

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Локтионова Оксана Геннадьевна
Должность: проректор по учебной работе
Дата подписания: 07.09.2023 09:41:04
Уникальный программный ключ:
0b817ca911e6668abb13a5d426d39e5f1c11eabbf75e943df4a4851fda56d089

МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Юго-Западный государственный университет»
(ЮЗГУ)

Кафедра биомедицинской инженерии

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
Юго-Западный государственный университет
О.Г. Локтионова
« 21 » 09 2023 г.
(ЮЗГУ)



ГЕНЕТИКА

Методические указания для выполнения практических работ
студентов направления 30.05.03 «Медицинская кибернетика»

Курск 2023

УДК 519.642

Составитель: Н.М. Агарков

Рецензент

Доктор медицинских наук, профессор *Л.В. Шульга*

Генетика : методические указания для выполнения практических работ студентов направления 30.05.03 «Медицинская кибернетика» / Юго-Зап. гос. ун-т; сост.: Н.М. Агарков, Курск, 2023. 58с.

Содержат методические рекомендации к проведению практических работ по дисциплине «Генетика». Методические указания по структуре, содержанию и стилю изложения материала соответствуют методическим и научным требованиям, предъявляемым к учебным и методическим пособиям.

Предназначены для студентов специальности 30.05.03 «Медицинская кибернетика».

Текст печатается в авторской редакции

Подписано в печать _____ . Формат 60x84 1/16.
Усл.печ. л. __. Уч.-изд. л. __. Тираж 30 экз. Заказ *636* .Бесплатно.
Юго-Западный государственный университет.
305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.

Практическая работа №1 Менделирующие признаки человека

Цель работы: Изучить теорию о менделирующих признаках человека и их наследовании, научиться решать простейшие генетические задачи

Теория

Менделирующими признаками называются те, наследование которых происходит по закономерностям, установленным Г. Менделем. Менделирующие признаки определяются одним геном моногенно (от греч. *monos* - один, то есть когда проявление признака определяется взаимодействием аллельных генов, один из которых доминирует (подавляет) другой. Менделевские законы справедливы для аутосомных генов с полной пенетрантностью (протикающий, достигающий) и постоянной экспрессивностью (степенью выраженности признака).

Если гены локализованы в половых хромосомах (за исключением гомологичного участка в X- и Y-хромосомах), или в одной хромосоме сцепленно, или в ДНК органоидов, то результаты скрещивания не будут следовать законам Менделя.

В зависимости от локализации и свойств гена различают аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования, когда ген расположен в одной из 22 пар аутосом (неполовых хромосом), X-сцепленный доминантный и рецессивный типы наследования, когда ген расположен в X-хромосоме, Y-сцепленное (голандрическое) наследование, когда ген расположен в Y-хромосоме, а также митохондриальное (материнское или цитоплазматическое) наследование, когда мутация происходит в геноме митохондрий.

Типы наследования менделирующих признаков

Аутосомно-доминантный тип наследования. Если заболевание обусловлено редким аутосомно-доминантным геном, то абсолютное большинство больных в популяции рождаются в браках между пораженным и здоровым

супругом. В этом случае один из родителей гетерозиготен по аутосомно-доминантному гену (Aa), а другой гомозиготен по нормальному аллелю (aa). В таком браке возможны следующие варианты генотипов у потомства: Aa, aa.

Таким образом, каждый будущий ребенок независимо от его пола в 50% случаев имеет вероятность получить от больного родителя как аллель A (и следовательно, быть пораженным), так и нормальный аллель a, и быть здоровым. Таким образом, отношение числа здоровых детей в потомстве к числу пораженных равно 1:1 и не зависит от пола ребёнка.

В целом основными критериями, позволяющими заподозрить аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, являются:

- заболевания проявляются в каждом поколении без пропусков ("вертикальный" тип),
- каждый ребенок родителя, больного аутосомно-доминантным заболеванием, имеет 50%-ный риск наследовать это заболевание,
- непораженные дети больных родителей свободны от мутантного гена и имеют здоровых детей,
- заболевание наследуется лицами мужского и женского пола одинаково часто и со сходной клинической картиной.

На сегодняшний день описано 3000 аутосомно-доминантных признаков человека.

По аутосомно-доминантному типу наследуются некоторые нормальные и патологические признаки:

- белый локон над лбом,
- волосы жесткие, прямые (ежик),
- шерстистые волосы - короткие, легко секущиеся, курчавые, пышные,
- кожа толстая,
- способность свертывать язык в трубочку,
- габсбургская губа - нижняя челюсть узкая, выступающая вперед, нижняя губа отвислая и полуоткрытый рот,

- полидактилия - многопалость, когда имеется от шести и более пальцев,

- брахидактилия (короткопалость) - недоразвитие дистальных фаланг пальцев,

- арахнодактилия - сильно удлинённые "паучьи" пальцы,

- семейная гиперхолестеринемия - нарушение обмена холестерина, повышение его кровя в крови. Сопровождается развитием атеросклероза, инфаркта миокарда.

Болезнь Реклингаузена - кожные поражения самой разной выраженности - от нескольких пятен цвета кофе с молоком до множественных опухолей.

Отоспонгиоз - проявляется у взрослых прогрессирующей глухотой.

Ахондроплазия - карликовость.

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

- Наследственный микросфероцитоз (семейная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара). Заболевание обусловлено генетическим дефектом эритроцитов, в частности врожденной недостаточностью липидов оболочки, что приводит к проникновению в клетку ионов натрия и потере АТФ. Измененные эритроциты разрушаются в селезенке, в результате чего происходит образование токсического непрямого билирубина. Заболевание характеризуется триадой синдромов: анемия, желтуха и спленомегалия. В клинической картине следует выделять хроническое течение с триадой синдромов и острые формы, связанные с усиленным гемолизом. Особые трудности для диагностики представляет болезнь в период новорожденности. Изучение родословной в таких случаях оказывает существенную помощь. Для диагностики используют исследование крови: в анализах отмечаются микросфероцитоз, ретикулоцитоз, снижается осмотическая стойкость эритроцитов, изменяется структура кислотной эритрограммы. В лечебном плане проводят симптоматические мероприятия, а при гемолитических кризах радикальным методом лечения является спленэктомия.

- Хорея Гентингтона – возникает у взрослого, проявляется нарушением движений и слабоумием.

II. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Вероятность рождения больного ребенка в такой семье в соответствии с законом Менделя составляет 25%. Девочки и мальчики рождаются с одинаковой частотой. Рождение больного ребенка совершенно не зависит от возраста родителей, очередности беременности и родов. При этом в одной семье может наблюдаться несколько больных братьев-сестер (так называемых sibсов).

Больные с заболеванием аутосомно-рецессивного типа наследования в силу тяжести своего состояния часто не оставляют потомства. Таким образом, при заболеваниях данного типа наследования больные дети рождаются в браке, практически здоровых родителей, каждый из которых несет мутацию в гетерозиготном состоянии, и при анализе родословной прослеживается «горизонтальный» характер наследственной передачи заболевания. Две трети

здоровых детей в браке гетерозиготных родителей также оказываются гетерозиготами.

В браке гетерозиготного носителя рецессивной мутации с супругом, не имеющим мутантного аллеля, все дети будут здоровыми, но половина из них окажутся гетерозиготными носителями мутации. Анализ родословных больных с аутосомно-рецессивными заболеваниями показывает, что часто (примерно в 60%) родители таких больных являются родственниками или их предки происходят родом из одного села или района, что также по данным известного отечественного медицинского генетика В.П. Эфроимсона (1974) является косвенным признаком инбридинга, то есть родственного брака.

Если рецессивные гены локализованы в аутосомах, то проявиться они могут при браке двух гетерозигот или гомозигот по рецессивному аллелю.

По аутосомно-рецессивному типу наследуются следующие признаки:

- волосы мягкие, прямые,
- кожа тонкая,
- группа крови Rh-?
- неощущение горечи вкуса фенилкарбамида,
- неумение складывать язык в трубочку,
- Фенилкетонурия (ФКУ, финилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга).

Это заболевание обусловлено биохимическим дефектом превращения аминокислоты фенилаланина. Больные являются гомозиготными по гену фенилкетонурии, а родители гетерозиготами. Биохимический дефект состоит в ферментном (энзимном) блоке нормального превращения фенилаланина в аминокислоту тирозин из недостатка фермента фенилаланин-гидроксилазы. Количество фенилаланина в организме накапливается, и концентрация его в крови увеличивается в 10-100 раз. Далее он превращается в фенилпировиноградную кислоту, являющуюся нейротропным ядом. Накопление фенилаланина в организме идет постепенно, и клиническая картина развивается медленно. В первом полугодии жизни у ребенка бывают срыгивания, могут развиваться

дерматиты и судорожные припадки. Судорожный синдром развивается по типу малой эпилепсии. В последующем соматическое развитие ребенка мало страдает, но психическое развитие, моторика все больше отстают или деградируют. Только 0,5% больных сохраняется нормальный интеллект. В характере выявляется импульсивность, резкая возбудимость, склонность к агрессии. Почти все дети блондины с голубыми глазами. С мочой и потом выделяются продукты обмена фенилаланина (фенилуксусная кислота) и от ребенка исходит неприятный запах («мышинный», «волчий», «затхлый»). Частота этого заболевания составляет 1 на 5600 новорожденных. Исключение из питания фенилаланина с первых месяцев жизни способствует нормальному развитию ребенка. В настоящее время все новорожденные обследуются на уровень фенилаланина в крови: для этого несколько капель крови на фильтровальной бумаге посылают в лабораторию, где с помощью хроматографического метода определяют содержание данной аминокислоты. Реже используется проба Филлинга: к 2-5мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 10% раствора треххлористого железа. Появление сине-зеленого окрашивания свидетельствует о наличии заболевания и ребенок должен быть обследован количественными методами установления окончательного диагноза.

- Галактоземия – накопление в крови галактозы, которая тормозит всасывание глюкозы и оказывает токсическое действие на функцию печени, мозга, хрусталика глаза. Это заболевание характеризуется накоплением в крови галактозы и проявляется отставанием в физическом и умственном развитии, тяжелым поражением печени, нервной системы, глаз и других органов. Частота патологии составляет 1 из 16000. Галактоза является составной частью молочного сахара лактозы, при гидролизе которой в пищеварительном тракте образуются глюкоза и галактоза. Галактоза тормозит всасывание глюкозы и этим создает углеводную среду в кишечнике. Она необходима для миелинизации нервных волокон. Однако избыточное ее количество для организма нецелесообразно, и поэтому она превращается в

глюкозу с помощью фермента галактозы-1-фосфатуридил-трансферазы. При низкой активности этого фермента происходит накопление галактозо-1-фосфата, которые оказывает токсическое действие на функцию печени, мозга, хрусталик глаза. Начало заболевания может проявляться с первых дней жизни расстройствами пищеварения, интоксикацией (понос, рвота, обезвоживание), развитие гипотрофии. Печень увеличивается, при пальпации она плотная, появляется желтуха, нарастают признаки печеночной недостаточности. Обнаруживается помутнение хрусталика глаза (катаракта). При тяжелом течении и без лечения дети погибают на первом году жизни, а при вскрытии обнаруживают цирроз печени. У выживших отмечается резкое отставание психомоторного развития, гепатомегалия, катаракта. Наиболее точным методом диагностики галактоземии является исследование в эритроцитах ферментов галактоза-1-фосфата и галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, галактозы в крови и мочи, где уровни ее увеличены. Исключение из пищи молока (источника галактозы) дает возможность нормально развиваться больному ребенку.

- Альбинизм.

