

10 тема

1. Генетика как наука (определение).

Генетика – наука о наследственности и изменчивости

2. Предмет, задачи и методы генетики.

Предмет генетики – наследственность и изменчивость организмов.

Задачи генетики

- 1) Изучение материнских основ наследственности
- 2) Исследование потока генетической информации в клетке
- 3) Анализ характера взаимодействия между генами в процессе формирования признака
- 4) Изучение закономерности изменчивости и её роль в приспособительных реакциях организма в ходе эволюционного процесса
- 5) Исследование влияния факторов внешней среды на наследственность

Методы генетики:

1. Гибридологический метод (основатель Г. Мендель).

Метод основан на скрещивании организмов между собой с последующим математическим анализом расщепления признаков в потомстве.

Метод позволяет:

- 1) определить тип наследования признака (доминантный или рецессивный признак, наследуется сцеплено с полом или аутосомно);
- 2) получить организмы с новыми комбинациями признаков, что широко применяется в селекции.

2. Генеалогический метод (метод составления родословных).

С учетом встречаемости изучаемого признака у предков составляют родословную, по которой можно:

- 1) определить тип наследования признака;
- 2) сделать вывод о вероятности появления изучаемого признака у потомков.

Данный метод широко используется в медико-генетических консультациях.

3. Цитогенетический метод.

С помощью микроскопа изучают кариотип организма – количество, размеры и форму хромосом. Сравнивают полученные результаты с существующей нормой, что позволяет сделать вывод о наличии или отсутствии мутаций.

С помощью данных генетики о проценте кроссинговера между генами определяют расстояние между ними и впоследствии составляют генетические карты хромосом.

4. Близнецовый метод.

У близнецов одинаковый генотип, а выраженность генов в фенотипе может отличаться из-за различий в среде обитания. Изучая близнецов, живущих в разных условиях среды, делают вывод о влиянии среды на проявление конкретного гена в признаке, генотипа – в конкретном фенотипе.

5. Вариационно-статистический метод.

Используется для изучения модификационной изменчивости.

6. Популяционно-видовой метод.

Используется для изучения генофонда популяции: процентного соотношения отдельных генов и генотипов в популяции. Для анализа используется закон Харди-Вайнберга.

7. Биохимический метод (метод селективных проб).

Изучают аминокислотный состав белков, сравнивают его с существующей нормой и делают вывод о наличии или отсутствии мутаций.

Также искусственно вызывают мутации и изучают их влияние на структуру и свойства конкретного белка.

8. Современные биотехнологические методы:

- 1) метод клеточной инженерии: позволяет культивировать на питательных средах отдельные клетки, выращивать из них ткани и органы. Существует метод гаплоидов, широко применяемый в селекции и позволяющий из гаплоидных клеток растений (пыльцевое зерно) путем полиплоидизации получать диплоидные клетки и выращивать из них растение, которое затем вегетативно размножается.
- 2) метод генетической инженерии: основан на выделении генов у одного организма и внедрении их в другой организм, вследствие чего у последнего появляются новые свойства. В качестве векторов для доставки генов в клетки используются плазмиды бактерий и некоторые вирусы.

Например, в бактерию был внедрен ген человеческого инсулина, и теперь бактерии в промышленном масштабе вырабатывают инсулин.

3. Сущность наследственности и изменчивости. В чем состоит их диалектическое единство?

Наследственность - свойство живого организма передавать биологическую информацию о своих признаках и особенностях развития последующим поколениям.

Изменчивость — свойство живых систем приобретать изменения и существовать в разных вариантах.

В процессе филогенеза органического мира эти два противоположных свойства находятся в неразрывном **диалектическом единстве**. Новые свойства организма появляются только благодаря изменчивости, но она лишь тогда может играть роль в эволюции, когда появившиеся изменения сохраняются в последующих поколениях, то есть наследуются

4. Понятие о наследовании.

Наследование — передача генетической информации (генетических признаков) от одного поколения организмов к другому.

5. Этапы развития генетики и их характеристика.

5. Этапы развития генетики и их характеристика.

1 этап 1900-1910 год

2 этап 1910- 1920 год

3 этап 1920 -1940 год

4 этап 1940 – 1953 год

5 этап 1953 год – по настоящее время

6. Роль отечественных и зарубежных ученых в развитии генетики.

1 этап – 1900-1910

1900 год – рождение генетики

1903-1903 года – Дефриз ввел термин «мутация»

1903 год – Иогансен вводит понятие «чистые линии» - организмы гомозиготные; «ген», «генотип», «фенотип».

1906 год – Бетсон вводит термин «генетика», «гомо- и гетерозигота»

1908 год – Харди и Вайнберг открыли генетический закон стабильности популяции

1908 год – Нельсон-Эле вводит «полимерию» - несколько генов отвечают за 1 признак (пример: цвет кожи)

1902-1906 год – Бевери и Сэттон сформулировали положение хромосомной наследственности

2 этап 1910 – 1920 года

1911-1914 года – Морган доказал хромосомную теорию наследственности

3 этап 1920- 1940 года

1928 год – Эйвери выделил трансформирующей опент и показал, что им является ДНК

1920 год – Вавилов создал учение о мировых центрах происхождения культурных растений , открыл закон гомологических рядов наследственности изменения организмов

1928 год – Карпеченко – доказал возможность преодоления стерильности у отдельных гибридов растений посредством удвоения числа хромосом.

1929 год – Навагин открыл двойное оплодотворение у покрытосеменных.

Заложил основы морфологии хромосом и кариосистем

1920-1930 года – Серебровский – сформулировал гипотезу о делимости гена, ввел понятие «генофонда популяции» и заложил основы генеогеографии.

4 этап 1940 -1953 года

1941 год – Билд Джордж и Татум Эдуард – авторы фундаментальной концепции молекулярной генетики: «один ген – один фермент»

5 этап 1953 – по настоящее время

1953 год – Уотсон и Крик предоставили материалы о пространственной структуре молекулы ДНК в форме двойной спирали.(1962 год нобелевская премия)

1956 год – Тию и Левин диплоидное количество хромосом у человека 46 хромосом (сначала считали 48 хромосом)

1959 год – Лежин определил причину возникновения синдрома дауна.

1968 год – Ниргенберг Маршал Уоррен основные труды посвящены расшифровке генетического кода

1985 год – Керри Млюие основы полимерозной целой реакции.

1987 год –Четвериков – положение о насыщение видов в природе возникающими мутации в видообразовании и эволюции , заложив основы эволюционной генетики.

1997 год – 1-е опыты клонирования млекопитающих

7. Сформулируйте определения основных понятий генетики: ген, аллельные и неаллельные гены, генотип, фенотип, гомозиготность, гетерозиготность, гемизиготность.

Ген – участок молекулы ДНК, кодирующий последовательность аминокислот в полипептиде.

Аллельные гены – гены, расположенные в одинаковых участках гомологичных хромосом и контролирующие развитие вариаций одного признака.

Неаллельные гены – гены, расположенные в разных участках хромосом и контролирующие развитие разных признаков.

Генотип – совокупность всех генов организма.

Фенотип – совокупность всех признаков организма, которые формируются в результате реализации генотипа в определенных условиях внешней среды.

Гомозиготность – организм, имеющий два одинаковых аллельных гена и продуцирующих один тип гамет.

Гетерозиготность – организм имеет два различных аллельных гена и продуцирует разный тип гамет.

Гемизиготность – организм, в диплоидном наборе которого только 1 ген из аллельной пары, проявляется всегда, в независимости – доминантен он или рецессивен.

8. Рассмотрите типы наследования признаков.

1. Аутосомно-доминантный

Это наследование доминантных признаков, сцепленных (локализованных) с аутосомами. Характеризуется значительной фенотипической изменчивостью от едва заметного до чрезмерно интенсивного проявления признака. Один из родителей в браке гетерозиготен или гомозиготен по патологическому гену – АА или Аа, другой гомозиготен по нормальному аллелю – аа. Варианты генотипов потомства Аа, Аа, аа, аа. Каждый будущий ребёнок, независимо от пола в 50% случаев имеет вероятность получить от больного родителя аллель А и быть поражённым.

2. Аутосомно-рецессивный

Это наследование рецессивных признаков, сцепленных с аутосомами. Заболевания с этим типом наследования проявляются только у гомозигот - аа, которые получили по одному рецессивному гену от каждого из родителей-гетерозигот Аа. Болезнь протекает более тяжело, чем при А-Д типе наследования, так как «пораженными» будут оба аллеля данного гена. Вероятность встречи двух носителей А-Р гена значительно возрастает в случае кровного родства супругов.

3. X-сцепленный доминантный

Это наследование доминантных признаков, детерминированных генами, сцепленными с X-хромосомой. Заболевания встречаются в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Больные мужчины передают аномальный ген ХА всем своим дочерям и не передают сыновьям. Больная женщина передаёт X-сцепленный доминантный ген ХА половине своих детей независимо от пола.

4. **X-сцепленный рецессивный.** Это наследование рецессивных признаков, детерминированных генами, сцепленными с X-хромосомой. Заболевание или признак всегда проявляется у мужчин, имеющих соответствующий ген Ха, а у женщин – только в случаях гомозиготного состояния при генотипе ХаХа (что наблюдается крайне редко).

5. **У-сцепленное наследование или голандрическое, наследование.** В этой хромосоме локализованы около 20 генов, определяющих развитие семенников, отвечающие за сперматогенез, контролирующие интенсивность роста, определяющие оволосение ушной раковины, средних фаланг кистей и др. Признак передаётся от отца только мальчикам. Патологические мутации, обуславливающие нарушение формирования семенников или сперматогенеза, не наследуются в связи со стерильностью их носителей.

6. Митохондриальная или цитоплазматическая наследственность.

Кольцевая молекула ДНК митохондрий содержит 16 569 тыс. пар оснований. Митохондрии наследуются ребёнком от матери с цитоплазмой ооцитов, поэтому заболевание передаётся от матери всем детям независимо от пола ребёнка; больные отцы не передают заболевание детям, все дети будут здоровыми и передача заболевания прекращается.

Мутации митохондриальной ДНК обнаруживаются при около 30 различных заболеваний: атрофия зрительного нерва (синдром Лебера), митохондриальная миоэнцефалопатия и др.

9. Моно-, ди-, полигибридное скрещивание.

Моногибридное скрещивание — скрещивание форм, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных признаков. При этом скрещиваемые предки являются гетерозиготными по положению аллеля в хромосоме.

Дигибридное скрещивание - скрещивание организмов, различающихся по двум парам альтернативных признаков, например, окраске цветков (белая или окрашенная) и форме семян (гладкая или морщинистая). Если в дигибридном скрещивании разные пары аллельных генов находятся в разных парах гомологичных хромосом, то пары признаков наследуются независимо друг от друга (закон независимого наследования признаков).

Полигибридное скрещивание – скрещивание форм, отличающихся друг от друга, по нескольким парам альтернативных признаков. При этом особь, гетерозиготная по n парам генов, может произвести 2^n типов гамет, а в F_2 , при расщеплении потомства полигибридного скрещивания может образоваться 3^n генотипов. Частоту данного генотипа в потомстве родителей, отличающихся определенным числом независимо наследуемых генов, можно вычислить следующим образом: надо подсчитать вероятность соответствующего генотипа для каждой пары генов отдельно, а затем перемножить. Например, надо рассчитать частоту генотипа $AabbCc$ в потомстве от скрещивания $AaBbCc \times AaBbCc$. Вероятность генотипа Aa в потомстве от скрещивания $Aa \times Aa$ равна $1/2$; вероятность генотипа bb в потомстве от скрещивания $Bb \times Bb$ равна $1/4$; вероятность генотипа Cc равна так же $1/2$. Следовательно, вероятность генотипа $AabbCc$ составляет $1/2 * 1/4 * 1/2 = 1/16$.

10. Законы наследования Менделя, их цитологическое и цитогенетическое доказательство. Примеры.

