 1/16$ .

### Гипертрихоз передается как сцепленный с $Y$ - хромосомой признак

#### Задача №6

Гипертрихоз (вырастание волос на краю ушной раковины) передается через  $Y$  – хромосому, а полидактилия (шестипалость) – как доминантный аутосомный ген. В семье, где отец имел гипертрихоз, а мать – полидактилию, родилась нормальная в отношении обоих признаков дочь. Какова вероятность того, что следующий ребенок в этой семье будет также без обеих аномалий?

**Решение:**

В условиях задачи ген гипертрихоза обозначим звездочкой (\*), находящейся в  $Y^*$  – хромосоме, в  $X$  – хромосоме нет гена аллельного гену гипертрихозу:

Признак	Определяющий его ген
Гипертрихоз	Y*
Шестипалость (полидактилия)	A
Пятипалость	a

Так как отец имел гипертрихоз и был пятипалым, его генотип XY\*aa. У матери не было гипертрихоза (и не могло быть, так как у нее нет Y - хромосомы), но она была шестипалой. Следовательно, у нее должен быть хотя бы один ген шестипалости – A. В этой семье родилась нормальная девочка. Ее генотип XXaa. Один ген пятипалости она получила от отца, а второй ген пятипалости могла получить только от матери. На основе этого решаем, что мать была гетерозиготна по гену шестипалости. Ее генотип XxAa. Вероятны генотипы детей:

	Xa	Y*a
XA	XXAa	XY*Aa
Xa	XXaa	XY*aa

Без обеих аномалий возможна лишь 1/4 детей, или 25%.

### Наследование отсутствия потовых желез у человека как рецессивного сцепленного с полом признака

#### Задача №7

У человека отсутствие потовых желез проявляется как сцепленный с полом рецессивный признак. Глухота, то есть отсутствие слуха, обусловлено аутосомным рецессивным геном. У супружеской пары, нормальной по этим признакам, родился сын с обоими аномалиями. Определите возможные генотип родителей и вероятность рождения ребенка с таким же генотипом как первый. Дать цитологическое обоснование.

**Решение:**

A - ген хорошего слуха	X <sup>b</sup> - ген отсутствия потовых желез
a – ген глухоты	X <sup>B</sup> - ген отвечающий за присутствия потовых желез

Так как оба родителя были здоровы, значит ген отсутствия потовых желез является рецессивным и находится в X – хромосоме у женщины, т.к. она имеет две X – хромосомы (в одной X – хромосоме доминантный ген нормы, а в другой X – хромосоме – рецессивный ген. Оба родителя гетерозиготы по гену глухоты, потому что у них родился больной сын

P: Aa X<sup>B</sup>X<sup>b</sup> x Aa X<sup>B</sup>Y

G: AX<sup>B</sup>, AX<sup>b</sup>                      AX<sup>B</sup>, AY

aX<sup>B</sup>, aX<sup>b</sup>                                      aX<sup>B</sup>, aY

F<sub>1</sub>

	AX <sup>B</sup>	AX <sup>b</sup>	aX <sup>B</sup>	aX <sup>b</sup>
AX <sup>B</sup>	AA X <sup>B</sup> X <sup>B</sup>	AA X <sup>B</sup> X <sup>b</sup>	Aa X <sup>B</sup> X <sup>B</sup>	Aa X <sup>B</sup> X <sup>b</sup>
AY	AA X <sup>B</sup> Y	Aa X <sup>b</sup> Y	Aa X <sup>B</sup> Y	Aa X <sup>b</sup> Y
aX <sup>B</sup>	Aa X <sup>B</sup> X <sup>B</sup>	Aa X <sup>B</sup> X <sup>b</sup>	aa X <sup>B</sup> X <sup>B</sup>	aa X <sup>B</sup> X <sup>b</sup>
aY	Aa X <sup>B</sup> Y	Aa X <sup>b</sup> Y	aa X <sup>B</sup> Y	aa X <sup>b</sup> Y

Вероятность рождения в этой семье больного ребенка с обоими аномалиями (aaX<sup>b</sup>Y) - 1/16 или 0,0625%.

**Цитологическое обоснование.**

(Гены находятся в хромосомах:  $\begin{array}{|c} | \\ \hline \end{array}$  - X-хромосома с генами,  $\begin{array}{|c} \Gamma \\ \hline \end{array}$  - Y)

P: ♀  $\begin{array}{|c|c|} \hline A & a \\ \hline \end{array} \begin{array}{|c|c|} \hline B & b \\ \hline \end{array}$       X  $\begin{array}{|c|c|} \hline A & a \\ \hline \end{array} \begin{array}{|c|c|} \hline B & b \\ \hline \end{array}$  ♂

Г:  $\begin{array}{|c|c|} \hline A & B \\ \hline \end{array}, \begin{array}{|c|c|} \hline a & b \\ \hline \end{array},$                        $\begin{array}{|c|c|} \hline A & B \\ \hline \end{array}, \begin{array}{|c|c|} \hline a & b \\ \hline \end{array}$

$\begin{array}{|c|c|} \hline A & b \\ \hline \end{array}, \begin{array}{|c|c|} \hline a & B \\ \hline \end{array}$                        $\begin{array}{|c|} \hline A \\ \hline \end{array}, \begin{array}{|c|} \hline a \\ \hline \end{array}$

F<sub>1</sub>:

?	$\begin{array}{ c c } \hline A & B \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c } \hline a & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c } \hline A \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c } \hline a \\ \hline \end{array}$
?				
$\begin{array}{ c c } \hline A & B \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline A & A & B & B \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline A & a & B & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline A & A & B \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline A & a & B \\ \hline \end{array}$
$\begin{array}{ c c } \hline A & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline A & A & B & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline A & a & b & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline A & A & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline A & a & b \\ \hline \end{array}$
$\begin{array}{ c c } \hline a & B \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline A & a & B & B \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline a & a & B & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline A & a & B \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline a & a & B \\ \hline \end{array}$
$\begin{array}{ c c } \hline a & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline A & a & B & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c c } \hline a & a & b & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline A & a & b \\ \hline \end{array}$	$\begin{array}{ c c c } \hline A & a & b \\ \hline \end{array}$

Взаимодействие генов: полное доминирование. Законы генетики, которые использовали при решении задачи: чистоты гамет, сцепленное с полом наследование, закон независимого наследования признаков.

**Задача №8**

У дрозофилы гены определяющие окраску глаз, локализованы в X – хромосоме. Доминантный аллель W детерминирует красную окраску глаз, его рецессивный аллель w – белую. Скрещивали гомозиготную красноглазую самку с белоглазым самцом. В F<sub>1</sub> получили 48 потомков. От скрещивания их между собой получено 192 мухи в потомстве F<sub>2</sub>.

**Определите:**

1. Сколько женских особей было в F<sub>1</sub>?
2. Сколько самцов в F<sub>1</sub> имело красную окраску глаз?
3. Сколько самок F<sub>1</sub> было красноглазых?
4. Сколько самцов в F<sub>2</sub> было белоглазых?
5. Составить схему скрещивания.

**Решение:**

X<sup>W</sup> – ген определяющий красные глаза

X<sup>w</sup> – ген определяющий белые глаза

**1) Скрещивание гомозиготной красноглазой самки с белоглазым самцом:**

$$P: X^W X^W \quad \times \quad X^w Y$$

$$G: X^W \quad \quad X^w, Y$$

$$F_1: X^W X^w, \quad X^W Y$$

Соотношение особей в потомстве 1:1. По фенотипу все особи красноглазые.

Поэтому:

1. Женских особей в F<sub>1</sub> было 48:2=24особи.
2. В F<sub>1</sub> все самцы (24особи) имели красные глаза.
3. Все самки в F<sub>1</sub> были красноглазыми (24 особи).

**2) Скрещивание между собой гибридов F<sub>1</sub>:**

$$P: X^W X^w \quad \times \quad X^W Y$$

$$G: X^W, X^w \quad \quad X^W, Y$$

$$F_2: X^W X^W, \quad X^W X^w, \quad X^W Y, \quad X^w Y$$

Соотношение особей в потомстве 1:1:1:1

Поэтому: в F<sub>2</sub> белоглазых самцов было (192:4; x<sub>2</sub> = 96 особей).

Взаимодействие генов: полное доминирование. Законы генетики: закон чистоты гамет и сцепленное с полом наследование.

**Задача №9**

Селекционеры в некоторых случаях могут определить пол только что вылупившихся цыплят.

При каких генотипах родительских форм, возможно это сделать, если известно, что гены золотистого (коричневого) и серебристого (белого) оперения расположены в X – хромосоме и ген золотистого оперения рецессивен по отношению к серебристому? Не забудьте, что у кур гетерогенным полом является женский!

**Решение:**

A – ген серебристого окрашивания

a – ген золотистого окрашивания

$$P: \text{♀ } X^A Y \quad \times \quad \text{♂ } X^a X^a$$

$$G: X^A, Y \quad \quad X^a$$

$$F_1: X^A X^a \quad \quad X^A Y$$

петушки                      курочки  
серебристые                  золотистые

При скрещивании серебристой курочки с золотистым петушком курочки будут все золотистые, а петушки серебристые. Таким образом, петушки с серебристой окраской оперения будут иметь генотип X<sup>A</sup>X<sup>a</sup>, а курочки с золотистой окраской оперения - X<sup>A</sup>Y.

**Задача №10**

Гипертрихоз наследуется как сцепленный с Y – хромосомой признак, который проявляется лишь к 17 годам жизни. Одна из форм ретинита (ночная слепота) наследуется как рецессивный, сцепленный с X – хромосомой признак. В семье, где женщина по обоим признакам здорова, а муж является обладателем только гипертрихоза, родился мальчик с ретинитом. Определить вероятность проявления у этого мальчика гипертрихоза. Определить вероятность рождения в этой семье детей без обоих аномалий и какого, они будут пола.

**Решение:** $X^A$  – ген нормального ночного зрения; $X^a$  – ген ночной слепоты; $Y^*$  – ген гипертрихоза; $Y$  – ген нормыP:  $X^A X^a$                      $\times$                      $X^A Y^*$ Г:  $X^A, X^a$      $X^A, Y^*$ F1:  $X^A X^A; X^A X^a; X^A Y^*; X^a Y^*$ 

Соотношение особей в потомстве 1:1:1:1

Вероятность проявления у первого сына гипертрихоза – 100%. Вероятность рождения здоровых детей – 50% (они будут только девочки).

**Задача №11**

У человека есть несколько форм стойкого рахита. Одна из его форм наследуется доминантно сцеплено с полом, вторая рецессивно – аутосомная. Какова вероятность рождения больных детей, если мать гетерозиготная по обоим формам рахита, а отец здоровый все его родственники здоровы?

**Решение:** $X^A$  – рахит (первая форма); $X^a$  – норма; $B$  – норма; $b$  – рахит (вторая форма).Из условия задачи видно, что генотип женщины  $X^A X^a Bb$ , а мужчины —  $X^a Y B B$  – он гомозиготен по второй паре генов, т.к. все его родственники здоровы.P:  $X^A X^a$                      $\times$                      $X^a Y^*$ Г:  $X^A, X^a$      $X^a, Y^*$ F1:  $X^A X^a; X^a X^a; X^A Y^*; X^a Y^*$ 

Вероятность больных детей 4/8 или 50%. Взаимодействие генов: полное доминирование. Законы генетики, которые использовали при решении задач: закон чистоты гамет, сцепленное с полом наследование, закон независимого комбинирования признаков.

**Задача №12**

У некоторых пород кур гены, определяющие белый цвет и полосатую окраску оперения, сцеплены с X – хромосомой, полосатость доминирует над белой сплошной окраской. Гетерогаметный пол у кур женский. На птицеферме белых кур скрестили с полосатыми петухами и получили полосатое оперение как у петушков, так и у кур. Затем скрестили особи, полученных от первого скрещивания, между собой и получили 594 полосатых петушка и 607 полосатых и белых курочек. Определите генотипы родителей и потомков первого и второго поколения.

**Решение:** $X^A$  – полосатые; $X^a$  – белыеУ кур гетерогаметный пол, у петухов гомогаметный. Если в F<sub>1</sub> все потомки независимо от пола полосатые, то петух гомозиготен и полосатость – доминантный признак. Во втором поколении наблюдается расщепление признака, поэтому петушок в F<sub>2</sub> будет гетерозиготен.

а)

P: ♀  $X^a Y$       x      ♂  $X^A X^A$

Г:       $X^a, Y$                        $X^A$

F<sub>1</sub>:       $X^A Y$ ,                       $X^A X^a$   
            курочка,              петушок (все полосатые)

б)

P: ♀  $X^A Y$       x      ♂  $X^A X^a$

Г:       $X^A, Y$                        $X^A, X^a$

F<sub>2</sub>:       $X^A X^A, X^A X^a$ ,               $X^A Y, X^a Y$

$\underbrace{\hspace{2cm}}$   
            594

$\underbrace{\hspace{2cm}}$   
            607

полосатые петушки

полосатые и белые куры

(вероятность фенотипов 1:1)

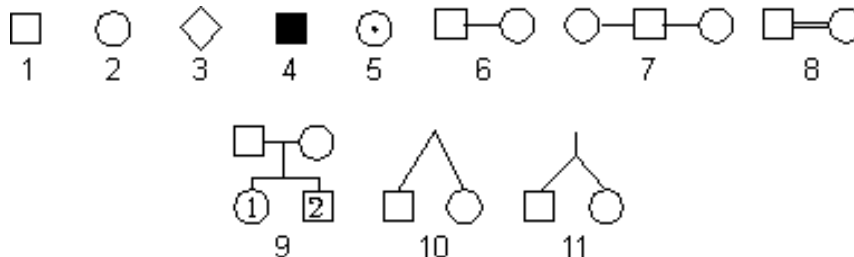
## Практическая работа №4 Изучение генеалогических схем

**Цель работы:** составлять родословные, решить генетические задачи с помощью генеалогического, близнецового и популяционно-статистического метода изучения генетики человека; решить задачи по составлению схем наследования признака пробанда.

### Теоретическая часть

#### Генеалогический метод

Использование этого метода возможно в том случае, когда известны прямые родственники — предки обладателя наследственного признака (**пробанда**) по материнской и отцовской линиям в ряду поколений или потомки пробанда также в нескольких поколениях. При составлении родословных в генетике используется определенная система обозначений. После составления родословной проводится ее анализ с целью установления характера наследования изучаемого признака.



#### Условные обозначения, принятые при составлении родословных:

1 — мужчина; 2 — женщина; 3 — пол не выяснен; 4 — обладатель изучаемого признака; 5 — гетерозиготный носитель изучаемого рецессивного гена; 6 — брак; 7 — брак мужчины с двумя женщинами; 8 — родственный брак; 9 — родители, дети и порядок их рождения; 10 — дизиготные близнецы; 11 — монозиготные близнецы.

#### Близнецовый метод

Близнецовость, т.е. рождение 2 и более детей одновременно, встречается примерно в 1 случае на каждые 100 родов. Различают близнецов монозиготных (идентичных) и дизиготных (неидентичных). Первые образуются в результате оплодотворения одной яйцеклетки одним сперматозоидом и формировании одной зиготы, при начальном дроблении которой отдельные бластомеры обособляются и из них по завершении дробления развиваются генетически однородные организмы. Вторые появляются в результате одновременного оплодотворения двух и более яйцеклеток двумя и более сперматозоидами и последующего образования двух и более зигот, из которых развивается соответствующее число близнецов. Они различны по генотипу и могут быть как одного, так и разных полов. Изучение проявления различных признаков у моно- и дизиготных близнецов дает возможность судить о роли наследственности и среды в развитии того или иного признака.

Конкордантными считаются близнецы, если данный признак присутствует в фенотипе обоих близнецов, дискордантными - если признак имеется только у одного. Некоторые признаки проявляют очень высокую степень конкордантности у обоих близнецов (как монозиготных, так и дизиготных) - например, корь, другие - имеют более высокую конкордантность у однойяйцовых близнецов; и меньшую - у двуяйцовых, например, сахарный диабет, гипертония.

Чем выше конкордантность, тем больше роль наследственности в развитии данного признака, чем выше дискордантность, тем больше влияние условий среды на данный признак.

Влияние наследственности на заболевания определяют по формуле

Хольцингера:  $H + E = 1$ , где  $H$  - коэффициент наследуемости;  $E$  - коэффициент влияния среды.  $H$  определяют по формуле:  $H = (K_{mb} - K_{db}) / (100\% - K_{db})$ , где  $K$  - конкордантность близнецов;  $mb$  - монозиготные близнецы,  $db$  - дизиготные близнецы.