- Амавротическая идиотия (болезнь Тей-Сакса). Это заболевание связано с резким увеличением в клетках мозга, а также печени и селезенки ганглиозидов из-за дефицита гексозаминидазы А в организме. При рождении и в первые 3-4 месяца жизни дети не отличаются от здоровых сверстников. Заболевание развивается медленно, ребенок становится менее активным, теряет приобретенные навыки. Рано появляются расстройства зрения, слуха. Психические изменения прогрессируют вплоть до идиотии. Развивается гипотония мышц, возникает паралич конечностей. Часто бывают тонические судороги. Диагноз основывается на определении активности гексозаминидаз, типичных изменениях глазного дна (атрофия сосков зрительных нервов, вишнево-красное пятно в макулярной области). Несмотря на лечебные мероприятия, прогноз неблагоприятный.

- Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы). Это наследственное заболевание, причиной которого является нарушение секреторной функции всех эндокринных желез, выражающееся в повышении вязкости секрета. Частота заболеваемости по данным различных авторов от 1 из 2000 до 1 из 2500.

- Дрепаноцитоз – анемия с серповидными эритроцитами. У больных имеется так называемый гемоглобин S.

- Болезнь Сандхофа – недостаточность гексозаминидаз А и В.

Частота рецессивных наследственных болезней особенно повышается в изолятах и среди населения с высоким процентом кровнородственных браков.

III. Менделирующие признаки, сцепленные с полом (неполно).

X и Y-хромосомы имеют общие гомологичные участки. В них локализованы гены, детерминирующие признаки, наследующиеся одинаково как у мужчин, так и у женщин (подобно признакам, сцепленным с аутосомами).

Гены, локализованные в гомологичных участках X и Y- хромосом, обуславливают развитие некоторых болезней.

- Пигментная ксеродерма – заболевание, при котором под влиянием ультрафиолетовых лучей на открытых участках тела появляются пигментированные пятна. Вначале они в виде веснушек, затем в виде более крупных папиллом различной величины и, наконец, опухолей. Для большинства больных пигментная ксеродерма заканчивается летально.

- Болезнь Огучи – в слое палочек и колбочек, пигментном эпителии наблюдаются дегенеративные изменения (болезнь чаще встречается в Японии).

- Спастическая параплегия – спастика и слабость нижних конечностей, возникающая в результате дегенерации пирамидных путей в области грудного и поясничного отделов спинного мозга, изредка в стволе головного мозга.

- Эпидермолиз буллезный – образование пузырей после механических травм кожи.

- Полная (общая) цветовая слепота – полное отсутствие цветового зрения. Большое значение для медицинской практики имеет изучение групп крови, которые зависят от антигенов, расположенных на поверхности эритроцитов.

- Миопатия Дюшена – прогрессирующая мышечная слабость. Только в мальчиков.

- Гемофилии А и В – нарушение свертывания крови. У мужчин.

Группы крови.

Антигены – это высокомолекулярные вещества, в ответ на введение которых в организме вырабатываются антитела (гамма-глобулины – одна из фракций белков в крови, которая синтезируется лимфоцитами). Следует отметить, что на собственные антигены организм с нормальной иммунной системой антител не вырабатывает.

В настоящее время хорошо изучены группы крови систем: АВ0, Rh, MN, P, Даффи, Льюис, Лютеран, Келл, Кидд и др. В систему входят группы крови, которые детерминируются (определяются) аллелями одного гена.

Множественные аллели – количество аллелей у человека являются группы крови системы АВ0.

В зависимости от антигенов, которые находятся на поверхности эритроцитов, все люди земного шара делятся на четыре группы. У одних людей на поверхности эритроцитов нет антигенов А и В – это 0 (I) группа, у других есть антиген А-А(II) группа, у третьих есть антиген В – В (III) группа, а у четвертых есть антиген А и В – АВ (IV) группа.

В процессе длительной эволюции живые организмы приспособились к сохранению постоянства своего антигенного состава и не допускают вмешательства других антигенов. Поэтому у людей 0(I) группы крови, не имеющей на поверхности антигенов А и В, есть антитела α и β против антигенов А и В; у людей А(II) группы крови есть антитела β против

антигена В; у людей В(III) группы есть антитела α против антигена А; у АВ(IV) группы нет антител против антигенов А и В.

Четыре группы крови (системы АВ0) определяются аллельными генами, которые располагаются в девятой паре хромосом человека. Обозначаются аллельные гены разными буквами алфавита (IA, IB, IO), как исключение из правил генетики. 0(I), А(II), В(III) группы наследуются как менделирующие признаки. Гены IA и IB по отношению к гену IO ведут себя доминантно.

Аллельные гены IA и IB у лиц IV группы ведут себя независимо друг от друга: ген IA детерминирует антиген А, а ген IB – антиген В. Такое взаимодействие аллельных генов называется кодоминированием (каждый аллель детерминирует свой признак). Наследование АВ(IV) группы крови не следует закономерностям, установленным Менделем.

Группы крови А(II) и В(III) системы АВ0 наследуются по аутосомно-доминантному типу, а 0(I) группа – по аутосомно-рецессивному типу.

Рассмотрим как наследуются группы крови системы АВ0.

1) Если гомозиготная женщина А(II) группы крови выйдет замуж за мужчину с 0 (I), то все дети будут А (II) группы крови.

2) Женщина А(II) группы крови гетерозиготная вышла замуж за мужчину с 0(I) группой крови. Вероятность рождения детей будет: 50% с 0(I) группой и 50% с А(II) группой крови.

3) Если женщина В(III) группы крови гомозиготная, а мужчина 0(I) группы, то все дети будут В(III) группы гетерозиготные.

4) Женщина В(III) группы крови гетерозиготная, а мужчина 0(I) группы крови. Вероятность рождения детей от этого брака составит: 50% В(III) группы крови гетерозиготных на 50% 0(I) группы крови.

5) Если женщина А(II) группы крови вышла замуж за мужчину В(III) группы крови (оба гомозиготные), то от этого брака все дети будут АВ(IV) группы крови.

б) Женщина A(II) группы крови вышла замуж за мужчину B(III) группы (оба гетерозиготные). От этого брака равновероятно рождение детей 0(I), A(II), B(III), AB(IV) группы крови, так как происходит случайная встреча гамет родителей свободная комбинация генов.

Кроме антигенов A, B, 0 на поверхности эритроцитов у людей расположены антигены групп системы резус. Если на эритроцитах находится антиген Rh, то такие люди относятся к группе Rh⁺ (их около 85%), а если отсутствует данный антиген, то они относятся к группе Rh⁻ (их около 15%).

Группы крови Rh⁺ и Rh⁻ системы резус детермируются генами, которые локализованы в первой паре хромосом человека. Группа крови Rh⁺ может быть гомозиготная(DD) и гетерозиготная (Dd), группа Rh⁻ только гомозиготная (dd).

Группы крови резус-системы наследуется как менделирующие признаки. Проследим, какие могут быть последствия для детей, если мать имеет резус-отрицательную группу крови.

Женщина с группой крови Rh⁻ вышла замуж за мужчину, у которого группа крови Rh⁺ гомозиготная.

От этого брака все дети будут резус-положительные гетерозиготные, так как ген D полностью доминирует над геном d и F – единообразно. Во время беременности Rh⁺ эритроциты плода могут попадать в кровь матери, и материнский организм начнет выработку антител против этих эритроцитов. С каждой последующей беременностью увеличивается риск иммунизации и возрастает вероятность гемолитической болезни новорожденных и ее тяжести.

Если женщина с группой Rh⁻ вступает в брак с мужчиной гетерозиготным (что чаще встречается), то вероятность рождения детей от этого брака будет равна 50% Rh⁻

Контрольные вопросы

1. Что такое кодоминирование?
2. Приведите примеры признаков наследующихся по аутосомно-рецессивному типу.
3. Приведите примеры признаков наследующихся по аутосомно-доминантному типу.
4. Что такое аутосомно-доминантный тип наследования?
5. Что такое аутосомно-рецессивный тип наследования?
6. Если женщина А(II) группы крови вышла замуж за мужчину В(III) группы крови(оба гомозиготные), какая группа крови будет у их детей?

Практическая работа №2 Составление и анализ родословных

Цель работы: изучить основные принципы и методы формирования родословных, научиться рассчитывать вероятность наследования признаков

Теория

1. Понятие о генеалогическом методе

Генеалогический метод, или метод анализа родословных, является наиболее фундаментальным и универсальным методом изучения наследственности и изменчивости человека. Он заключается в изучении какого-либо нормального или чаще патологического признака в поколениях людей, которые находятся друг с другом в родственных отношениях. Генеалогический метод опирается на генеалогию – учение о родословных. Сутью генеалогического метода является составление и анализ родословных. Генеалогический метод соответствует основному методу генетики — гибридологическому методу, который был впервые разработан Г. Менделем. Но в отличие от него исследователи не подбирают родительские пары для целенаправленного скрещивания, а лишь детально анализируют результаты процесса естественной репродукции людей. Анализу по изучаемому признаку подвергается одна или несколько десятков семей с многочисленными родственниками разных поколений. Использование большого количества семей отчасти компенсирует низкую плодовитость человека и увеличивает число изучаемых потомков.

В медицине этот метод часто называют клинико-генеалогическим методом, поскольку исследованию подвергаются разнообразные болезни или патологические признаки.

Целью генеалогического анализа является установление генетических закономерностей. Он позволяет решить многие теоретические и прикладные

задачи. По своим возможностям этот метод приближается к традиционному гибридологическому методу. В частности, он позволяет сделать следующее:

- определить: наследуется ли вообще изучаемый признак;
- определить: каким: доминантным или рецессивным — является изучаемый признак;
- определить: с какими генами: ядерными или митохондриальными — связан изучаемый признак;
- определить: в аутосоме, X-хромосоме или Y-хромосоме находится изучаемый ген.
- выявить сцепление генов;
- рассчитать пенетрантность изучаемого гена;
- оценить экспрессивность изучаемого признака;
- определить генотип того или иного члена родословной;
- составить прогноз: оценить вероятность рождения у того или иного члена родословной ребенка с тем или иным альтернативным проявлением признака;
- оценить интенсивность мутационного процесса;
- выявить взаимодействие генов.

Технически генеалогический метод включает в себя два последовательных этапа:

- 1) сбор сведений о членах родословной и составление словесного описания родословной; словесное описание родословной с указанием родства и наличием или отсутствием изучаемого признака называется легендой;
- 2) составление графического изображения родословной, ее анализ и составление прогноза.

2. Составление родословной.

Составление родословной начинается с **пробанда** – лица, обратившегося к врачу. Чаще всего пробандом является больной или носитель изучаемого признака. При составлении родословных используются специальные символы (рис.1).

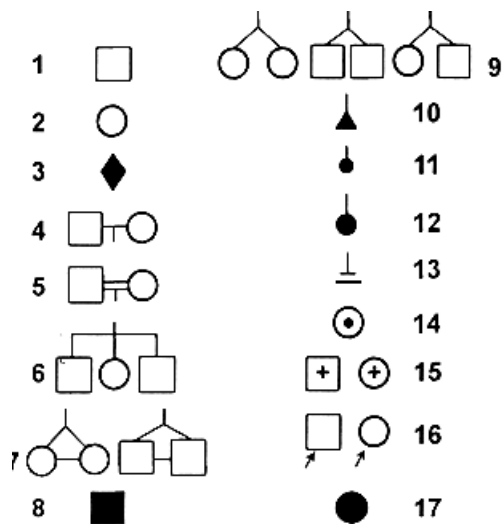


Рис. 1. Символы, используемые при составлении графических изображений родословных.