1. Закон единообразия гибридов первого поколения.

Закон единообразия гибридов первого поколения (первый закон Менделя) — при скрещивании двух гомозиготных организмов, относящихся к разным чистым линиям и отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных проявлений признака, всё первое поколение гибридов (F_1) окажется единообразным и будет нести проявление признака одного из родителей. При скрещивании чистых линий гороха с пурпурными цветками и гороха с белыми цветками Мендель заметил, что взошедшие потомки растений были все с пурпурными цветками, среди них не было ни одного белого.

2. Закон расщепления признаков.

Закон расщепления, или второй закон (второй закон Менделя) — при скрещивании двух гетерозиготных потомков первого поколения между собой во втором поколении наблюдается расщепление в определенном числовом отношении: по фенотипу $3:1$, по генотипу $1:2:1$.

Скрещиванием организмов двух чистых линий, различающихся по проявлениям одного изучаемого признака, за которые отвечают аллели одного гена, называется моногибридное скрещивание.

Следовательно, расщепление — это распределение доминантных и рецессивных признаков среди потомства в определенном числовом соотношении. Рецессивный признак у гибридов первого поколения не исчезает, а только подавляется и проявляется во втором гибридном поколении.

3. Закон независимого наследования признаков.

Закон независимого наследования (третий закон Менделя) — при скрещивании двух гомозиготных особей, отличающихся друг от друга по двум (и более) парам альтернативных признаков, гены и соответствующие им признаки наследуются независимо друг от друга и комбинируются во всех возможных сочетаниях (как и при моногибридном скрещивании). Когда скрещивались растения, отличающиеся по нескольким признакам, таким как белые и пурпурные цветы и желтые или зеленые горошины, наследование каждого из признаков следовало первым двум законам и в потомстве они комбинировались таким образом, как будто их наследование происходило независимо друг от друга. Первое поколение после скрещивания обладало доминантным фенотипом по всем признакам. Во втором поколении наблюдалось расщепление фенотипов по формуле 9:3:3:1, то есть 9:16 были с пурпурными цветами и желтыми горошинами, 3:16 с белыми цветами и желтыми горошинами, 3:16 с пурпурными цветами и зелеными горошинами, 1:16 с белыми цветами и зелеными горошинами.

Менделю попались признаки, гены которых находились в разных парах гомологичных хромосом гороха. При мейозе гомологичные хромосомы разных пар комбинируются в гаметах случайным образом. Если в гамету попала отцовская хромосома первой пары, то с равной вероятностью в эту гамету может попасть как отцовская, так и материнская хромосома второй пары. Поэтому признаки, гены которых находятся в разных парах гомологичных хромосом, комбинируются независимо друг от друга. (Впоследствии выяснилось, что из исследованных Менделем семи пар признаков у гороха, у которого диплоидное число хромосом $2n=14$, гены, отвечающие за одну из пар признаков, находились в одной и той же хромосоме. Однако Мендель не обнаружил нарушения закона независимого наследования, так как сцепления между этими генами не наблюдалось из-за большого расстояния между ними).

Цитологические основы первого и второго законов Менделя. Во времена Менделя строение и развитие половых клеток не было изучено, поэтому его гипотеза чистоты гамет является примером гениального предвидения, которое позже нашло научное подтверждение. Явления доминирования и расщепления признаков, наблюдавшиеся Менделем, в настоящее время объясняются парностью хромосом, расхождением хромосом во время мейоза и объединением их во время оплодотворения. Обозначим ген, определяющий желтую окраску, буквой А, а зеленую — а. Поскольку Мендель работал с чистыми линиями, оба скрещиваемых организма — гомозиготны, то есть несут два одинаковых аллеля гена окраски семян (соответственно, АА и аа). Во время мейоза число хромосом уменьшается в два раза, и в каждую гамету попадает только одна хромосома из пары. Так как гомологичные хромосомы несут одинаковые аллели, все гаметы одного организма будут содержать хромосому с геном А, а другого — с геном а. При оплодотворении мужская и женская гаметы сливаются, и их хромосомы объединяются в одной зиготе. Получившийся от скрещивания гибрид становится гетерозиготным, так как его клетки будут иметь генотип Аа; один вариант генотипа даст один вариант фенотипа — желтый цвет горошин. У гибридного организма, имеющего генотип Аа во время мейоза, хромосомы расходятся в разные клетки и образуется два типа гамет — половина гамет будет нести ген А, другая половина — ген а. Оплодотворение — процесс случайный и равновероятный, то есть любой сперматозоид может

оплодотворить любую яйцеклетку. Поскольку образовалось два типа сперматозоидов и два типа яйцеклеток, возможно возникновение четырех вариантов зигот. Половина из них — гетерозиготы (несут гены А и а), 1/4 — гомозиготы по доминантному признаку (несут два гена А) и 1/4 — гомозиготы по рецессивному признаку (несут два гена а). Гомозиготы по доминанте и гетерозиготы дадут горошины желтого цвета (3/4), гомозиготы по рецессиву — зеленого (1/4). **Цитологические основы третьего закона Менделя** Пусть А — ген, обуславливающий развитие желтой окраски семян, а — зеленой окраски, В — гладкая форма семени, в — морщинистая. Скрещиваются гибриды первого поколения, имеющие генотип АаВв. При образовании гамет из каждой пары аллельных генов в гамету попадает только один, при этом в результате случайного расхождения хромосом в первом делении мейоза ген А может попасть в одну гамету с геном В или с геном в, а ген а — с геном В или с геном в. Таким образом, каждый организм образует четыре сорта гамет в одинаковом количестве (по 25%): АВ, Ав, аВ, ав. Во время оплодотворения каждый из четырех типов сперматозоидов может оплодотворить любую из четырех типов яйцеклеток. В результате оплодотворения возможно появление девяти генотипических классов, которые дадут четыре фенотипических класса.

11. Понятие о доминантности и рецессивности.

Доминантность (доминирование) — форма взаимоотношений между аллелями одного гена, при которой один из них (доминантный) подавляет (маскирует) проявление другого (рецессивного) и таким образом определяет проявление признака как у доминантных гомозигот, так и у гетерозигот.

Рецессивность - форма взаимоотношений двух аллельных генов, при которой один из них - рецессивный - оказывает менее сильное влияние на соответствующий признак особи, чем другой - доминантный.

12. Условия менделирования признаков. Статистический характер менделевских закономерностей.

Условия менделирования: - в наборе хромосом есть парные гомологичные хромосомы - расхождение гомологичных хромосом в анафазу мейоза I идет независимо - при оплодотворении сочетание гамет происходит случайно - разные гены находятся в разных хромосомах - 1 ген контролирует 1 признак (моногенность) - признаки качественные, не количественные

Статистические закономерности (1:2:1, 9:3:3:1, и тд) чем больше проведено опытов, тем точнее статистические закономерности – статистические закономерности получают на большом числе опытов, статистические закономерности применяют для большого числа опытов.

13. Менделирующие признаки человека.

14. Сущность анализирующего скрещивания.

Анализирующее скрещивание — скрещивание гибридной особи с особью, гомозиготной по рецессивным аллелям, то есть "анализатором". Смысл анализирующего скрещивания заключается в том, что потомки от анализирующего скрещивания обязательно несут один рецессивный аллель от "анализатора", на фоне которого должны проявиться аллели, полученные от анализируемого организма.

Сущность его заключается в том, что для проверки на гомозиготность исходный образец скрещивают с аналогичной формой, имеющей рецессивный

Некоторые менделирующие признаки у человека

Доминантные признаки	Рецессивные признаки
Волосы: темные вьющиеся не рыжие	Волосы: светлые прямые рыжие
Глаза: карие большие	Глаза: голубые маленькие
Близорукость	Нормальное зрение
Ресницы длинные	Ресницы короткие
Нос с горбинкой	Прямой нос
Свободная мочка уха	Приросшая мочка уха
Широкая щель между резцами	Узкая щель между резцами или ее отсутствие
Полные губы	Тонкие губы
Наличие веснушек	Отсутствие веснушек
Шестипалость	Нормальное строение конечностей
Лучшее владение правой рукой	Лучшее владение левой рукой
Наличие пигмента	Альбинизм
Положительный резус- фактор	Отрицательный резус-фактор

анализируемый признак. Сразу по первому поколению можно судить о его гомозиготности или гетерозиготности. В первом случае полученные гибриды будут однообразными с проявлением доминантного признака, а во втором гибриды первого поколения дадут расщепление на доминантные и рецессивные формы в равном соотношении. В случае неполного доминирования необходимость в анализирующих скрещиваниях отпадает, так как гетерозиготные растения будут иметь промежуточный признак. Примером может служить ночная красавица, у которой при скрещивании красноцветковых форм с белоцветковыми гибриды имеют промежуточную розовую окраску цветков.

11 тема

1. История создания хромосомной теории наследственности.

1901-1903гг – Мак-Кланг обнаружил добавочные хромосомы у половины спермиев кузнечиков. Эти хромосомы определяют пол.

1902 – 1907гг – немецкий исследователь Теодор Бовери проводил эксперименты над яйцами морских ежей. Док, что требуется наличие всех хромосом, присущих непосредственно виду.

1902г - Бовери и Сэттон - количество признаков намного превосходит кол-во хромосом.

1902 – 1903гг Сэттон установил сходство поведения хромосом.

1905г – Стивенсон установил различия в половом наборе самок и самцов насекомых.

1906г – подтверждено Вильсоном

2. Механизмы генотипического определения пола у организмов разных биологических видов.

У дрозофилы, млекопитающих и человека особи женского пола имеют пару гомологичных половых хромосом, называемых X-хромосомами.

Особь мужского пола содержит лишь одну X-хромосому. Вторая половая хромосома у мужских организмов называется Y-хромосомой. Она значительно меньших размеров по сравнению с X-хромосомой, содержит лишь небольшое количество генов и не является гомологичной X-хромосоме.

У женщины кариотип характеризуется наличием 22 пар аутосом и пары X-хромосом, а у мужчин – 22 аутосом, X и Y-хромосом. При образовании гамет

у организмов, с таким типом половой дифференцировки, женские особи образуют яйцеклетки только одного типа – все с X-хромосомой, а самцы – сперматозоиды двух типов: с X-хромосомой и Y-хромосомой. Таким образом, у дрозофилы, млекопитающих и человека женский пол гомогаметен (образует одинаковые гаметы), а мужской – гетерогаметен (образует разные два типа гамет). Следует отметить, что пол будущего потомка всегда определяет гетерогаметный пол.

У некоторых видов живых существ хромосомное определение пола совсем другое. Например, у птиц, бабочек и рептилий — гомогаметны самцы (ZZ), а самки — гетерогаметны (ZW). Когда ZW-виды, например, комодский варан (*Varanus komodoensis*), размножаются партеногенетически, рождаются только самцы. Это происходит из-за того, что гаплоидные яйца удваивают свои хромосомы, в результате чего получается ZZ или WW. Из ZZ развиваются самцы, в то время как WW нежизнеспособны и не развиваются далее яйца.

У некоторых насекомых, например у прямокрылых, у самцов в хромосомном наборе лишь одна половая хромосома (XO), а самки — гомогаметны (XX).

У пчел и муравьев половых хромосом нет, и самки имеют в клетках тела диплоидный набор хромосом, а самцы, развивающиеся партеногенетически (из неоплодотворенных яйцеклеток), — гаплоидный набор хромосом. Естественно, что в этом случае развитие сперматозоидов у самцов идет без мейоза, так как уменьшить число хромосом менее гаплоидного набора невозможно.

У крокодилов половые хромосомы не обнаружены. Пол зародыша, развивающегося в яйце, зависит от температуры окружающей среды: при высоких температурах развивается больше самок, а в том случае, если прохладно, — больше самцов.

3. Понятие о половом хроматине. Теория «компенсации дозы генов».