### Ход работы

Вариант I	Вариант II
<b>Решить задачи с помощью генеалогического метода</b>	
<p>1. Пробанд страдает ночной слепотой. Два его брата также больны. По линии отца пробанда страдающих ночной слепотой не было. Мать пробанда больна. Две сестры и два брата матери пробанда и их дети здоровы. По материнской линии известно: бабушка больна, дедушка здоров, сестра бабушки больна, а брат здоров, прадедушка, его брат и сестра больны, прапрадедушка, его брат, дочь и два сына брата больны. Жена пробанда, ее родители и родственники здоровы. Определите вероятность рождения больных детей в семье пробанда. Постройте родословную.</p>	<p>1. Пробанд – нормальная женщина имеет пять сестер, две из которых однойцевые близнецы, две – разнойцевые. Все сестры имели по шесть пальцев на руках. Мать пробанда нормальна, отец – шестипалый (полидактилия). Со стороны матери все предки нормальны. У отца два брата и четыре сестры – все пятипалые. Бабушка по линии отца шестипалая. У нее были две шестипалые сестры и одна пятипалая. Определите вероятность рождения в семье пробанда шестипалых детей при условии, если она выйдет замуж за нормального мужчину. Постройте родословную.</p>
<p>2. Пробанд здоров, отец пробанда страдает эпидермолизом буллезным (образование пузырей при травмах) мать и ее родственники здоровы. Две сестры пробанда здоровы, один брат болен. Три дяди со стороны отца и их дети здоровы, а три дяди и тетя – больны. У одного больного дяди от первого брака есть больной сын и здоровая дочь, а от второго – больные дочь и сын. У третьего больного дяди – два больных сына и две больных дочери. Бабушка по отцу больна, а дедушка здоров, здоровы были две сестры и два брата бабушки. Определите вероятность рождения больных детей в семье пробанда при условии, что он вступает в брак со здоровой женщиной. Постройте родословную.</p>	<p>2. Пробанд – больная мозжечковой атаксией (расстройство в сокращении мышц при произвольных движениях) женщина. Ее супруг здоров. У них шесть сыновей три дочери. Один сын и одна дочь больны, остальные – здоровы. Пробанд имеет здоровую сестру и трех больных братьев. Здоровая сестра замужем за здоровым мужчиной и имеет здоровую дочь. Три больных брата пробанда женаты на здоровых женщинах. В семье первого брата три здоровых сына и одна здоровая дочь. В семье второго брата – сын и больная дочь, в семье третьего – два сына и три дочери здоровы. Отец пробанда болен, а мать здорова. Какова вероятность появления больных детей у больной дочери пробанда, если она замужем за здоровым мужчиной. Постройте родословную.</p>
<p>3. Оба монозиготных близнеца страдают маниакально-депрессивным психозом в 96% случаев, а дизиготные близнецы - только в 19%. Определите долю влияния наследственности на развитие данного заболевания.</p>	<p>3. Что оказывает решающее влияние - наследственность или среда на развитие у ребенка сахарного диабета? Дискордантность монозиготных близнецов по данному заболеванию составляет 35%, а дизиготных близнецов - 82%.</p>
<p>4. Одинаковая форма ушей имеется у 98% монозиготных близнецов, а у 60% дизиготных близнецов форма ушей разная. Что больше влияет на наличие у детей одинаковой формы ушей?</p>	<p>4. Один из близнецов страдает гемофилией, тогда как второй близнец (мальчик) здоров. Каков вероятный пол близнеца, страдающего гемофилией, являются ли близнецы монозиготными и каковы их генотипы?</p>

## Дополнительные задачи

### Генеалогический метод

#### Задачи

1. Пробанд страдает дефектом ногтей и коленной чашечки, а его брат здоров. Этот синдром был у отца пробанда, а мать здорова. Бабушка пробанда по линии отца здорова, а дедушка болен. Отец пробанда имеет трех братьев и четырех сестер, из них два брата и две сестры с синдромом. Больной дядя по линии отца женат на здоровой женщине и имеет двух дочерей и сына. Все дети здоровы. Определите вероятность появления детей с синдромом в семье пробанда, если его супруга не будет страдать дефектом ногтей и коленной чашечки. Постройте родословную.
2. Составьте родословную по данным анамнеза. Пробанд - больная шизофренией женщина. Ее брат и сестра здоровы. Отец пробанда здоров. Со стороны отца имеются следующие родственники: больной шизофренией дядя и две здоровые тетки, одна из них имеет троих здоровых детей, вторая - здорового сына. Дед и бабушка со стороны отца здоровы. Сестра бабушки болела шизофренией. Мать пробанда, дядя, дед и бабушка с материнской стороны здоровы. У дяди два здоровых ребенка. Составив родословную, определите по какой линии передается предрасположение к болезни?
3. Составьте родословную больного эпилепсией мужчины. Родители пробанда, его брат и сестра - здоровы. Две тетки по линии матери здоровы: обе замужем и имеют по одному здоровому ребенку. Дед и бабушка по материнской линии здоровы. По отцовской линии: дед, бабушка и тетки здоровы. Дети дяди (сын и дочь) - здоровы. У тетки - сын больной эпилепсией. Составив родословную, определите, по какой линии передается предрасположенность к болезни?
4. Пробанд - здоровая замужняя женщина, обратившаяся в медико-генетическую консультацию по вопросу о прогнозе заболевания у потомства в связи со случаями маниакально-депрессивного психоза в семье. Ее родители, брат и сестра здоровы. Сестра имеет здорового ребенка. По материнской линии - тетка, две ее дочери, дед и бабушка здоровы. По отцовской линии имеются здоровые тетка и дядя. Двоюродный брат от тетки пробанда здоров, двоюродная сестра от дяди болеет маниакально-депрессивным психозом. Этой же болезнью страдала сестра бабушки по отцовской линии. Сама бабушка и дед здоровы. Муж пробанда, две сестры его, племянница и родители мужа здоровы. Дед и бабушка тоже были здоровы. Составьте родословную, определите, через кого из поколения дедов передается ген предрасположенности к болезни.
5. Составьте родословную семьи со случаями атаксии Фридрейха (рецессивно наследуемое, прогрессирующее расстройство координации движений). Здоровые муж и жена - двоюродные сибсы - здоровы. Брат мужа и две сестры жен здоровы. Общий дядя супругов тоже здоров. Их общая бабушка была здорова, а дед страдал атаксией. Все родственники со стороны отца мужа, в том числе: два дяди, двоюродная сестра, дед и бабушка здоровы. Все родственники со стороны матери жены, в том числе две тетки, двоюродный брат, дед и бабушка здоровы.
  - а) Составив родословную, отметьте тех членов семьи, гетерозиготность которых по гену атаксии не вызывает сомнения.
  - б) Подтверждает ли родословная рецессивный характер наследования болезни?
6. Составьте родословную семьи со случаем врожденной катаракты. Пробанд - мужчина, страдающий катарактой, которая была также у матери и деда по материнской линии. Дядя, тетка со стороны матери и три двоюродных брата от дяди здоровы. Отец пробанда, тетка по отцовской линии, а также дед и бабушка со стороны отца - здоровы. Жена пробанда, ее сестра, два ее брата и родители жены здоровы. Из двух детей пробанда, сын здоров, а дочь страдает врожденной катарактой.
  - а) Составив родословную (четыре поколения), определите тип наследования болезни в этой семье.
  - б) Укажите генотипы тех членов семьи, у которых генотип может быть установлен достоверно.
7. Составьте родословную семьи со случаями прогрессирующей миопатии Дюшена (атрофия скелетной мускулатуры с быстрым развитием и тяжелым течением). Пробанд - больной миопатией мальчик. По данным собранного у родителей анамнеза, сами родители и две сестры пробанда здоровы. По отцовской линии два дяди, тетка, дед и бабушка пробанда

здоровы. Две двоюродные сестры от дяди и двоюродный брат от тети пробанда здоровы. По линии матери пробанда один из двух дядей (старший) болел миопатией. Второй дядя (здоровый) имел двух здоровых сыновей и здоровую дочь. Тетя пробанда имела больного сына. Дед и бабка здоровы.

а) Составив родословную, отметьте тип наследования болезни в этой семье.

б) Укажите гетерозиготных членов родословной.

8. Пробанд страдает ночной слепотой. Его два брата также больны.

По линии отца пробанда страдающих ночной слепотой не было. Мать пробанда больна. Две сестры и два брата матери пробанда здоровы. Они имеют только здоровых детей. По материнской линии дальше известно: бабушка больна, дедушка здоров, сестра бабушки больна, брат здоров, прадедушка (отец бабушки) страдал ночной слепотой, сестра и брат прадедушки были больны, прапрадедушка болен, его брат, имеющий больную дочь и двух больных сыновей, болен. Жена пробанда, ее родители и родственники здоровы. Определите вероятность рождения больных детей в семье пробанда.

9. Пробанд имеет белый локон в волосах надо лбом. Брат пробанда без локона, по линии отца пробанда аномалий не отмечено. Мать пробанда с белым локоном. Она имеет трех сестер. Две сестры с локоном, одна - без. У одной из теток пробанда со стороны матери сын с локоном и дочь без локона. Третья тетка пробанда со стороны матери без локона и имеет двух сыновей и одну дочь без локона. Дед пробанда по линии матери и двое его братьев имели белые локоны, а еще двое были без локонов. Прадед и прапрадед также имели белый локон надо лбом. Определите вероятность рождения детей с белым локоном надо лбом, если пробанд вступил в брак со своей двоюродной сестрой, имеющий этот локон.

### **Близнецовый метод**

#### **Задачи**

1. Конкордантность монозиготных близнецов по заболеванию туберкулезом составляет 37%, а дизиготных - 15%. Что оказывает большее влияние на развитие этого заболевания - наследственность или среда?

2. Ишемическая болезнь наблюдается в 44% случаев у обоих монозиготных близнецов и в 12% случаев у обоих дизиготных близнецов. Какова доля влияния условий среды на развитие данного признака?

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Решения задач по генетике на составление и анализ родословных

#### Задача №1

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Пробанд болен, и его родословная имеет следующий вид:

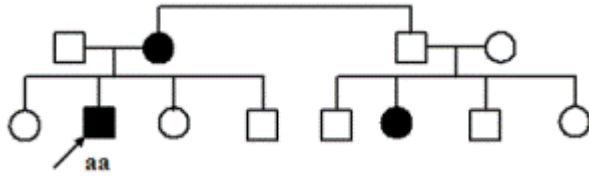


Рис.1. Графическое изображение родословной по аутосомно-рецессивному типу наследования признака.

Жена пробанда здорова и не содержит в своем генотипе патологических аллелей. Чему равна вероятность рождения у пробанда здорового ребенка?

#### Решение:

Генная запись скрещивания:

Р: ♀ АА      X      ♂ аа  
       ↓                    ↓  
       здоровая        больной

Г:        А                    а

Г<sub>1</sub>:                    Аа  
                           здоровые

Вероятность рождения здорового ребенка (генотип Аа):

$$P = 1/1 = 1 \text{ (100\%)}$$

#### Ответ:

Вероятность рождения у пробанда здорового ребенка равна 1 (100%).

#### Задача №2

Определить тип наследования признака. Установить возможные генотипы всех членов родословной.

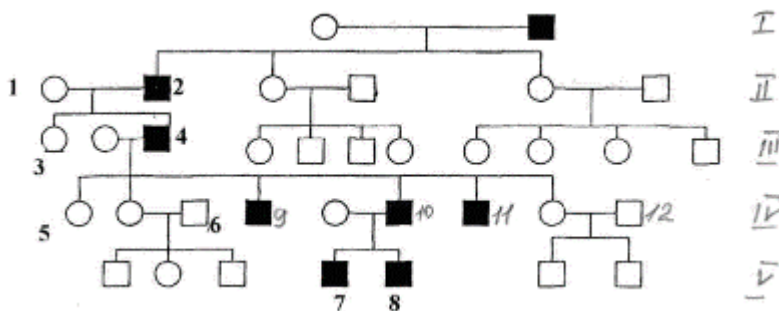


Рис.2. Графическое изображение родословной по голандрическому типу наследования признака.

#### Решение:

Изучаемый признак встречается только у особей мужского пола в каждом поколении и передаётся от отца к сыну, при этом все мальчики рождаются с этим признаком, то можно думать, что изучаемый ген находится в Y-хромосоме (голандрическое наследование).

#### Ответ:

Возможные генотипы всех членов родословной:

Y<sup>a</sup> – наличие данной аномалии;

Y<sup>B</sup> – нормальное развитие организма (отсутствие данной аномалии).

Все мужчины, страдающие данной аномалией, имеют генотип: XY<sup>a</sup>;

Все мужчины, у которых отсутствует данная аномалия, имеют генотип: XY<sup>B</sup>.

У женщин данная аномалия отсутствует.

### Задача №3

Составить родословную, состоящую из пяти поколений по аутосомно-доминантному типу наследования.

#### Решение:

##### Аутосомно-доминантное наследование:

1. признак встречается часто, в каждом поколении;
2. признак встречается у детей, у которых хотя бы один из родителей имеет изучаемый признак;
3. мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с приблизительно одинаковой частотой.

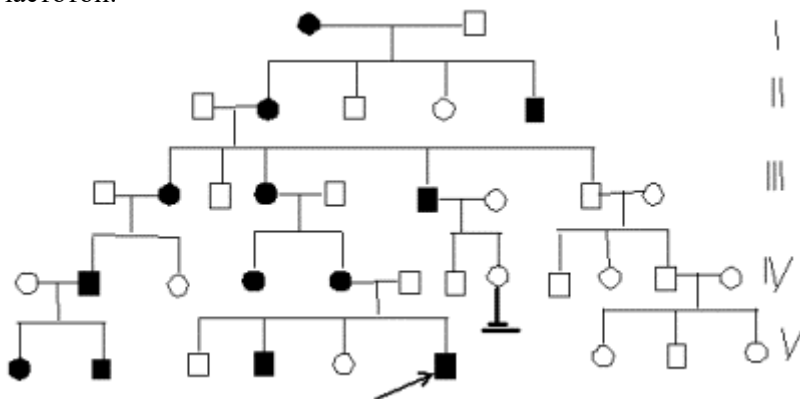


Рис.3. Графическое изображение родословной по аутосомно-доминантному типу наследования признака, состоящей из пяти поколений.

Люди с изучаемым признаком встречаются часто, в каждом поколении; человек, имеющий изучаемый признак, рождается в семье, где обязательно хотя бы один из родителей имеет изучаемый признак. Поэтому можно сделать первый предварительный вывод: изучаемый признак является доминантным. В родословной 7 женщин и 6 мужчин имеют изучаемый признак. Можно считать, что изучаемый признак с приблизительно равной частотой встречается и среди мужчин, и среди женщин. Это характерно для признаков, гены которых расположены не в половых хромосомах, а в аутосомах. Поэтому можно сделать второй предварительный вывод: изучаемый признак является аутосомным.

#### Ответ:

Таким образом, по основным особенностям наследование изучаемого признака в этой родословной можно отнести к аутосомно-доминантному типу. Кроме того, эта родословная не обладает набором особенностей, характерных для других типов наследования.

Символы, используемые при составлении графического изображения родословной:

□ - особь мужского пола, не имеющая изучаемого признака;

○ - особь женского пола, не имеющая изучаемого признака;

■ - особь мужского пола, имеющая изучаемый признак;

● - особь женского пола, имеющая изучаемый признак;

□ — ○ - брак мужчины и женщины;

○ — □ - близкородственный брак;

□ — ○ — □ - дети одной родительской пары (сibsы);

— - бездетный брак;

■ - пробанд.

#### Задача №4

Составить родословную, состоящую из пяти поколений по аутосомно-рецессивному типу наследования.

#### Решение:

Аутосомно-рецессивное наследование:

1. признак встречается относительно редко, не в каждом поколении;
2. если признак имеется у обоих родителей, то этот признак имеют все их дети;
3. признак встречается и у детей, родители которых не имеют изучаемого признака;
4. мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с приблизительно одинаковой частотой.

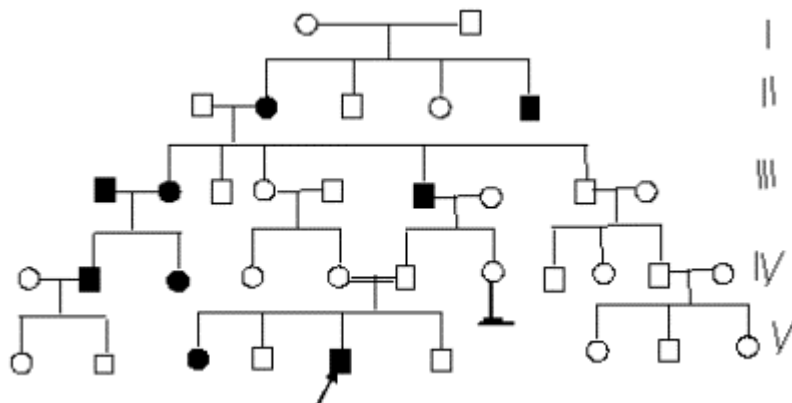


Рис.4. Графическое изображение родословной по аутосомно-рецессивному типу наследования признака, состоящей из пяти поколений.

Признак встречается у детей, родители которых не имеют данный признак. Признак встречается относительно редко не в каждом поколении.

Мужчины и женщины имеют этот признак в равной степени, что указывает на то, что ген этого признака локализован в аутосоме и передается по аутосомно-рецессивному типу.

#### Ответ:

Символы, используемые при составлении графического изображения родословной:

□ - особь мужского пола, не имеющая изучаемого признака;

○ - особь женского пола, не имеющая изучаемого признака;

■ - особь мужского пола, имеющая изучаемый признак;

● - особь женского пола, имеющая изучаемый признак;

□ — ○ - брак мужчины и женщины;

○ — □ - близкородственный брак;

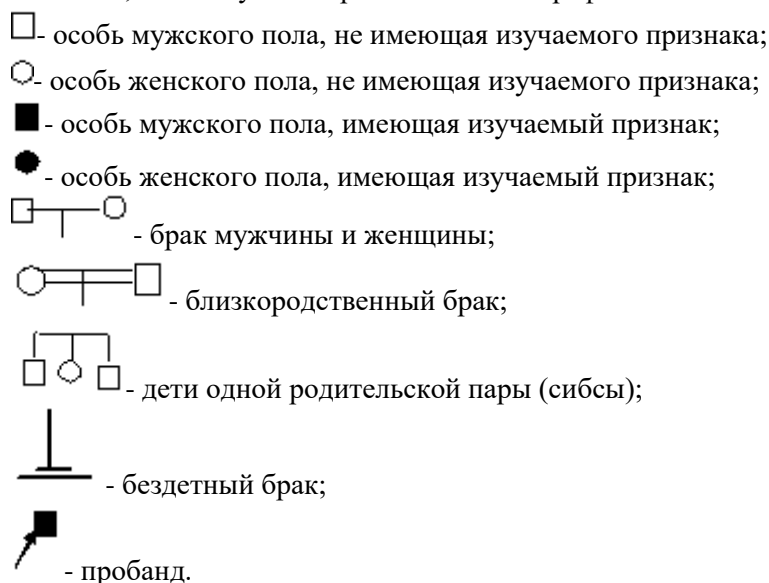
□ — ○ — □ - дети одной родительской пары (сibs);

— - бездетный брак;

■ - пробанд.