- 1— особь мужского пола, не имеющая изучаемого признака
- 2— особь женского пола, не имеющая изучаемого признака
- 3— пол неизвестен
- 4— брак мужчины и женщины
- 5— близкородственный брак
- 6— дети одной родительской пары (сибсы)
- 7— монозиготные близнецы женского или мужского пола
- 8— особь мужского пола, имеющая изучаемый признак,
- 9 — дизиготные близнецы одного или разного пола,
- 10 —выкидыш
- 11— аборт,
- 12 — мертворожденный,
- 13 — бездетный брак
- 14- гетерозиготная носительница рецессивного аллеля X-хромосомы (гетерозиготность устанавливается при анализе родословной)

15— рано умершие

16— пробанд

17— особь женского пола, имеющая изучаемый признак

Графическое изображение родословной представляет собой совокупность символов, обозначающих особей мужского и женского пола, у одних из которых имеется изучаемый признак, а у других этот признак отсутствует. На графическом изображении все члены родословной связаны друг с другом горизонтальными или вертикальными линиями, отражающими родственные или брачные отношения (муж - жена, родители - дети). Все индивиды одного поколения располагаются строго в один ряд. Поколения обозначаются римскими цифрами сверху вниз; обычно цифры ставятся слева от родословной. Арабскими цифрами нумеруются все индивиды одного поколения слева направо, последовательно. Братья и сестры располагаются в родословной в порядке рождения.

На рис. 2 представлено графическое изображение одной из родословных, включающей в себя представителей 4-х поколений.

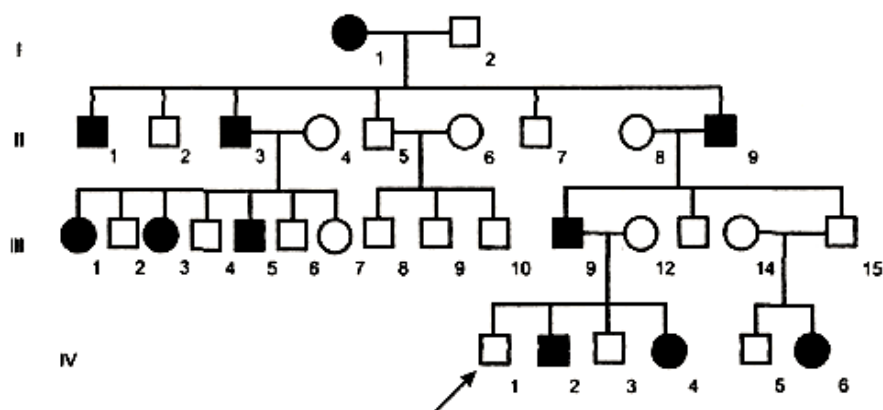


Рис. 2. Графическое изображение родословной.

Графическое изображение родословных существенно облегчает последующий анализ: определение типа наследования, генотипа пробанда и

вероятности рождения у пробанда ребенка с тем иным альтернативным значением признака.

3. Основные типы наследования и характерные для них родословные

Зная теоретические основы закономерностей наследования, можно относительно легко определить тип наследования изучаемого признака и генотипы многих членов родословной в простых типичных случаях.

У людей известны следующие **основные типы наследования**:

- 1) аутосомно-доминантное наследование;
- 2) аутосомно-рецессивное наследование;
- 3) доминантное сцепленное с X-хромосомой наследование;
- 4) рецессивное сцепленное с X-хромосомой наследование;
- 5) сцепленное с Y-хромосомой, или голандрическое, наследование;
- 6) частично сцепленное с полом наследование: аллели изучаемого гена находятся в гомологичных друг другу участках X-хромосомы и Y-хромосомы;
- 7) цитоплазматическое наследование: изучаемые гены находятся в ДНК митохондрий;
- 8) аутосомное наследование, зависимое от пола: аутосомные гены по-разному проявляются в фенотипе у женщин и мужчин;
- 9) аутосомное наследование, ограниченное полом: изучаемый признак формируется только у особей одного пола.

На рис. 3 представлены графические изображения нескольких родословных с разными типами ядерного наследования.

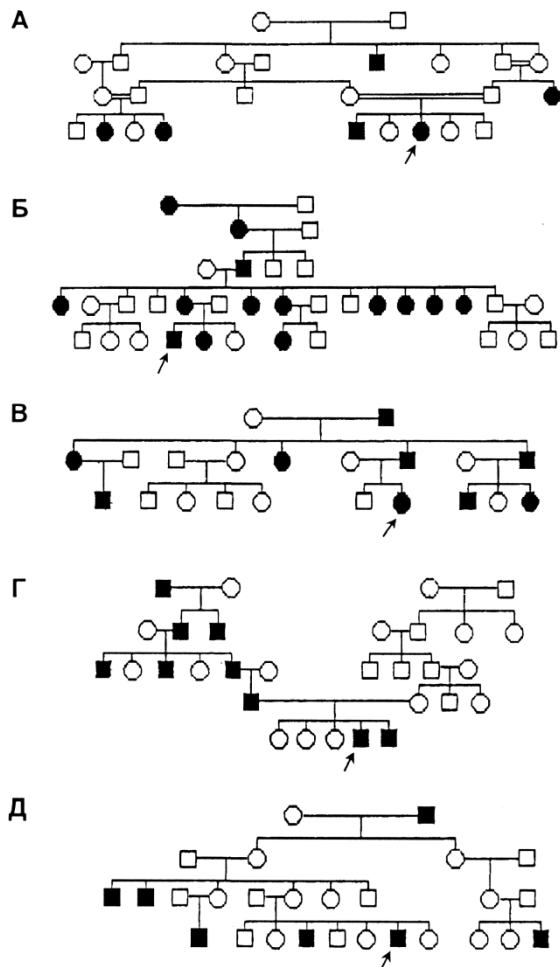


Рис. 3. Графические изображения родословных при разных типах ядерного наследования изучаемого признака.

А – аутосомно-рецессивный тип наследования;

генотип пробанда - aa ;

Б – доминантный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования;

генотип пробанда - $X^A Y$;

В – аутосомно-доминантный тип наследования; генотип пробанда - Aa ;

Г – сцепленный с Y-хромосомой, или голандрический, тип наследования;

генотип пробанда - XY^A (или XY^a)

Д – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования;

генотип пробанда - $X^a Y$;

Специалисты, составляя и анализируя родословные, всегда учитывают следующий факт. Если в родословной один и тот же признак (или болезнь) встречается несколько раз, то можно думать о **наследственной природе** изучаемого признака (или болезни). Но прежде всего необходимо исключить возможность фенкопии. Так, например, частая встречаемость признака может быть связана со следующими причинами:

- один и тот же патогенный фактор мог действовать на женщину во время всех ее беременностей;
- одни и те же профессиональные вредности или факторы внешней среды могли действовать на многих членов семьи и привести к развитию у них одной и той же болезни.

4. Критерии основных типов ядерного наследования

Для успешного определения типа наследования в конкретной родословной, необходимо знать характерные особенности, которыми обладает родословная каждого из основных типов наследования. Эти особенности обусловлены расположением генов в хромосомах и особенностями взаимодействия между их аллелями.

Существуют следующие **критерии** основных типов ядерного наследования.

А) Аутосомно-рецессивное наследование:

- 1) признак встречается относительно редко, не в каждом поколении;
- 2) если признак имеется у обоих родителей, то этот признак имеют все их дети;
- 3) признак встречается и у детей, родители которых не имеют изучаемого признака;

4) мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с приблизительно одинаковой частотой.

Б) Аутосомно-доминантное наследование:

1) признак встречается часто, в каждом поколении;

2) признак встречается у детей, у которых хотя бы один из родителей имеет изучаемый признак;

3) мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с приблизительно одинаковой частотой.

В) Сцепленное с Y-хромосомой, или голандрическое, наследование:

1) признак встречается часто, в каждом поколении;

2) признак встречается только у мужчин;

3) признак передается по мужской линии: от отца к сыну и т.д.

Г) Рецессивное сцепленное с X-хромосомой наследование:

1) признак встречается относительно редко, не в каждом поколении;

2) признак встречается преимущественно у мужчин, причем у их отцов признак обычно отсутствует, но имеется у дедов (прадедов) по материнской линии;

3) у женщин признак встречается только тогда, когда он имеется и у их отца.

Д) Доминантное сцепленное с X-хромосомой наследование:

1) признак встречается часто, в каждом поколении;

2) признак встречается у детей, у которых хотя бы один из родителей имеет изучаемый признак;

3) признак встречается и у мужчин, и у женщин, но женщин с таким признаком приблизительно в два раза больше, чем мужчин;

4) если изучаемый признак имеет мужчина, то все его дочери будут иметь этот признак, а у всех его сыновей этот признак будет отсутствовать.

В конкретной семье соотношение индивидуумов с изучаемым признаком и без признака может значительно отличаться от теоретически ожидаемых соотношений, характерных для определенного типа наследования. Это объясняется главным образом случайным характером распределения хромосом в процессе гаметогенеза. Тем не менее, характер родословной, особенности передачи признака (заболевания) из поколения в поколение, соответствие родословной критериям наследования того или иного типа позволяют сделать определенный вывод о типе наследования признака (патологии) в конкретной семье.

Установление типа наследования заболевания часто является решающим в постановке правильного диагноза и, следовательно, в выборе эффективного лечения, проведении адекватных профилактических мероприятий и даже оправданных медико-генетических рекомендаций.

5. Содержание учебных задач по анализу родословных

В большинстве типовых учебных задач по анализу родословных бывает необходимо выполнить следующую последовательность действий:

- 1) по словесному описанию составить графическое изображение родословной;
- 2) определить тип наследования изучаемого признака (или болезни);
- 3) определить генотип пробанда;
- 4) рассчитать вероятность рождения у пробанда ребенка с тем или иным альтернативным проявлением изучаемого признака.

В качестве примера приведем результат генеалогического анализа родословной мужчины, страдающего гемофилией.

Легенда (словесное описание родословной).

Пробанд – мужчина, страдающий гемофилией. Две его старшие сестры, его младший брат и его родители имеют нормальную свертываемость крови. Два младших брата матери страдают гемофилией, а две ее младшие сестры

здоровы. У ее первой сестры муж и сын здоровы. Бабушка и дедушка пробанда со стороны матери имели нормальную свертываемость крови.

Чему равна вероятность рождения у пробанда здорового ребенка в браке со здоровой женщиной, в генотипе которой нет патологических аллелей?

Графическое изображение родословной.

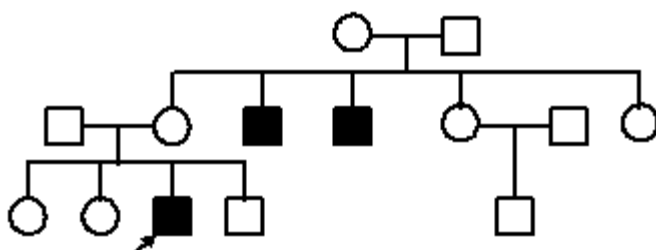


Рис. 4. Графическое изображение родословной с рецессивным сцепленным с X-хромосомой типом наследования признака.

Тип наследования гемофилии в родословной пробанда: рецессивный, сцепленный с X-хромосомой.

Генотип пробанда: X^aY .

Вероятность рождения здорового ребенка в браке пробанда с генотипически здоровой женщиной равна 100 %.

6. Рекомендации по определению типа наследования признака.

Для определения типа наследования признака рекомендуют придерживаться следующей последовательности действий:

- 1) Определите, доминантным или рецессивным является изучаемый признак.

Если люди с изучаемым признаком встречаются в родословной редко, не в каждом поколении, и если признак встречается у человека, родители

которого не имеют изучаемого признака, то можно думать, что изучаемый признак является **рецессивным**.

Если, наоборот, люди с изучаемым признаком встречаются в родословной часто, в каждом поколении, и если дети с таким признаком рождаются в тех семьях, где хотя бы один из родителей имеет данный признак, то можно думать, что изучаемый признак является **доминантным**.