Хроматин половой - (sex chromatin) - хроматин, присутствующий только в женских соматических клетках и представляющий неактивную X-хромосому. В соматических клетках женщины содержится по одной активной X-хромосоме. По половому хроматину можно определить пол ребенка до его рождения; такое определение производится путем изучения клеток, полученных в ходе амниоцентеза, или в процессе исследования хорионических ворсинок. Существует два основных вида хроматина:

- 1) тельце Барра (Baugh body) - небольшое образование по краям ядра внутри ядерной оболочки, которое окрашивается при воздействии на него основных красителей;
- 2) напоминающий барабанные палочки придаток ядра в нейтрофилах (разновидности белых клеток крови).

КОМПЕНСАЦИЯ ДОЗЫ ГЕНА, одинаковая степень проявления разного количества одного и того же гена X-хромосом; число последних в норме неодинаково у самок и самцов. Термин предложен в 1932 Г. Дж. Мёллером, который первым обнаружил, что у самок дрозофилы, имеющих в хромосомном наборе две X-хромосомы и соответственно двойную дозу каждого гена, два мутантных аллеля могут проявляться в такой же степени, как один аллель в единственной X-хромосоме у самцов.

4. Работы Т. Моргана по экспериментальному доказательству хромосомной теории. Объект исследования и методические особенности его работ.

В 1914 году Томас Морган с группой ученых стал экспериментально доказывать основные положения хромосомной теории. В 1933 году получил Нобелевскую премию.

Для своих исследований он выбрал мушку Дрозофилу – она имеет ряд альтернативных менделирующих признаков, которые легко учитывать; имеет малые размеры; неприхотлива в условиях содержания; малый цикл индивидуального развития; высокая плодовитость (одна пара мушек дает 100 потомков); легко разводится в лаборатории; имеет 4 пары хромосом, 3 из них аутосомы.

1 опыт.

Красные глаза доминируют над белыми. Морган взял красноглазую самку (А) и белоглазого самца(а), скрестил их и в первом поколении наблюдал единообразие, что подтверждает первый закон Менделя. При скрещивании гибридов первого поколения он наблюдал расщепление по фенотипу, что доказывало второй закон Менделя.

Затем скрестил красноглазого самца(А) и белоглазую самку(а), в первом поколении наблюдал расщепление 1:1. Установил закономерность, что красноглазыми были самки, а белоглазыми – самцы. Сделал вывод, что признак, отвечающий за цвет глаз, находится в хромосоме, преимущественно в X и наследуется совместно.

2 опыт.

Серый цвет тела доминирует над черным. Длинные крылья доминируют над короткими.

Скрещивал гомозиготную самку по обоим доминантным признакам и гомозиготного самца по обоим рецессивным признакам. Единообразие первого поколения.

При скрещивании гибридов первого поколения, самки – домин., самцы – рецес. 4 фенотипических класса:

83% с признаками родителей и 17% с перекомбинацией признаков

5. Наследование, сцепленное с полом. Примеры у человека.

Наследование, сцепленное с полом — наследование какого-либо гена, находящегося в половых хромосомах.

Наследование, ограниченное полом — наследование признаков, проявляющихся только у особей одного пола, но не определяемых генами, находящимися в половых хромосомах.

Так гораздо чаще будут обладать особи гетерогаметного пола. Поэтому заболеваниями, которые вызываются рецессивными аллелями сцепленных с полом генов, гораздо чаще болеют мужчины, а женщины часто являются носителями таких аллелей.

Таких признаков для человека описано около 200. ЭТО: А) дальтонизм- не различение красного и зеленого цветов Б) гемофилия- несвертываемость крови В) отсутствие потовых желез Г) гипоплазия- истончение эмали зубов.

Если ген сцеплен с X-хр., то он может передаваться от отца только дочерям, а от матери в равной степени между дочерьми и сыновьями. Гены, расположенные в У хромосоме наследуются сцеплено с У-хромосомой. Таких генов описано 6:

А) ихтиоз- чешуя на коже Б) гипертрихоз- волосы на ушной раковине В)

перепонка между пальцами ног. Если ген сцеплен с У-хр., он может передаваться только от отца к сыну, только мужчинам.

6. Понятие о наследовании, ограниченном полом и контролируемым полом.

Наследование – это процесс реализации наследственности.

Наследование ограниченное полом - наследование признаков, проявляющихся только у особей одного пола, но не определяемых генами, находящимися в половых хромосомах

Гены ограниченные полом — гены, имеющиеся в кариотипе обоих полов, но проявляющиеся преимущественно лишь у одного пола. Эти гены могут быть не сцеплены с половыми хромосомами и локализованы в любой аутосомной хромосоме.

Различные анатомические и физиологические черты, присущие женскому полу, такие, например как ширина таза или возраст начала менструации, контролируются генами, получаемыми от обоих родителей. Такие сугубо мужские черты, как характер роста волос на лице или количество и распределение волосяного покрова на теле также контролируются генами, общими для обоих полов. Здесь следует подчеркнуть, что ограниченность полом – не то же самое, что сцепление с полом. Последний термин касается локализации генов в половых хромосомах; первый термин – проявления генов только у одного из двух полов.

Признаки, контролируемые полом. Гены данных признаков расположены в аутосомах, но на их проявление влияет половая хромосома.

Ограниченное полом наследование представляет собой крайний пример контролируемости полом. Если генотип проявляется у обоих полов, но по-разному, принято говорить о проявлении гена, контролируемого (зависимого) полом, или модифицируемого полом.

Контролируемая полом доминантность, по-видимому, лежит в основе характера облысения. Изучение этой черты представляет существенные трудности в связи с тем, что фенотип облысения различно проявляется. Облысение может быть слабым или полным, лысина может локализоваться по-разному, проявляться в раннем или пожилом возрасте, иногда облысение связано с нарушением функции щитовидной железы или последствиями инфекционных болезней. У большинства – наследственная этиология. Признак может проявляться у обоих полов, но чаще и выраженнее проявляться у мужчин.

7. Голандрическое наследование. Примеры у человека.

Это наследование признака, контролируемого геном, локализованным в негомологичной части Y-хромосомы.

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

8. Сцепление генов (полное, неполное). Группы сцепления у разных биологических видов.

Сцепление генов – гены находятся в одной хромосоме.

Группа сцепления - совокупность генов, локализованных в одной хромосоме.

Полное сцепление – разновидность сцепленного пола, при котором гены анализируемых признаков располагаются близко друг к другу

Неполное сцепление – это сцепление, при котором анализируемое скрещивание гетерозиготного организма по двум признакам с рецессивной формой, мы получаем не два фенотипа, а четыре. Кроссинговер происходит в профазе I

мейоза во время конъюгации гомологичных хромосом. Удвоение хромосом к этому времени завершается, и каждая пара их оказывается представленной четырьмя хроматидами. В пахине происходит их тесное переплетение, при этом возможны разрыв и объединение хроматид в новые комбинации. Так как обмен происходит между участками хроматид, то количество кроссоверных гамет не превышает 50%. В редких случаях обмен наблюдается между всеми четырьмя хроматидами, приводя к образованию четырех рекомбинантных хромосом.

9. Биологическое значение кроссинговера.

Кроссинговер это процесс обмена одинаковыми участками между гомологичными хромосомами. В результате кроссинговера возникают новые комбинации генов в гомологичных хромосомах. Генетические рекомбинации приводят к формированию в гаметогенезе различных типов гамет: одни гаметы с хромосомами, которые не подвергались кроссинговеру (некроссоверные гаметы), другие гаметы с хромосомами, которые участвовали в кроссинговере (кроссоверные гаметы).

Благодаря сцепленному наследованию удачные сочетания аллелей оказываются относительно устойчивыми. В результате образуются группы генов, каждая из которых функционирует как единый *суперген*, контролирующей несколько признаков. В то же время, в ходе кроссинговера возникают рекомбинации – т.е. новые комбинации аллелей. Таким образом, кроссинговер повышает комбинативную изменчивость организмов.

Это означает, что...

а) в ходе естественного отбора в одних хромосомах происходит накопление «полезных» аллелей (и носители таких хромосом получают преимущество в борьбе за существование), а в других хромосомах скапливаются нежелательные аллели (и носители таких хромосом выбывают из игры – элиминируются из популяций)

б) в ходе искусственного отбора в одних хромосомах накапливаются аллели хозяйственно-ценных признаков (и носители таких хромосом сохраняются селекционером), а в других хромосомах скапливаются нежелательные аллели (и носители таких хромосом выбраковываются).

10. Основные положения хромосомной теории наследственности.

Основные положения ее следующие:

1. Гены локализируются в хромосоме в линейной последовательности. Каждый ген занимает определённое место – локус.
2. Гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя группу сцепления. Число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом.
3. Сила сцепления генов в хромосоме зависит от расстояния между ними. Чем ближе расположены гены друг к другу, тем сильнее сила их сцепления.
4. Сцепление генов может нарушаться процессом кроссинговера, в результате которого образуются рекомбинантные хромосомы. Чем сильнее сцеплены гены, тем меньше величина кроссинговера.
5. Сцепление генов и их рекомбинация в результате кроссинговера – это закономерные биологические явления, в которых выражается единство наследственности и изменчивости как свойство живого.

11. Принципы построения генетических карт. Картирование хромосом человека и его значение.

Генетическая карта – это отрезок прямой, на котором обозначен порядок взаимного расположения генов и расстояние между ними, которое измеряется в морганидах, или в процентах кроссинговера.

Физический метод построения. При помощи электронного микроскопа или при некоторых видах электрофореза определяют межгенное расстояние.

Генетический метод. Определяют частоту рекомбинации генов, на основе чего строят генетическую карту.

Значение картирования – предотвращение и лечение наследственных заболеваний и ускорения изучения молекулярных механизмов, которые лежат в основе отклонений от нормы (нарушений).

Существование кроссинговера побудило Моргана разработать в 1911-1914 гг. принцип построения генетических карт хромосом. В основу этого принципа положено представление о расположении генов по длине хромосомы в линейном порядке. За единицу расстояния между двумя генами условились принимать 1 % перекреста между ними.

Допустим, что к одной группе сцепления относятся гены А и В. Между ними обнаружен перекрест в 10 %. Следовательно, гены А и В находятся на расстоянии 10 единиц.

12. Понятие о цитоплазматической наследственности.

Цитоплазматическая наследственность — наследственность, обеспечиваемая наследственной информацией, заключённой не в ядре, а в других органоидах и цитоплазме. Значение его состоит в передаче некоторых признаков без посредства ядерных хромосом

Как было установлено позднее, развитие этого признака обусловлено мутацией, возникающей в ДНК хлоропластов и нарушающей синтез хлорофилла в них.

Размножение в клетках нормальных (зеленых) и мутантных (бесцветных) пластид и последующее случайное распределение их между дочерними клетками приводят к появлению отдельных клеток, совершенно лишенных нормальных пластид. Потомство этих клеток образует обесцвеченные участки на листьях. Фенотип потомства, таким образом, зависит от фенотипа материнского растения. У растения с зелеными листьями потомство абсолютно нормально. У растения с бесцветными листьями потомство имеет такой же фенотип. У материнского растения с пестрыми листьями потомки могут иметь все описанные фенотипы по данному признаку. При этом внешний вид потомства не зависит от признака отцовского растения.

Другим примером цитоплазматического наследования признаков могут служить некоторые патологические состояния, описанные у человека, причиной которых является первичный дефект митохондриальной ДНК (мтДНК).

13. Плазмогены митохондрий и хлоропластов, плазмиды, эписомы и их роль в цитоплазматической наследственности.

Плазмиды – широко распространенные в клетке внехромосомные генетические элементы, которые могут самостоятельно существовать и размножаться автономно от хромосомной ДНК.

Эписомы – это плазмиды, которые реплицируются не автономно, а в составе хромосомной ДНК, в которую они включаются в определенные моменты.

В прокариотической клетке имеются плазмиды, которые отвечают за способность бактерий к конъюгации и за устойчивость к некоторым лекарственным средствам.