приблизительно в два раза больше, чем у мужчин. Если изучаемый признак имеет мужчина, то все его дочери будут иметь этот признак, а у всех его сыновей этот признак будет отсутствовать. Символы, используемые при составлении графического изображения родословной:



### Задача №7

Определить тип наследования признака. Установить возможные генотипы всех членов родословной.

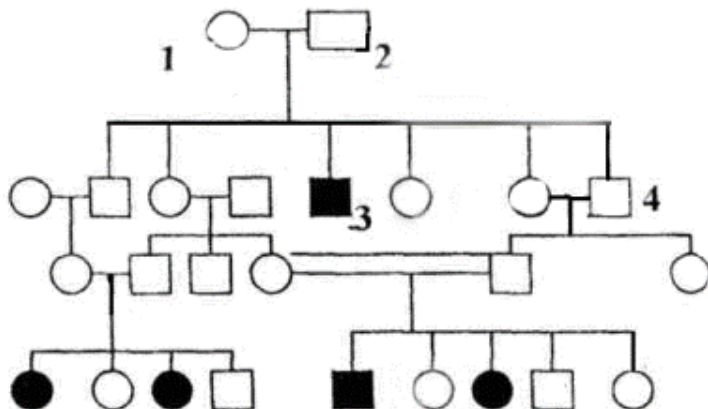


Рис. 7. Тип наследования признака

#### Решение:

Определение типа наследования признака:

Люди с изучаемым признаком встречаются в родословной редко, не в каждом поколении, признак встречается у человека, родители которого не имеют изучаемого признака, значит, данный признак рецессивный. При близкородственном скрещивании наблюдается рождение большого количества детей с данным признаком. Признак встречается приблизительно одинаково редко у мужчин и у женщин (у женщин - 3, у мужчин - 2), то можно предположить, что изучаемый признак является аутосомным, т. е. обуславливающий его ген расположен в аутосоме.

#### Ответ:

Таким образом, по основным особенностям наследование изучаемого признака в этой родословной можно отнести к **аутосомно-рецессивному типу**. Кроме того, эта родословная не обладает набором особенностей, характерных для других типов наследования.

Возможные генотипы всех членов родословной:

A – аллель доминантного гена;

a – аллель рецессивного гена.

Генотипы особей, имеющих данный признак: (aa).

Генотипы основателей рода (особь №1 и особь №2) – Aa.

Генотипы остальных особей можно представить так: (A\_).



### Задача №8

Составить родословную, состоящую из пяти поколений по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу наследования.

#### Решение:

Рецессивное сцепленное с X-хромосомой наследование:

- 1) признак встречается относительно редко, не в каждом поколении;
- 2) признак встречается преимущественно у мужчин, причем у их отцов признак, обычно отсутствует, но имеется у дедов (прадедов) по материнской линии;
- 3) у женщин признак встречается только тогда, когда он имеется и у их отца.

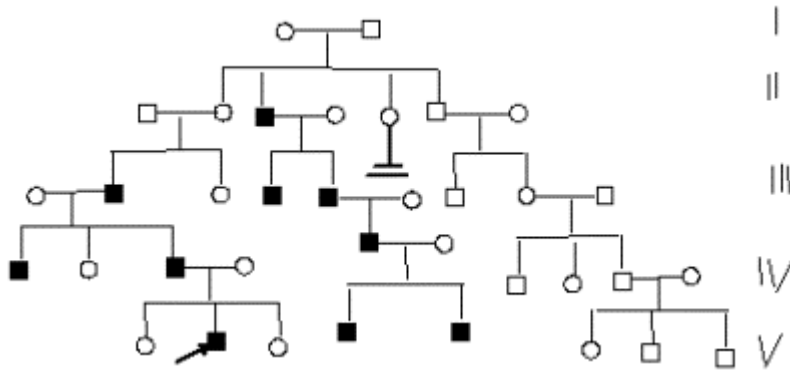


Рис.8. Графическое изображение родословной с рецессивным сцепленным с X-хромосомой типом наследования признака.

#### Ответ:

Символы, используемые при составлении графического изображения родословной:

□ - особь мужского пола, не имеющая изучаемого признака;

○ - особь женского пола, не имеющая изучаемого признака;

■ - особь мужского пола, имеющая изучаемый признак;

● - особь женского пола, имеющая изучаемый признак;

□ — ○ - брак мужчины и женщины;

○ — □ - близкородственный брак;

□ ○ □ - дети одной родительской пары (сibsы);

— - бездетный брак;

■ - пробанд.

### Задача №9

Определить тип наследования признака. Установить возможные генотипы всех членов родословной.

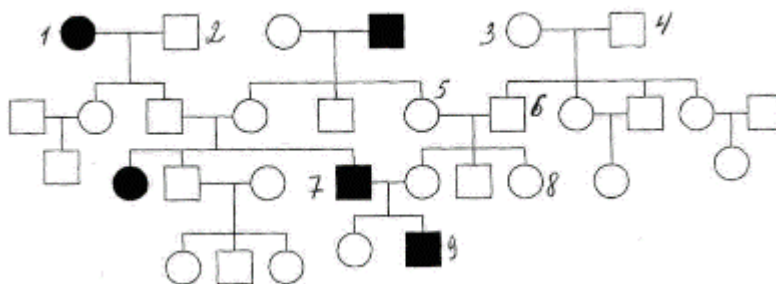


Рис.9. Графическое изображение родословной с аутосомно-рецессивным типом ядерного наследования признака.

**Решение:**

Определение типа наследования признака:

Признак встречается относительно редко, не в каждом поколении; признак встречается и у детей, родители которых не имеют изучаемого признака; мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с приблизительно одинаковой частотой (2 женщины и 3 мужчины). Если люди с изучаемым признаком встречаются в родословной редко, не в каждом поколении, и если признак встречается у человека, родители которого не имеют изучаемого признака, то можно думать, что изучаемый признак является рецессивным. Если особи разного пола, имеющие изучаемый признак, встречаются приблизительно с одинаковой частотой, например, одинаково часто или одинаково редко, то можно думать, что изучаемый признак является аутосомным, то есть обуславливающий его ген расположен в аутосоме.

**Ответ:**

Таким образом, можно предположить, что данное графическое изображение родословной принадлежит к **аутосомно-рецессивному типу ядерного наследования признака**.

Возможные генотипы всех членов родословной:

A – аллель доминантного гена;

a – аллель рецессивного гена.

Генотипа особей, имеющих данный признак (особь №3, №7, №9): (aa).

Генотипы основателей рода: особь №1(aa) и особь №2 (A.).

Генотипы особей: особи №3, №4, №6 (AA).

Генотип особи №5 (Aa).

Генотипы остальных особей можно представить так: (A.).

**Задача №10**

Определите тип наследования, генотип пробанда в следующей родословной:

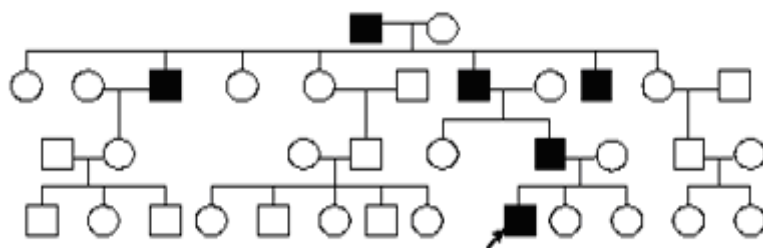


Рис. 10. Генотип пробанда

**Решение:**

Изучаемый признак встречается только у особей мужского пола в каждом поколении и передается от отца к сыну (если отец болен, то все сыновья тоже страдают данным заболеванием), то можно думать, что изучаемый ген находится в Y-хромосоме. У женщин данный признак отсутствует, так как по родословной видно, что признак по женской линии не передается.

**Ответ:**

Поэтому тип наследования признака: сцепленное с Y-хромосомой, или **голандрическое наследование признака**. Сцепленное с Y-хромосомой, или голандрическое, наследование характеризуется следующими признаками:

1. признак встречается часто, в каждом поколении;
2. признак встречается только у мужчин;
3. признак передается по мужской линии: от отца к сыну и т.д.

Возможные генотипы всех членов родословной:

$Y^a$  – наличие данной аномалии;

$Y^B$  – нормальное развитие организма (отсутствие данной аномалии).

Все мужчины, страдающие данной аномалией, имеют генотип:  $XY^a$ ;

Все мужчины, у которых отсутствует данная аномалия, имеют генотип:  $XY^B$ .

**Ответ:**

Сцепленное с Y-хромосомой, или голандрическое наследование.

Генотип пробанда:  $XY^a$ .

### Задача №11

Определите тип наследования, генотип пробанда в следующей родословной:

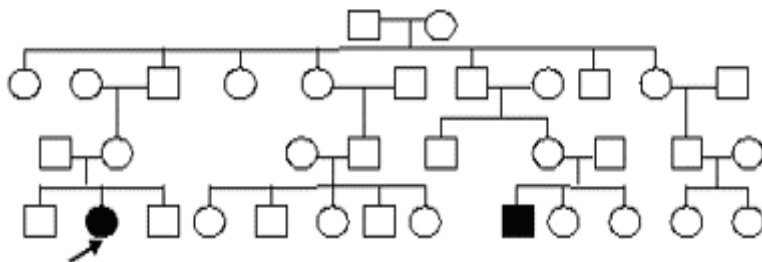


Рис. 11. Генотип пробанда

#### Решение:

Люди с изучаемым признаком встречаются в родословной редко, не в каждом поколении (только в четвертом поколении), признак встречается у человека, родители которого не имеют изучаемого признака, то можно думать, что изучаемый признак является рецессивным. В родословной I женщина и 1 мужчина имеют изучаемый признак. Можно считать, что изучаемый признак с приблизительно равной частотой встречается и среди мужчин, и среди женщин. Это характерно для признаков, гены которых расположены не в половых хромосомах, а в аутосомах. Поэтому можно сделать второй предварительный вывод: изучаемый признак является аутосомным. А – доминантный ген (организм здоров); а – рецессивный ген (организм болен). Генотип пробанда (женский организм) будет иметь вид: «aa». Все организмы, страдающие данной аномалией, имеют генотип «aa», все организмы, у которых отсутствует аномальный признак, имеют генотип «A\_».

#### Ответ:

Аутосомно-рецессивный тип наследования признака.

Генотип пробанда: aa.

### Задача №12

Определите тип наследования, генотип пробанда в следующей родословной:

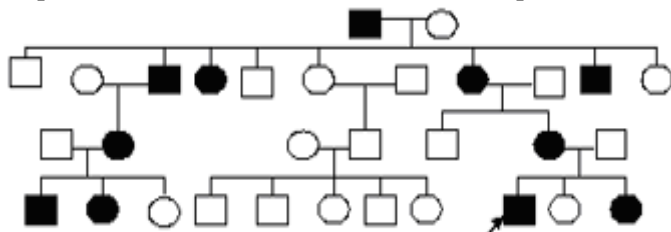


Рис. 12. Генотип пробанда

#### Решение:

Люди с изучаемым признаком встречаются часто, в каждом поколении; человек, имеющий изучаемый признак, рождается в семье, где обязательно хотя бы один из родителей имеет изучаемый признак. Поэтому можно сделать первый предварительный вывод: изучаемый признак является доминантным.

В родословной 5 женщин и 5 мужчин имеют изучаемый признак. Можно считать, что изучаемый признак с приблизительно равной частотой встречается и среди мужчин, и среди женщин. Это характерно для признаков, гены которых расположены не в половых хромосомах, а в аутосомах. Поэтому можно сделать второй предварительный вывод: изучаемый признак является аутосомным.

#### Ответ:

Таким образом, по основным особенностям наследование изучаемого признака в этой родословной можно отнести к аутосомно-доминантному типу. Кроме того, эта родословная не обладает набором особенностей, характерных для других типов наследования.

Определение генотипа пробанда:

А – доминантный ген (аномалия организма);

а – рецессивный ген (нормальное развитие организма).

Для изучаемого признака характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Мальчик имеет

изучаемый признак, признак имеется у сестры и у матери, а отсутствует у отца и у второй сестры, значит, мальчик гетерозиготен по данному признаку, ген «А» он получил от отца, а ген «а» - от матери. Генотип пробанда: «Аа».

**Ответ:**

Аутосомно-доминантный тип наследования признака.

Генотип  пробанда: Аа.

### Расчет генотипов и фенотипов потомства в популяциях для случаев генов, сцепленных с X-хромосомой

Применение формулы Харди-Вайнберга для расчета частоты аллелей в популяции в случае генов сцепленных с X-хромосомой

Вероятность в (%) рождения мальчиков с синдромом Морриса

#### Задача №13

Синдром тестикулярной феминизации (*синдром Морриса*)<sup>1</sup> - наследственный вариант мужского псевдогермафродитизма, при котором больные имеют мужской генотип (X<sup>T</sup>Y), но женский фенотип.

Ген, отвечающий за развитие синдрома тестикулярной феминизации, находится в X-хромосомах, встречается в популяциях людей с частотой 1:64000. Из-за мутации гена ткани перестают реагировать на андрогены, а развиваются только под действием женских половых гормонов. Тип наследования синдрома тестикулярной феминизации (*синдром Морриса*) – рецессивный X-сцепленный. Какова вероятность в (%) рождения мальчиков с данным типом заболевания.

**Решение:**

X<sup>T</sup> - ген, кодирующий рецепторы к тестостерону;

X<sup>t</sup> - ген, не кодирующий рецепторы к тестостерону;

X<sup>T</sup>Y - синдром тестикулярной феминизации.

#### 1. Расчет частоты аллеля гена X<sup>T</sup> и X<sup>t</sup> в популяции

Так как ген "t" локализован в половой X-хромосоме, а у мужчин данная хромосома присутствует в единственном числе, то можно рассчитать частоту аллеля этого гена в данной популяции, используя выражение  $0,5q(X^tY)$  из уравнения Харди-Вайнберга для случая гена сцепленного с X-хромосомой:

$$pX^T + qX^t = 1;$$

$$0,5p^2(X^T X^T) + pq(X^T X^t) + 0,5q^2(X^t X^t) + 0,5p(X^T Y) + 0,5q(X^t Y) = 1.$$

Тогда

$$0,5q(X^t Y) = 1/64000;$$

$$q = (0,5 \cdot 1/64000) = 0,0000078.$$

Отсюда

$$p + q = 1;$$

$$p = 1 - q = 1 - 0,0000078 = 0,9999922.$$

#### 2. Расчет процентного содержания генотипов и фенотипов в популяции

Процентное содержание генотипов и фенотипов в популяции с рецессивным аллельным геном, сцепленным с X-хромосомой рассчитывается по следующей формуле Харди-Вайнберга:

$$0,5p^2(X^T X^T) + pq(X^T X^t) + 0,5q^2(X^t X^t) + 0,5p(X^T Y) + 0,5q(X^t Y) = 1.$$

$$0,5[(0,9999922)^2](X^T X^T) + [0,9999922 \cdot 0,0000078](X^T X^t) + [0,5(0,0000078)^2](X^t X^t) + [(0,5 \cdot 0,9999922)](X^T Y) + [0,5 \cdot 0,0000078](X^t Y) = 1;$$

$$[0,49999220 \text{ или } 49,999220\%](X^T X^T) + [0,0000078 \text{ или } 0,00078\%](X^T X^t) + [0,0000000003 \text{ или } 0,000000003\%](X^t X^t) +$$

$$+ [0,49999610 \text{ или } 49,999610\%](X^T Y) + [0,0000039 \text{ или } 0,00039\%](X^t Y) = 1.$$

Следовательно, процент мужчин, страдающих *синдромом Морриса*, в популяции будет равен  $0,5q(X^t Y)$ ,

то есть  $0,5q(X^t Y) = [0,5 \cdot 0,0000078](X^t Y) = 0,0000039$  или  $0,00039\%$ . Вероятность встретить женщину, страдающей *синдромом Морриса* будет равна  $0,5(q)^2(X^t X^t) = [0,5(0,0000078)^2](X^t X^t) =$

0,00000000003 или 0,000000003%%.

Таким образом, среди мужчин заболеваемость синдромом Морриса встречается с вероятностью в 0,00039%.

---

## Вероятность в (%) рождения мальчиков с мышечной дистрофией Беккера

### Задача №14

Мышечная дистрофия Беккера - развивается значительно медленнее, нежели дистрофия Дюшена. Наиболее часто встречается у низкорослых людей. Мышечная дистрофия Беккера протекает таким образом, что пациенты довольно долго остаются в удовлетворительном состоянии. К инвалидности приводят только сопутствующие заболевания или травмы. Тип наследования заболевания – рецессивный X-сцепленный. Встречается у 4,5 из 100 000 новорожденных мужского пола. Какова вероятность в (%) рождения мальчиков и девочек с данным типом заболевания.