2) Определите, в аутосоме или в половой хромосоме находится ген, обуславливающий формирование изучаемого признака.

Если особи разного пола, имеющие изучаемый признак, встречаются приблизительно с одинаковой частотой, например, одинаково часто или одинаково редко, то можно думать, что изучаемый признак является **аутосомным**, то есть обуславливающий его ген расположен в аутосоме.

Если особи разного пола, имеющие изучаемый признак, встречаются с разной частотой вплоть до отсутствия признака у представителей одного пола, то можно думать, что изучаемый признак **сцеплен с полом**: обуславливающий его ген расположен в половой хромосоме. Анализ передачи такого гена из поколения в поколение позволяет определить, в какой именно половой хромосоме – X или Y - расположен этот ген.

3) Если ген находится в половой хромосоме, то определите: в какой именно половой хромосоме – X или Y – находится ген, обуславливающий формирование изучаемого признака. При этом возможны следующие варианты:

а) Если признак встречается только у особей мужского пола и передается только от отца сыну, то можно думать, что изучаемый ген находится в **Y-хромосоме**.

б) Если в конкретной родословной рецессивный признак встречается только у особей мужского пола, у отцов которых данный признак отсутствует, но имеется у дедов или прадедов по материнской линии, то можно думать, что рецессивный аллель, обуславливающий развитие изучаемого признака, расположен в **X-хромосоме**.

в) Если среди особей с доминантным признаком особи женского пола встречаются приблизительно в два раза чаще, чем особи мужского пола, и у мужчины с доминантным признаком все дочери тоже имеют этот признак, а у всех его сыновей этот признак отсутствует, то можно думать, что доминантный аллель, обуславливающий развитие изучаемого признака, расположен в **X-хромосоме**.

4) Установив тип наследования изучаемого признака, проверьте: обладает ли анализируемая родословная теми признаками, которые характерны для выбранного вами типа наследования. Затем убедитесь, что родословная не обладает комплексом признаков, характерных для других типов наследования.

В качестве примера приведем последовательность рассуждений при определении типа ядерного наследования признака в следующей родословной.

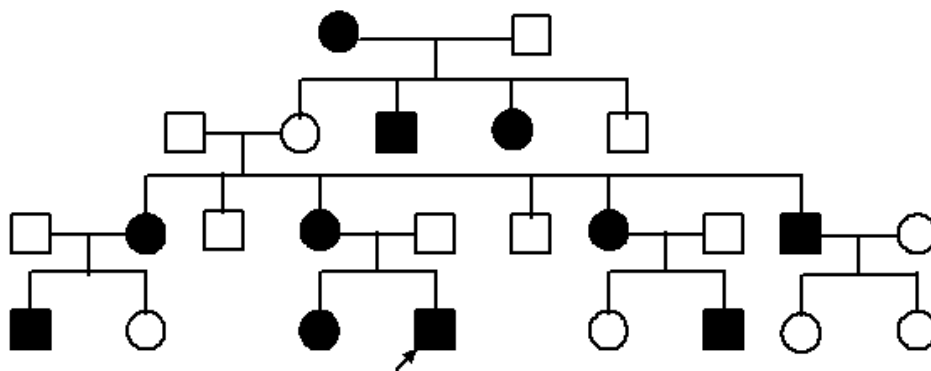


Рис. 5. Графическое изображение родословной.

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

2. В родословной 6 женщин и 5 мужчин имеют изучаемый признак. Можно считать, что изучаемый признак с приблизительно равной частотой встречается и среди мужчин, и среди женщин. Это характерно для признаков, гены которых расположены не в половых хромосомах, а в аутосомах. Поэтому можно сделать второй предварительный вывод: изучаемый признак является **аутосомным**.
3. Таким образом, по основным особенностям наследование изучаемого признака в этой родословной можно отнести к **аутосомно-доминантному типу**. Кроме того, эта родословная не обладает набором особенностей, характерных для других типов наследования.

Однако окончательный вывод можно сделать, только определив генотипы всех членов родословной и убедившись в том, что только при аутосомно-доминантном типе наследования возможны такая передача гена, обуславливающего развитие изучаемого признака, и такая закономерность формирования у них изучаемого признака, которые отражаются в анализируемой родословной.

Несмотря на кажущуюся простоту, определение типа наследования в конкретной родословной реального человека всегда является серьезной генетической задачей, которую часто может решить только врач-генетик.

Определив тип наследования изучаемого признака, можно легко выяснить генотип пробанда и сделать прогноз о его вероятном потомстве.

7. Определение генотипа пробанда.

При определении генотипа пробанда необходимо знать основные закономерности наследования генов и хромосом и помнить, что ребенок

может иметь в своем генотипе только те гены, которые были у его родителей и которые он в ходе оплодотворения получил от них в составе половых клеток.

Определяя генотип пробанда, мы фактически решаем простейшую генетическую задачу на моногибридное скрещивание, где информация о признаках у тех или иных членов семьи представлена не в виде текста, а в виде графического изображения. Например, для фрагмента родословной, изображенного на рис. 4 и содержащего графические изображения членов семьи пробанда, такой текст будет иметь следующий вид: “Для изучаемого признака характерен рецессивный сцепленный с X-хромосомой тип наследования. Мальчик имеет изучаемый признак, а у его родителей, двух старших сестер и младшего брата изучаемый признак отсутствует. Каков генотип мальчика?” Поэтому при определении генотипа пробанда необходимо придерживаться той последовательности действий, которую рекомендуют при решении типовых генетических задач.

Во избежание ошибки в определении генотипа пробанда мы рекомендуем определять не только генотип пробанда, но и генотипы всех членов родословной. В этом случае рекомендуется придерживаться следующей последовательности действий.

1. Рядом с графическим изображением родословной напишите название альтернативных признаков и обуславливающие их аллели, то есть изобразите видоизмененную таблицу “Признак - ген”.
2. Учитывая парность хромосом, парность аллелей изучаемого аутосомного гена и особенности расположения генов в половых хромосомах, запишите будущий генотип, используя **точки** для обозначения аллелей. Предварительная запись генотипа будет иметь следующий вид:
 - для аутосомного наследования: \dots ;
 - для сцепленного с X-хромосомой наследования: $X \cdot X \cdot$ и $X \cdot Y$;
 - для сцепленного с Y-хромосомой наследования: $X X$ и $X Y \cdot$.

2. Тем членам родословной, которые **имеют** изучаемый признак, поставьте вместо точки соответствующее обозначение аллеля гена – строчную или заглавную букву:

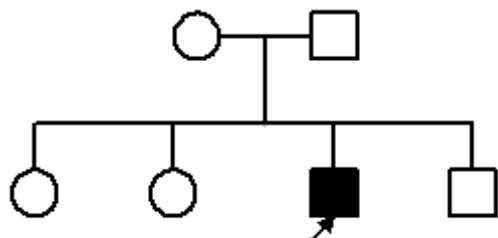
- для аутосомного и сцепленного с X-хромосомой доминантного наследования: один аллель A;
- для аутосомно-рецессивного наследования: два аллеля a;
- для рецессивного сцепленного с X-хромосомой наследования: X^aX^a и X^aY ;
- для сцепленного с Y-хромосомой наследования можно использовать любое изображение буквы.

3. Соответствующее обозначение аллеля гена поставьте вместо точки тем членам родословной, у которых изучаемый признак **отсутствует**:

- для аутосомно-доминантного наследования: два аллеля a;
- для аутосомного и сцепленного с X-хромосомой рецессивного наследования: один аллель A;
- для доминантного сцепленного с X-хромосомой наследования: X^aX^a и X^aY ;
- для сцепленного с Y-хромосомой наследования следует использовать изображение буквы, отличное от используемого для обозначения генотипа особи с изучаемым признаком.

4. Определите аллели в тех генотипах, которые нельзя определить по личному фенотипу особи, но можно определить по генотипу ее родителей или детей. При этом необходимо учитывать, что в генотипе особи могут быть только те аллели, которые были в генотипе его родителей. Например, если при аутосомно-рецессивном типе наследования женщина не имеет изучаемого признака, но этот признак был у ее отца, то генотип этой женщины будет содержать рецессивный аллель **a** и будет иметь вид **Aa**. Аллель **A** мы нашли по фенотипу женщины, а аллель **a** – по генотипу ее отца. Укажите стрелкой направление передачи найденного аллеля от родителя к ребенку.

В качестве примера рассмотрим последовательность рассуждений при определении генотипа пробанда в родословной, фрагмент которой имеет следующий вид:

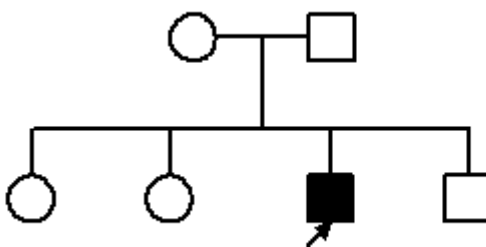


Тип наследования признака – рецессивный сцепленный с X-хромосомой.

Для обозначения гена, обуславливающего развитие изучаемого и альтернативного ему признака, возьмем одну букву алфавита, например, букву “А”. Если символ “А” будет обозначать название гена, то символ А будет обозначать доминантный аллель этого гена, а символ а – рецессивный аллель гена “А”. Поскольку по условию задачи изучаемый ген находится в X-хромосоме, то аллели этого гена необходимо записывать с X-хромосомой.

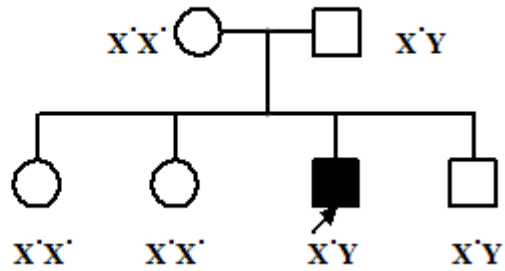
Учитывая вышесказанное, рядом с фрагментом родословной напомним названия альтернативных признаков с указанием обуславливающих их аллелей гена “А”.

Наличие признака - X^a
Отсутствие признака - X^A



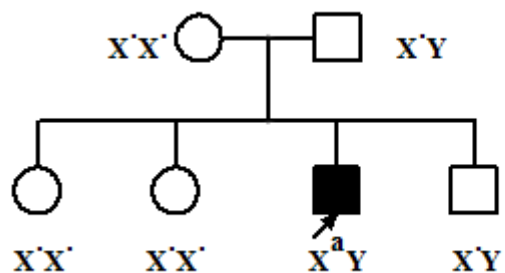
Рядом с графическим изображением каждого члена родословной напомним его половые хромосомы, учитывая пол человека и ставя точку (.) на том месте, где в последующем будет написано обозначение аллеля гена. После этого фрагмент родословной приобретает следующий вид.

Наличие признака - X^a
 Отсутствие признака - X^A



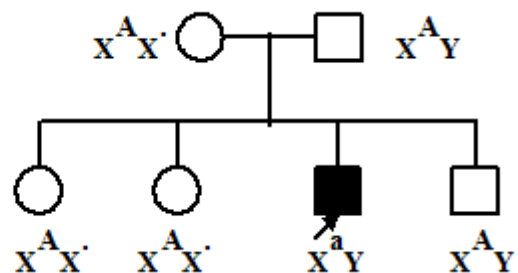
Поместим рецессивный аллель **a** в обозначение генотипа члена родословной, имеющего изучаемый признак. После этого фрагмент родословной приобретает следующий вид.