В эукариотической клетке плазмиды представлены митохондриями, пластидами и нуклеотидными последовательностями.

Генетический материал плазмид содержится в матриксе и их ДНК не связана с гистоновыми белками.

Плазмон – это совокупность генов, расположенных в цитоплазматической молекуле ДНК .

Наследственность цитоплазматическая (внеядерная, нехромосомная, плазматическая), преобладание материальных структур и функциональных свойств организма, которые определяются и передаются факторами, расположенными в цитоплазме.

Совокупность этих факторов - плазмагенов, или внеядерных генов, составляет плазмон (подобно тому, как совокупность хромосомных генов - геном).

Плазмагены находятся в самовоспроизводящихся органеллах клетки - митохондриях и пластидах (в том числе хлоропластах и др.). Указанием на существование цитоплазматической наследственности служат, прежде всего, наблюдаемые при скрещиваниях отклонения от расщеплений признаков, ожидаемых на основе законов Менделя. Цитоплазматические элементы, несущие плазмагены, расщепляются по дочерним клеткам беспорядочно, а не закономерно, как гены, локализованные в хромосомах. Плазмагены передаются главным образом через женскую половую клетку (яйцеклетку), так как мужская половая клетка (спермий) почти не содержит цитоплазмы (что, однако, не исключает передачи плазмагенов через мужские гаметы). Поэтому изучение цитоплазматической наследственности ведётся с использованием специальных схем скрещивания, при которых данный организм (или группа) используется и как материнская, и как отцовская форма (реципрокное скрещивание).

14. Генная инженерия и ее значение для природы и общества.

Генная инженерия (генетическая инженерия) – совокупность методов и технологий, в том числе технологий получения рекомбинантных рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот, по выделению генов из организма, осуществлению манипуляций с генами и введению их в другие организмы [1].

Генная инженерия – составная часть современной биотехнологии, теоретической основой ее является молекулярная биология, генетика. Суть новой технологии заключается в направленном, по заранее заданной программе конструировании молекулярных генетических систем вне организма (*in vitro*) с последующим внедрением созданных конструкций в живой организм. В результате достигается их включение и активность в данном организме и у его потомства.

Возможности генной инженерии – генетическая трансформация, перенос чужеродных генов и других материальных носителей наследственности в клетки растений, животных и микроорганизмов, получение генно-инженерно-модифицированных (генетически модифицированных, трансгенных) организмов с новыми уникальными генетическими, биохимическими и физиологическими свойствами и признаками, делают это направление стратегическим.

С точки зрения методологии геновая инженерия сочетает в себе фундаментальные принципы (генетика, клеточная теория, молекулярная биология, системная биология), достижения самых современных постгеномных наук: геномики, метаболомики, протеомики с реальными достижениями в прикладных направлениях: биомедицина, агробиотехнология, биоэнергетика, биофармакология, биоиндустрия и т.д.

Геновая инженерия относится (наряду с биотехнологией, генетикой, молекулярной биологией, и рядом других наук о жизни) к сфере естественных наук.

12 тема

1. Аллельные и неаллельные гены (определения).

Аллельные гены – гены, расположенные в одинаковых участках гомологичных хромосом и контролирующие развитие вариаций одного признака.

Неаллельные гены – гены, расположенные в разных участках хромосом и контролирующие развитие разных признаков

2. Понятие о действии генов.

Ген – участок молекулы ДНК или РНК, кодирующий последовательность нуклеотидов в тРНК и рРНК или последовательность аминокислот в полипептиде.

Характеристики действия генов:

1. Ген дискретен
2. Ген специфичен – каждый ген отвечает за синтез строго определенного вещества
3. Ген действует градуально
4. Плейотропное действие – 1 ген действует на изменение или проявление нескольких признаков (1910 Плате) фенилкетонурия, синдром Марфана
5. Полимерное действие – для экспрессивности признака нужно несколько генов (1908 Нильсон-Эле)
6. Гены взаимодействуют между собой через белковые продукты, детерминированные ими
7. На проявление генов оказывают влияние факторы среды

3. Перечислите типы взаимодействия между аллельными и неаллельными генами.

Между аллельными:

- Полное доминирование
- Неполное доминирование
- Кодоминирование
- Сверхдоминирование

Между неаллельными: (признак или свойства детерминируются двумя или более неаллельными генами, которые взаимодействуют между собой. Хотя и здесь взаимодействие условно, потому что взаимодействуют не гены, а контролируемые ими продукты. При этом имеет место отклонение от менделеевских закономерностей расщепления).

- Комплиментарность
- Эпистаз
- Полимерия

4. Сущность полного доминирования. Примеры.

Полное доминирование – тип взаимодействия аллельных генов, при котором доминантный ген (А) полностью подавляет действие рецессивного гена (а) (веснушки)

5. Неполное доминирование. Примеры.

Неполное доминирование – тип взаимодействия аллельных генов, при котором доминантный аллель не полностью подавляет действие рецессивного аллеля, формируя признак с промежуточной степенью вырожденности (цвет глаз, форма волос)

6. Сверхдоминирование как основа гетерозиса. Примеры.

Сверхдоминирование – тип взаимодействия аллельных генов, при котором ген, находящийся в гетерозиготном состоянии имеет большее фенотипическое проявление признака, чем гомозиготный.

Серповидно-клеточная анемия. А – гемоглобинА, а – гемоглобинS. AA – 100% нормальные эритроциты, больше подвержены малярии; aa – 100% мутированные (умирают), Aa – 50% мутированных, практически не подвержены малярии т.к. уже поражены

7. Кодоминирование и его сущность. Примеры.

Кодоминирование – тип взаимодействия аллельных генов, при котором в детерминации признака участвуют несколько аллелей гена и происходит формирование нового признака. Один аллельный ген дополняет действие другого аллельного гена, новый признак отличается от родительских (группы крови ABO).

8. Теория множественных аллелей. Наследование групп крови системы ABO.

Иногда к числу аллельных может относиться не два, а большее число генов. Они получили название множественных аллелей. Возникают множественные аллели в результате многократного мутирования одного и того же локуса в хромосоме. Так, кроме основных доминантного и рецессивного аллельных генов, между ними возникают промежуточные, которые по отношению к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному - как доминантные гены.

9. Понятие о комплементарном взаимодействии генов. Примеры.

Комплементарность – тип взаимодействия неаллельных генов, при котором 2 неаллельных гена, находящихся одновременно в генотипе, дополняют действие друг друга, что приводит к образованию нового признака, отсутствующего у родительских форм.

Причем соответственный признак развивается только в присутствии обоих неаллельных генов. Например, сера окраска шерсти у мышей контролируется двумя генами (А и В). Ген А детерминирует синтез пигмента, однако как гомозиготы (AA), так и гетерозиготы (Aa) - альбиносы. Другой ген В обеспечивает скопления пигмента преимущественно у основания и на кончиках волос. Скрещивания дигетерозигот (AaBb x AaBb) приводит к расщеплению гибридов в соотношении 9:3:4. Числовые соотношения при комплементарном взаимодействии могут быть как 9:7; 9:6:1 (видоизменение менделевского расщепления). Примером комплементарного взаимодействия генов у человека может быть синтез защитного белка - интерферона. Его образование в организме связано с комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, расположенных в разных хромосомах.

10. Эпистатическое взаимодействие генов. Примеры.

Эпистаз – тип взаимодействия неаллельных генов, при котором ген из одной аллельной пары подавляет действие неаллельного гена из другой пары.

Подавляющий ген – эпистатический

Подавляемый ген – гипостатический

Угнетение могут вызывать как доминантные, так и рецессивные гены (A> B, a> B, B> A, B> A), и в зависимости от этого различают *эпистаз доминантный и*

рецессивный. Подавляющий ген получил название **ингибитора** или супрессора. Гены-ингибиторы в основном не детерминируют развитие определенного признака, а лишь подавляют действие другого гена. Ген, эффект которого подавляется, получил название **гипостатического**. При эпистатическом взаимодействии генов расщепление по фенотипу в F2 составляет 13:3; 12:3:1 или 9:3:4 и др. Окрас плодов тыквы, масть лошадей определяются этим типом взаимодействия. Если ген-супрессор рецессивный, то возникает **криптомерия** (греч. хриштад - тайный, скрытый).

У человека таким примером может быть "Бомбейский феномен". В этом случае редкий рецессивный аллель "h" в гомозиготном состоянии (hh) подавляет активность гена jB (определяющий В (III) группу крови системы АВО). Поэтому женщина с генотипом jв_hh, фенотипно имеет I группу крови - 0 (I).

11. Полимерия и ее роль в детерминации количественных признаков.

Аддитивный эффект.

Полимерия – взаимодействие неаллельных генов, при котором несколько неаллельных генов оказывают влияние на формирование одного признака (цвет кожи). 1908 Нильсон-Эле.

Важная особенность полимерии - суммация действия неаллельных генов на развитие количественных признаков. Если при моногенном наследовании признака возможны три варианта "доз" гена в генотипе: AA, Aa, aa, то при полигенных количество их возрастает до четырех и более. Суммация "доз" полимерных генов обеспечивает существования непрерывных рядов количественных изменений.

Аддитивный эффект - тип взаимодействия аллельных генов, при котором отсутствует доминирование; гетерозиготы занимают промежуточное по фенотипическому проявлению положение между гомозиготами альтернативных аллелей

12. Плейотропное действие генов. Примеры.

Плейотропное действие генов - это зависимость нескольких признаков от одного гена, то есть множественное действие одного гена. У дрозофилы ген белого цвета глаз одновременно влияет на цвет тела, длины, крыльев, строение полового аппарата, снижает плодовитость, уменьшает продолжительность жизни. У человека известна наследственная болезнь - арахнодактилия ("паучьи пальцы"-очень тонкие и длинные пальцы), или болезнь Марфана. Ген, отвечающий за эту болезнь, вызывает нарушение развития соединительной ткани и одновременно влияет на развитие нескольких признаков: нарушение строения хрусталика глаза, аномалии в сердечно-сосудистой системе.

Плейотропное действие гена может быть первичным и вторичным. **При первичной плейотропии** ген проявляет свой множественный эффект.

Например, при болезни Хартнупа мутация гена приводит к нарушению всасывания аминокислоты триптофана в кишечнике и его реабсорбции в почечных канальцах. При этом поражаются одновременно мембраны эпителиальных клеток кишечника и почечных канальцев с расстройствами пищеварительной и выделительной систем. **При вторичной**

плейотропии есть один первичный фенотипный проявление гена, вслед за которым развивается ступенчатый процесс вторичных изменений, приводящих к множественным эффектам. Так, при серповидно клеточной анемии у гомозигот наблюдается несколько патологических признаков: анемия, увеличенная селезенка, поражение кожи, сердца, почек и мозга. Поэтому

гомозиготы с геном серповидно клеточной анемии гибнут, как правило, в детском возрасте.

13. Назовите основные биометрические характеристики, используемые при генетико-математическом анализе количественных признаков.

Биометрические данные можно разделить на два основных класса:

- **Физиологические** — относятся к форме тела. В качестве примера можно привести: отпечатки пальцев, распознавание лица, ДНК, ладонь руки, сетчатка глаза, запах, голос.
- **Поведенческие** — связаны с поведением человека. Например, походка и речь. Порой используется термин англ. *behaviometrics* для этого класса биометрии.

14. Понятие о варианте и вариационном ряде.

Вариационный ряд - это числовые значения признака, представленные в ранговом порядке с соответствующими этим значениям частотами.

Основные обозначения вариационного ряда

V — варианта, отдельное числовое выражение изучаемого признака;

r — частота ("вес") варианты, число ее повторений в вариационном ряду;

n — общее число наблюдений (т.е. сумма всех частот, $n = \sum r$);

V_{\max} и V_{\min} — крайние варианты, ограничивающие вариационный ряд (лимиты ряда);

A — амплитуда ряда (т.е. разность между максимальной и минимальной вариантами, $A = V_{\max} - V_{\min}$)

Виды вариаций:

а) простой — это ряд, в котором каждая вариата встречается по одному разу ($r=1$);

б) взвешенный — ряд, в котором отдельные варианты встречаются неоднократно (с разной частотой).