#### Решение:

$X^B$  - ген нормального развития мышечной ткани;

$X^b$  - ген мышечной дистрофии Беккера.

$X^B X^b$  - женщина страдающая мышечной дистрофией Беккера;

$X^b Y$  - мужчина страдающий мышечной дистрофией Беккера.

#### 1. Расчет частоты аллеля гена $X^B$ и $X^b$ в популяции

Так как ген "b" локализован в половой X-хромосоме, а у мужчин данная хромосома присутствует в единственном числе, то можно рассчитать частоту аллеля этого гена в данной популяции, используя выражение  $0,5q(X^b Y)$  из уравнения Харди-Вайнберга для случая гена сцепленного с X-хромосомой:

$$pX^B + qX^b = 1;$$

$$0,5p^2(X^B X^B) + pq(X^B X^b) + 0,5q^2(X^b X^b) + 0,5p(X^B Y) + 0,5q(X^b Y) = 1.$$

Тогда

$$0,5q(X^b Y) = 4,5/100000;$$

$$q = (0,5 \cdot 4,5/100000) = 0,0000225.$$

Отсюда

$$p + q = 1;$$

$$p = 1 - q = 1 - 0,0000225 = 0,9999775.$$

#### 2. Расчет процентного содержания генотипов и фенотипов в популяции

Процентное содержание генотипов и фенотипов в популяции с рецессивным аллельным геном, сцепленным с X-хромосомой рассчитывается по следующей формуле Харди-Вайнберга:

$$0,5p^2(X^B X^B) + pq(X^B X^b) + 0,5q^2(X^b X^b) + 0,5p(X^B Y) + 0,5q(X^b Y) = 1.$$

$$0,5[(0,9999775)^2](X^B X^B) + [0,9999775 \cdot 0,0000225](X^B X^b) + [0,5(0,0000225)^2](X^b X^b) + [(0,5 \cdot 0,9999775)](X^B Y) + [0,5 \cdot 0,0000225](X^b Y) = 1;$$

$$[0,4999775 \text{ или } 49,997750\%](X^B X^B) + [0,0000225 \text{ или } 0,00002250\%](X^B X^b) + [0,0000000025 \text{ или } 0,0000000025\%](X^b X^b) +$$

$$+ [0,49998875 \text{ или } 49,998875\%](X^B Y) + [0,00001125 \text{ или } 0,001125\%](X^b Y) = 1.$$

Следовательно, процент мужчин, страдающих мышечной дистрофией Беккера в популяции будет равен  $0,5q(X^b Y)$ ,

$$\text{то есть } 0,5q(X^b Y) = [0,5 \cdot 0,0000225](X^b Y) = 0,00001125 \text{ или } 0,001125\%. \text{ Вероятность встретить женщину, страдающей мышечной дистрофией Беккера будет равна } 0,5(q)^2(X^b X^b) = [0,5(0,0000225)^2](X^b X^b) = 0,0000000025 \text{ или } 0,0000000025\%.$$

Таким образом, мужчины, страдающие мышечной дистрофией Беккера составят 0,001125% от всего числа людей в популяции, а женщины с мышечной дистрофией Беккера - 0,0000000025%, т.е. в данной популяции женщин страдающих мышечной дистрофией Беккера будет встречаться примерно в 45000 раз меньше, чем мужчин, страдающих мышечной дистрофией Беккера. Таким образом, среди женщин заболеваемость мышечной дистрофией Беккера ничтожно мала.

---

## Вероятность в (%) рождения мальчиков с дальтонизмом

### Задача №15

Дальтонизм определяется рецессивным аллельным геном, сцепленным с X-хромосомой. Частота аллеля гена дальтонизма в популяции составляет 0,01. Какой процент мужчин и женщин с дальтонизмом встречается в популяции людей?

**Решение:**

$X^A$  - нормальное зрение;

$X^a$  - дальтонизм.

$q(a) = 0,01$

1. Сумма частот аллелей одного гена в популяции:

$p + q = 1$ , где

$p$  – частота доминантного аллеля (A),  $q$  - частота рецессивного аллеля (a). Обе величины обычно принято выражать в долях единицы, реже – в процентах (тогда  $p + q = 100\%$ ).

2. Формула для вычисления частот генотипов в популяции с рецессивным аллельным геном, сцепленным с X-хромосомой, рассчитывается по следующей формуле:

$1/2p^2(AA) + pq(Aa) + 1/2q^2(aa) + 1/2p(A) + 1/2q(a) = 1$ , где

$1/2p^2(AA)$  – частота гомозиготных женских особей по доминантному аллелю (генотип  $X^AX^A$ );

$pq(Aa)$  – частота женских гетерозигот (генотип  $X^AX^a$ );  $1/2q^2(aa)$  – частота гомозиготных женских особей по рецессивному аллелю (генотип  $X^aX^a$ );  $1/2p(A)$  - частота гемизиготных мужских особей по доминантному аллелю (генотип  $X^AY$ );  $1/2q(a)$  - частота гемизиготных мужских особей по рецессивному аллелю (генотип  $X^aY$ ).

Тогда формулу примет вид:

$1/2p^2(X^AX^A) + pq(X^AX^a) + 1/2q^2(X^aX^a) + 1/2p(X^AY) + 1/2q(X^aY) = 1$ .

1) Частота аллеля гена:

$q(X^a) = 0,01$ .

2) Согласно закону Харди-Вайнберга вычислим частоты встречаемости аллеля (A), получим:

$p + q = 1$ ,  $p(X^A) = 1 - q(X^a) = 1 - 0,01 = 0,99$ .

3) По формуле Харди-Вайнберга для сцепленных с полом случаев генов, рассчитаем процентное содержание генотипов, получим:

$1/2p^2(X^AX^A) + pq(X^AX^a) + 1/2q^2(X^aX^a) + 1/2p(X^AY) + 1/2q(X^aY) = 1$ .

$1/2(0,99)^2(X^AX^A) + (0,01 \cdot 0,99)(X^AX^a) + 1/2(0,01)^2(X^aX^a) + 1/2(0,99)(X^AY) + 1/2(0,01)(X^aY) = 1$ ;

$[0,49005 \text{ или } 49,005\%(X^AX^A)] + [0,00495 \text{ или } 0,495\%(X^AX^a)] + [0,00005 \text{ или } 0,005\%(X^aX^a)] + [0,495 \text{ или } 49,500\%(X^AY)] + [0,005 \text{ или } 0,500\%(X^aY)] = 1$ .

Таким образом, 0,5% мужчин и 0,005% женщин будут страдать дальтонизмом в данной популяции людей.

---

<sup>1</sup>Синдром тестикулярной феминизации (синдрома Морриса) - это генетически обусловленная патология, при которой люди мужского пола внешне имеют признаки женского пола, однако при этом внутренние репродуктивные органы у них напоминают мужские. Такие мужчины имеют нормальный кариотип (46,XY). При кариотипе X(t)Y (мужском) клетки тела не воспринимают тестостерон.

Развивается женский фенотип, но с двойственными гонадами:

- - наружные половые органы по женскому типу, но яичники отсутствуют, влагалище заканчивается слепо, а матка может отсутствовать;
- - семенники находятся внутрибрюшинно.

Такие женщины физически крепкие, ловкие и на равных могут соревноваться с мужчинами.

Среди мировых спортсменок – 1% синдрома Морриса.

## Практическая работа №5

### Гены в популяциях

**Цель работы:** изучить проявление закона Харди-Вайнберга в заданной популяции; иметь общие представления о закономерностях, описываемых законом Харди-Вайнберга. Знать значения всех параметров формул этого закона и уметь выполнять простейшие арифметические действия; уметь решать простые задачи по популяционной генетике.

#### Ход работы

Условно наиболее простые задачи по популяционной генетике можно распределить на следующие типы:

- определение генетической структуры популяций или частоты отдельных аллелей и генотипов;
- идентификация идеальной популяции;
- прогнозирование генетической структуры искусственных популяций;
- особей с определенным генотипом.

прогнозирование изменения генетической структуры популяции при миграционных процессах или гибели.

Определить генетическую структуру популяции – это значит определить частоты аллелей изучаемого гена и частоты всех генотипов, включающих эти аллели. Это возможно сделать тогда, когда имеется исходная информация о частоте одного или нескольких аллелей или генотипов.

Для успешного решения задач этого типа необходимо

- знать, что именно обозначают символы формул закона Харди-Вайнберга;
- уметь представлять данную по условию задачи частоту аллеля или генотипа в долях единицы, используя для этого десятичные числа;
- уметь решать уравнения закона Харди-Вайнберга, применяя навыки элементарных арифметических действий.

#### Пример задачи на определение генетической структуры популяции или частоты отдельный аллелей и генотипов.

**Задача №1** Альбинизм общий наследуется как аутосомный рецессивный признак. Заболевание встречается с частотой 1 : 20 000. Вычислите частоту гетерозигот в популяции.

#### Пример задачи на идентификацию идеальной популяции.

**Задача №2** В одной популяции имеется три генотипа по аутосомному гену в соотношении 9 AA : 6 Aa : 1 aa. Находится ли данная популяция в состоянии генетического равновесия?

#### Пример задачи на прогнозирование генетической структуры искусственных популяций.

**Задача №3** В исходной искусственной популяции имеются следующие частоты генотипов: AA – 0,2, Aa – 0,6, aa – 0,2. Какими будут частоты этих генотипов через а) одно поколение, б) два поколения при условии панмиксии?

#### Пример задачи на прогнозирование изменения генетической структуры популяции при миграционных процессах или гибели особей с определенным генотипом.

**Задача №4** В исходной равновесной популяции частота особей с рецессивным признаком равна 0,04. В течение одного поколения все особи с рецессивным признаком эмигрировали. Как изменится генетическая структура оставшейся популяции через одно поколение?

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Г. Харди и В. Вайнберг показали, что в идеальной популяции генетические расщепления, которые происходят в каждом поколении у диплоидных организмов, сами по себе не изменяют общего состава генофонда популяции.

Закон Харди-Вайнберга гласит:

В больших популяциях при условии свободного скрещивания и при отсутствии притока мутаций и отбора устанавливается равновесие частот генотипов, которое сохраняется из поколения в поколение.

Закон Харди-Вайнберга устанавливает математическую зависимость между частотами аллелей аутосомных генов и генотипов и выражается следующими формулами:

$$p_A + q_a = 1; p_{AA}^2 + 2pq_{Aa} + q_{aa}^2 = 1,$$

где  $p_A$  – частота доминантного аллеля гена,

$q_a$  – частота рецессивного аллеля гена,

$p_{AA}^2$  – частота особей, гомозиготных по доминантному аллелю,

$2pq_{Aa}$  – частота гетерозиготных особей,

$q_{aa}^2$  – частота особей, гомозиготных по рецессивному аллелю, то есть частота особей с рецессивным признаком,

$p_{AA}^2 + 2pq_{Aa}$  – частота особей с доминантным признаком,

$2pq_{Aa} + q_{aa}^2$  – частота особей, в генотипе которых имеется рецессивный аллель.

Чтобы понять, как Харди и Вайнберг вывели свое уравнение и продемонстрировали равновесие частот аллелей и генотипов в разных поколениях, рассмотрим более подробно ситуацию с аутосомным геном, существующим в популяции в виде двух аллелей: А и а.

Предположим, что в популяции на долю аллеля А приходится 80% от всех аллелей аутосомного гена, то есть, частота  $p = 0,8$ . Поскольку аллелей только два вида, то на долю аллеля а приходится  $q = 1 - p = 1 - 0,8 = 0,2$ .

Представим, что частоты аллелей А и а одинаковы у самцов и самок, при этом самцы и самки скрещиваются совершенно случайно.

Составим решетку Пеннета, указывая рядом с обозначениями аллелей и генотипов их частоты.

**Решетка Пеннета**

Частота аллелей у самцов	Аллель А 0,8	Аллель а 0,2
Частота аллелей у самок		
Аллель А 0,8	Генотип АА 0,64	Генотип Аа 0,16
Аллель а 0,2	Генотип Аа 0,16	Генотип аа 0,04

Частоты результирующих генотипов: 0,64 – АА, 0,32 – Аа и 0,04 – аа.

Что же случилось с частотами аллелей А и а в генофонде особей нового поколения в популяции в результате этого скрещивания?

Частота аллеля А составила  $0,64 + 0,5 \times 0,32 = 0,64 + 0,16 = 0,8$ .

Частота аллеля а составила  $0,04 + 0,5 \times 0,32 = 0,04 + 0,16 = 0,2$ .



Мы убедились в том, что частоты аллелей  $A$  и  $a$  в генофонде особей нового поколения не изменились.

Закон Харди-Вайнберга справедлив для менделирующих признаков, то есть таких признаков, наследование которых подчиняется законам Менделя. Менделирующие признаки - то моногенные признаки: за каждый такой признак отвечает один ген.

Закон Харди-Вайнберга используется не только для аутосомных генов, но и для генов, сцепленных с половыми хромосомами. Для генов, расположенных только в  $X$ -хромосоме, формулы закона приобретают следующий вид:

$$p_X^A + q_X^a = 1;$$

$$0,5p_X^A X^A + pq_X^A X^a + 0,5q_X^a X^a + 0,5 p_X^A Y + 0,5q_X^a Y = 1 .$$

Положения закона Харди-Вайнберга применимы и к множественным аллелям. Так, если аутосомный ген представлен тремя аллелями ( $A$ ,  $a_1$  и  $a_2$ ), то формулы закона приобретают следующий вид:

$$p_A + q_{a_1} + r_{a_2} = 1;$$

$$p_{AA}^2 + q_{a_1 a_1}^2 + r_{a_2 a_2}^2 + 2pq_{Aa_1} + 2pr_{Aa_2} + 2q_{a_1 a_2} = 1 .$$

Теоретически закон Харди-Вайнберга справедлив только для идеальных, или равновесных, популяций. Равновесными популяциями называются такие популяции, в которых выполняются следующие условия:

- популяция бесконечно велика; к ней можно применять законы вероятности, то есть когда в высшей степени маловероятно, что одно случайное событие может изменить частоты аллелей;
- имеет место панмиксия, то есть случайное образование родительских пар, без тенденции вступления особей в брак с партнерами, подобными или противоположными по генотипу;
- все аллели равно влияют на жизнеспособность гамет и потомки от всех возможных скрещиваний имеют равную выживаемость;
- популяция полностью изолирована, то есть, нет миграции особей, дающей приток или отток аллелей;
- новые мутации в данной популяции не появляются;
- отсутствует отбор;
- поколения не перекрываются во времени и не образуются родительские пары из особей, относящихся к разным поколениям.

Несмотря на то, что ни в одной реальной популяции эти условия не соблюдаются, равновесие частот генотипов в них все равно выполняется. Очень часто рассчитанные по формулам закона Харди-Вайнберга величины настолько близки к реальным, что этот закон оказывается вполне пригодным для анализа генетической структуры реальных популяций. Из этого следует, что можно рассчитать ожидаемые частоты генотипов, зная только некоторые из них.

Более того, на основе формул закона Харди-Вайнберга были разработаны подходы для характеристики факторов, изменяющих частоты аллелей в популяциях. Такими факторами являются:

- генетический дрейф;
- мутационный процесс;
- миграция;
- отбор;
- неслучайные скрещивания.

### **Связь популяционной генетики с другими науками**

Популяционная генетика обладает большими возможностями в решении проблем эволюции, селекции, медицины и экологии.

Познакомимся с возможностями популяционной генетики и некоторыми результатами, полученными с помощью ее методов.

**1. Популяционная генетика позволяет определить генетическую структуру популяции.**

Популяционная генетика может определить частоту аллелей изучаемого гена и частоту генотипов в популяции.

Например, зная встречаемость людей с рецессивным признаком, можно рассчитать частоты рецессивного и доминантного аллелей, частоту гетерозиготного носительства рецессивного аллеля. Так, если встречаемость рецессивных людей в популяции, то есть  $q_{aa}$ , равна 16%, то в этой популяции частота доминантного аллеля  $p_A$  составляет 0,6, а частота рецессивного аллеля  $q_a = 0,4$ .

Зная генетическую структуру популяции по тому или иному патологическому аллелю и направление изменения частоты патологического аллеля, можно прогнозировать заболеваемость людей в этой популяции, а также рассчитывать потребность в лекарственных средствах, лечебных учреждениях и врачах соответствующего профиля в местах проживания этой популяции людей.

**2. Популяционная генетика позволяет установить моногенный характер наследования изучаемого признака.** Если встречаемость особей с разными генотипами соответствует закону Харди-Вайнберга, то это свидетельствует о моногенности изучаемого признака. Например, если частоты генотипов в популяции имеют величины  $p^2_{AA} = 0,81$ ,  $2pq_{Aa} = 0,18$ ,  $q^2_{aa} = 0,01$ , то можно утверждать, что изучаемый признак обусловлен одним геном.

**3. Популяционная генетика позволяет изучить закономерности мутационного процесса и оценить вклад мутационного процесса в генетическую структуру популяций.** Это становится особенно актуальным в настоящее время, когда повысилась интенсивность и возросло разнообразие мутагенных факторов физической, химической и биологической природы.

**4. Популяционная генетика позволяет оценить роль наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью.**

Показано, что в генетически однородных популяциях, обитающих в разных экологических условиях, встречаемость некоторых заболеваний может быть разной, так как фенотипическое проявление генов, обуславливающих эти заболевания, зависит от факторов внешней среды, в частности, от особенностей питания. Например, у японцев и китайцев, проживающих в США, заболеваемость раком желудка ниже, а раком толстой кишки выше, чем у японцев и китайцев, проживающих в Японии и Китае, и достигает величин, характерных для североамериканцев.