Наличие признака - X^a
 Отсутствие признака - X^A



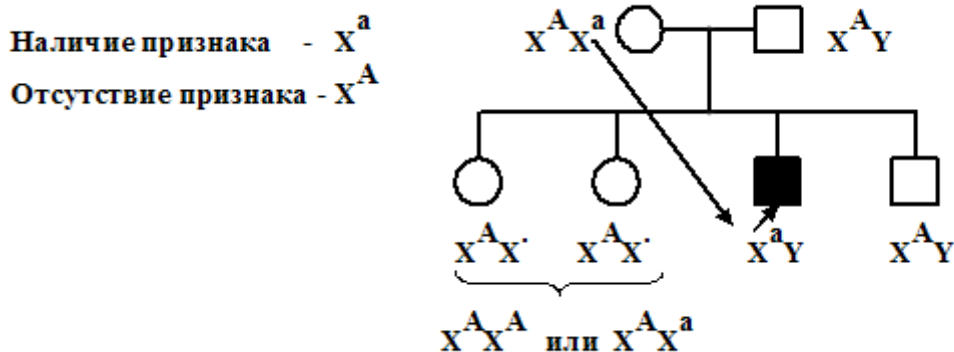
Поместим доминантный аллель **A** в обозначение генотипов членов родословной, не имеющих изучаемый признак, после чего фрагмент родословной приобретает следующий вид.

Наличие признака - X^a
 Отсутствие признака - X^A



Мать пробанда имеет в своем генотипе рецессивный аллель **a**, поскольку только она могла передать пробанду имеющийся в его X-хромосоме рецессивный аллель **a** (от отца пробанд получил Y-хромосому). Нарисуем стрелку от генотипа матери пробанда к генотипу пробанда, обозначая таким образом направление передачи рецессивного аллеля **a**. Сестры пробанда могут иметь генотип $X^A X^A$ или $X^A X^a$, так как аллель **A** они получили от отца вместе с его X-хромосомой, а от матери могут получить или аллель **A**, или аллель **a** с той или иной ее X-хромосомой. Напишем под

генотипами сестер пробанда их возможные генотипы, после чего фрагмент родословной приобретает следующий вид.



Таким образом, мы нашли, что генотип пробанда – $X^a Y$, и убедились, что действительно имеем дело с родословной, для которой характерен рецессивный сцепленный с X-хромосомой тип наследования признака.

8. Расчет вероятности рождения у пробанда ребенка с тем или иным альтернативным проявлением признака.

Важнейшим этапом генеалогического метода является прогнозирование потомства пробанда. В простейших случаях оно заключается в вычислении вероятности рождения у пробанда ребенка с тем или иным альтернативным проявлением признака.

Вероятность рождения ребенка с тем или иным альтернативным признаком определяется как доля детей с этим признаком среди потомков, имеющих все фенотипы, которые только возможны у детей анализируемой родительской пары. Например, при таком ожидаемом расщеплении (соотношении) потомства по фенотипу, как 3 больные : 1 здоровые, вероятность рождения больного ребенка будет равна $\frac{3}{4}$, а вероятность рождения здорового ребенка – $\frac{1}{4}$.

Расчет вероятности рождения ребенка с тем или иным признаком рекомендуется производить в следующей последовательности:

1. Напишите генотипы родителей.

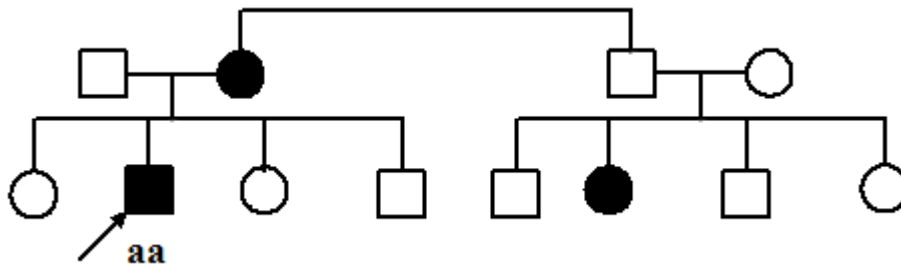
2. Напишите типы гамет, которые производят родители.
3. Напишите расщепление (соотношение) потомков F_1 по генотипу и фенотипу.
4. Рассчитайте вероятность рождения ребенка с интересующим вас фенотипом (признаком).

На следующем примере познакомьтесь с итоговой записью расчета вероятности рождения ребенка у родителей с известными генотипами.

Пример.

Условие задачи.

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



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

Решение:

Генная запись скрещивания:

	Здоровая		Больной
P	♀ AA	x	♂ aa
Типы гамет	A		a
F₁	Aa		
	Здоровые		

Вероятность рождения здорового ребенка (генотип Aa):

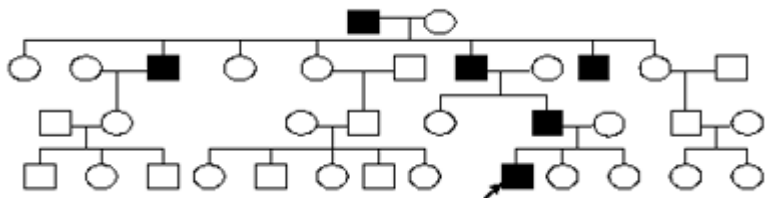
$$P = 1/1 = 1 \text{ (100\%)}$$

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

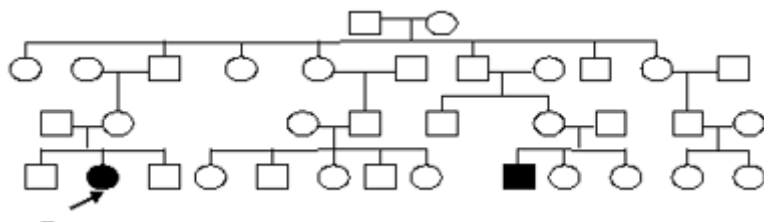
Контрольные вопросы:

1. Определите тип наследования, генотип пробанда в следующих родословных.

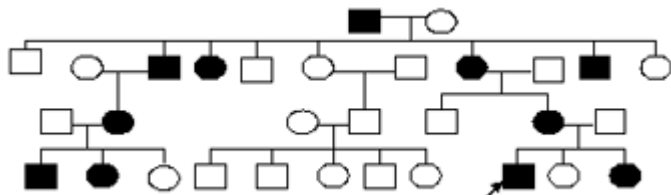
Родословная 1.



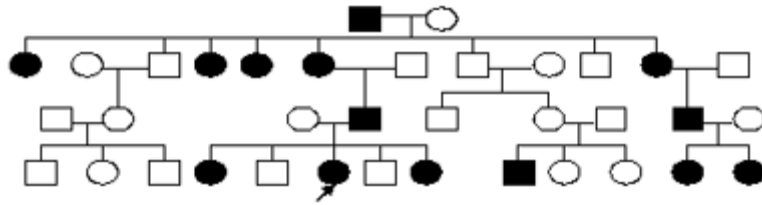
Родословная 2.



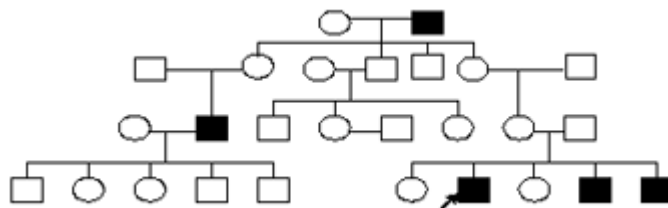
Родословная 3.



Родословная 4.



Родословная 5.



2. В чем заключается суть генеалогического метода?
3. Что такое пробанд?
4. Какова обычная последовательность расчет вероятности рождения ребенка с тем или иным признаком?
5. Что такое легенда?
6. Назовите критерии основных типов ядерного наследования?

Практическая работа №3 Определение скрытой леворукости

Цель работы: Изучить причины возникновения скрытой леворукости и методики ее определения.

Теория

Леворукость — это преобладание в развитии и функции левой руки над правой, обычно врожденное. Леворукость может быть скрытой, когда левша научился пользоваться главным образом правой рукой. В критическом положении, требующем быстрого и подсознательного (рефлекторного) действия, скрытая леворукость может проявляться попыткой выполнить это действие левой рукой. А это при обращении с аппаратами, приборами и т. д., рассчитанными на праворуких, иногда грозит опасностью (парашютисты, летчики, шоферы и др.). Скрытую леворукость можно обнаружить по некоторым признакам: левая кисть больше и ногти шире; при переплетении пальцев обеих рук сверху ложится I палец левой, а не правой руки. Ведущий глаз при леворукости — левый, что при службе в армии не допускает меткой стрельбы с правого плеча. Дети с леворукостью иногда начинают говорить несколько позже, чем следует, в остальном развиваются нормально и умственно и физически. Насильственное, с упреками и насмешками, «переучивание» ребенка-левши часто ведет к его нервозности, заиканию и т. п. Но писать правой рукой многие левши привыкают без особого труда.

Леворукость бывает и приобретенной (например, после калечащей травмы правой руки); пострадавшему для сохранения прежней профессии могут потребоваться инструменты, специально приспособленные «под левую руку».

Леворукость может быть врожденной (иногда наследственной) и вынужденной — вследствие нарушения функции правой руки. Различают леворукость явную и скрытую; при последней человек, будучи от рождения леворуким, путем тренировки приучается пользоваться преимущественно

правой рукой. Леворукость, так же как праворукость и одинаковое развитие обеих рук (амбидекстрия), зависит от разных экологических условий происхождения и развития человека. В наших экологических условиях леворукие составляют 3 % всего населения.

Из 100 детей в возрасте 7—8 мес. (время проявления хватательного рефлекса) у троих отмечается леворукость. Процент леворуких в других частях нашей планеты варьирует в большой степени (например, у австралийцев он достигает 26%, а у жителей Южной Африки — еще больше). Асимметрия строения на земном шаре касается не только человека, но и всех живых существ, а также и растений — крон, корневой системы и годовых колец, хорошо различимых на поперечном спиле стволов деревьев.

Скрытую леворукость можно определить по большей величине левой руки у левши, большему развитию вен на тыле левой кисти, большему поперечному размеру ногтей, по более развитой мимической мускулатуре слева, по движению рук во время работы.

Скрытая леворукость — сформированные в обучении навыки использования правой руки как ведущей у левшей. При скрытой леворукости дети научились действовать преимущественно правой рукой (есть, писать, выполнять трудовые операции), но в особых условиях, например, в состоянии аффекта, левая рука у них может становиться ведущей. В качестве диагностических критериев скрытой леворукости выступают следующие: сравнительно большая величина левой руки и кровеносных сосудов на ней, большая ширина ногтя на левом мизинце, более дифференцированное развитие мимической мускулатуры с левой стороны лица, при сжимании кистей с переплетенными пальцами большой палец левой руки оказывается сверху, при аплодировании активнее действует левая рука.

Существуют специальные батареи тестов (по 20 и более заданий) и их сокращенные варианты. Есть и отдельные тесты, традиционно используемые для определения леворукости. Одним из хорошо известных является переплетение пальцев

рук. Тест должен выполняться быстро, без подготовки. У правой сверху ложится большой палец правой руки, у левой - левой. Несмотря на большую популярность, тест мало информативен. Второй столь же известный - «поза Наполеона» - скрещивание рук. У правой правая кисть сверху на левом предплечье, а левая кисть - под правым предплечьем, у левой - сверху кисть левой руки, а под левым предплечьем - правая.

Третий - аплодирование. У правой при аплодировании более активна правая рука, у левой - левая. Этот тест считается информативным у взрослых, а дети чаще аплодируют двумя руками, хлопая обеими ладонками. Очень интересны и информативны пробы на одновременные действия обеих рук, например, рисование (круга, квадрата, треугольника). Движения, выполняемые ведущей рукой, могут быть более медленными, но более точными. Линии фигур, нарисованные ведущей рукой, более четкие, ровные, меньше выражен тремор (дрожание руки), углы не сглажены, точки соединения не расходятся. Некоторые исследователи рекомендуют выполнять это задание с закрытыми глазами, тогда есть возможность более четко выделить нарушение формы, пропорций фигуры, которая рисуется неведущей рукой.