Назначение вариационного ряда: необходим для определения средней величины (M) и критериев разнообразия признака, подлежащего изучению (σ , C_v).

15 Сущность средней арифметической, среднего квадратического отклонения, дисперсии и методы их расчета.

Средняя величина — это обобщающая характеристика размера изучаемого признака. Она позволяет одним числом количественно охарактеризовать качественно однородную совокупность.

Применение средних величин

1.

- для оценки состояния здоровья — например, параметров физического развития (средний рост, средняя масса тела, среднее значение жизненной емкости легких и др.), соматических показателей (средний уровень сахара в крови, средняя величина пульса, средняя СОЭ и др.);
- для оценки организации работы лечебно-профилактических и санитарно-противоэпидемических учреждений, а также деятельности отдельных врачей и других медицинских работников (средняя длительность пребывания больного на койке, среднее число посещений на 1 ч приема в поликлинике и др.);
- для оценки состояния окружающей среды.

Методика расчета простой средней арифметической

1. Суммировать варианты: $V_1 + V_2 + V_3 + \dots + V_n = \sum V$;

2. Сумму вариантов разделить на общее число наблюдений: $M = \Sigma V / n$

Методика расчета взвешенной средней арифметической

1. Получить произведение каждой варианты на ее частоту — Vp

2. Найти сумму произведений вариант на частоты: $V_1p_1 + V_2p_2 + V_3p_3 + \dots + V_n p_n = \Sigma Vp$

3. Полученную сумму разделить на общее число наблюдений: $M = \Sigma Vp / n$

Среднее квадратичное отклонение определяется как обобщающая характеристика размеров вариации признака в совокупности. Оно равно квадратному корню из среднего квадрата отклонений отдельных значений признака от средней арифметической, т.е. корень из дисперсии и может быть найдена так:

Среднее квадратичное отклонение определяется как обобщающая характеристика размеров вариации признака в совокупности. Оно равно квадратному корню из среднего квадрата отклонений отдельных значений признака от средней арифметической, т.е. корень из дисперсии и может быть найдена так:

1. Для первичного ряда:

$$\delta = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}$$

2. Для вариационного ряда:

$$\delta = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2 n_i}{\sum n}$$

Преобразование формулы среднего квадратичного отклонения приводит ее к виду, более удобному для практических расчетов:

$$\delta = \sqrt{\overline{x^2} - \bar{x}^2}$$

Среднее квадратичное отклонение определяет на сколько в среднем отклоняются конкретные варианты от их среднего значения, и к тому же является абсолютной мерой колеблемости признака и выражается в тех же единицах, что и варианты, и поэтому хорошо интерпретируется.

Методика расчета среднеквадратического отклонения

1. Найти отклонение (разность) каждой варианты от среднеарифметической величины ряда ($d = V - M$);

2. Возвести каждое из этих отклонений в квадрат (d^2);

3. Получить произведение квадрата каждого отклонения на частоту (d^2p);

4. Найти сумму этих отклонений: $d^2_1p_1 + d^2_2p_2 + d^2_3p_3 + \dots + d^2_n p_n = \Sigma d^2p$;

5. Полученную сумму разделить на общее число наблюдений (при $n < 30$ в знаменателе $n-1$): $\Sigma d^2p / n$

6. Извлечь квадратный корень: $\sigma = \sqrt{\Sigma d^2p / n}$

7. при $n < 30$ $\sigma = \sqrt{\Sigma d^2p / n-1}$

Применение среднеквадратического отклонения

- для суждения о колеблемости вариационных рядов и сравнительной оценки типичности (представительности) средних арифметических

величин. Это необходимо в дифференциальной диагностике при определении устойчивости признаков;

- для реконструкции вариационного ряда, т.е. восстановления его частотной характеристики на основе правила "трех сигм". В интервале $M \pm 3\sigma$ находится 99,7% всех вариантов ряда, в интервале $M \pm 2\sigma$ — 95,5% и в интервале $M \pm 1\sigma$ — 68,3% вариант ряда;
- для выявления "выскакивающих" вариантов (при сопоставлении реального и реконструированного вариационных рядов);
- для определения параметров нормы и патологии с помощью сигмальных оценок;
- для расчета коэффициента вариации;
- для расчета средней ошибки средней арифметической величины

16. Понятие о пенетрантности и экспрессивности генов.

Пенетрантность – вероятность проявления генов, явление появления или отсутствия признака у организмов, одинаковых по генотипу.

Экспрессивность – степень проявления (вырожденности) признака

17. Фенотипическая дисперсия и основные ее компоненты.

Фенотипическая дисперсия - статистическая величина, с помощью которой оценивается размах вариативности какого-либо количественного признака в популяции.

Формула Фальконе для расчета фенотипической дисперсии:

$$VP^2 = VG^2 + VE^2$$

VG – влияние генетических факторов

VE – влияние средовых факторов

$$VG^2 = VA^2 + VI^2 + VD^2$$

VA – аддитивный эффект

VI – эпистатический фактор

VD – эффект доминирования

$$VE^2 = VEC^2 + VEW^2$$

VEC – общесемейные факторы

VEW – внешние общесредовые факторы

13 тема

1. Изменчивость как свойство живого (определение).

Изменчивость - способность живых организмов приобретать новые признаки и свойства. Различают наследственную, или генотипическую, изменчивость и ненаследственную, или модификационную, изменчивость.

2. Перечислите формы изменчивости и рассмотрите их роль в онтогенезе и эволюции.

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

Наследственная изменчивость проявляется в двух формах — комбинативной и мутационной.

Комбинативная изменчивость возникает за счет перекombинации генов в ходе полового процесса.

Мутационная изменчивость возникает за счет нарушений в строении отдельных генов, целых хромосом или числа хромосом. Мутация — это отдельное изменение в генотипе.

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

Фенотипическая изменчивость - изменчивость, отражающая изменения фенотипа под действием условий внешней среды, не затрагивающих генотип, хотя степень ее выраженности определяется генотипом.

Онтогенетическая изменчивость - это постоянная смена признаков в процессе развития особи (онтогенез земноводных, насекомых, развитие морфофизиологических и психических признаков у человека).

Модификационная изменчивость - фенотипические различия, возникающие вследствие воздействия факторов внешней среды.

3. Сущность модификационной изменчивости.

Модификационная изменчивость - фенотипические различия, возникающие вследствие воздействия факторов внешней среды. Модификационная изменчивость детерминируется генотипом. Модификации не передаются по наследству и бывают сезонные и экологические.

Сезонные модификации - генетически детерминированная смена признаков в результате сезонных изменений климатических условий.

Экологические модификации — адаптивные изменения фенотипа в ответ на изменение условий внешней среды. Фенотипически они проявляются в степени выраженности признака. Экологические модификации затрагивают количественные (масса животных, потомство) и качественные (цвет кожи у человека под влиянием УФ-лучей) признаки.

Свойства модификаций:

1. Модификации не передаются по наследству;
2. Возникают постепенно, имеют переходные формы;
3. Модификации — изменения количественные; они образуют непрерывные ряды и группируются вокруг среднего значения;
4. Возникают направленно – под влиянием одного и того же фактора среды группа организмов изменяется сходным образом;
5. Приспособительный (адаптивный) характер имеют все наиболее распространенные модификации.

4. Понятие о норме реакции. Пластичность признаков.

Норма реакции — это предел модификационной изменчивости признака.

Наследуется норма реакции, а не сами модификации, т.е. способность к развитию признака, а форма его проявления зависит от условий окружающей среды. Различают признаки с широкой нормой реакции и узкой. К широкой — относятся количественные показатели: масса скота, урожайность с/х культур. Узкая норма реакции проявляется у качественных признаков: процент жирности молока, содержание белков в крови у человека

ПЛАСТИЧНОСТЬ - способность популяции (сортов, клонов или форм селекционного материала) приспосабливаться к разнообразным почвенно-климатическим, погодным и агротехническим условиям. Различают Генетическую Пластичность, проявляющуюся в изменении генетическими структуры популяций (у винограда она может наблюдаться только при семенном размножении),

Фенотипическую Пластичность, реализующуюся в онтогенезе. Проявляется как пластичность развития, обуславливая формирование либо разных фенотипов, приспособленных каждый к конкретным условиям среды (адаптивная П.), либо одного фенотипа, приспособленного к различным условиям — канализация (гомеостаз) развития. Адаптивная П. и гомеостаз развития популяций зависят от физиолого-биохимических механизмов формирования признаков, из приспособительного и хозяйственного значения и обуславливаются нормой реакции генотипа.

5. Комбинативная изменчивость и ее механизмы.

Комбинативная изменчивость—изменчивость, возникающая при скрещивании в результате различных комбинаций генов и их взаимодействия между собой
Механизмы:

- 1) независимое расхождение хромосом в мейозе
- 2) кроссинговер
- 3) случайное сочетание гамет при оплодотворении.

6. Понятие о мутации. Частота возникновения мутаций.

Мутации — это внезапно возникающие стойкие изменения генетического аппарата, включающие как переход генов из одного аллельного состояния в другое, так и различные изменения числа и строения хромосом, генетических структур цитоплазмы.

Частота мутаций - это доля гамет с вновь возникшими мутациями, отнесенная к общему количеству гамет одного поколения. При бесполом размножении (у агамных организмов) частота мутаций означает количество клеток или особей, имеющих вновь возникшие мутации, отнесенное к общему количеству клеток или особей одного поколения.

7. Классификация и характеристика мутаций, возникающих на разных уровнях организации наследственного материала.

Геномные мутации - это мутации, которые приводят к добавлению либо утрате одной, нескольких или полного гаплоидного набора хромосом. Разные виды геномных мутаций называют гетероплоидией и полиплоидией (кратное изменение числа хромосом).

Хромосомные мутации - это перестройки хромосом. Участки хромосом могут изменить свое положение, потеряться или удвоиться

Генные, или точковые, мутации связаны с изменением состава или последовательности нуклеотидов в пределах участка ДНК - гена. Нуклеотид

внутри гена может быть заменен на другой или потерян, может быть вставлен лишний нуклеотид и т.д. Вследствие генных мутаций образуются новые аллели, что имеет большое эволюционное значение.

8. Гаметические и соматические мутации, их биологическая роль.

Гаметические мутации - это мутации, возникшие в гаметах. Если мутировавшая гамета участвует в процессе оплодотворения и образования зиготы, то все клетки развившегося из такой зиготы организма будут мутировавшими. Само растение

будет являться мутантом. Соматические мутации - это мутации, возникшие в соматических клетках организма. (спорты, почковые вариации у плодовых и декоративных деревьев и кустарников).

9. Понятие о мутагенезе. Его разновидности.

Мутагенез — возникновение мутаций — внезапных качественных изменений генетической информации.

В популяции бактерий без всякого экспериментального вмешательства регулярно возникают мутации; такие мутации называют *спонтанными мутациями*, а клетки, в которых они возникли, спонтанными мутантами. Индуцированными мутациями называют наследуемые изменения генома, возникающие в результате тех или иных мутагенных воздействий в искусственных (экспериментальных) условиях или при неблагоприятных воздействиях окружающей среды

10. Факторы мутагенеза и их характеристика.

К **физическим мутагенам** относят нагревание, различные виды ионизирующих излучений (рентгеновское, а- b- и g-лучи, нейтроны, мезоны и другие элементарные частицы и ионы высоких энергий), а также ультрафиолетовое и микроволновое излучение.

Химические мутагены делят на мутагены прямого действия, непосредственно взаимодействующие с генетическим материалом клетки, и мутагены непрямого действия, влияние которых на генетический материал клетки происходит опосредованно, после ряда метаболических превращений.