**5. Популяционная генетика позволяет изучить влияние наследственных и средовых факторов в создании фенотипического полиморфизма (разнообразия) человечества по многим признакам.**

**Фенотипический полиморфизм** – разнообразие особей внутри популяции или между разными популяциями по тому или иному признаку. Каждая особь характеризуется собственным фенотипом, а популяция – собственным фенофондом. К фенотипическому разнообразию особей в популяции приводят две причины:

- разнообразие генотипов особей и генофондов популяции;
- разнообразие условий, в которых обитают особи и популяции.

Фенотипический полиморфизм проявляется на различных уровнях:

- различия в физиологических процессах;
- анатомо-морфологические различия;
- различия в поведенческих реакциях;
- различия в особенностях развития;
- различия, связанные с воспроизведением.

**6. Популяционная генетика позволяет определить направление и оценить вклад миграционных процессов в генетическую структуру современных популяций людей, оценить генетическую структуру рас.**

Так, сравнение встречаемости некоторых аллелей у белых американцев, афроамериканцев и их африканских предков показало, что за 300 лет афроамериканцы унаследовали от белого населения около 30% аллелей, что позволяет предположить существование значительного потока генов между белым и негритянским населением США.

Исследования генофонда многих популяций людей позволило выявить существование нескольких миграционных потоков наших предков, приведших к появлению современных человеческих популяций.

Генетические исследования показали, что индивидуумы одной расы различаются на 85 %, в то время как представители разных рас – на 8 %. Иначе говоря, человек одной расы генетически может быть ближе к представителям другой расы, чем к представителям своей расы, живущим по соседству. Генетические данные свидетельствуют о том, что генетически человечество однородно; выделение человеческих рас условно и биологически лишено смысла, поэтому по рекомендации ЮНЕСКО вместо термина “раса” предпочтительнее пользоваться термином “этнос”.

Расы и народы, народности и рода – это все экологические типы одного только вида – *Homo sapiens*. Антинаучными являются утверждения о том, что одна раса совершеннее другой (расизм), один народ выше другого (фашизм) или члены одного рода ближе друг к другу (трайбализм).

**7. Популяционная генетика позволяет определить направление и оценить вклад естественного отбора в генетическую структуру человеческих популяций.**

Естественный отбор вызывает направленное изменение генофонда популяции путем элиминации (удаления) из популяции менее приспособленных особей или снижения их плодовитости. В большинстве случаев естественный отбор направлен против гомозигот по рецессивному патологическому признаку и способствует снижению частоты рецессивного аллеля в популяции. Если патологический признак доминантен, то особи с доминантным признаком сразу подвергаются прямому действию естественного отбора, что также ведет к снижению частоты доминантного патологического аллеля в популяции.

В ряде случаев патологический аллель в гетерозиготном состоянии может повышать жизнеспособность особи.

В этом случае естественный отбор способствует сохранению гетерозигот.

Это ведет к росту в популяции частоты патологического аллеля несмотря на гибель гомозиготных по нему особей.

Такая ситуация характерна для серповидноклеточной анемии.

При этом аутосомно-рецессивном заболевании изменяется форма эритроцитов в результате того, что у гетерозигот и гомозигот по рецессивному аллелю синтезируется аномальный гемоглобин. Гомозиготы быстро погибают, а у гетерозигот наряду с аномальным синтезируется нормальный гемоглобин, и они сохраняют жизнеспособность. В эритроцитах с измененной формой не поселяются паразитические простейшие – малярийные плазмодии. Серповидноклеточная анемия распространена среди жителей Средиземноморья, климат которого благоприятен для развития малярийных комаров.

Гетерозиготы более устойчивы к малярии, чем гомозиготные носители нормального аллеля, поэтому в районах распространения малярии гетерозиготы имеют преимущество, и отбор работает в пользу их сохранения. В результате этого в некоторых районах Африки гетерозиготы составляют до 70% населения. “Платой” за приспособленность к условиям существования служит генетический груз – насыщение популяций вредной мутацией – рецессивным аллелем, обуславливающим развитие серповидноклеточной анемии.

### Рекомендации по решению задач

Решая задачи этого типа, придерживайтесь следующей последовательности действий:

1. составьте таблицу “Признак-ген”
2. определите: о численном значении какого символа формул закона Харди-Вайнберга сообщается в условии задачи;
3. представьте эту информацию в долях единицы, используя десятичные числа;
4. определите: численное значение какого символа формул закона Харди-Вайнберга необходимо найти;
5. составьте наглядный план действий, используя для этого формулы закона Харди-Вайнберга и дополнительные обозначения (окружности, прямоугольники, стрелки и числа)
6. выполните запланированные действия в установленной вами последовательности;
7. напишите ответ и убедитесь в том, что вы нашли то, что требовалось найти по условию задачи.

При решении генетических задач принято оформлять **таблицу “Признак - ген”**. Не являются исключением и задачи по популяционной генетике. Мы настоятельно рекомендуем учащимся составлять модифицированную таблицу “Признак - ген” при решении задач по популяционной генетике. Модифицированная таблица содержит информацию об аллелях и генотипах, обуславливающих формирование альтернативных признаков, и о соответствующих им символах формул закона Харди-Вайнберга. Использование модифицированной таблицы “признак - ген” существенно облегчает процедуру решения задач по популяционной генетике.

## Практическая работа №6 Хромосомные болезни

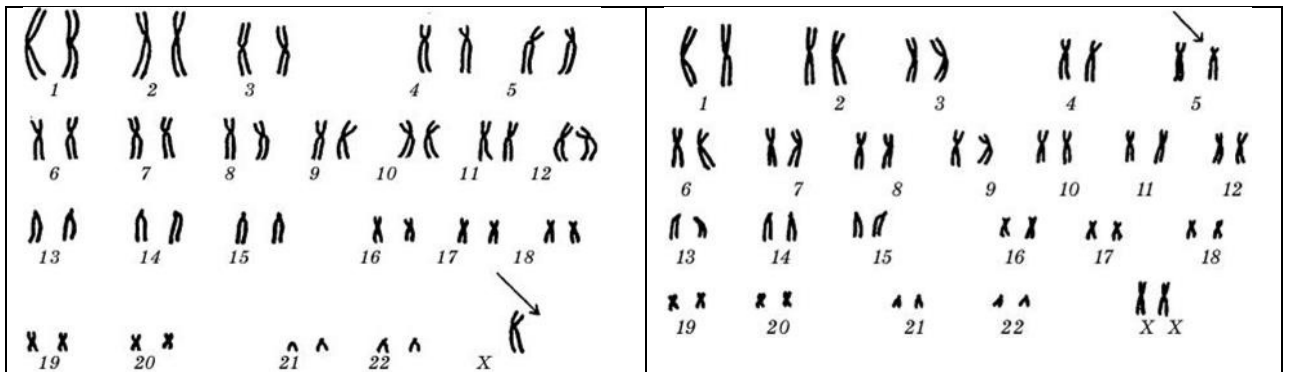
**Цель работы:** изучить аномальные кариотипы человека с нарушением числа хромосом по фотографиям метафазной пластинки; рассмотреть кариотипы больных с синдромом Дауна, синдромом Эдвардса, синдромом Патау.

### Ход работы

Вариант I	Вариант II
<b>Задание №1 Определить хромосомный синдром по описанию</b>	
<p><b>1.</b> Лунообразное лицо с широко расставленными глазами, ушные раковины ниже нормального уровня, широкая переносица, антимонголоидный разрез глаз, тяжелая степень умственной отсталости, плач ребенка напоминает кошачье мяуканье.</p>	<p><b>1.</b> Очень высокий или средний рост, гинекомастия, евнухоидное телосложение, недоразвитие яичек и вторичных мужских половых признаков, большинство бесплодны, умственная отсталость в 25 – 50% случаев.</p>
<p><b>2.</b> Узкие и короткие глазные щели, «стопа-качалка», маленькие низко расположенные ушные раковины, сгибательное положение пальцев кисти, выступающий затылок нижняя челюсть и отверстие рта маленькие, шея укорочена. Грудина короткая, грудная клетка – широкая.</p>	<p><b>2.</b> Голова округлой формы с уплощенным затылком, лоб скошенный и узкий, лицо плоское, типичен эпикант, монголоидный разрез глаз, постоянно открытый рот, толстые губы, большой складчатый язык, поперечная ладонная складка, двухфаланговый мизинец, резко нарушено абстрактное мышление.</p>
<p><b>3.</b> Грубые черты лица: массивная нижняя челюсть, тяжелые надбровные дуги. Очень высокий рост (под 2 м). Агрессивны, конфликтны, слабый интеллект.</p>	<p><b>3.</b> Низкорослость. Лимфостаз (отек) рук и ног новорожденного. Бочкообразная грудная клетка и широко расставленные соски. Укорочение шеи, у многих крыловидные складки по бокам шеи. Низкая линия роста волос на затылке. Низко посаженные уши, деформация ушных раковин.</p>
<p><b>4.</b> Аномалии черепа и лица – микроцефалия, скошенный лоб, узкие глазные щели, запавшее переносье, низко расположенные и деформированные ушные раковины, наиболее характерны – расщелина губы и неба.</p>	<p><b>4.</b> В семье растет дочь 14 лет, у которой наблюдаются некоторые отклонения от нормы: рост ее ниже, чем у сверстников, отсутствуют признаки полового созревания, шея очень короткая, плечи широкие. Во время исследования кариотипа выяснилось, что у нее отсутствует одна из X – хромосом. Интеллект в норме. Какое заболевание у девочки?</p>
<p><b>5.</b> У 6-летнего ребенка обнаружен синдром Дауна. Но хромосомный анализ показал, что не все клетки имеют аномальный кариотип. Как называется это явление?</p>	<p><b>5.</b> В кариотипе матери 45 хромосом. Установлено, что это связано с транслокацией 21-й хромосомы на 15-ю. Какое заболевание вероятнее всего будет у ребенка (кариотип отца в норме)?</p>
<p><b>6.</b> Для какого заболевания характерны узкий и широкий лоб, очень низко расположенные деформированные уши, недоразвитие нижней челюсти, широкие короткие пальцы?</p>	<p><b>6.</b> У женщины вследствие нарушения мейоза образовались такие типы яйцеклеток: 22+XX, 22+0. какие болезни возможны у ее дочерей, если у мужчины сперматозоиды имеют нормальный набор хромосом?</p>
<p><b>7.</b> У женщины во время исследования слизистой оболочки щеки не выявлен половой хроматин. Какое заболевание можно у нее предположить?</p>	<p><b>7.</b> Известно, что при применении метода определения полового хроматина подсчет количества телец Барра позволяет точно установить кариотип человека. Каким он будет у женщины при наличии двух телец Барра?</p>

<p><b>8.</b> У мужчин вследствие злоупотребления алкоголем может происходить не расхождение половых хромосом в мейозе. Какие наследственные заболевания у потомков может вызвать эта ситуация?</p>	<p><b>8.</b> При обследовании у ребенка выявлено расщепление неба, недоразвитие глаз, неправильно сформированные уши, деформация кистей и стоп, нарушение развития сердца и почек. О каком синдроме может идти речь?</p>
<p><b>9.</b> Для какого синдрома характерны укороченные конечности, маленький череп, плоская широкая переносица, узкие глазные щели, нависающая складка верхнего века, умственная отсталость?</p>	<p><b>9.</b> Для больных каким синдромом характерны узкие плечи и широкий таз, высокий голос, бесплодие?</p>
<p><b>10.</b> К врачу обратилась девушка 18 лет с жалобами на отсутствие менструаций. Во время обследования выявлены такие признаки: рост 140 см, короткая шея с характерными складками кожи («шея сфинкса»), широкие плечи, узкий таз, отсутствие вторичных половых признаков, недоразвитие яичников. Какой предварительный диагноз можно установить?</p>	<p><b>10.</b> У новорожденного ребенка выявлена следующая патология: аномалия развития нижней челюсти и гортани, что сопровождается характерными изменениями голоса, напоминающими кошачий крик, а также микроцефалия, порок сердца, четырехпалость. Какова вероятная причина данной аномалии?</p>
<p><b>11.</b> У ребенка, родившегося в позднем браке маленький рост, отставание в умственном развитии, узкие глазные щели и плоское лицо с широкими скулами. Какого рода нарушения обусловили развитие описанного синдрома?</p>	<p><b>11.</b> Во время обследования новорожденного ребенка установлен синдром Дауна. Какова возможная причина этой патологии?</p>

**Задание №2 Определить по кариотипу тип хромосомного синдрома**

**Задание №3 Тест по теме «Хромосомные болезни»**

**Выберите один правильный ответ:**

1. Что такое хромосомные болезни?
  - а) изменение числа хромосом
  - б) изменение строения хромосом
  - в) изменение числа и строения хромосом
  - г) нет правильного ответа
2. Кариотип при синдроме Дауна
  - а) XX+21, XY+21
  - б) XX+13, XY+13
  - в) 5p-
  - г) XX+18, XY+18
3. Кариотип XX+18 или XY+18 соответствует:
  - а) синдром Дауна
  - б) синдром Патау
  - в) синдром Эдвардса
  - г) синдром кошачьего крика
4. Частота какого синдрома зависит от возраста матери?
  - а) Патау
  - б) Клайнфельтера
  - в) Шерешевского-Тернера
  - г) Дауна

5. К какому синдрому относятся следующие признаки:

для заболевания характерны множественные пороки развития, часто с полидактилией. В большинстве случаев отмечается нарушение деятельности центральной нервной системы либо ее неразвитость. Часто (примерно в 80 процентах) больные имеют пороки развития сердца. Тяжелые нарушения приводят к высокой смертности – в первый год жизни умирает до 95% детей с этим диагнозом.

- а) синдром Эдвардса
- б) синдром Шерешевского - Тернера
- в) синдром Патау
- г) синдром Клайнфельтера

6. Установите соответствие

1) синдром Шерешевского-Тернера	а) 5p-
2) синдром Клайнфельтера	б) 47 XXY
3) синдром Дауна	в) 46 XX+21
4) синдром кошачьего крика	г) 45XO

7. Дайте определение

1) Делеция	а) изменение числа хромосом генома;
2) Анеуплоидия	б) изменения числа отдельных хромосом набора;
3) Геномные мутации	в) наличие в клетках организма одновременно нормального и патологического набора хромосом;
4) Мозаицизм	г) выпадение участка хромосом.

### Контрольные вопросы

1. Какие болезни называют наследственными? Какие болезни называют хромосомными? Какова частота хромосомных болезней?
2. Как классифицируются хромосомные болезни по этиологическому принципу, по времени возникновения мутации? Перечислите виды хромосомных aberrаций? Что необходимо определить для точной диагностики хромосомной болезни? Назовите диагностические признаки хромосомных болезней? Перечислите факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями? Назовите клинические проявления аномалий аутосом и половых хромосом?
3. Назовите кариотип больного синдромом Дауна, Клайнфельтера, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, Патау, Лежена, полисомии по X хромосоме?
4. Перечислите клинические проявления синдромов Дауна, Клайнфельтера, Эдвардса, Шерешевского-Тернера, Патау, Лежена, полисомии по X хромосоме?

### Ответы к заданию №2

Вариант I	Вариант II
Синдром Дауна	Синдром Патау
Синдром Эдвардса	Синдром Клайнфельтера
Синдром Шерешевского-Тернера	Синдром Лежена (кошачьего крика)

### Ответы к тесту по теме «Хромосомные болезни»

Дать один правильный ответ:

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>в</b>	<b>а</b>	<b>в</b>	<b>г</b>	<b>в</b>	<b>1г; 2б; 3в; 4а</b>	<b>1г; 2б; 3а; 4в</b>

Установить соответствие:

**Делеция** - выпадение участка хромосом;

**Анеуплоидия** - изменения числа отдельных хромосом набора;

**Геномная мутация** - изменение числа хромосом генома;

**Мозаицизм** - наличие в клетках организма одновременно нормального и патологического набора хромосом.

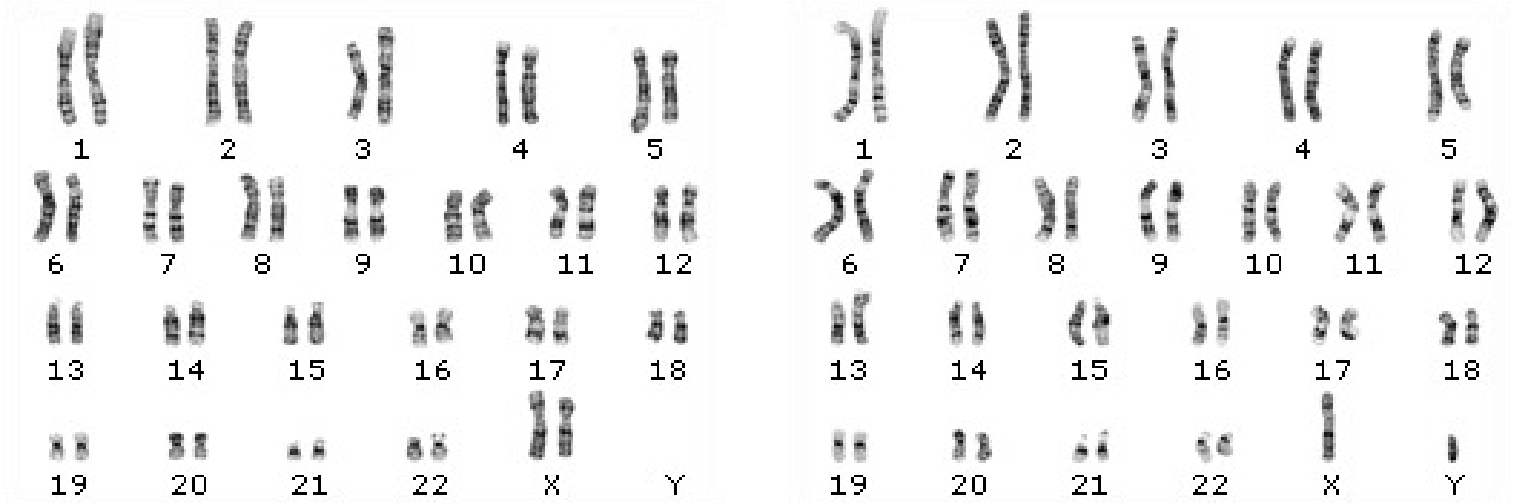


## ПРИЛОЖЕНИЕ



## Анализ кариотипа

Кариотип – систематизированный набор хромосом ядра клетки с его количественными и качественными характеристиками.



