

Учреждение образования
«Белорусский государственный педагогический университет
имени Максима Танка»

Факультет специального образования
Кафедра основ специальной педагогики и психологии

(рег. № БГУП 50-84-70-2014)
27.06.2014 дата

СОГЛАСОВАНО

СОГЛАСОВАНО

Заведующий кафедрой
основ специальной педагогики
и психологии

В.В. Радыгина

2014 г.

Декан факультета
специального образования

С.Е. Гайдукевич

19 03 2014 г.

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
ПО УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ**

**Медико-биологические основы коррекционной педагогики
и специальной психологии
(Основы генетики человека)**

для специальностей:

- 1-03 03 01 Логопедия
- 1-03 03 06 Сурдопедагогика
- 1-03 03 07 Тифлопедагогика
- 1-03 03 08 Олигофренопедагогика

Составила: В.В. Радыгина, кандидат биологических наук, доцент

Рассмотрено и утверждено
на заседании Совета БГПУ 26 06 2014 г., протокол № 9

ОГЛАВЛЕНИЕ

Пояснительная записка

I. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Лекция 01

Лекция 02-03

Лекция 04

Лекция 05

Лекция 06-07

Лекция 08-09

Лекция 10

II. ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Практическое занятие 01-02

Практическое занятие 03

Практическое занятие 04 (УСРС)

Практическое занятие 05-06

Практическое занятие 07

Практическое занятие 08 (УСРС)

Практическое занятие 09 (УСРС)

Практическое занятие 10

III. РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Вопросы к зачету

IV. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Учебная программа

Пояснительная записка

Содержание учебного материала

Учебно-методическая карта учебной дисциплины
(дневная форма получения образования)

Учебно-методическая карта учебной дисциплины
(заочная форма получения образования)

Информационно-методическая часть

Задания по управляемой самостоятельной работе
студентов (дневная форму получения образования)

Перечень используемых средств диагностики
результатов учебной деятельности
Протокол согласования учебной программы

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Одним из путей повышения качества подготовки педагогов-дефектологов в учреждении высшего образования является разработка и совершенствование методического обеспечения учебно-воспитательного процесса, в том числе создание учебно-методических комплексов по всем дисциплинам учебного плана.

Учебно-методический комплекс по учебной дисциплине – это система учебно-методических материалов, использование которых обеспечивает самостоятельное приобретение студентами компетентности в области основ генетики.

Учебно-методический комплекс по дисциплине «Медико-биологические основы коррекционной педагогики и специальной психологии (основы генетики)» предназначен студентам факультета специального образования БГПУ (дневная и заочная форма получения образования).

Структурными компонентами УМК являются:

- Программный блок;
- теоретический блок;
- практический блок;
- блок контроля знаний;
- вспомогательные материалы.

Учебно-методический комплекс ориентирован на применение технологий дистанционного обучения (кейс-технология, интернет-технологии) и предоставляется студентам в электронном варианте. Работу с материалами учебно-методического комплекса следует сочетать с изучением рекомендованной научной и учебно-методической литературы.

Учебно-методический комплекс разработан в соответствии с требованиями к обязательному минимуму содержания учебных программ и компетенциям по разделу дисциплины «Основы генетики», действующих образовательных стандартов высшего образования по специальностям:

- 1 – 03 03 01 Логопедия
- 1 – 03 03 06 Сурдопедагогика
- 1 – 03 03 07 Тифлопедагогика
- 1 – 03 03 08 Олигофренопедагогика.

Рекомендуется следующий алгоритм работы над темой:

- ознакомление с учебно-тематическим планом, изучение учебной программы и определение вопросов по теме, которые выносятся на зачет;
- закрепление знаний, полученных на лекции (если студент участвовал в лекции по данной теме) или изучение лекционного материала (см. папку «Теоретический блок», «Вспомогательный блок»);

- выполнение практической работы по теме (см. папку «Практический блок»);
- ответы на вопросы, вынесенные на зачет.