К **биологическим мутагенам** относят ДНК- и РНК-содержащие вирусы, некоторые полипептиды и белки. Агенты, содержащие нуклеиновые кислоты, могут вызывать нарушение процессов рекомбинации, что приводит к возникновению мутаций

11. Сущность трансформационной изменчивости.

Трансформация — процесс поглощения клеткой организма свободной молекулы ДНК из среды и встраивания её в геном, что приводит к появлению у такой клетки новых для неё наследуемых признаков, характерных для организма-донора ДНК

12. Репарация генетического материала и ее механизмы.

Репарация представляет эволюционно выработанные приспособления, повышающие помехоустойчивость генетической информации и ее стабильность в ряду поколений. Механизм репарации основан на том, что каждая молекула ДНК содержит два полных набора генетической информации, записанной в комплементарных друг другу полинуклеотидных нитях. Это обеспечивает сохранение неискаженной информации в одной нити, даже если другая повреждена, и по неповрежденной нити исправит дефект

В настоящее время известно три механизма репарации: фотореактивация, темновая репарация, пострепликативная репарация.

Фотореактивация заключается в устранении видимым светом димеров тимина, особенно часто возникающих в ДНК под влиянием УФ-лучей. Замена осуществляется особым фотореактивирующим ферментом, молекулы которого не обладают сродством с неповрежденной ДНК.

Темновая репарация не требует света. Она способна исправлять очень разнообразные повреждения ДНК. Темновая репарация протекает в несколько этапов при участии нескольких ферментов:

1. Молекулы **эндонуклеазы** постоянно обследуют молекулу ДНК, опознав повреждение, фермент подрезает вблизи него нить ДНК;
2. **Эндо- или экзонуклеаза** делает в этой нити второй надрез, отсекая поврежденный участок;
3. Экзонуклеаза значительно расширяет образующуюся брешь, отсекая десятки или сотни нуклеотидов;
4. **Полимераза** застраивает брешь в соответствии с порядком нуклеотидов во второй (неповрежденной) нити ДНК.

Световая и темновая репарации наблюдаются до того, как произошла репликация поврежденных молекул. Если же происходит репликация поврежденных молекул, то дочерние молекулы могут подвергнуться **пострепликативной репарации**. Механизм ее пока не ясен. Допускается, что при ней бреши в дефектах ДНК могут застраиваться фрагментами, взятыми от неповрежденных молекул.

№14. Генетика человека.

1. Генетика человека как наука. Ее предмет и задачи.

Генетика человека — это наука, которая изучает роль наследственности и изменчивости в формировании нормальных признаков человека.

Предмет — нормальные признаки человека.

Задачи генетики:

- Изучение закономерностей генетической детерминации признаков человека
- Изучение материальной структуры наследования генов
- Исследование организации потока информации в клетках человека
- Анализ характера взаимодействия между генами в процессе формирования признаков
- Изучение влияния факторов внешней среды на наследственность человека

2. История развития генетики человека.

1815г Адамс «Филосовский тракт о наследственных свойствах человеческой расы». **1866г Флоренский** «Усовершенствование и вырождение человеческого рода»

- влияние внешней среды

- влияние близкородственных браков

Гальтон – основоположник методов генетики: генеалогический, близнецовый, статистический.

Гарред. Алкаптонурия – вырожденная ошибка метаболизма, рецессивное заболевание (биохимическая генетика – начало развития).

Ю.А. Гиритиенко – руководитель первой кафедры генетики в Петрограде в 1919 году.

1932 – 37гг. в Москве открыт первый медико-генетический институт под руководством **Левиха.**

Большую роль сыграли ученые **Харди и Вайнберг** сформулировали основные положения стабильности популяции.

3. Особенности генетического анализа у человека.

1. Бисоциальная природа человека. На формирование любого признака влияют средовые факторы и социальная среда, в которой обитает человек.
2. Невозможность постановки прямых экспериментов
3. Невозможность использования гибридологического метода
4. Позднее наступление половой зрелости => большая продолжительность жизни одного поколения
5. Малое число потомков
6. Большое число хромосом (46)
7. Невозможность создания одинаковых и строго контролируемых условий жизни для потомков

4. Сущность генеалогического метода и задачи, решаемые с помощью него в генетике человека.

Генеалогический метод – метод составления родословной. В медицине – клиничко-генеалогический.

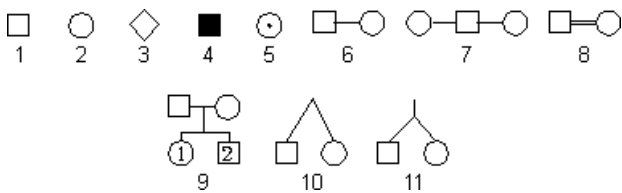
Основан на составлении родословной человека и изучении характера наследования признака. Впервые этот метод был предложен Ф. Гальтоном в 1865 г. Это самый давний метод. Суть его состоит в установлении родословных связей и определении доминантных и рецессивных признаков и характера их

наследования. Особенно эффективен этот метод при исследовании генных мутаций.

Задачи:

1. Установление наследственного характера признака
2. Определение типа наследования признака
3. Анализ сцепления генов и картирования хромосом
4. Изучение интенсивности мутационного процесса
5. Расшифровка механизмов взаимодействия генов
6. Использование данного метода при медико-генетическом консультировании

5. Принципы построения родословных и используемая при этом символика.



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.

Пробанд — человек, обратившийся к врачу-генетику за консультацией
Сибсы — родные братья и сестры пробанда

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.

6. Близнецовый метод, его сущность и задачи, решаемые с помощью него в генетике человека.

Близнецовый метод основан на изучении фенотипа и генотипа близнецов для определения степени влияния среды на развитие различных признаков. Этот метод в 1876 г. предложил английский исследователь Ф. Гальтон для разграничения влияния наследственности и среды на развитие различных признаков у человека. Близнецовый метод позволяет определить степень проявления признака у пары, влияние наследственности и среды на развитие признаков. Все различия, которые проявляются у однойцевых близнецов, имеющих одинаковый генотип, связаны с влиянием внешних условий. Большой интерес представляют случаи, когда такая пара была по каким-то причинам разлучена в детстве и близнецы росли и воспитывались в разных условиях. Изучение разнородных близнецов позволяет проанализировать развитие разных генотипов в одинаковых условиях среды. Близнецовый метод позволил установить, что для многих заболеваний значительную роль играют условия среды, при которых происходит формирование фенотипа. Например, такие признаки как группа крови, цвет глаз и волос определяются только генотипом и от среды не зависят. Некоторые заболевания, хотя и вызываются вирусами и бактериями, в некоторой степени зависят от наследственной предрасположенности. Такие заболевания, как гипертония и ревматизм, в значительной степени определяются внешними факторами и в меньшей степени

– наследственностью. Таким образом, близнецовый метод позволяет выявить роль генотипа и факторов среды в формировании признака, для чего изучаются и сравниваются степени сходства (конкордантность) и различий (дискордантность) монозиготных и дизиготных близнецов.

7. Типы близнецов и их характеристика. Причины и частота рождения близнецов.

Среди близнецов выделяются однайцевые и двуйцевые. Однайцевые близнецы (идентичные) образуются из одной зиготы (монозиготные), разделившейся на ранней стадии дробления на две части. В этом случае одна оплодотворенная яйцеклетка дает начало не одному, а сразу двум зародышам. Они имеют одинаковый генетический материал, всегда одного пола, и наиболее интересны для изучения. Сходство у таких близнецов почти абсолютное. Мелкие различия могут объясняться влиянием условий развития. Двуйцевые близнецы (неидентичные, или дизиготные) образуются из различных зигот, в результате оплодотворения двух яйцеклеток двумя сперматозоидами. Они похожи друг на друга не более чем родные братья или сестры, рожденные в разное время. Такие близнецы могут быть однополыми и разнополыми. Общая частота рождения близнецов составляет в среднем 1,1 – 1,2 % от всех рождений; из них около 1/3 приходится на монозиготных близнецов, а 2/3 – на дизиготных близнецов. Частота рождения монозиготных близнецов сходна в разных популяциях, а частота рождения дизиготных близнецов существенно различается в разных популяциях. Например, в США дизиготные близнецы среди негров рождаются чаще, чем среди белых. В Европе дизиготные близнецы рождаются с частотой 8 на 1 000 рождений. Самая низкая частота рождения дизиготных близнецов присуща монголоидным популяциям, где она составляет 2-2,5 на 1 000 рождений. Вероятность рождения дизиготных близнецов повышается с увеличением возраста матери, а также порядкового номера рождения детей. Это правило касается исключительно дизиготных близнецов.

8. Оценка роли генетических и средовых факторов в формировании качественных и количественных признаков по данным близнецовых исследований.

9. Сущность популяционно-статистического метода и задачи, решаемые с помощью него в генетике человека.

Это метод изучения распространения наследственных признаков (наследственных заболеваний) в популяциях.

Популяционно-статистический метод используется для изучения:

- а) частоты генов в популяции, включая частоту наследственных болезней;
- б) закономерности мутационного процесса;

10. Закон Харди-Вайнберга. Условия идеальной популяции.

Закон Харди-Вайнберга

В идеальной популяции из поколения в поколение сохраняется строго определенное соотношение частот доминантных и рецессивных генов (1), а также соотношение частот генотипических классов особей (2).

$$p + q = 1, \quad (1) \quad p^2 + 2pq + q^2 = 1, \quad (2)$$

где p — частота встречаемости доминантного гена A ; q — частота встречаемости рецессивного гена a ; p^2 — частота встречаемости гомозигот по

доминанте AA ; $2pq$ — частота встречаемости гетерозигот Aa ; q^2 — частота встречаемости гомозигот по рецессиву aa .

Идеальной популяцией является достаточно большая, панмиктическая (панмиксия — свободное скрещивание) популяция, в которой отсутствуют мутационный процесс, естественный отбор и другие факторы, нарушающие равновесие генов

11. Приведите формулы для расчета частот генов и генотипов по эритроцитарным изоантигенам в популяции человека (системы ABO, резус, MN).

Рассмотрим случай, когда один ген 0 рецессивен по отношению к двум другим - A и B, которые кодоминантны по отношению друг к другу. В конкретной популяции наблюдаем следующие соотношения:

Фенотип	Генотип	Частота генотипа
0	00	r^2
A	$AA, A0$	$p^2 + 2pr$
B	$BB, B0$	$q^2 + 2pr$
AB	AB	$2pq$

12. Биохимический метод и его использование в генетике человека.

Позволяет обнаружить нарушения в обмене веществ, вызванные изменением генов и, как следствие, изменением активности различных ферментов.

Наследственные болезни обмена веществ подразделяются на болезни углеводного обмена (сахарный диабет), обмена аминокислот, липидов, минералов и др

Предметом современной биохимической диагностики являются специфические метаболиты, энзимопатии, различные белки.

Объектами биохимического анализа могут служить моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, культуры клеток (фибробласты, лимфоциты).

Для биохимической диагностики используются как простые качественные реакции (например, хлорид железа для выявления фенилкетонурии или динитрофенилгидразин для выявления кетокилот), так и более точные методы.

13. Сущность цитогенетического метода и его применение в генетике человека.

Основу метода составляет микроскопическое изучение кариотипа. Кариотип — это совокупность признаков хромосомного набора соматической клетки организма (форма хромосом, их количество, размеры).

Цитогенетический метод заключается в микроскопическом исследовании структуры хромосом и их количества у здоровых и больных людей. Из трех типов мутаций под микроскопом могут обнаруживаться лишь хромосомные и геномные мутации. Наиболее простым методом является экспресс-диагностика — исследование количества половых хромосом по X-хроматину. В норме у

женщин одна X-хромосома в клетках находится в виде тельца хроматина, а у мужчин такое тельце отсутствует. При трисомии по половой паре у женщин наблюдаются два тельца, а у мужчин – одно. Для идентификации трисомии по другим парам исследуется кариотип соматических клеток и составляется идиограмма, которая сравнивается со стандартной.