Нормальный женский кариотип - 46,XX

Нормальный мужской кариотип - 46,XY

Исследование кариотипа - процедура, призванная выявить отклонения структуры строения и числа хромосом.

### Показания для кариотипирования:

- Множественные врожденные пороки развития, сопровождаемые клинически аномальным фенотипом или дизморфизмом
- Умственная отсталость или отставание в развитии
- Нарушение половой дифференцировки или аномалии полового развития
- Первичная или вторичная аменорея
- Аномалии спермограммы – азооспермия или тяжелая олигоспермия
- Бесплодие неясной этиологии
- Привычное невынашивание
- Родители пациента со структурными хромосомными аномалиями
- Повторное рождение детей с хромосомными аномалиями

К сожалению, с помощью исследования кариотипа можно определить лишь крупные структурные перестройки. В большинстве же случаев аномалии строения хромосом представляют собой микроделеции и микродупликации невидимые под микроскопом. Однако такие изменения хорошо идентифицируются современными молекулярными цитогенетическими методами - флуоресцентной гибридизацией (FISH) и хромосомным микроматричным анализом.

### Наследственные болезни и их классификация

Все наследственные болезни принято разделять на три большие группы:

1. моногенные
2. мультифакториальные
3. хромосомные

**I. Моногенные** болезни – причиной их развития является поражение генетического материала на уровне ДНК, в результате чего повреждается только один ген. Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и по типу наследования могут быть разделены на:

- 1) Аутосомно – доминантные (синдром Марфана, ахондроплазия и др.);
- 2) Аутосомно – рецессивные (почти все болезни обмена веществ);
- 3) X-сцепленные рецессивные (гемофилия, дальтонизм и др.);
- 4) X-сцепленные доминантные (витамин Д-резистентный рахит).

**II. Мультифакториальные** или болезни с наследственным предрасположением, являются полигенными, и для их проявления требуется влияние определенных факторов внешней среды.

К мультифакториальным болезням относятся болезни:

- 1) Дыхательной системы: бронхиальная астма, аллергический альвеолит ;

- 2) ЦНС: эпилепсия, шизофрения и др.;
- 3) Сердечно-сосудистые: ревматизм, атеросклероз и др.;
- 4) Кожные: атопический дерматит, псориаз и др.;
- 5) Выделительной системы: нефриты, мочекаменная болезнь и др.;
- 6) Пищеварительной системы: язвенная болезнь, цирроз печени и др..

**III. Хромосомные болезни** могут быть обусловлены изменениями числа (геномные мутации) и структуры (хромосомные мутации) хромосом.

Хромосомные заболевания распределяются на две основные группы:

1) Заболевания, связанные с абберациями (перестройками) половых хромосом, они в свою очередь делятся на:

а) числовые:

- синдром Клайнфельтера
- синдром трисомия-Х
- синдром Шершевского-Тернера и др.

б) структурные:

-различные варианты синдрома Шершевского-Тернера с перестройкой Х-хромосомы (изохромосома короткого плеча, кольцевая хромосома, делеция длинного или короткого плеча Х-хромосомы).

2) Заболевания, связанные с абберациями аутосом:

а) числовые:

- болезнь Дауна
- синдром Патау
- синдром Эдвардса и др.

б) Структурные:

- синдром «кошачьего крика» и др.

#### **Хромосомные болезни. Аномалии половых хромосом**

Хромосомные болезни – клинические синдромы, обусловленные изменениями числа и структуры хромосом.

Хромосомный набор у человека принято разделять на семь групп:

A (1,2,3 пары хромосом)

B (4,5 пары)

C (6 – 12 и X-хромосома)

D (13,14,15 пары)

E (16,17,18 пары)

F (19,20 пары)

G (21,22 пары и Y-хромосома).

Хромосомные болезни – частая патология, частота хромосомных болезней среди новорожденных детей составляет около 1%. Грубые аномалии хромосом несовместимы с жизнью и являются частой причиной спонтанных аборт, выкидышей и мертворожденных. Было доказано, что примерно у 40% спонтанных аборт имеют хромосомные изменения.

Клинически почти все хромосомные болезни проявляются:

- нарушением интеллектуального развития;
- множественными врожденными пороками.

Эти нарушения обычно являются тяжелыми и касаются физического, психического, полового развития. Это может быть умственное и физическое недоразвитие, пороки развития скелета, деформация черепа, микроцефалия, эпикант, характерные черты лица (например, при болезни Дауна лицо однотипное у различных человеческих рас), косолапость, крипторхизм и т.д.. В настоящее время внутриутробная диагностика хромосомных заболеваний возможна при исследовании околоплодных вод. Это позволяет предупредить рождение детей с хромосомными заболеваниями.

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся хромосомные синдромы.

Аномалии половых хромосом – болезни связанные с не расхождением половых хромосом.

### **Синдром Шершевского-Тернера**

Впервые описан в 1925 году Н.А. Шершевским. В 1938 году более полно клинически описан Ц.Тернером. Цитогенетические данные об этом синдроме (моносомия по X-хромосоме) была раскрыта Ч.Фордом в 1959 году.

Синдром характерен только для женщин (девочек). У них в буккальном эпителии не находят полового хроматина.

Частота синдрома составляет 1 : 3 000.

Причина: не расхождение половых хромосом в гаметогенезе.

Кариотип:

- у большинства – 45, X0 (у 60% больных);
- также встречаются различные типы структурных перестроек X-хромосом: делеции длинных (Xg) или коротких (Xr) плеч, изохромосомы, кольцевые хромосомы;
- также возможны различные варианты мозаицизма: 45,X0 / 46,XX; 45,X0 / 47,XXX и др.

Клиника:

- У новорожденных характерный признак – короткая шея с крыловидной складкой (шейный птеригиум) и лимфатический отек кистей и стоп.
- Масса тела при рождении снижена.
- Отмечается низкий рост волос на шее.
- В дальнейшем наблюдается отставание в росте.
- Аномалии развития скелета становятся более заметными с возрастом ребенка (короткая шея, птоз, широкая и короткая грудная клетка, эпикант, гипертелоризм сосков, избыточное разгибание локтевых и коленных суставов).
- На коже имеется множество пигментных пятен, витилиго (очаговая депигментация кожи).
- В пубертатном периоде (период полового созревания) не появляются вторичные половые признаки, первичная аменорея, большие бесплодны. Анатомически на месте яичников обнаруживают соединительные тяжи.
- Наиболее часты пороки сердца и почек.
- Интеллект сохранен чаще всего. Однако для таких больных характерна подчиняемость, узость интересов, малая продуктивность мышления.
- При мозаичных формах отмечается стертая клиническая картина.
- Средняя продолжительность жизни таких больных близка к норме.

Диагностика:

- наличие клинической картины;
- исследование полового хроматина;
- кариологическое исследование.

Лечение:

- симптоматическое и, обычно, направлено на коррекцию вторичных половых признаков (длительные курсы введения половых гормонов).

### **Синдром Клайнфельтера**

Синдром описан в 1942 году Г.Ф.Клайнфельтером, а в 1959 году была установлена его хромосомная этиология.

Синдром характерен только для мужчин, у них в буккальном эпителии обнаруживается тельце Барра.

Частота встречаемости составляет 1 : 500.

Причина: не расхождение половых хромосом в гаметогенезе;

Кариотип:

- чаще всего – 47, XXУ;
- 48, XXXУ;
- 49, XXXХУ. Чем больше число X-хромосом, тем больше умственная отсталость;
- 47, ХУУ;
- 48, ХХУУ, у этих лиц помимо клинических черт синдрома в поведении могут наблюдаться агрессивность, немотивированные поступки.
- также встречается мозаицизм.

Клиника проявляется только после пубертатного периода:

- обязательный признак – гипоплазия яичек;
- нарушен сперматогенез – бесплодие;
- высокий рост, длинные конечности;
- евнухоизм (появление женских черт: голос, жиротложение, оволосение);
- умственное развитие отстает (в 25% - 50% случая);
- нарушение психики: апатичность, вялость, внушаемость, незрелость суждений.

Диагностика:

- наличие клиники в пубертатном периоде;
- исследование полового хроматина;
- исследование кариотипа.

Лечение:

- симптоматическое, направленное на коррекцию вторичных половых признаков.

### **Синдром трисомии – X**

Впервые синдром был описан в 1959 году А.Джекобсом.

Синдром характерен для женщин, у них в ядрах эпителия слизистой оболочки щеки обнаруживается два и более (зависит от числа X-хромосом) тельца Барра.

Частота встречаемости составляет 1: 1500.

Кариотип:

- чаще – 47, XXX;
- 48, XXXX (тетрасомия);
- 49, XXXXX (пентасомия).

Клиника при трисомии – X очень разнообразна. Такие женщины, как правило, имеют:

- недоразвитые яичники;
- гипоплазию матки;
- нерегулярный менструальный цикл;
- бесплодие;
- незначительное снижение интеллекта.

Клиника при тетра- и пентасомии:

- тяжелые нарушения интеллекта;
- соматические аномалии (эпикант, гипертелоризм, деформированные ушные раковины, поперечная ладонная складка);
- недоразвитие гениталий.

Диагностика:

- исследование полового хроматина;
- определение кариотипа.

Лечение:

- симптоматическое и направлено на устранение нарушений функции яичников.

### **Аномалии аутосом**

Наиболее изучены три клинических синдрома с трисомией по аутосомам. Синдромы, обусловленные моносомией аутосом, не обнаружено.

#### **Болезнь Дауна**

Синдром Дауна впервые был описан в 1866 году английским педиатром Лингтоном Дауном. Изучена достаточно полно, т.к. представляет собой одну из самых частых хромосомных болезней.

Частота его составляет 1: 700-800.

Оба пола поражаются с одинаковой частотой. Известно, что дети с синдромом Дауна чаще рождаются у матерей старшего возраста:

Возраст матери:	Риск:
20 – 24 -----	1: 1700
25 – 29 -----	1: 1300
30 – 34 -----	1: 1000
35 – 39 -----	1: 300
40 – 44 -----	1: 100
45 и старше -----	1: 30

Транслокационные формы чаще встречаются у молодых родителей.

Причина: в основе болезни Дауна лежит не расхождение по 21-й паре хромосом либо в яйцеклетке во время мейоза, либо на ранних стадиях дробления зиготы.

Цитогенетически болезнь Дауна представлена вариантами:

- простая трисомия (составляет 95%);
- транслокационная форма ( $\approx 4\%$ );
- и в 1% случаев выявляется мозаицизм.

Кариотип:

- при простой трисомии – 47, XX, 21+ (трисомия по 21-й паре хромосом);
- при транслокационном варианте всего 46 хромосом, а лишняя третья 21-я хромосома оказывается транслоцированной чаще всего на хромосому группы Д (13,14,15) или G (21, 22, Y);
- при мозаичном варианте – 46, XX / 47,XY,21+.

Клиническая картина трисомного и транслокационного варианта одинакова.

При мозаичном варианте тяжесть заболевания зависит от процента аномальных клеток. Для больных характерны следующие признаки:

- небольшая голова со скошенным затылком;
- косой разрез глаз, эпикантус;
- короткие пальцы, искривленный мизинец;
- маленькие ушные раковины, низко посаженные;
- плоская спинка носа;
- полуоткрытый рот с высунутым языком;
- своеобразная походка с неловкими движениями, расхлябанная походка;
- косноязычие, недоразвитие речи;
- 100% умственная отсталость;
- часто пороки ССС (в 50% - пороки сердца), ЖКТ (в 15%), страдает иммунная и эндокринная системы;
- дерматоглифические особенности: «обезьянья складка» (40%), единственная сгибательная складка на мизинце (25%);

Продолжительность жизни больных ниже, чем в популяции. Но при нормализации эндокринных функций и коррекции пороков развития, продолжительность жизни может быть удлинена.

Диагноз основывается на:

- клинической картине;
- изучении кариотипа;
- дерматоглифическом исследовании.

Лечение:

- симптоматическое, общеукрепляющая терапия.

### **Синдром Патау**

Описан в 1960 году американским генетиком К.Патау.

Частота синдрома составляет 1: 6000.

Оба пола поражаются с одинаковой частотой. Дети с синдромом Патау чаще рождаются у матерей старшего возраста.

Цитогенетически синдром представлен двумя вариантами:

- простая трисомия (в 80-85% случая);
- транслокационная форма.

Случаи мозаицизма очень редки.

Причина: в основе болезни лежит не расхождение по 13-й паре хромосом.

Кариотип:

- при простой трисомии – 47, XX, 13+ (трисомия по 13-й паре хромосом);
- при транслокационном варианте – 46 хромосом, уменьшение числа хромосом чаще всего в результате слияния двух хромосом группы Д (13,14,15).

Клиническая картина:

- при рождении дети имеют малую массу, хотя рождаются в срок, у беременных ими женщин отмечается многоводие.

Характерен внешний вид больного:

- аномально уменьшенная голова – микроцефалия (в 80%);
- изменение глаз (в 90%), в виде микрофтальмии и анофтальмии.

Наиболее характерными пороками развития являются:

- расщелина губы и неба;

- полидактилия;
  - более чем в 50% случаев поражаются гениталии: у девочек – дубликация матки и влагалища;
- у мальчиков – гипоплазия полового члена и крипторхизм;
- порки внутренних органов;
  - тяжелая умственная отсталость.

Продолжительность жизни резко снижена, 95% таких детей погибают до года.

Диагноз основывается на:

- клинической картине;
- изучение кариотипа.

Успешных методов лечения нет.

### **Синдром Эдвардса**

Описан в 1960 году Д.Эдвардсом.

Частота синдрома составляет 1: 7000, у девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков.

Кариотип:

- 47, XX, 18+ (трисомия по 18-й паре).

Транслокационные формы и мозаицизм очень редки.

Клиническая картина:

- дети с рождения очень малы;
- микроцефалия;
- тяжелая умственная отсталость;
- деформация черепа, маленькая нижняя челюсть и отверстие рта;
- полидактилия;
- характерное расположение пальцев: указательный и мизинец перекрывают 3 и 4 пальцы;
- «стопа-качалка» (в 80% случаев);
- спинномозговые грыжи и расщелины губы (в 5%);
- аномалии развития внутренних органов.

Продолжительность жизни резко снижена, 90% погибают до года.

Диагноз основан на:

- клинической картине;
- исследовании кариотипа.

Успешных методов лечения нет.

### **Структурные аномалии хромосом Синдром «Крика кошки»**

Описан в 1963 году Дж. Леженом.

Частота составляет 1: 45000.

Оба пола поражаются одинаково часто.

Причиной заболевания является делеция короткого плеча 5-й хромосомы (5p<sup>-</sup>).

Клиническая картина:

- наиболее характерным является плач новорожденного, похожий на крик кошки, что связано с аномалиями развития гортани и голосовых связок.

Так же у таких детей наблюдается:

- микроцефалия;
- лицо круглое с гипертелоризмом;
- эпикант;
- антимонголоидный разрез глаз;
- деформированные ушные раковины;
- дети резко отстают в умственном и физическом развитии.

Продолжительность жизни выше, чем у пациентов с аутосомными трисомиями.

### Система записи кариотипов

- 46, XX — нормальный кариотип (женщина)
- 46, XY — нормальный кариотип (мужчина)
- 45, X — синдром Шерешевского-Тернера 47 XXУ 1
- 4g' xxxY I — синдром Клайнфельтера
- 47, XXX — синдром «трисомии по X-хромосоме»
- 47, XYY — синдром Вай-Вай
- 47, XX, + 21 — синдром Дауна (женщина)
- 47, XY, + 21 — синдром Дауна (мужчина)
- 47, XX, + 18 — синдром Эдвардса (женщина)
- 47, XY, + 18 — синдром Эдвардса (мужчина)
- 47, XX, + 13 — синдром Патау (женщина)
- 47, XY, + 13 — синдром Патау (мужчина)
- 46, XX, t (9/22) — хронический миелолейкоз (женщина)
- 46, XY, t (9/22) — хронический миелолейкоз (мужчина)
- 46, XX, t (15/21) — транслокационный Даун (женщина)
- 46, XY, t (15/21) — транслокационный Даун (мужчина)
- 46, XX, del (5p-) — синдром кошачьего крика (женщина)
- 46, XY, del (5p-) — синдром кошачьего крика (мужчина)
- 46, XX, del (13q-) — синдром Орбели (женщина)
- 46, XY, del (13q-) — синдром Орбели (мужчина)

Сегменты и районы метафазной хромосомы обозначаются цифрами, центромера служит исходной точкой для цифровой схемы. При определении локализации гена используют 4 критерия: номер хромосомы, символ плеча, номер района и номер сегмента в пределах этого района. Например, запись 1p32 означает, что речь идет о хромосоме первой пары, коротком плече, районе 3, сегменте 2. Для гена Rh формула локализации: 1p35.