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

I.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

РЕПОЗИТОРИЙ ГПУ

Лекция 01. Генетика: предмет, задачи, методы и история развития

Вопросы:

1. *История развития генетики как фундаментальной науки.*
 - 1.1 *Общее представление о генетике как о науке.*
 - 1.2 *Основные этапы развития генетики: классический период*
2. *Методы исследования генетики человека.*
 - 2.1 *Генеалогический метод.*
 - 2.2 *Близнецовый метод.*
 - 2.3 *Цитогенетический метод*
 - 2.4 *Биохимический метод*

1. История развития генетики как фундаментальной науки

1.1. Общее представление о генетике как науке

Генетика человека – наука о наследственности и изменчивости человека.

Наследственность – это способность живых организмов сохранять и передавать из поколения в поколение признаки и свойства организма.

Изменчивость – это способность живых организмов в процессе онтогенеза утрачивать старые и приобретать новые признаки и свойства.

1.2. Основные этапы развития генетики человека

1900 г. – начало бурного развития генетики как науки – вторичное открытие законов Менделя тремя учеными независимо друг от друга: де Фриз (Голландия), Корренс (Австрия), Чермак (Германия).

Г. Мендель открыл закономерности наследования признаков в 1865 г. и опубликовал на немецком языке в трудах общества естествоиспытателей по названию «Опыты над растительными гибридами».

1900-1930 гг. – классический период развития генетики (этап менделизма и хромосомной теории наследственности).

1930-1940 гг. – период индуцированного мутагенеза (получение мутаций с помощью радиации и химических веществ).

1940-1953-2000 гг. – период молекулярной генетики (изучение структуры и функциональной природы молекул ДНК).

1953 г. – Уотсон и Крик расшифровали структуру молекулы ДНК.

2000 г. – полностью расшифрован генетический код человека – он полностью может быть записан с помощью химических формул.

после 2000 г. – современный этап – основное направление – структурно-системное познание глубинной сущности гена.

2. Методы исследования генетики человека

2.1. Генеалогический метод (метод родословных)

Предложен Гальтоном в 1865 г. Задачи метода:

- установления наследственного характера болезни;
- определения типа ее наследования;
- изучение сцепления болезни с различными генетическими маркерами.

Методика составления родословной

1. Сбор родословной начинается с пробанда – больного ребенка (человека). Если это взрослый сразу собирают информацию о его детях, затем братьях и сестрах (сисбах) с учетом последовательности беременностей у матери и их сходах.

2. Сбор сведений обо всех кровных родственниках по материнской линии.

3. Сбор сведений обо всех кровных родственниках по отцовской линии.

К родословной предлагается легенда.

Каждое поколение изображается на одной линии и обозначается римскими цифрами сверху вниз.

Символы, используемые при составлении родословной (предложены Юстом в 1931 г.)

2.2. Близнецовый метод

Предложен Гальтоном в 1876 г. Задачи метода:

– установить роль наследственности и среды в фенотипическом разнообразии различных признаков у человека.

Этапы реализации метода:

1. Сбор близнецового материала и диагностика зиготности (метод «сходства-подобия», по эритроцитарным и лейкоцитарным маркерам, ДНК-диагностика).

2. Анализ близнецовых данных.

Установление коэффициента парной конкордантности, который указывает на относительное число пар, в которых оба партнера несут изучаемый признак. Вычисляется отдельно для МЗ и ДЗ близнецов.

$$K = C / C + D$$

С – число конкордантных пар (сходных);

Д – число дисконкордантных пар (различающихся).

К выражается либо в долях единицы, либо в процентах

Далее вычисляют долю наследственной обусловленности признака – наследуемость (Н), которая также выражается в процентах или долях единицы.

$$H = K_{M3} - K_{D3} / 1 \text{ (или } 100 \text{ если в \%)} - K_{D3}$$

К МЗ и К ДЗ – коэффициенты парной конкордантности МЗ и ДЗ близнецов.

1 – 0,7 – признак (болезнь) детерминируется генетическими факторами

0,4 – 0,7 – болезнь с наследственной предрасположенностью, реализующаяся под влиянием средовых факторов.

0 – 0,4 – болезнь, возникшая под влиянием окружающей среды.

2.3. Цитогенетический метод

Проводится при подозрении на хромосомную болезнь. Задачи:

– идентифицировать перестроенную хромосому;

– установить тип хромосомной перестройки.