Учитывая, что скорость движений и сила ведущей руки больше, чем неведущей, можно использовать разные виды заданий на определение скорости и силы правой и левой руки. Для оценки скорости определяется число простукиваний указательным пальцем за 10 секунд, число точек (касаний ручки) на плоскости листа при постукивании ручкой за 10 секунд. Каждое задание выполняется трижды, потом определяется среднее значение.

Силу ведущей и неведущей руки можно измерить ручным динамометром. Эту процедуру необходимо проводить три раза и рассчитать среднее значение. Ведущей считается рука, превосходящая неведущую на 2 кг.

Определение рукости у детей лучше проводить при оценке выполнения различных действий.

По мнению немецкого исследователя Ф. Кречмера, для определения рукости нужно посмотреть, как ребенок выполняет следующие действия: поливает цветы, перемещает песок лопаткой, чистит зубы, толкает палкой шарик, достает книги с полки, открывает замок-молнию, зажигает спички, вынимает пробку из ванны и т. д. Предпочитаемая рука может быть определена при рисовании правой и левой рукой узоров и кругов. Если ребенок выбирает для выполнения всех заданий левую руку и при этом движения выполняются легко и точно, то он - левша. Однако использовать описываемые Ф. Кречмером задания не так просто, как кажется на первый взгляд. При определении рукости важно все: где находится предмет, которым нужно манипулировать, где - ребенок, как дается инструкция.

Непросто использовать рекомендацию проводить исследования рукости в процессе соревнования, чтобы дети не догадались о цели заданий. Среди заданий предлагаются следующие: вытереть классную доску, вырезать ножницами фигуру, узор, поднять предмет (мяч) с пола, сложить фишки в коробку. Во всех случаях важно соблюдать условия тестирования, о которых мы расскажем подробно.

При проведении обследования детей особое внимание уделяется выполнению графических заданий и бытовых действий. По мнению французской исследовательницы М. Озьяс, в том случае, когда определение рукости вызывает какие-либо проблемы, необходимо проводить полное обследование, включающее 20 заданий, в иных случаях можно применить сокращенный вариант.

Задания (полный набор)

1. Завинтить крышки на бутылках.
2. Зажечь спички.
3. Разрезать бумагу ножницами.

4. Наколоть, нанизать (стержень или иголку необходимо вставлять в небольшое отверстие пуговиц, бусин, геометрических фигур).
5. Почистить обувь щеткой.
6. Намотать нитку на катушку.
7. Перелить воду из одного сосуда в другой.
8. Попасть иголкой, булавкой в небольшую точку.
9. Отвинтить гайку (рукой, ключом).
10. Сложить мелкие детали (пуговицы, бусины) в узкий цилиндр
11. Разложить (раздать) карточки (карты).
12. Проколоть дырочки (5-6 ударов).
13. Стереть ластиком предварительно нарисованные крестики.
14. Продеть нитку в иголку.
15. Почистить себя, стряхнуть с себя соринки, пыль.
16. Капнуть из пипетки в узкое отверстие бутылочки.
17. Достать бусинку ложкой из стакана.
18. Позвонить колокольчиком, дернуть за шнур звонка.
19. Закрыть, открыть молнию на сумке.
20. Взять стакан и сделать несколько глотков воды.

В тех случаях, когда выбирается рука для письма, М. Озьяс советует обратить внимание на следующие задания: зажигание спичек, накалывание бусин, пуговиц, переливание воды, прокалывание дырочек, раскладывание карточек, стирание ластиком рисунка, отряхивание, капание из пипетки, доставание бусинки из стакана, звонок в колокольчик (всего 10 заданий). В сокращенной батарее тестов нет графических заданий, это в основном бытовые действия, требующие точности, ловкости, точной координации движений. И самое главное - все действия непривычны, ненатренированы, что, по мнению автора, позволяет получить точную картину превосходства одной руки над другой.

Контрольные вопросы:

1. Что такое леворукость?
2. Каковы причины возникновения леворукости?
3. Как формируются скрытая леворукость?
4. Что такое скрытая леворукость?
5. Проверьте себя на скрытую леворукость по методу М. Озьяс
6. Приведите примеры проверок на скрытую леворукость.

Практическая работа №4 Методы изучения генетики человека

Цель работы: изучить методы генетического исследования.

Теория

1. Человек как объект генетического исследования

Раздел генетики, изучающий наследственность и изменчивость у человека, называется антропогенетикой или генетикой человека. Генетика человека - это наука о наследственно обусловленных различиях между людьми. Из генетики человека выделяется медицинская генетика, исследующая механизмы развития наследственных болезней, возможности их лечения и профилактики. В настоящее время человек хорошо изучен морфологически, физиологически, биохимически, что способствует рассмотрению его генетических особенностей.

Изучение генетики человека связано с биологическими и социально-этическими особенностями.

Биологические особенности: позднее половое созревание, малочисленное потомство у одной пары родителей, в основном моноплодная беременность (исключение - близнецы); большой срок беременности, медленная смена поколений (20 - 25 лет), особенности кариотипа (большое число хромосом и др.), фенотипический полиморфизм.

Социально-этические особенности: невозможность направленных скрещиваний в интересах исследователя, отсутствие точной регистрации наследственных признаков (проводится не всегда и не везде), невозможность создания одинаковых условий жизни для всех людей. У человека есть и преимущества перед другими генетическими объектами: способность воспринимать информацию и абстрактно мыслить; значительное число и разнообразие мутаций; высокая численность популяций, доступных для изучения; возможность регистрации

наследственных признаков в течение длительного времени; использование гибридизации соматических клеток для генетического анализа.

2. Методы изучения генетики человека

Генетика человека имеет как основные специфические методы исследования: генеалогический, близнецовый, цитогенетический, популяционно-статистический, онтогенетический, дерматоглифики, моделирования наследственных болезней и гибридизации соматических клеток; методы молекулярной генетики; так и дополнительные, применяемые совместно с основными (биохимический, микробиологический, иммунологический и др.).

2.1 Генеалогический метод основан на анализе наследования свойств и признаков человека по родословным. Метод был впервые предложен Ф. Гальтоном, условные обозначения (символы) - Юстом. Он включает два этапа: составление родословной и генеалогический анализ. Составление родословной складывается из сбора сведений о семье, начиная с пробанда, и графического изображения родословной с использованием стандартных условных обозначений (символов). Генеалогический анализ позволяет установить: является ли признак наследственным; определить тип наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с полом) и генотипы членов родословной; прогнозировать вероятность проявления признака в потомстве. Все типы наследования имеют специфические особенности, характерные черты которых проявляются в родословных.

Анализ основан на генетических закономерностях моногенного наследования менделирующих признаков. Менделирующий признак дискретен, он детерминирован наличием своего аллеля и подчиняется закону расщепления. Дискретность признака можно оценить по морфологическим, физиологическим, биохимическим, клиническим, иммунологическим критериям. Большую работу по систематизации изученных наследственных признаков проводит М.Кьюсик и публикует их в виде каталога

«Менделирующие признаки у человека». Генеалогический метод является эквивалентом гибридологического, который модифицирован в соответствии с социальными и биологическими особенностями человека; он наиболее часто применяется при медико-генетическом консультировании, изучении мутационного процесса, сцепленного наследования.

2.2 Близнецовый метод - это изучение пар близнецов путем установления внутрипарного сходства (конкордантности) и различия (дискордантности) между ними.

Близнецы - это дети, выношенные и рожденные одной матерью одновременно; чаще всего рождаются два близнеца. Они могут быть монозиготные и дизиготные. Монозиготные (однойяйцевые, МБ) развиваются из одной зиготы (явление полиэмбрионии). Они одного пола и имеют одинаковый генотип. Дизиготные близнецы (двухяйцевые, ДБ) развиваются из двух зигот (явление полиовуляции); имеют разные генотипы; могут быть одного или разного пола.

В генетических исследованиях важно установить зиготность близнецов (моно- или дизиготные). Для этого используют полисимптомный метод - ряд критериев и четко наследуемых признаков (цвет глаз, волос, группы крови и др.), которые меньше всего подвержены влиянию среды. После установления зиготности сопоставляют близнецов одной пары по изучаемому (качественному или количественному) признаку. Исследуемый признак может встречаться у обоих близнецов данной пары (пара конкордантна), либо у одного из близнецов (пара дискордантна). Близнецы в течение жизни могут находиться в одинаковых или разных условиях: изменчивость в группе МБ обусловлена средой, а у ДБ генотипом и средой.

Близнецовый метод используется для изучения соотносительной роли наследственности и среды в развитии признака (расчет коэффициента наследуемости), установления наследственного характера признака, выявления причин различной пенетрантности генов, оценки эффективности

влияния внешних факторов на человека (лекарственных препаратов, методов обучения и воспитания).

2.3 Цитогенетический метод - метод микроскопического изучения наследственных структур клетки - хромосом. Он включает кариотипирование и определение полового хроматина.

а) Кариотипирование проводится для получения метафазных хромосом.

Кариотип - это диплоидный набор хромосом в соматических клетках на стадии метафазы, характерный для данного вида. Кариотип, представленный в виде диаграммы, называется идиограмма, кариограмма или хромосомный комплекс. Для кариотипирования наиболее удобным источником клеток являются лимфоциты (клетки периферической крови). Вначале получают достаточное количество делящихся клеток (стимуляция ФГА), а затем метафазные пластинки (для остановки деления на стадии метафазы используют колхицин) с отдельно лежащими хромосомами (гипотонический раствор). Препараты окрашивают и фотографируют, хромосомы вырезают и раскладывают. Для систематизации хромосом используют две стандартные классификации: Денверскую и Парижскую. В основу Денверской классификации положены два принципа: длина хромосом и их форма (метацентрические, субметацентрические, акроцентрические), при этом используется метод сплошной окраски хромосом. По этой классификации все хромосомы разделены на семь групп, каждая пара хромосом имеет свой номер. Недостатком классификации является трудность в идентификации хромосом внутри группы. Парижская классификация основывается на дифференциальном окрашивании метафазных хромосом. Каждая хромосома имеет свой индивидуальный рисунок, четкую дифференциацию по длине на светлые и темные полосы - диски (сегменты). Разработана система обозначения линейной дифференциации хромосом (номер хромосомы, плечо, район, сегмент).

б) Определение X-полового хроматина.

Половой хроматин (тельце Барра) - компактная темная глыбка, которая имеется в интерфазном ядре соматических клеток нормальных женщин. Половой хроматин представляет спирализованную X-хромосому. Инактивация одной из X-хромосом является механизмом, выравнивающим баланс генов в мужском и женском организме. Согласно гипотезе Марии Лайон, инактивация X-хромосомы происходит на ранних стадиях эмбриогенеза (14 день), она носит случайный характер, причем инактивируются только длинные плечи X-хромосомы. По числу глыбок полового хроматина можно судить о числе X-хромосом (формула $n+1$, где n - число телец Барра). При любом числе X-хромосом в активном состоянии будет только одна X-хромосома.

Цитогенетические методы используются для диагностики хромосомных болезней (изменение числа и структуры хромосом), определения пола, изучения хромосомного полиморфизма членов популяций.

2.4. Методы пренатальной диагностики предназначены для предупреждения рождения ребенка с патологией (первичная профилактика наследственных болезней). Выбор метода зависит от конкретной ситуации в семье и состояния беременной женщины.

а) Просеивающие (непрямые) направлены на обследование беременных женщин и позволяют выявить среди них группу риска. К этой группе методов относятся: исследование крови на альфа-фетопротеин (позволяет диагностировать некоторые пороки развития плода - дефекты нервной трубки, анэнцефалию, врожденные дефекты кожи, а также хромосомные болезни), определение уровня хорионического гонадотропина (при болезни Дауна повышается), определение уровня несвязанного эстриола (при болезни Дауна снижается).

