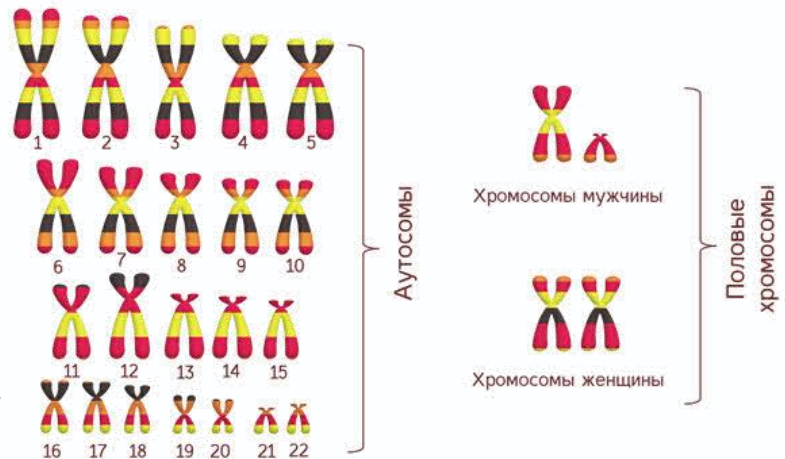


## Кариотип человека

- 46 хромосом (диплоидный набор) или 23 пары.
- 22 пары аутосомы, 1 пара половых хромосом (XX у женщин и XY у мужчин).
- Построена идиограмма кариотипа человека. Согласно этой классификации хромосомы располагаются попарно в порядке убывания их величины. Аутосомы пронумерованы от 1 до 22, половые хромосомы не имеют номеров и обозначаются X и Y.



Для изучения исследуют клетки костного мозга или лейкоциты, т. к. их легче выделить из организма. В культуру клеток добавляют колхицин, который приостанавливает деление на стадии метафазы. На стадии метафазы хромосомы максимально спирализованы, лежат в одной плоскости, поэтому хорошо идентифицируются в световом микроскопе.

## Международная программа «Геном человека»

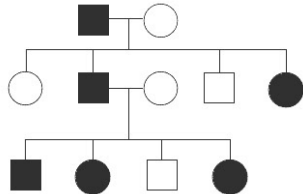
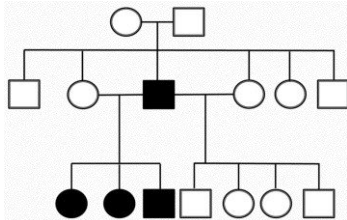
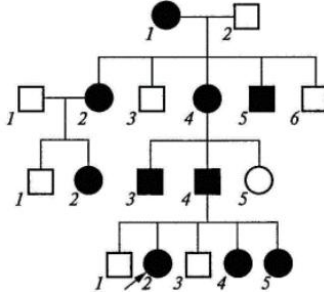
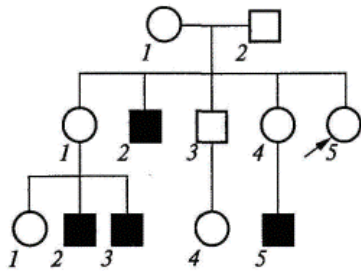
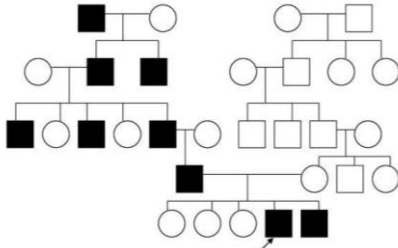
### Задачи программы:

- 1) Построить генетические карты хромосом, на которых были помечены гены, отстоящие друг от друга на расстоянии, не превышающем 2 млн оснований.
- 2) Составить физические карты хромосом.
- 3) Получить карту всего генома в виде охарактеризованных по отдельности фрагментов ДНК, входящих в состав генов.
- 4) Осуществить полное секвенирование ДНК, входящих в состав генов человека.
- 5) Нанести на полностью завершенную карту все гены человека.

- На кодирование белков используется около 1% генома.
- Есть участки генов, кодирующие РНК.
- Более 70% генома содержит «молчащую ДНК», которая не кодирует ни белки, ни РНК. Ее функции пока не выяснены.