14. Дерматоглифический метод и его использование в генетике человека.

Он основан на изучении кожных гребешковых узоров пальцев и ладоней, а также сгибательных ладонных борозд (2, 11). Характер наследования гребневого счета (число линий в узоре на отдельных пальцах) и папиллярные узоры определяются генотипом, что позволяет диагностировать на ранних этапах онтогенеза ряд патологий и определять их природу. Впервые дерматоглифический метод в генетике был предложен в 1892 году Ф.Гальтоном. Именно он установил, что указанные узоры не меняются в течение жизни и являются индивидуальной характеристикой человека. Гальтон уточнил и дополнил классификацию рельефа кожных узоров, основы которой разработаны были Пуркинье еще в 1823 году. Позднее классификацию Ф. Гальтона усовершенствовали, и сейчас она широко применяется в криминалистике и генетических исследованиях. В 1939г. впервые описаны дерматоглифы при синдроме Дауна. Это исследование положило начало описанию дерматоглифов при других хромосомных болезнях: синдромах Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера, синдроме «кошачьего крика», что позволило использовать методы дерматоглифики и пальмоскопии в диагностике этих заболеваний. Описаны специфические отклонения этих показателей при шизофрении, миастении, лимфоидной лейкемии. Таким образом, современная наука обладает большим арсеналом методов, позволяющих получить полные знания о наследственности человека и выявить наследственную изменчивость. Однако ряд изменений человеческих признаков носят ненаследственную природу и являются *модификациями*. Они отражают изменение фенотипа под действием средовых факторов. Возможность организма варьировать степень изменчивости признаков носит название *нормы реакции*. Норма реакции организма определяется генотипом и может быть широкой или узкой.

15. Молекулярно-генетический метод генетики человека.

Они связаны с выделением молекул ДНК из отдельных хромосом, либо митохондрий, с последующим изучением структуры этих молекул, выявлении изменений в определенных участках гена. Это позволяет проводить молекулярную диагностику наследственной патологии. Полученные этими методами данные позволяют получить более полные представления о геноме человека

Конечный итог молекулярно-генетических методов — выявление изменений в определенных участках ДНК, гена или хромосомы. В их основе лежат современные методики работы с ДНК или РНК.

Начальным этапом молекулярно-генетического анализа является получение образцов ДНК или РНК. Для этого используют геномную ДНК (вся ДНК клетки) или отдельные ее фрагменты. В последнем случае, чтобы получить достаточное количество таких фрагментов, необходимо, амплифицировать (размножить) их. Для этого пользуются полимеразной цепной реакцией — быстрым методом ферментативной репликации определенного фрагмента ДНК. С его помощью можно амплифицировать любой участок ДНК, расположенный между двумя известными последовательностями.

Анализировать огромные молекулы ДНК в том виде, в котором они существуют в клетке, невозможно. Поэтому прежде их необходимо разделить на части, обработать разнообразными рестриктазами — бактериальными эндонуклеазами. Эти ферменты способны разрезать двойную спираль ДНК, причем места разрыва строго специфичны для данного образца.

16. Методы генетики соматических клеток.

Основу метода составляет культивирование отдельных соматических клеток человека и получение из них клонов, а так же их гибридизацию и селекцию.

Соматические клетки обладают рядом особенностей:

- быстро размножаются на питательных средах;
- легко клонируются и дают генетически однородное потомство;
- клоны могут сливаться и давать гибридное потомство;
- легко подвергаются селекции на специальных питательных средах;
- клетки человека хорошо и долго сохраняются при замораживании.

Соматические клетки человека получают из разных органов — кожи, костного мозга, крови, ткани эмбрионов. Однако чаще всего используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови.

С помощью метода гибридизации соматических клеток:

- а) изучают метаболические процессы в клетке;
- б) выявляют локализацию генов в хромосомах;
- в) исследуют генные мутации;
- г) изучают мутагенную и канцерогенную активность химических веществ.

С помощью этих методов изучают наследственность и изменчивость соматических клеток, что в значительной мере компенсирует невозможность применения к человеку метода гибридологического анализа.

Методы генетики соматических клеток, основанные на размножении этих клеток в искусственных условиях, позволяют не только анализировать генетические процессы в отдельных клетках организма, но благодаря полноценности наследственного материала, заключенного в них, использовать их для изучения генетических закономерностей целостного организма.

В связи с разработкой в 60-х гг. XX в. методов генетики соматических клеток человек оказался включенным в группу объектов экспериментальной генетики. Благодаря быстрому размножению на питательных средах соматические клетки могут быть получены в количествах, необходимых для анализа. Они успешно клонируются, давая генетически идентичное потомство. Разные клетки могут, сливаясь, образовывать гибридные клоны. Они легко подвергаются селекции на специальных питательных средах и долго сохраняются при глубоком замораживании. Все это позволяет использовать культуры соматических клеток, полученные из материала биопсий (периферическая кровь, кожа, опухолевая ткань, ткань эмбрионов, клетки из околоплодной жидкости), для генетических исследований человека, в которых используют следующие приемы: 1) простое культивирование, 2) клонирование, 3) селекцию, 4) гибридизацию.

Культивирование позволяет получить достаточное количество клеточного материала для цитогенетических, биохимических, иммунологических и других исследований.

Планирование—получение потомков одной клетки; дает возможность проводить в генетически идентичных клетках биохимический анализ наследственно обусловленных процессов.

Селекция соматических клеток с помощью искусственных сред используется для отбора мутантных клеток с определенными свойствами и других клеток с интересующими исследователя характеристиками.

Гибридизация соматических клеток основана на слиянии совместно культивируемых клеток разных типов, образующих гибридные клетки со свойствами обоих родительских видов. Для гибридизации могут использоваться клетки от разных людей, а также от человека и других животных (мыши, крысы, морской свинки, обезьяны, джунгарского хомячка, курицы).

Гибридные клетки, содержащие два полных генома, при делении обычно «теряют» хромосомы предпочтительно одного из видов. Например, в гибридных клетках «человек — мышь» постепенно утрачиваются все хромосомы человека, а в клетках «человек — крыса» — все, кроме одной, хромосомы крысы, с сохранением всех хромосом человека. Таким образом можно получать клетки с желаемым набором хромосом, что дает возможность изучать сцепление генов и их локализацию в определенных хромосомах.

Постепенная потеря хромосом человека из гибридных клеток параллельно с изучением ферментов дает возможность судить о локализации гена, контролирующего синтез данного фермента, в определенной хромосоме.

Благодаря методам генетики соматических клеток можно изучать механизмы первичного действия и взаимодействия генов, регуляцию генной активности.

Они позволяют судить о генетической гетерогенности наследственных болезней, изучать их патогенез на биохимическом и клеточном уровнях.

Развитие этих методов определило возможность точной диагностики наследственных болезней в пренатальном периоде.

15 тема

1. Медицинская генетика как наука, ее предмет и задачи.

Медицинская генетика – это наука, которая изучает роль наследственности и изменчивости в возникновении заболеваний человека

Объектом является человек, имеющий наследственно обусловленную патологию.

Предметом являются все патологии и причины их возникновения.

Задачи медицинской генетики:

1. Изучение наследственной изменчивости: геномных, хромосомных и генных мутаций и их роль в возникновении заболеваний человека
2. Исследование механизмов развития и особенности клинических проявлений наследственно детерминированных заболеваний
3. Разработка эффективных механизмов коррекции наследственных болезней
4. Профилактика наследственных болезней

2. Подходы к классификации наследственных болезней.

Классификация заболеваний человека

1. Наследственные болезни

Генетический и этимологический фактор – мутации (генные и хромосомные)

Роль средовых факторов – только в выраженности, влияет на течение этих заболеваний.

Фенилкетонурия и синдром Дауна (транслокационный механизм)

2. Болезни с наследственным расположением моногенного типа

Наличие мутантного гена.

Для проявления гена необходимы факторы окружающей среды

Падагра (нек. формы) и диабет

3. Мультифакториальные болезни

Несколько генов в сочетании с факторами внешней среды.

Около 90% всех заболеваний человека.

4. Болезни, обусловленные действием только средовых факторов

Возникают только под действием средовых факторов, на течение может влиять и генетические факторы (Травмы, ожоги т.д.)

3. Общая характеристика генных болезней.

Генные болезни - это группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

Частота 1-2%

Особенности:

- этиологический фактор действует постоянно;
- мутантный ген стойко передается из поколения в поколение;
- патогенез генных болезней может быть обусловлен:
 - синтезом аномального белка;
 - избытком продукта гена;
 - недостатком или отсутствием продукта;
 - количеством продукта достаточно, но нарушена его активность.

Фенилкетонурия

Синдром Марфана

4. Типы наследования генных болезней. Примеры.

Болезни с аутосомно-доминантным типом

наследования характеризуются тем, что для их развития достаточно унаследовать мутантный аллель от одного родителя. Для большинства болезней этого типа характерны такие патологические состояния, которые не наносят серьезного ущерба здоровью человека и в большинстве случаев не влияют на его способность иметь потомство.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования проявляются у лиц только в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы фенотипически (клинически) не отличаются от здоровых лиц с двумя нормальными аллелями.

Болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования.

Особенности наследования этих болезней обусловлены тем, что у женщин имеются 2 X-хромосомы, а у мужчин – 1 X-хромосома. Следовательно, женщина, унаследовав от одного из родителей патологический аллель, является гетерозиготной, а мужчина – гемизиготным.

Болезни с X-сцепленным рецессивным типом

наследования встречаются редко. При этом женщины практически всегда гетерозиготны, т.е. фенотипически нормальны (здоровы) и являются носителями. Больными бывают только мужчины. Характерные особенности болезней этого типа различны в зависимости от нарушения репродукции.

Y-сцепленный тип наследования. Длительное время полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохромативные участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать ряд генов в Y-хромосоме, ген, детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующей интенсивность роста тела, конечностей и зубов и др. Оволосение ушной раковины контролируется геном, расположенным в Y-хромосоме. На этом признаке можно видеть характерные черты Y-сцепленного типа передачи. Признак передается всем мальчикам. Естественно, что патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, не могут наследоваться, потому что эти индивиды стерильны.

Для митохондриальной наследственности характерны следующие признаки (необходимо помнить, что митохондрии передаются с цитоплазмой овоцитов; спермии не имеют митохондрий, поскольку цитоплазма элиминируется при созревании мужских половых клеток): •болезнь передается только от матери; •больны и девочки, и мальчики; •больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.

5. Рассмотрите на примере известных Вам генных болезней механизмы их развития.

Механизм зарождения и развития фенилкетонурии связан с нарушением обмена органического соединения — аминокислоты фенилаланина. Метаболический блок препятствует преобразованию фенилаланина в тирозин. Аминокислота не только не преобразуется, а накапливается в виде токсичных метаболитов:

- фенилмолочная кислота;
- фенилпировиноградная кислота;
- фенилуксусная кислота;
- фенилэтиламин и прочее.

Скопление фенил-веществ оказывает токсическое действие на ЦНС. В настоящий момент механизм еще до конца не изучен, врачам не известен патогенез дисфункции головного мозга.

Существуют предположения, что поражение нервной системы является результатом ряда факторов. Среди них как прямое токсическое воздействие фенилаланина, так и нарушение обмена белков, липопротеидов и гликопротеидов, сбой гормонального метаболизма и мембранного транспорта аминокислот. Все это в комплексе имеет важное значение для созревания и правильного функционирования ЦНС.

6. Общая характеристика хромосомных болезней.

Хромосомные болезни - большая группа врожденных заболеваний обусловленных изменением структуры отдельных хромосом или их количества в кариотипе и характеризующихся множественными пороками развития. Два разных типа мутаций (хромосомные и геномные) составляющих основу этих заболеваний объединяют понятием "хромосомные аномалии". Данное направление в медицине включает в себя не только хромосомные болезни, но и внутриутробную патологию (спонтанные аборты, выкидыши), а также соматическую патологию (лейкозы, лучевая болезнь).