б) Прямые методы направлены на обследование плода и делятся на неинвазивные (без хирургического вмешательства) и инвазивные (с нарушением целостности тканей плода). К неинвазивным относится ультразвуковое обследование, которое позволяет диагностировать

многоплодную беременность, анэнцефалию, дефекты костной системы, нервной трубки, атрезию желудочно-кишечного тракта. Прямые инвазивные методы: хорионбиопсия (взятие эпителия ворсинок хориона между 8 и 10 нед. беременности), плацентобиопсия (получение кусочков плаценты с 7 по 16 нед.), амниоцентез (процедура получения амниотической жидкости с небольшим количеством зародышевых клеток, проводится на 15-18 нед. беременности при определенных показаниях), биопсия кожи плода, кордоцентез (взятие крови из пуповины на 18-22 нед. беременности, фетоскопия (осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным через брюшную стенку матки, метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту и произвести биопсию). Полученный тем или иным способом материал подвергается цитогенетическому, биохимическому или молекулярно-генетическому исследованию. Результаты используются в медико-генетическом консультировании (дородовая диагностика) для диагностики молекулярных и хромосомных болезней, определения пола; выявления пороков развития.

2.5. Метод моделирования наследственных болезней. Биологическое моделирование базируется на законе гомологических рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова, согласно которому генетически близкие роды и виды характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости. У филогенетически родственных организмов проявляются однозначные реакции на определенные воздействия среды, в том числе на воздействие мутагенных факторов.

Используя мутантные линии животных, можно создавать модели наследственных болезней, которые могут быть у животных и человека (гемофилия, сахарный диабет, эпилепсия, ахондроплазия), изучать механизмы их возникновения, характер наследования и разрабатывать методы диагностики. Полученные данные с определенными поправками можно использовать для изучения наследственных болезней человека.

2.6. Онтогенетический (биохимический) метод. Метод основан на использовании биохимических методик для выявления метаболических нарушений в индивидуальном развитии организма, вызванных мутантным геном (ген - фермент - признак). Изменение фермента приводит к появлению в организме промежуточных продуктов обмена. Их определение в крови, моче используется для диагностики энзимопатий.

2.7. Популяционно-статистический метод. Метод основан на изучении генетического состава популяций. Он позволяет оценить вероятность рождения лиц с определенным фенотипом в данной группе населения, рассчитать частоту различных аллелей генов и генотипов по этим аллелям в популяции.

2.8. Методы молекулярной генетики. В молекулярной генетике применяется метод генной инженерии (выделение, клонирование генов, создание рекомбинантных молекул ДНК, введение их в клетку); метод полимеразных цепных реакций (ПЦР) - носинтезированные цепи нуклеиновых кислот являются матрицей в следующих циклах репликации; метод секвенирования и др.

Используются и дополнительные методы в генетике: микробиологический - тест Гартри при фенилкетонурии (усиленный рост микроорганизмов при повышенном количестве фенилаланина в крови), иммунологическое определение антигенов групп крови и др.

Контрольные вопросы:

1. Какой раздел генетики изучает наследственность и изменчивость у человека?
2. В чем заключаются биологические особенности изучения генетики человека?
3. Перечислите основные методы изучения генетики человека

4. В чем заключаются социально-этнические особенности изучения генетики человека?
5. Для чего используется метод моделирования наследственных болезней?
6. Назовите две стандартные классификации хромосом

Практическая работа №5 Генеалогический метод

Цель работы: Изучить основные принципы и область применения генеалогического метода.

Теория

В основе этого метода лежит составление и анализ родословных. Этот метод широко применяют с древних времен и до наших дней в коневодстве, селекции ценных линий крупного рогатого скота и свиней, при получении чистопородных собак, а также при выведении новых пород пушных животных. Родословные человека составлялись на протяжении многих столетий в отношении царствующих семейств в Европе и Азии.

Как метод изучения генетики человека генеалогический метод стали применять только с начала XX столетия, когда выяснилось, что анализ родословных, в которых прослеживается передача из поколения в поколение какого-то признака (заболевания), может заменить собой фактически неприменимый в отношении человека гибридологический метод.

При составлении родословных исходным является человек — пробанд, родословную которого изучают. Обычно это или больной, или носитель определенного признака, наследование которого необходимо изучить. При составлении родословных таблиц используют условные обозначения, предложенные Г. Юстом в 1931 г. (рис. 1). Поколения обозначают римскими цифрами, индивидов в данном поколении — арабскими.

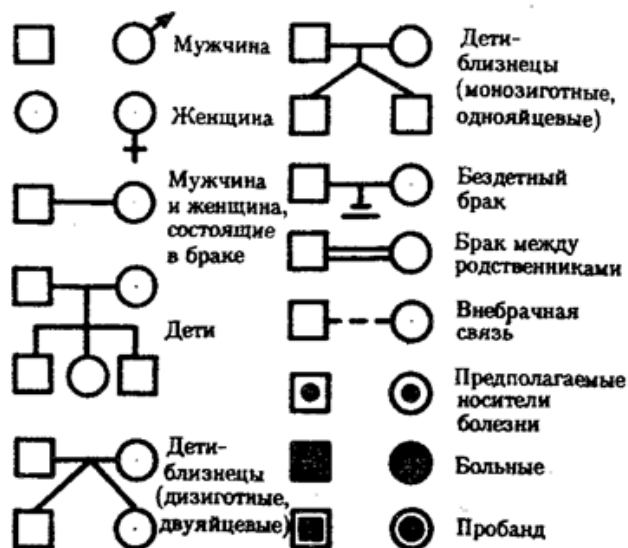


Рис. 1. Условные обозначения при составлении родословных (по Г. Юсту)

С помощью генеалогического метода может быть установлена наследственная обусловленность изучаемого признака, а также тип его наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный доминантный или рецессивный, Y-сцепленный). При анализе родословных по нескольким признакам может быть выявлен сцепленный характер их наследования, что используют при составлении хромосомных карт. Этот метод позволяет изучать интенсивность мутационного процесса, оценить экспрессивность и пенетрантность аллеля. Он широко используется в медико-генетическом консультировании для прогнозирования потомства. Однако необходимо отметить, что генеалогический анализ существенно осложняется при малодетности семей.

Родословные при аутосомно-доминантном наследовании.

Для аутосомного типа наследования в целом характерна равная вероятность встречаемости данного признака как у мужчин, так и у женщин. Это обусловлено одинаковой двойной дозой генов, расположенных в аутосомах у всех представителей вида и получаемых от обоих родителей, и зависимостью развивающегося признака от характера взаимодействия аллельных генов.

При доминировании признака в потомстве родительской пары, где хотя бы один родитель является его носителем, он проявляется с большей или меньшей вероятностью в зависимости от генетической конституции родителей (рис. 2).

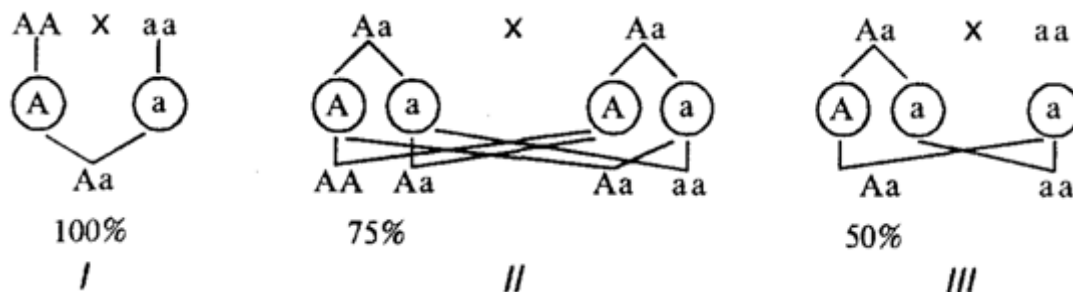


Рис. 2. Вероятность появления потомков с доминантным признаком от различных супружеских пар (I—III)

Если анализируется признак, не влияющий на жизнеспособность организма, то носители доминантного признака могут быть как гомо-, так и гетерозиготами. В случае доминантного наследования какого-то патологического признака (заболевания) гомозиготы, как правило, нежизнеспособны, а носители этого признака — гетерозиготы.

Таким образом, при аутосомно-доминантном наследовании признак может встречаться в равной мере у мужчин и у женщин и прослеживается при достаточном по численности потомстве в каждом поколении по вертикали. Анализируя родословные, необходимо помнить о возможности неполного пенетрирования доминантного аллеля, обусловленной взаимодействием генов или факторами среды. Показатель пенетрантности может быть вычислен как отношение фактического числа носителей признака к числу ожидаемых носителей этого признака в данной семье. Необходимо также помнить, что некоторые заболевания проявляются не сразу с момента рождения ребенка. Многие болезни, наследуемые по доминантному типу, развиваются лишь в определенном возрасте. Так, хория Гентингтона клинически проявляется к 35—40 годам, поздно проявляется и

поликистоз почек. Поэтому при прогнозировании подобных заболеваний в расчет не принимаются братья и сестры, не достигшие критического возраста.

Первое описание родословной с аутосомно-доминантным типом наследования аномалии у человека было дано в 1905 г. В ней прослеживается передача в ряду поколений *брахидактилии* (короткопалости). На рис. 6.26 приведена родословная с этой аномалией. На рис. 6.27 изображена родословная с ретинобластомой в случае неполной пенетрантности.

Родословные при аутосомно-рецессивном наследовании.

Рецессивные признаки проявляются фенотипически лишь у гомозигот по рецессивным аллелям. Эти признаки, как правило, обнаруживаются у потомков фенотипически нормальных родителей — носителей рецессивных аллелей. Вероятность появления рецессивного потомства в этом случае равна 25%. Если один из родителей имеет рецессивный признак, то вероятность проявления его в потомстве будет зависеть от генотипа другого родителя. У рецессивных родителей все потомство унаследует соответствующий рецессивный признак (рис. 3).

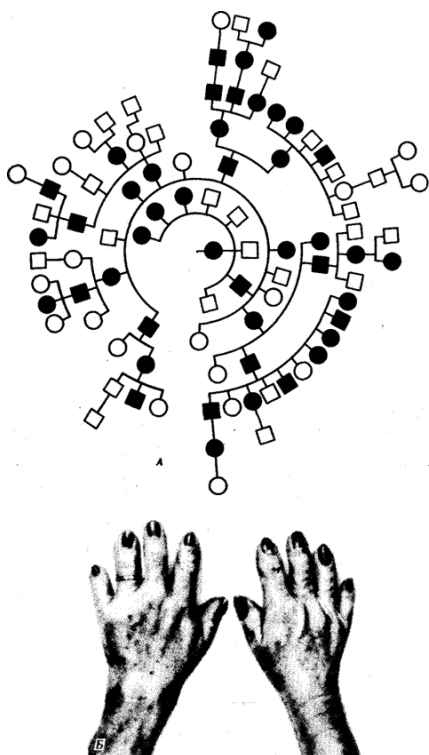


Рис. 3. Родословная (А) при аутосомно-доминантном типе наследования (брахидактилия — Б)

Для родословных при аутосомно-рецессивном типе наследования характерно, что признак проявляется далеко не в каждом поколении. Чаще всего рецессивное потомство появляется у родителей с доминантным признаком, причем вероятность появления такого потомства возрастает в близкородственных браках, где оба родителя могут являться носителями одного и того же рецессивного аллеля, полученного от общего предка. Примером аутосомно-рецессивного наследования является родословная семьи с *псевдогипертрофической прогрессивной миопатией*, в которой часты близкородственные браки (рис. 4). Обращает внимание распространение заболевания в последнем поколении по горизонтали.