## Практическая работа №7

### Генные болезни

**Цель работы:** изучить генные болезни их особенности и причины их вызывающие.

**Ход работы**

**Задание №1** Проанализировать генные болезни с помощью сравнительной характеристики.

#### Вариант I

<b>Генная болезнь</b>	<b>Фенилкетонурия</b>	<b>Галактоземия</b>	<b>Синдром Марфана</b>
Генетический принцип в зависимости от типа наследования			
Патогенетический принцип классификации			
Частота встречаемости в популяции			
Тип наследования			
Методы диагностики			
Характерные признаки заболевания ли особенности клинических проявлений генных болезней			
Прогноз в отношении жизни и болезни			

#### Вариант II

<b>Генная болезнь</b>	<b>Альбинизм</b>	<b>Болезнь Вильсона-Коновалова</b>	<b>Миодистрофия Дюшенна</b>
Генетический принцип в зависимости от типа наследования			
Патогенетический принцип классификации			
Частота встречаемости в популяции			
Тип наследования			
Методы диагностики			
Характерные признаки заболевания ли особенности клинических проявлений генных болезней			
Прогноз в отношении жизни и болезни			

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Наследственные болезни и их классификация

Все наследственные болезни принято разделять на три большие группы: моногенные, болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные) и хромосомные. Причиной развития моногенных болезней является поражение генетического материала на уровне молекулы ДНК, в результате чего повреждается только один ген.

Сюда относятся большинство наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, гликогенозы, мукополисахаридозы и др.) моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и по типу наследования могут быть разделены на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой.

Болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные) являются полигенными, и для их проявления требуется влияние определенных факторов внешней среды. Общими признаками мультифакториальных заболеваний являются:

- Высокая частота среди населения;
- Выраженный клинический полиморфизм;
- Сходство клинических проявлений у пробанда и ближайших родственников;
- Возрастные отличия;
- Половые отличия;
- Различная терапевтическая эффективность;
- Несоответствие закономерностей наследования простым менделеевским моделям.

Хромосомные болезни могут быть обусловлены количественными аномалиями хромосом (геномные мутации), а также структурными аномалиями хромосом (хромосомные aberrации).

Наследственные болезни нельзя отождествлять с врожденными заболеваниями, с которыми ребенок рождается и которые могут проявляться сразу же после рождения или в более поздний период жизни. Врожденная патология может возникнуть в критические периоды эмбриогенеза под воздействием внешнесредовых тератогенных факторов (физических, химических и др.) и не передается по наследству.

### Классификация наследственных заболеваний.

Хромосомные	Моногенные	Мультифакториальные (полигенные)
<p><i>А. Аномалии количества - половых хромосом:</i> Синдром Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, синдром трисомии X и др.;</p> <p><i>- аутосом:</i> Болезнь Дауна, синдром Эдвардса, Патау и др.</p> <p><i>Б. Структурные аномалии хромосом:</i> Синдром «кошачьего крика» и др.</p>	<p><i>А. Аутосомно-доминантные:</i> Синдром Марфана, ахондроплазия, анемия Минковского-Шоффара, полидактилия и др.</p> <p><i>Б. Аутосомно-рецессивные:</i> Фенилкетонурия, галактоземия, целиакия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, гликогенозы, мукополисахаридозы и др.</p> <p><i>В. X-сцепленные рецессивные:</i> гемофилия, миопатия Дюшена, ихтиоз и др.</p> <p><i>Г. X-сцепленные доминантные:</i> витамин Д-резистентный рахит, коричневая окраска эмали зубов и др.</p>	<p><i>А. ЦНС:</i> эпилепсия, шизофрения и др.</p> <p><i>Б. Сердечно-сосудистые:</i> ревматизм, атеросклероз и др.</p> <p><i>В. Кожные:</i> атопический дерматит, псориаз и др.</p> <p><i>Г. Дыхательной системы:</i> бронхиальная астма, аллергический альвеолит и др.</p> <p><i>Д. Выделительной системы:</i> нефриты, мочекаменная болезнь, энурез и др.</p> <p><i>Е. Пищеварительной системы:</i> язвенная болезнь, цирроз печени, неспецифический язвенный колит и др.</p>

## Генные болезни

(молекулярные, ферментопатии, энзимопатии)

Это разнородная (около 3000 нозологических форм) группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

### Классификация генных болезней

#### 1. Генетический принцип в зависимости от типа наследования:

- аутосомные (доминантные и рецессивные)
- X-сцепленные (доминантные и рецессивные)
- Y-сцепленные (голандрическое наследование)
- митохондриальные

#### 2. Патогенетический принцип классификации.

1. *Наследственные болезни обмена веществ.* К этой группе относятся болезни обусловленные недостаточностью ферментов, участвующих в метаболизме веществ, а также недостаточностью транспортных белков, белков каналов и рецепторов, белков иммунной системы. Примеры: нарушение аминокислотного обмена (фенилкетонурия, альбинизм); обмена липидов (сфинголипидозы, нарушения обмена липидов плазмы крови); углеводов (галактоземия и мукополисахаридозы); минерального обмена (болезнь Вильсона-Коновалова); свертывающей системы крови (гемофилия А, гемофилия В); гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия, талассемия).

2. *Наследственные формы тугоухости.* Изолированные (моносинаптические) формы тугоухости наследуются по аутосомно-рецессивному (около 80%) или аутосомно-доминантному типу.

3. *Наследственные остеохондродисплазии.* Проявляются в виде различных скелетных аномалий (деформация и истончение костей), задержкой роста, карликовостью.

4. *Наследственные заболевания нервной системы.* Примеры: миодистрофия Дюшенна (X-сцепленный рецессивный тип наследования) клинически проявляется снижением мышечного тонуса, искривлением позвоночника, слабостью дыхательной мускулатуры; различные формы мозжечковых атаксий.

5. *Наследственные глазные болезни.* Проявляются в виде эмбриональных нарушений развития глаза (микрофтальмия или анофтальмия), поражением роговицы (помутнение), радужной оболочки (аниридия), хрусталика (катаракта), а также зрительного нерва.

#### Особенности клинических проявлений генных болезней:

1. В патологический процесс обычно вовлекаются различные органы и системы органов.
2. Заболевание протекает длительное время с прогрессирующим.
3. Признаки заболевания могут начать проявляться в разные периоды онтогенеза: от эмбрионального до пожилого.
4. Очень часто имеет место умственная отсталость.
5. Больные, как правило, нетрудоспособны, продолжительность их жизни снижена.

**Генные болезни** - это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена.

*Моногенные формы генных заболеваний* наследуются в соответствии с законами Г. Менделя. По типу наследования они делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X- или Y-хромосомами.

Большинство генных патологий обусловлено мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез полипептидов - белков.

**Любая мутация гена ведет к изменению структуры или количества белка.**

В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:

- 1) синтез аномального белка;
- 2) выработка избыточного количества генного продукта;

- 3) отсутствие выработки первичного продукта;
- 4) выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.

Не заканчиваясь на молекулярном уровне в первичных звеньях, патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях точкой приложения действия мутантного гена могут быть, как отдельные структуры клетки (лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы), так и органы человека.

*Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма* (гены-модификаторы, доза генов, время действия мутантного гена, гомо- и гетерозиготность и др.), возраста больного, условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

Особенностью генных (как и вообще всех наследственных) болезней является их гетерогенность. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Впервые гетерогенность наследственных болезней была выявлена С.Н. Давиденковым в 1934 г.

К генным болезням у человека относятся многочисленные болезни обмена веществ. Они могут быть связаны с нарушением обмена углеводов, липидов, стероидов, пуринов и пиримидинов, билирубина, металлов и др. Пока еще нет единой классификации наследственных болезней обмена веществ.

**Научной группой ВОЗ предложена следующая классификация:**

- 1) болезни аминокислотного обмена (фенилкетонурия, алкаптонурия и др.);
- 2) наследственные нарушения обмена углеводов (галагоземия, гликогеновая болезнь и др.);
- 3) болезни, связанные с нарушением липидного обмена (болезнь Ниманна-Пика, болезнь Гоше и др.);
- 4) наследственные нарушения обмена стероидов;
- 5) наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена (подагра, синдром Леша-Найяна и др.);
- 6) болезни нарушения обмена соединительной ткани (болезнь Марфана, мукополисахариды и др.);
- 7) наследственные нарушения гема- и порфирина (гемоглобинопатии и др.);
- 8) болезни, связанные с нарушением обмена в эритроцитах (гемолитические анемии и др.);
- 9) наследственные нарушения обмена билирубина;
- 10) наследственные болезни обмена металлов (болезнь Коновалова-Вильсона и др.);
- 11) наследственные синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз, непереносимость лактозы и др.).

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся и генетически наиболее изученные в настоящее время генные болезни.

#### **Генные болезни аминокислотного обмена**

**Фенилкетонурия (ФКУ)** впервые была описана А. Фелингом в 1934 г. У больных нарушено превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин из-за резкого снижения активности фермента фенилаланингидроксилазы. В результате содержание фенилаланина в крови и моче больных значительно возрастает. Далее фенилаланин превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая является нейротропным ядом и нарушает формирование миелиновой оболочки вокруг аксонов центральной нервной системы. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Известно несколько форм фенилкетонурии, которые различаются по тяжести протекания болезни. Это связано с наличием 4-х аллелей гена и их комбинациями.

Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым, но в первые же недели в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развивается повышенная возбудимость, судорожный синдром, склонность к дерматитам, моча и пот больных

имеют характерный «мышинный» запах, но главными симптомами ФКУ являются судорожные припадки и олигофрения.

Большинство больных - блондины со светлой кожей и голубыми глазами, что определяется недостаточным синтезом пигмента меланина. Диагноз заболевания устанавливается на основании клинических данных и результатов биохимического анализа мочи (на фенилпировиноградную кислоту) и крови (на фенилаланин). С этой целью несколько капель крови на фильтровальной бумаге подвергают хроматографии и определяют содержание фенилаланина. Иногда используют пробу Феллинга - в 2,5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 5% раствора треххлористого железа и уксусной кислоты. Появление сине-зеленого окрашивания указывает на наличие заболевания.

Метод лечения фенилкетонурии в настоящее время хорошо разработан. Он состоит в назначении больному диеты (овощи, фрукты, варенье, мед) и специально обработанных гидролизатов белков с низким содержанием фенилаланина (лофелак, кетонил, минафен и др). В настоящее время разработаны методы дородовой диагностики. Ранняя диагностика и профилактическое лечение предупреждают развитие болезни.

**Альбинизм (глазо-кожный)** описан в 1959 г. Болезнь обусловлена отсутствием фермента тирозиназы. Для нее характерна обесцвеченность кожи, волос, глаз, независимо от расы и возраста. Кожа больных розово-красная, совершенно не загорает. Имеет предрасположенность к злокачественным новообразованиям. Волосы белые или желтоватые. Радужка серо-голубого цвета, но может быть и розоватая из-за отражения света от глазного дна. Больным свойственна сильная светобоязнь, их зрение снижено и не улучшается с возрастом.

#### **Генные заболевания, связанные с нарушением обмена углеводов**

Известно, что углеводы входят в состав ряда биологически-активных веществ -- гормонов, ферментов, мукополисахаридов, выполняющих энергетическую и структурную функции. В результате нарушения углеводного обмена развивается гликогеновая болезнь, галактоземия и др.

**Гликогеновая болезнь** связана с нарушением синтеза и разложения гликогена - животного крахмала. Гликоген образуется из глюкозы при голодании; в норме он снова превращается в глюкозу и усваивается организмом. При нарушении этих процессов у человека развиваются тяжелые заболевания - различные типы гликогенозов. К ним относятся болезнь Гирке, болезнь Помпе и др.

**Гликогеноз (I тип -- болезнь Гирке).** У больных в печени, почках и слизистой кишечника накапливается большое количество гликогена. Превращение его в глюкозу не происходит, т.к. отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза, регулирующий уровень глюкозы в крови. В результате у больного развивается гипогликемия, в печени, почках и слизистой кишечника накапливается гликоген. Болезнь Гирке наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Сразу после рождения главными симптомами болезни являются гликогемические судороги и гепатомегалия (увеличение печени). С 1-го года жизни отмечается задержка роста. Характерен вид больного: большая голова, «кукольное лицо», короткая шея, выступающий живот. Кроме того, отмечаются носовые кровотечения, задержка физического и полового развития, мышечная гипотония. Интеллект при этом нормальный. В крови повышается уровень мочевой кислоты, так что с возрастом может развиваться подагра.

В качестве лечения используется диетотерапия: частый прием пищи, повышенное содержание углеводов и ограничение жиров в диете.

**Гликогеноз (II тип -- болезнь Помпе)** протекает в более тяжелой форме. Гликоген накапливается как в печени, так и в скелетных мышцах, миокарде, легких, селезенке, надпочечниках, стенках сосудов, в нейронах.

У новорожденных спустя 1-2 месяца появляется мышечная слабость, дефицит 1,4-глюкозидазы в печени и в мышцах. В этот же период возникают кардиомегалия

(увеличение сердца) и макроглоссия (патологическое увеличение языка). Нередко у больных развивается тяжелая форма пневмонии из-за накопления секрета в дыхательных путях. Дети погибают на первом году жизни.

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на длинном плече 17-й хромосомы. Диагностика заболевания возможна еще до рождения ребенка. С этой целью определяют активность фермента 1,4-глюкозидазы в амниотической жидкости и ее клетках.

Известны и другие типы гликогенозов (III-VII), которые в общем повторяют клиническую картину первого типа. Для их диагностики необходимы специальные биохимические исследования.

**Галактоземия.** При этом заболевании происходит накопление в крови больного галактозы, что приводит к поражению многих органов: печени, нервной системы, глаз и др. Симптомы болезни появляются у новорожденных после приема молока, поскольку галактоза - составная часть молочного сахара лактозы. При гидролизе лактозы образуется глюкоза и галактоза. Последняя необходима для миелинизации нервных волокон. При избытке галактозы в организме она в норме превращается в глюкозу с помощью фермента галактоза-1-фосфат-уридилтрансферазы. При понижении активности этого фермента происходит накопление галактоза-1-фосфата, токсичного для печени, мозга, хрусталика глаза.

Болезнь проявляется с первых дней жизни расстройствами пищеварения, интоксикацией (понос, рвота, обезвоживание). У больных увеличивается печень, развивается печеночная недостаточность и желтуха. Обнаруживается катаракта (помутнение хрусталика глаза), умственная отсталость. У погибших в первый год жизни детей при вскрытии обнаруживают цирроз печени.

Наиболее точные методы диагностики галактоземии - определение активности фермента галактоза-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах, а также галактозы в крови и моче, где уровни ее увеличены. При исключении из пищи молока (источника галактозы) и раннем назначении диеты больные дети могут нормально развиваться.

Тип наследования галактоземии -- аутосомно-рецессивный. Ген локализован на коротком плече 9-й хромосомы.

### **Генные заболевания, связанные с нарушением липидного обмена**

В число липидов входят холестерол (холестерин), триглицериды, эфиры холестерола, фосфолипиды, сфинголипиды и др.

Наследственные болезни обмена липидов (липидозы) подразделяются на два основных типа: 1) внутриклеточные, при которых происходит накопление липидов в клетках различных тканей и 2) болезни с нарушением метаболизма липопротеидов, содержащихся в крови.

К числу наиболее изученных наследственных заболеваний липидного обмена первого типа относятся болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика и амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса).

**Болезнь Ниманна - Пика** обусловлена снижением активности фермента сфингомиелиназы. В результате происходит накопление сфингомиелина в клетках печени, селезенке, мозге, ретикуло-эндотелиальной системе. Вследствие дегенерации нервных клеток нарушается деятельность нервной системы.

Выделяют несколько форм заболевания, различающихся клинически (время начала, течение и тяжесть неврологических проявлений). Однако имеются и общие для всех форм симптомы.

Болезнь чаще проявляется в раннем возрасте. У ребенка увеличиваются лимфатические узлы, размеры живота, печени и селезенки; отмечаются рвота, отказ от пищи, мышечная слабость, снижение слуха и зрения. У 20-30% детей на сетчатке глаза обнаруживается

пятно вишневого цвета (симптом «вишневой косточки»). Поражение нервной системы ведет к отставанию нервно-психического развития, глухоте, слепоте. Резко снижается устойчивость к инфекционным заболеваниям. Дети погибают в раннем возрасте. Наследование болезни - аутосомно-рецессивное. Ген сфингомиелиназы картирован на хромосоме 11.

Диагностика болезни Ниманна-Пика основана на выявлении в плазме крови и спинномозговой жидкости повышенного содержания сфингомиелина. В периферической крови выявляются большие зернистые пенистые клетки Пика. Лечение симптоматическое. **Амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса)** также относится к заболеваниям, связанным с нарушением липидного обмена. Для нее характерно отложение в клетках мозга, печени, селезенки и других органах липида ганглиозида. Причина - снижение активности фермента гексозаминидазы А в организме. В результате происходит разрушение аксонов нервных клеток.

Болезнь проявляется в первые месяцы жизни. Ребенок становится вялым, малоподвижным, безразличным к окружающим. Задержка психического развития приводит к снижению интеллекта до степени идиотии. Отмечается мышечная гипотония, судороги, характерный симптом "вишневой косточки" на сетчатке глаза. К концу первого года жизни наступает слепота. Причина -- атрофия зрительных нервов. Позднее развивается полная обездвиженность. Смерть наступает в 3-4 года.

Тип наследования болезни -- аутосомно-рецессивный. Ген локализован на длинном плече 15-й хромосомы.