Геномные мутации приводят в большинстве к летальному исходу. 40% спонтанных абортов.

Хромосомные мутации возникают в соматических клетках, в половых – в процессе развития.

Среди детей с врожденным пороком развития около 35-40% составляют хромосомные мутации.

Общее – затрагивают все системы организмов.

Геномные мутации обусловлены аномальным числом хромосом:

- нарушение числа аутосом (синдром Дауна)
- увеличение или уменьшение половых хромосом (синдром Клайнфельтера ХХУ, Шершевского-Тернера Х0).

Хромосомные мутации обусловлены нарушением структуры: транслокации хромосом, инверсия.

7. Перечислите виды хромосомных и геномных мутаций.

Хромосомные мутации

Это изменения структуры хромосом. Перестройки могут осуществляться как в пределах одной хромосомы — внутрихромосомные мутации (делеция, инверсия, дупликация, инсерция), так и между хромосомами — межхромосомные мутации (транслокация).

Делеция — утрата участка хромосомы (2);

инверсия — поворот участка хромосомы на 180° (4, 5);

дупликация — удвоение одного и того же участка хромосомы (3);

инсерция — перестановка участка (6).

Транслокация — перенос участка одной хромосомы или целой хромосомы на другую хромосому.

Заболевания, причиной которых являются хромосомные мутации, относятся к категории хромосомных болезней. К таким заболеваниям относятся синдром «крика кошки» (46, 5p-), транслокационный вариант синдрома Дауна (46, 21 t2121) и др.

Геномные мутации

Геномной мутацией называется изменение числа хромосом. Геномные мутации возникают в результате нарушения нормального хода митоза или мейоза.

Гаплоидия — уменьшение числа полных гаплоидных наборов хромосом.

Полиплоидия — увеличение числа полных гаплоидных наборов хромосом: триплоиды ($3n$), тетраплоиды ($4n$) и т.д.

Гетероплоидия (анеуплоидия) — некратное увеличение или уменьшение числа хромосом. Чаще всего наблюдается уменьшение или увеличение числа хромосом на одну (реже две и более).

Наиболее вероятной причиной гетероплоидии является нерасхождение какой-либо пары гомологичных хромосом во время мейоза у кого-то из родителей. В этом случае одна из образовавшихся гамет содержит на одну хромосому меньше, а другая — на одну больше. Слияние таких гамет с нормальной гаплоидной гаметой при оплодотворении приводит к образованию зиготы с меньшим или большим числом хромосом по сравнению с диплоидным набором, характерным для данного вида: нулесомия ($2n - 2$), моносомия ($2n - 1$), трисомия ($2n + 1$), тетрасомия ($2n + 2$) и т.д.

8. Рассмотрите известные Вам хромосомные синдромы.

Синдром Дауна ($47XX / 47XY$) $21+$

1866 англ врач Даун

1959 Лежен — установил цитогенетическую природу

Частота 1:700 – 1:800 родов, соотношение м/ж 1:1

Один из факторов — возраст матери. Старше 45 лет — вероятность увеличивается (1:12)

Причины:

- 95% - (классический) трисомия по 21 хромосоме
- 3% - транслокация 21-й хромосомы на другую (чаще на 18-ю)
- 2% - мозаицизм — мутации не в гамете, а на стадии зиготы

Клинические проявления:

- | | |
|---|--|
| • 90% плоское лицо | • 60% пороки сердца |
| • 80% скошенный затылок | • 40% короткий нос с широкой плотной переносицей |
| • 80% косые глазные щели | • 40% мелкие деформированные уши |
| • 80% эпиканд (нависающее веко) | • 40% характерная поперечная складка на ладони |
| • 70% короткие конечности | • ок 30% косые глаза |
| • 65% полуоткрытый рот с большим высунутым языком | • 8% пороки кишечника |
| • 67% пороки мочеполовой системы | |

Риск появления данного заболевания для потомства — транслокация и мозаицизм.

Трисомия по наследству не передается

Примерно в 60% случаев трисомия 21 является причиной гибели плода, около 30% родившихся умирает на первом году жизни.

Продолжительность жизни ок 30 лет (благодаря современной медицине), ранее — до 20-25 лет

Среди других аутосомных трисомий известны трисомии по 13-й хромосоме — *Синдром Патау*, а также по 18-й хромосоме — *синдром Эдвардса*, при которых жизнеспособность новорожденных резко снижена. Они гибнут в первые месяцы жизни из-за множественных пороков развития.

Достаточно часто у человека встречаются *анэуплоидии по половым хромосомам*. В отличие от анэуплоидии по аутосомам дефекты умственного развития у больных выражены не столь отчетливо, у многих оно в пределах нормы, а иногда даже выше среднего. Вместе с тем у них постоянно наблюдаются нарушения развития половых органов и гормонозависимого роста тела. Реже встречаются пороки развития других систем. Относительно благоприятные последствия увеличения числа X-хромосом, видимо, связаны с возможностью компенсации дозы соответствующих генов благодаря естественной генетической инактивации этих хромосом, а также мозаичному характеру такой инактивации.

Синдром Клайнфельтера ($\text{♂}47,XXY$)

Встречается только у мужчин с частотой 1:500 – 1:750

1942 – впервые описан

1959 – установлена цитогенетическая природа

Признаки:

- Высокий рост
- Снижение уровня тестостерона
- Повышенный уровень гонадотропина
- Гинекомастия – развитие молочных желез по женскому типу
- Дегенерация семенных канальцев, бесплодие
- Снижение умственной активности

Синдром Шерешевского-Тернера ($\text{♀}47,XO$)

Встречается только у женщин с частотой 1:1000 – 1:5000

Описал в 1925 Шерешевский, через 5 лет Тернер

1959 – установлена цитогенетическая природа

Признаки:

- Низкий рост
- Изменения в строении грудной клетки
- Крыловидная складка на шее
- Недоразвитость половых органов (первичных и вторичных)
- Может быть полное отсутствие гонад
- Первичная аменорея (отсутствие менструаций)
- Бесплодие
- Пороки развития почек и сердца

Трисомия XXX (только женщины)

Нормальны, способны к деторождению (70%), у некоторых психические и гормональные изменения

Синдром кошачьего крика (делеция короткого плеча 5-й хромосомы)

- Наблюдается сразу после рождения
- Низкая масса тела при рождении
- Общее и умственное отставание в развитии
- лунообразное лицо с широко расставленными глазами
- характерный плач ребенка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого является недоразвитие гортани

9. Понятие о мультифакториальных болезнях.

Мультифакториальные заболевания, или болезни с наследственным предрасположением. К ним относится большая группа распространенных заболеваний, особенно болезни зрелого и преклонного возраста, такие, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д. Причинными факторами их развития выступают *неблагоприятные воздействия среды*, однако реализация этих воздействий зависит от генетической конституции, *определяющей предрасположенность организма*. Соотносительная роль наследственности и среды в развитии разных болезней с наследственным предрасположением неодинакова.

Лишь немногие формы патологии обусловлены *исключительно воздействием факторов среды*—травма, ожог, обморожение, особо опасные инфекции. Но и при этих формах патологии течение и исход заболевания в значительной степени определяются генетическими факторами.

10. Перечислите наиболее распространенные мультифакториальные болезни и рассмотрите роль генетических и средовых факторов в их возникновении.

Бронхиальная астма Распространенность - от 4 до 8% среди всего населения, в детской популяции - до 10%. Бронхиальная астма - заболевание, в основе которого лежит хроническое *аллергическое воспаление бронхов*, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Основные предрасполагающие факторы - атопия и гиперреактивность бронхов - генетически обусловлены. Последние данные свидетельствуют о том, что три группы признаков (уровень специфического IgE, уровень общего IgE и наличие бронхиальной гиперреактивности) наследуются независимо друг от друга. Гены, предопределяющие продукцию специфических IgE, локализованы на коротком плече 11 хромосомы (11q13), связаны с аллелями II класса HLA. Контроль базального уровня общего IgE осуществляется кластером генов длинного плеча 5 хромосомы (5q31.1). Бронхиальная гиперреактивность связана с генетическими маркерами того же сегмента (5q31.1- q33). На этом же участке расположены гены интерлейкинов (IL-4, IL- 9 и др.), активирующих тучные клетки, ген, кодирующий β 2-адренорецептор. Каждый из генетических факторов предрасположенности повышает вероятность заболевания астмой, а их комбинация приводит к высокому риску реализации болезни при минимальном участии факторов внешней среды. Наиболее значимые из них - патологическое течение внутриутробного периода, недоношенность, нерациональное питание, поллютанты и табачный дым, ОРВИ. Часто БА сочетается с атопическим дерматитом, основным предрасполагающим фактором которого также является атопия. Риск развития атопического заболевания у детей (независимо от формы) составляет 60-80%, если оба родителя больны и/или имеют отягощенную наследственность; до 50% и выше - по линии матери; 25-30% - по линии отца.

11 Основные направления лечебной коррекции наследственной патологии.
Подходы к лечению:

- симптоматическое – коррекция симптомов

- патогенетическое – воздействие на звенья патогенеза наследственных заболеваний.

5 принципов:

1. ограничение или исключение из пищи определенных веществ (фенилаланин при фенилкетонурии)
2. добавление в пищу веществ в избыточном количестве
3. возмещение не синтезируемых в организме веществ введением гормонов
4. усиление выведения из организма определенных веществ
5. исключение лекарств из употребления – для лиц, страдающих повышенной чувствительностью к ним
6. этиологическое воздействие на ДНК

12. Сущность пренатальной диагностики.

В связи с отсутствием в настоящее время действенных методов лечения, тяжелым поражением здоровья при многих наследственных заболеваниях их ранняя диагностика дает возможность предупредить появление потомства с наследственным нарушением путем прерывания беременности, а иногда начать лечение сразу после рождения или даже в пренатальном периоде.

Кроме амниоцентеза и исследования клеток ворсин хориона применяют и другие способы пренатальной диагностики. Для диагностики таких заболеваний, как гемоглобинопатия, используют *пункцию сосудов плода с* получением клеток его крови.

Методы фетоскопии и ультразвуковых исследований позволяют определять пол плода и некоторые пороки его развития путем непосредственного наблюдения.

Пренатальная диагностика должна проводиться до 20—22-й недели беременности, когда плод еще нежизнеспособен после ее прерывания. Прерывание беременности в более поздние сроки может привести к рождению живого ребенка и быть опасным для организма матери. Прерывание беременности всегда проводится только с согласия родителей.

Так как многие методы пренатального обследования плода не являются абсолютно безвредными, а кроме того, они трудоемки и дорогостоящи, показания к такому обследованию должны быть обоснованы.

Методы пренатальной диагностики:

1. *Пресеивающие*. Биохимический скрининг беременных (II триместр). Определение в крови уровня α -фенопротеина, общего ХГЧ, свободного эстриола (тройной тест). По этим показателям рассчитывают следующие риски: синдрома Дауна (21+), синдрома Эдвардса (18+), дефектов нервной трубки (незаращение спинномозгового канала и анэнцефалия)
2. *Неинвазивные*. УЗИ плода. Определяются различные системные заболевания. В норме показано 2 раза за беременность, сейчас часто делают 3 раза
3. *Инвазивные*. Хорионбиопсия (ворсины хориона), плацентобиопсия (кусочки плаценты), амниоцентез (амниотическая жидкость), кордоцентез (кровь из пуповины), биопсия крови и мышц

13. Цель и задачи медико-генетического консультирования.

Медико-генетическое консультирование – *вид* специализированной медицинской *помощи* населению.

Главная *цель* – предупреждение рождения больного ребенка

Задачи:

1. определение прогноза генетических заболеваний
2. объяснение родителям в доступной форме смысла генетического риска и помощь в принятии решения о сохранении плода
3. помощь врачам в постановке диагноза наследственных заболеваний