Рис. 4. Родословная с ретинобластомой в случае неполной пенетрантности

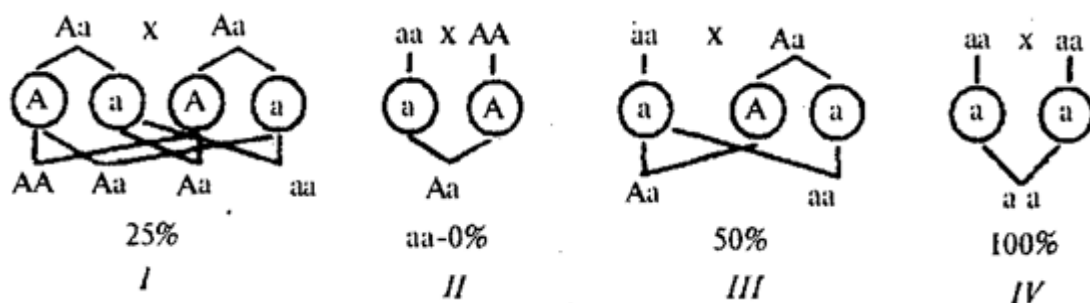


Рис. 5. Вероятность появления потомков с рецессивным признаком от различных супружеских пар (I—IV)

Родословные при доминантном X-сцепленном наследовании признака. Гены, расположенные в X-хромосоме и не имеющие аллелей в Y-хромосоме, представлены в генотипах мужчин и женщин в разных дозах. Женщина получает две свои X-хромосомы и соответствующие гены как от отца, так и от матери, а мужчина наследует свою единственную X-хромосому только от матери. Развитие соответствующего признака у мужчин определяется единственным аллелем, присутствующим в его генотипе, а у женщин он является результатом взаимодействия двух аллельных генов. В связи с этим признаки, наследуемые по X-сцепленному типу, встречаются в популяции с разной вероятностью у мужского и женского пола.

При доминантном X-сцепленном наследовании признак чаще встречается у женщин в связи с большей возможностью получения ими соответствующего аллеля либо от отца, либо от матери. Мужчины могут наследовать этот признак только от матери. Женщины с доминантным признаком передают его в равной степени дочерям и сыновьям, а мужчины — только дочерям. Сыновья никогда не наследуют от отцов доминантного X-сцепленного признака.

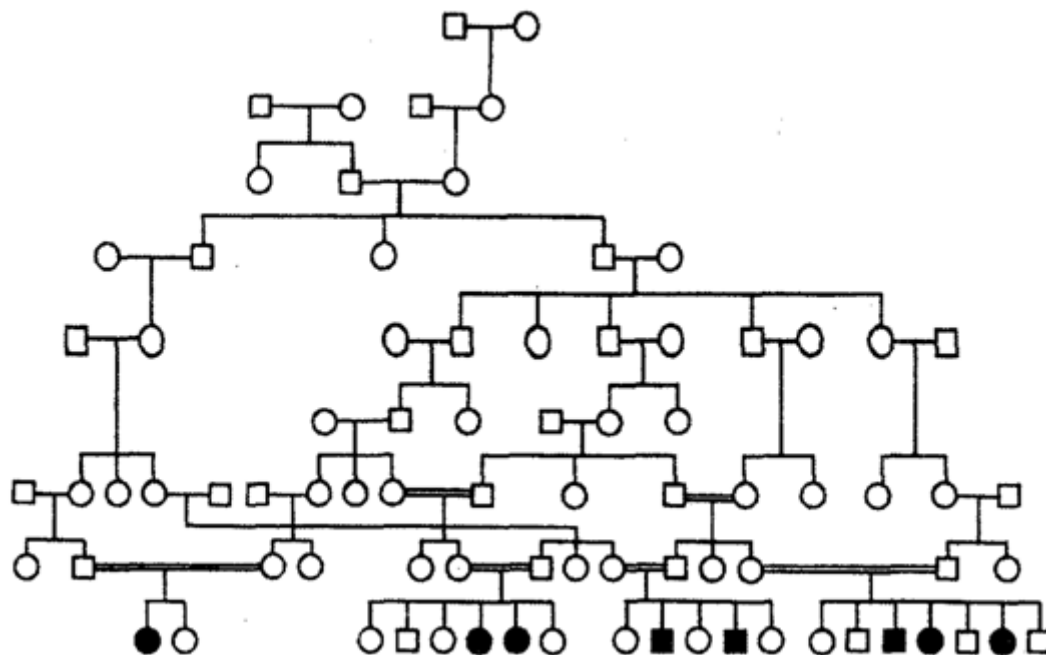


Рис. 6. Родословная при аутосомно-рецессивном типе наследования (псевдогипертрофическая прогрессирующая миопатия)

Примером такого типа наследования служит описанная в 1925 г. родословная с *фолликулярным кератозом* —кожным заболеванием, сопровождающимся потерей ресниц, бровей, волос на голове (рис. 7). Характерным является более тяжелое течение заболевания у гемизиготных мужчин, чем у женщин, которые чаще всего являются гетерозиготами.

При некоторых заболеваниях наблюдается гибель мужчин-гемизигот на ранних стадиях онтогенеза. Тогда в родословных среди пораженных должны быть только женщины, в потомстве которых отношение пораженных дочерей, здоровых дочерей и здоровых сыновей равно 1:1:1. Мужские доминантные гемизиготы, не погибающие на очень ранних стадиях развития, обнаруживаются в самопроизвольных абортах или среди мертворожденных. Такими особенностями наследования у человека характеризуется пигментный дерматоз.

Родословные при рецессивном X-сцепленном наследовании признаков. Характерной особенностью родословных при данном типе наследования является преимущественное проявление признака у гемизиготных мужчин, которые наследуют его от матерей с доминантным фенотипом, являющихся носительницами рецессивного аллеля. Как правило, признак наследуется мужчинами через поколение от деда по материнской линии к внуку. У женщин он проявляется лишь в гомозиготном состоянии, вероятность чего возрастает при близкородственных браках.

Наиболее известным примером рецессивного X-сцепленного наследования является *гемофилия*. Наследование гемофилии типа А представлено в родословной потомков английской королевы Виктории (рис. 8).

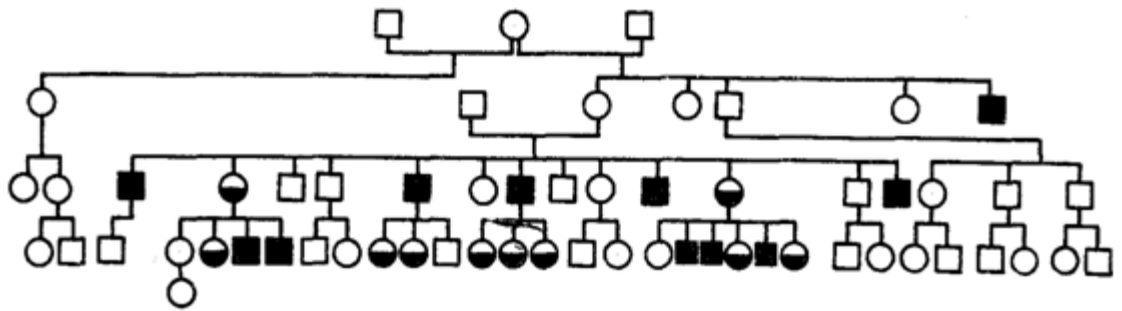


Рис. 7. Родословная при X-сцепленном доминантном типе наследования (фолликулярный кератоз)

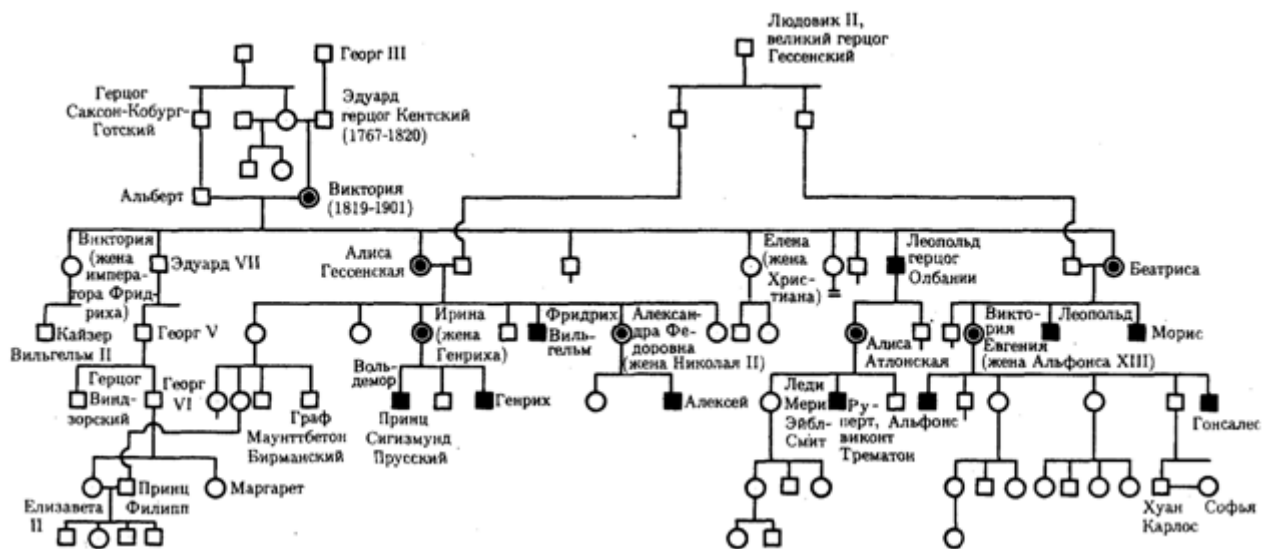


Рис. 8. Родословная при X-сцепленном рецессивном типе наследования (гемофилия типа А)

Другим примером наследования по данному типу является *дальтонизм* — определенная форма нарушения цветоощущения.

Родословные при Y-сцепленном наследовании. Наличие Y-хромосомы только у представителей мужского пола объясняет особенности Y-сцепленного, или голландрического, наследования признака, который обнаруживается лишь у мужчин и передается по мужской линии из поколения в поколение от отца к сыну.

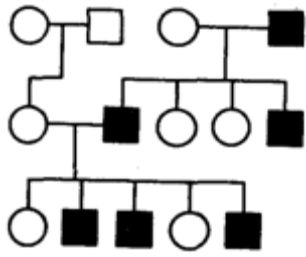


Рис. 9. Родословная при Y-сцепленном (голандрическом) типе наследования

Одним из признаков, Y-сцепленное наследование которого у человека все еще обсуждается, является *гипертрихоз ушной раковины*, или наличие волос на внешнем крае ушной раковины. Предполагают, что в коротком плече Y-хромосомы кроме этого гена находятся гены, определяющие мужской пол. В 1955 г. у мыши описан определяемый Y-хромосомой трансплантационный антиген, названный H_Y. Возможно, он является одним из факторов половой дифференцировки мужских гонад, клетки которых имеют рецепторы, связывающие этот антиген. Связанный с рецептором антиген активизирует развитие гонады по мужскому типу. Этот антиген в процессе эволюции остался почти неизменным и встречается в организме многих видов животных, в том числе и человека. Таким образом, наследование способности к развитию гонад по мужскому типу определяется голандрическим геном, расположенным в Y-хромосоме (рис. 9).

Контрольные вопросы:

1. В чем суть генеалогического метода?
2. Приведите примеры, когда может быть применен генеалогический метод.
3. Что такое пробанд?
4. Назовите особенности аутосомно-рецессивного наследования.
5. Назовите особенности рецессивного X-сцепленного наследования
6. Назовите особенности рецессивного рецессивного Y-сцепленного наследования.