лица с крупными губами и языком, пупочные и паховые грыжи, пороки сердца, нарушение психического развития с отставанием от нормы.

Тип наследования болезни -- аутосомно-рецессивный. Ген картирован на коротком плече 4-к хромосомы.

Всего выделяют 8 основных типов мукополисахаридозов в зависимости от снижения активности разных ферментов и особенностей клинических признаков. Для определения типа заболевания исследуются биохимические показатели кислых гликозаминогликанов в крови и моче больных.

Лечение: диетотерапия, физиопроцедуры (электрофорез, магнитотерапия, массаж, лечебная физкультура и др.), гормональные и сердечно-сосудистые средства.

### **Генные болезни пуринового обмена**

Подагра (греч. **podágra**, буквально — капкан для ног, от *pús*, родительный падеж *podós* — нога и *ágra* — ловля, охота) - гетерогенное по происхождению заболевание, которое характеризуется отложением в различных тканях организма кристаллов уратов в форме моноурата натрия или мочевой кислоты. В основе возникновения лежит накопление мочевой кислоты и уменьшение её выделения почками, что приводит к повышению концентрации последней в крови (гиперурикемия). Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов - тофусов. Чаще заболевание встречается у мужчин, однако в последнее время возрастает распространённость заболевания среди женщин, с возрастом распространённость подагры увеличивается. Для лечения используются препараты воздействующие на патогенетический механизм заболевания, а также препараты для симптоматического лечения.

### **Генные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов.**

**Гипотиреоз.** Это заболевание обусловлено понижением функции щитовидной железы. Оно может развиваться вследствие поражения щитовидной железы – первичный гипотериоз, поражения гипоталамо-гипофизарной области, регулирующей тиреоидную функцию, - вторичный гипотериоз. Гипотериоз может быть как врожденный, так и приобретенный.

Первичный врожденный гипотиреоз возникает при отсутствии или недоразвитии щитовидной железы в результате внутриутробного порока развития или из-за генетического дефекта в синтезе тиреоидных гормонов.

Врожденный гипотиреоз после рождения проявляется: затяжной желтухой новорожденных, запорами, плохим сосанием, снижением двигательной активности. В дальнейшем происходит значительная задержка роста, нарушение развитие речи, тугоухость, задержка психического развития (кретинизм).

Проявления гипотиреоза многолики, отдельно взятые симптомы неспецифичны: - ожирение, снижение температуры тела, зябкость - постоянное чувство холода из-за замедления обмена веществ, желтушность кожи, гиперхолестеринемия, ранний атеросклероз; - микседематозный отек: отеки вокруг глаз, отпечатки зубов на языке, затруднение носового дыхания и снижение слуха (отек слизистых носа и слуховой трубы), хриплость голоса; - сонливость, замедленность психических процессов (мышления, речи, эмоциональных реакций), снижение памяти, полинейропатия; - одышка, особенно при ходьбе, резких движениях, боль в области сердца и за грудиной, микседематозное сердце (урежение сердечных сокращений, увеличение размеров сердца), сердечная недостаточность, гипотония; - склонность к запорам, тошнота, метеоризм, увеличение размеров печени, дискинезия желчных путей, желчно-каменная болезнь; - анемия; - сухость, ломкость и выпадение волос, ногти ломкие с поперечными и продольными бороздками; - нарушения менструального цикла у женщин.

#### **Генные болезни нарушения обмена соединительной ткани (болезнь Марфана, мукополисахаридозы и др.)**

**Синдром Марфана** служит примером аутосомно-доминантного заболевания, для которого характерны высокая пенетрантность и различная экспрессивность. Частота его составляет 1:10 000. Синдром Марфана, впервые описанный в 1886 г., представляет собой генерализованное поражение соединительной ткани. В настоящее время известно, что в основе болезни лежит мутация в гене фибриллина — белка, входящего в состав соединительной ткани и обеспечивающего ее упругость. Ген локализован на 15-й хромосоме в участках 15q21.1. В клинической картине выделяется поражение трех систем организма: опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и органов зрения. Все больные имеют характерный внешний вид: высокий рост, астеническое телосложение. Нарушения опорно-двигательной системы включают непропорционально длинные пальцы (арахнодактилия, или «паучьи» пальцы), долихоцефальный череп, деформацию грудной клетки (воронкообразная или килевидная), искривление позвоночника (сколиоз, кифоз), гиперподвижность суставов, плоскостопие. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее характерны пролапс митрального клапана, расширение аорты в восходящем или брюшном отделе с развитием аневризмы. Патология органов зрения в виде миопии высокой степени связана с подвывихом (или смещением) хрусталика, гетерохрония (разный цвет) радужки. Нередко отмечаются паховые, бедренные, диафрагмальные грыжи. В редких случаях описаны опущение почек, эмфизема легких, тугоухость и глухота. Психическое и умственное развитие больных соответствует норме. Прогноз для жизни и продолжительность жизни определяются степенью поражения сердечно-сосудистой системы.

**Гаргоилизм** (синоним: болезнь Пфаундлера — Гурлер, липохондродистрофия, хондроостеодистрофия) — редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена липидов и мукополисахаридов. В результате обменных нарушений происходит накопление в клетках мозга, сетчатке глаза, периферических нервах, печени, селезенке и других органах высокомолекулярных липоидно-полисахаридных комплексов. Типичен внешний вид ребенка, больного гаргоилизмом: типичные изменения конфигурации черепа («башенный череп»), грубые черты лица, нависший лоб, запавшая переносица, широкие развернутые ноздри, утолщенные губы, приоткрытый рот, большой язык, деформированные ушные раковины. Туловище укорочено, грудная



клетка воронкообразная. Могут определяться пупочные, пахово-мошоночные грыжи; увеличение печени, селезенки; помутнение роговицы, кифоз в нижнегрудном отделе позвоночника; повышенная экскреция мукополисахаридов с мочой. У таких больных снижены зрение и слух. В процессе жизни развивается помутнение роговицы.

### **Генные нарушения обмена в эритроцитах**

К этой группе относятся болезни, связанные чаще всего с укорочением срока жизни эритроцитов, а также со снижением его уровня в крови. Гемоглобин -- основной белок эритроцитов. В настоящее время хорошо изучена аминокислотная последовательность и структура его молекулы. Изучение гемоглобина началось с открытия наследственного заболевания -серповидноклеточной анемии. Было показано, что молекулярная структура серповидноклеточного гемоглобина отличается от нормального.

По мере совершенствования методов электрофореза были выявлены более 400 вариантов гемоглобина и расшифрована их полная аминокислотная последовательность.

Установлено, что молекула человеческого гемоглобина состоит из 4-х полипептидных цепей (б, в, г, д). Большинство разновидностей гемоглобина человека имеет идентичные б-цепи и различаются по остальным цепям. К каждой цепи глобина в специфическом участке присоединяется молекула небелковой природы - гемогруппы, или гемм. Четыре глобиновых цепи вместе с геммами образуют функциональную молекулу гемоглобина, которая переносит кислород из легких в ткани.

Молекула глобина состоит из 141 - 146 аминокислотных остатков, расположенных в строго определенном порядке. Последовательность аминокислот в белке называется его первичной структурой. Пространственное взаиморасположение соседних мономеров в полипептидной цепи именуется вторичной структурой, а трехмерная конфигурация белковых субъединиц - структурой третичной. Четвертичная же структура гемоглобина реализуется во взаимной организации четырех субъединиц в составе функционирующей молекулы.

У детей и взрослых преобладающим типом гемоглобина является НвА, состоящий из двух б- и двух в-цепей (а в ), б-цепи у всех гемоглобинов идентичны. б- и в-цепи различаются по многим аминокислотным остаткам. У всех взрослых есть 2-3 % гемоглобина НвА2.

Характерная для него д -цепь отличается от в -цепи по 10 аминокислотным остаткам. После рождения у всех детей обнаруживается также небольшое количество {меньше 1%) фетального гемоглобина НвF. г - цепь значительно отличается от в -цепей. Синтез г - цепей у эмбриона происходит в основном в печени и селезенке, но могут они синтезироваться и в клетках костного мозга. А в -цепи, наоборот, синтезируются главным образом в клетках костного мозга.

Все нормальные гемоглобины человека имеют идентичную трехмерную структуру, оптимальную для переноса кислорода.

Аминокислотная последовательность каждой глобиновой цепи кодируется своим геном, равно как и синтез небелковой гемогруппы.

Гены глобинов у человека образуют мультигенное семейство и расположены на хромосомах двух кластеров (Кластеры -- группа генов, расположенных в определенных локусах, объединенных общими функциями.) -- б -кластер занимает 25000 пар нуклеотидов в коротком плече 16-й хромосомы. Семейство г - в - д -генов расположено в коротком плече 11-й хромосомы (60 000 п. н.)

.В результате мутаций в эритроцитах и гемоглобине возникают наследственные болезни человека - гемолитические анемии и гемоглобинопатии.

Гемолитические анемии включают заболевания, обусловленные снижением уровня гемоглобина и укорочением срока жизни эритроцитов. Кроме того, причиной болезни могут быть:

- 1) Нарушение мембраны эритроцитов.
- 2) Нарушение активности ферментов эритроцитов (ферментов, гликолиза пентозофосфатного цикла и др.).

### 3) Нарушение структуры или синтеза гемоглобина.

#### **Генные болезни обмена металлов**

Болезнь Вильсона -- Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вестфала -- Вильсона -- Коновалова) -- врожденное нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов.

Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печени дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Ген АТР7В, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме (участок 13q14-q21).

Геммохроматоз (пигментный цирроз, бронзовый диабет) -- наследственное, генетически обусловленное заболевание, проявляется нарушением обмена железа с накоплением его в тканях и органах. Железо поглощается из пищи и чрезмерно накапливается в органах и тканях: печени, поджелудочной железе, миокарде, селезенке, коже, эндокринных железах и других местах. Избыточное накопление железа в организме может спровоцировать развитие ряда заболеваний: цирроз печени, сердечная недостаточность, сахарный диабет, артрит.

#### **Наследственные синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз, непереносимость лактозы и др.).**

Среди аутосомно-рецессивных заболеваний наиболее распространенным является **муковисцидоз** (кистофиброз поджелудочной железы).

Частота его среди новорожденных в европейской популяции составляет 1:2500.

Заболевание обусловлено генерализованным поражением экзокринных желез. Ген муковисцидоза расположен на 7-й хромосоме. Этот ген контролирует синтез белка, называемого трансмембранным регулятором проводимости.

Патогенез болезни обусловлен тем, что при отсутствии синтеза трансмембранного регулятора (первичного продукта гена) нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Это приводит к избыточному выведению хлоридов, следствием чего является гиперсекреция густой слизи в клетках поджелудочной железы, бронхов, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Выводные протоки поджелудочной железы закупориваются, слизь не выводится, образуются кисты. Ферменты поджелудочной железы не поступают в просвет кишечника. Гиперпродукция слизи в бронхиальном дереве ведет к закупорке мелких бронхов и последующему присоединению инфекции. Подобные процессы развиваются в придаточных пазухах носа и в канальцах семенников. В потовой жидкости повышена концентрация ионов натрия и хлора, что и является основным диагностическим лабораторным тестом.

Различают следующие клинические формы муковисцидоза: смешанная (легочно-кишечная — отмечается у 65-75% больных); преимущественно легочная (у 15-20%); преимущественно кишечная (у 5-10%); мекониальный илеус (не более чем у 5%); стертые и abortивные формы (незначительная доля).

На практике наиболее часто приходится сталкиваться со смешанными формами. Первые симптомы заболевания появляются на первом году жизни, как правило, на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции и характеризуются приступообразным навязчивым кашлем, явлениями обструкции и воспаления в легких.

Рецидивирующий хронический инфекционно-воспалительный процесс осложняется гнойно-обструктивным бронхитом, пневмониями, возникающими несколько раз в год. К вторичным изменениям относятся бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, легочное сердце. Параллельно у детей отмечается симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта. Нарушения пищеварения проявляются недостаточной прибавкой массы тела, вздутием живота, обильным зловонным стулом с примесью жира. Аппетит у детей сохраняется. В дальнейшем в патологический процесс вовлекается печень (жировая инфильтрация, холестатический гепатит, цирроз).

Мекониальный илеус — это врожденная форма заболевания, проявляющаяся в первые сутки после рождения отсутствием отхождения мекония и клиникой полной кишечной непроходимости. При данной форме заболевания в петлях тонкого кишечника скапливается плотный и вязкий первородный кал (меконий), в результате отсутствия трипсина. И если у здоровых детей меконий отходит на 1-2 сутки после рождения, то у новорожденных, больных муковисцидозом, выделение мекония не происходит. В связи с этим ребёнок становится беспокойным, плаксивым, отказывается от приёма молока. У новорожденного наблюдается вздутие живота и частое срыгивание (в рвотных массах присутствует желчь). Через 1-2 дня у ребёнка значительно ухудшается общее самочувствие, появляются признаки интоксикации организма (кожа бледная, на коже ярко выражен сосудистый рисунок). У детей наблюдается тахикардия, вздутие живота и одышка. Диагностировать данную форму заболевания возможно при помощи рентгенограммы, на которой отмечается наличие спаек в петлях тонкого кишечника. Осложнениями этой формы заболевания являются перфорация кишечника с развитием перитонита, а также затяжная пневмония.

Бронхолегочная форма (респираторная) изначально характеризуется такими симптомами как: бледность кожных покровов, общая слабость и вялость, слабая прибавка в весе при наличии нормального аппетита. При тяжелой форме течения заболевания с первых дней у пациентов наблюдается мучительный кашель, который напоминает кашель во время коклюша. При кашле выделяется мокрота, иногда со сгустками слизи. В связи с высокой вязкостью бронхиального секрета происходит закупорка мелких бронхов и бронхиол, в результате чего развивается эмфизема и образуются ателектазы. У детей при тяжелой форме течения заболевания поражаются не только бронхи, но и лёгкие, что приводит к развитию затяжной формы пневмонии с образованием гнойных воспалений тканей (абсцессов). Симптомами бронхолегочной формы заболевания являются: бледность кожных покровов, наличие хрипов, тошнота, рвота, интоксикация организма, одышка, снижение аппетита, уменьшение массы тела, ограничение двигательной активности, иногда заболевание сопровождается повышением температуры тела. У больных муковисцидозом наблюдается деформация грудной клетки по типу "клиновидная", а также деформация фаланг пальцев по типу "барабанных палочек". Осложнениями при данной форме заболевания являются: лёгочное кровотечение, пневмосклероз, синусит, полипы носа, тонзиллит.

Симптоматика кишечной формы заболевания обуславливается секреторной недостаточностью и нарушением ферментной активности кишечника. Особо ярко симптомы заболевания начинают проявляться при переводе грудных детей на искусственное вскармливание или при введении прикорма. Симптомами заболевания являются: вздутие живота, накопление газов, сухость во рту, снижение мышечного тонуса, боли в животе, увеличение объёма каловых масс (в два-восемь раз больше суточной нормы). У 10-20% детей, больных кишечной формой муковисцидоза, при высаживании на горшок наблюдается выпадение прямой кишки. Осложнениями при данной форме заболевания являются: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, язвенный процесс в тонком кишечнике, кишечная непроходимость, пиелонефрит, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, холестаз.

Симптоматика смешанной формы заболевания включает в себя симптомы, как кишечной, так и лёгочной формы. Данная форма муковисцидоза является самой тяжелой. С первых недель жизни у детей, больных муковисцидозом, отмечаются: пневмония, тяжелые бронхиты, кишечные синдромы, расстройства питания, затяжной кашель. Бронхолегочная система изменяется постепенно. Изначально появляется сухой кашель, одышка. Данная стадия заболевания может продолжаться до 10 лет. Далее развивается хронический бронхит, кашель с отхождением мокроты, выраженная одышка, деформация фаланг пальцев. Эта стадия имеет среднюю продолжительность от 2 до 15 лет. Затем развиваются

осложнения в лёгких (пневмофиброз, дыхательная недостаточность, пневмосклероз, сердечная недостаточность).

Данная стадия заболевания продолжается на протяжении 3-5 лет. Затем развивается тяжелая кардио-респираторная недостаточность, которая приводит к смерти пациента в течение нескольких месяцев.

Интеллектуальное развитие у детей не страдает. Прогноз жизни при всех формах заболевания неблагоприятный. В настоящее время пациенты со смешанными формами редко живут более 20 лет.

**Непереносимость лактозы.** Это наследственное заболевание, связанное с отсутствием или снижением активности фермента лактазы, расщепляющего молочный сахар – лактозу 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 наблюдаются значительные электролитные нарушения (снижение уровней калия, натрия, кальция).

Исследования показали, что наследуется данный ферментный дефект по аутосомно-доминантному типу.

**Целиакия (болезнь Ги - Гертера - Гейбнера, глютенэнтеропатия, кишечный инфантилизм).**

Это наследственное заболевание, обусловленное дефицитом ферментов, расщепляющих глиадин злаков до аминокислот, и накоплением в организме токсигенных продуктов его неполного гидролиза.

При заболевании целиакией происходит разрушение слизистой оболочки тонкого кишечника вследствие аллергической реакции иммунной системы на содержание глютена в пище. Доказано, что аллергическая реакция на содержание глютена частично обусловлена генетическими факторами и передается по наследству аутосомно-рецессивно. Ведущим клиническим признаком данного заболевания является тяжелая дистрофия, а также увеличение живота, учащение стула, анорексия, отставание в росте. Первые признаки проявляются после включения в питание ребенка блюд, приготовленных из круп, муки злаковых (рожь, пшеница, овес, ячмень).