## Генеалогический метод

- Основан на построении и изучении родословных, отражающих проявление определенных признаков человека в ряду поколений.
- Можно установить, наследуется ли изучаемый признак, определить тип наследования и вероятность проявления признака в последующих поколениях.
- Эффективен при исследовании генных мутаций.

| Тип наследования                           | Описание   | Пример  |
|--|--|---|
| Аутосомно - доминантный                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проявляется в каждом поколении</li> <li>• Наследуется в равной степени у мужчин и женщин</li> </ul>   |    |
| Аутосомно - рецессивный                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Проявляется не в каждом поколении</li> <li>• Наследуется в равной степени у мужчин и женщин</li> </ul>  |   |
| Сцепленный с X – доминантный               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Встречается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин</li> <li>• Примеры: гипоплазия эмали зубов, наследственная форма рахита</li> </ul>   |  |
| Сцепленный с X – рецессивный               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Преимущественно проявляется у мужчин</li> <li>• Передается мальчикам от матери. Сын никогда не наследует заболевание от отца</li> <li>• Примеры: гемофилия, дальтонизм</li> </ul> |  |
| Сцепленный с Y хромосомой (голандрический) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Встречается только у мужчин</li> <li>• Передается от отца ко всем сыновьям</li> <li>• Например: гипертрихоз</li> </ul>  |  |

## Близнецовый метод

- Сравнительное изучение фенотипа и генотипа близнецов.
- Используется для выявления влияния среды на развитие признаков.

| Однояйцевые близнецы<br>(монозиготные)   | Разнояйцевые близнецы<br>(гетерозиготные)   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Развиваются из одной зиготы</li><li>• На ранних стадиях дробления зигота дает начало двум или более эмбрионам</li><li>• Монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип (всегда одного пола, очень похожи, одинаковые отпечатки пальцев и т.д.)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• В организме женщины созревают два или более яйцеклетки, которые оплодотворены разными сперматозоидами</li><li>• Получаются разные зиготы</li><li>• Каждая зигота дает начало новому организму</li><li>• Гетерозиготные близнецы имеют разные генотипы</li></ul> |

## Цитогенетический метод

- Изучение хромосом под световым микроскопом.
- Выявление геномных и хромосомных мутаций.

*Последовательность действий для получения кариотипа:*

1. Помещение лейкоцитов в среду.
2. Культивирование клеток (митотические деления).
3. Остановка митоза на стадии метафазы колхицином.
4. Обработка гипотоническим раствором, изготовление препаратов, получение микрофотографий метафазных пластинок (кариотипов).
5. Составление кариограммы.

## Биохимический метод

- Основан на взятии и исследовании биологических жидкостей (кровь, моча, лимфа, слюна, сперма и др.).
- Позволяет выявить наследственные заболевания, возникающие в результате генных мутаций и приводящие к нарушению обмена веществ (углеводного, липидного, белкового).
- Используется для диагностики генных болезней (фенилкетонурия, галактоземия и др.)
- Обнаруживается или сам аномальный белок, или аномальные продукты обмена.

## Популяционно-статистический метод

- Основан на законе Харди-Вайнберга.
- Позволяет определить генетическую структуру популяции (частоту встречаемости нормальных и патологических генов, определить соотношение

гетерозигот – носителей патологических генов и людей с гомозиготными генотипами).

*Условия действия закона:*

- 1) Учитывается одна пара аутосомных генов, которые не снижают жизнеспособности.
- 2) В популяции существует панмиксия (свободное скрещивание).
- 3) Популяция многочисленна и все особи жизнеспособны.
- 4) В популяции не действуют эволюционные факторы.

Частоту доминантного гена  $A$  обычно обозначают буквой  $p$ , а частоту рецессивного гена  $a$  — буквой  $q$ .

- частота доминантных гомозигот  $AA = p^2$ ,
- частота гетерозигот  $Aa = 2pq$ ,
- частота рецессивных гомозигот  $aa = q^2$

Если аллельных генов два, то сумма их частот равна единице (или 100 %):  
 $p + q = 1$ .

Сумма частот генотипов тоже равна единице (или 100 %):  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ .

### Пример задачи:

В популяции гороха посевного (*Pisum sativum*) из 700 особей 112 растений имеют зеленую окраску семян. Рассчитайте частоты аллелей желтой и зеленой окраски семян, а также частоты всех возможных генотипов, если известно, что популяция находится в равновесии Харди-Вайнберга. Ответ поясните.

### Элементы ответа:

- 1) частота растений с зелеными семенами составляет  $112/700 = 0,16$ ;
- 2) зеленую окраску семян имеют растения с генотипом  $aa$ , в равновесной популяции доля таких растений составляет  $q^2$ ;
- 3) частота аллели  $q$  в популяции составляет  $0,4$ ;
- 4) частота аллели  $p$  в популяции составляет  $1 - q = 0,6$ ;
- 5) частота генотипа  $Aa$  (желтая окраска семян) в равновесной популяции равна  $2pq = 0,48$ ;
- 6) частота генотипа  $AA$  (желтая окраска) в равновесной популяции равна  $p^2 = 0,36$ .

## Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

- Синтез большого количества копий фрагмента ДНК.
- Для ПЦР используется термостабильная ДНК-полимераза (выделена из термофильных бактерий), которая катализирует реакцию полимеризации ДНК.
- Используется для диагностики заболевания (наследственных и инфекционных), установления отцовства, клонирования генов.

## Значение генетики для медицины

### Медико-генетическое консультирование

- Консультирование семей с наследственными заболеваниями.
- Составление генеалогической карты семьи.
- Проведение биохимических и цитогенетических исследований.
- Выявление носителя аномального гена.
- Прогноз риска рождения ребенка с наследственным заболеванием.
- Дородовая диагностика, позволяющая выявить ряд заболеваний генной и хромосомной природы.

### Дородовая диагностика

| Неинвазивные методы   | Инвазивные методы   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• УЗИ</li><li>• Скрининг материнских сывороточных факторов. Помогают оценить риск (не дают точного диагноза) наследственных заболеваний</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Хориоцентез – забор клеток ворсинок хориона (клетки плода).</li><li>• Амниоцентез – забор околоплодной жидкости. В амниотической жидкости присутствуют клетки плода.</li><li>• Кордоцентез – забор крови из пуповины. В пуповине кровь плода.</li></ul> |

### Неонатальный скрининг

С целью ранней диагностики и своевременного лечения проводится массовый неонатальный скрининг (3-4 день после рождения) всех новорожденных детей на 5 генных заболеваний: фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, врожденный гипотериоз.

## Наследственные заболевания человека

| Генные заболевания |   |
|--------------------|---|
| Дальтонизм         | потеря возможности частично различать цвета. Тип наследования: сцепление с X-хромосомой, рецессивный.   |
| Гемофилия          | нарушение свертываемости крови. Тип наследования: сцепление с X-хромосомой, рецессивный   |
| Синдром Марфана    | Изменение скелета. Тип наследования: аутосомно - доминантный.   |
| Фенилкетонурия     | нарушение аминокислотного обмена. Фенилаланин превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая токсически действует на нервную систему. Слабоумие. Тип наследования: аутосомно-рецессивный. |

|  |  |
|--|--|
| Галактоземия   | нарушение обмена лактозы. Слабоумие. Тип наследования: аутосомно-рецессивный.                                |
| Серповидно-клеточная анемия  | замена аминокислоты ГЛУ на аминокислоту ВАЛ, деформация эритроцитов. Тип наследования: аутосомно-рецессивный |
| <b>Хромосомные болезни</b>   |  |
| Синдром Клайнфельтера  | XXY, XXXY (лишняя половая хромосома). Геномная мутация.  |
| Синдром Шершевского-Тернера  | XO (отсутствие половой хромосомы). Геномная мутация.   |
| Полисомии по X-хромосоме   | Наиболее часто – трисомия X. (XXX, XXXX, XXXXX). Геномная мутация.   |
| Синдром Дауна  | Трисомия по 21-й хромосоме. Геномная мутация   |
| Синдром Эдвардса   | Трисомия по 18-й хромосоме. Геномная мутация   |
| Синдром Патау  | Трисомия по 13-й хромосоме. Геномная мутация   |
| Синдром кошачьего крика  | Делеция короткого плеча 5-й хромосомы. Хромосомная мутация.  |
| Синдром Прадера - Вилли  | Делеция в длинном плече 15-й хромосомы. Хромосомная мутация.   |
| <b>Болезни с наследственной предрасположенностью</b>   |  |
| <p><i>Причина:</i> изменение нескольких генов (полигенные) и воздействие определенных факторов внешней среды.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• По наследству передается только предрасположенность к заболеванию.</li> <li>• Заболевание может и не развиваться у потомков.</li> <li>• Заболевания наследуются не по законам Менделя, могут клинически по-разному проявиться у разных людей.</li> <li>• Характерна высокая частота встречаемости.</li> <li>• Наследование и степень проявления зависит от степени выраженности у родителей, т.к. тяжесть обусловлена дефектом нескольких генов.</li> <li>• На развитие заболевания влияют факторы внешней среды.</li> </ul> <p>Примеры: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, мигрень, эпилепсия, ревматизм и др.</p> |  |
| <b>Врожденные заболевания</b>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Могут связаны с нарушением генетического материала (наследственные).</li> <li>• Могут быть связаны с нарушением эмбрионального развития, вызванное внешними воздействиями (перенесение беременной женщиной вирусного заболевания, радиоактивное излучение, прием беременной женщиной токсических веществ и др.).</li> </ul>   |  |