препараты хромосом человека можно приготовить из фибробластов кожи, костного мозга, но наиболее доступной при таких исследованиях является культура лимфоцитов периферической крови (кровь помещают в специальную

среду с веществами, стимулирующими рост и клеточное деление, затем добавляют колхицин, что приводит к остановке митоза на стадии метафазы, в которой хромосомы мах спирализированы).

2.4. Биохимический метод

применяют при подозрении на врожденные дефекты обмена. Применяют их в 2 этапа:

– скринирующие экспресс-методы, позволяющие обследовать большие группы населения (например, микробиологический тест Гатри (как вариант тест Фелинга) для обследования всех новорожденных на фенилкетонурию;

– более сложные методы биохимии и молекулярной биологии – методы фракционирования и количественного анализа, жидкостной и газовой хроматографии.

Литература

1. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-мадиа, 2008. – 230 с.

2. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

3. Мастюкова, Е.М. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина. – М.: Владос, 2001. – 367 с.

Лекция 02-03. Основы молекулярной генетики

Вопросы:

1. *Строение и функции белка.*
2. *Модель структуры молекулы ДНК Д. Уотсона, Ф. Крика.*
3. *Нуклеиновые кислоты (сравнительная характеристика ДНК и РНК).*
4. *Генетический код и его свойства.*
5. *Репликация ДНК.*
6. *Биосинтез белка. Транскрипция.*
7. *Биосинтез белка. Трансляция.*
8. *Организация генов.*
9. *Упаковка генетического материала.*
10. *Картиотип человека.*

Строение и функции белка

Белки играют важнейшую роль в жизнедеятельности любых организмов. Многообразие и сложность живой материи, по сути дела, отражают многообразие и сложность самих белков. Каждый белок имеет свою уникальную функцию, которая определяется присущими ему структурой и химическими свойствами. Некоторые белки являются *ферментами*, т.е. катализаторами биохимических реакций в живых организмах. Каждая химическая реакция

катализируется определенным ферментом. Без участия ферментов подобные реакции не происходят вовсе, или протекают крайне медленно, чтобы обеспечить саму возможность существования живых организмов. Другие белки – *структурные* – выполняют в организме роль строительных белков – или сами по себе (например, коллаген), или в комплексе с нуклеиновыми кислотами (нуклеопротеины), углеводами (гликопротеины) или липидами (липопротеины). Некоторые белки, вовлеченные в систему запаса и транспорта кислорода, связываются с функционально важными металлосодержащими органическими молекулами. Так, например, миоглобин и гемоглобин специфически связывают железосодержащую группировку, называемую гемом.

Белки – это большие полимерные молекулы, построенные из мономерных аминокислотных звеньев. В состав белков входят двадцать различных видов аминокислот. Все белковые аминокислоты (за исключением пролина) характеризуются общей структурой, обязательными элементами которой являются: аминогруппа, карбоксильная группа, водород и какой-либо радикал.

Аминокислоты в белках связаны между собой прочными ковалентными *пептидными* связями, возникающими между карбоксильной группой одной аминокислоты и аминогруппой следующей кислоты. Образующийся в результате такого взаимодействия олигомер называют *пептидом*. Аминокислоты, входящие в состав пептида, часто называют *аминокислотными остатками* (табл.1). Структурную основу любого пептида составляет зигзагообразный остов, образованный атомами углерода и азота.

2. Структурная модель ДНК Дж. Уотсона и Ф. Крика

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота – биологическая макромолекула, носитель генетической информации во всех эукариотических клетках. Трехмерная модель пространственного строения двухцепочечной ДНК была описана в 1953 г. Дж. Уотсоном и Френсисом Криком. Согласно этой модели, молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, которые образуют правую спираль (винтовую линию) относительно одной и той же оси. Направление цепей взаимно противоположное. Структура ДНК – полимер, структурной единицей которого является *нуклеотид*.

Нуклеотид состоит из: азотистого основания: пуринового – аденин (А) или гуанин (Г) или пиримидинового – цитозин (Ц) или тимин (Т); углевода дезоксирибозы (пятиуглеродное сахарное кольцо); остатка фосфорной кислоты (HPO_3^*).

Знание структуры и функций ДНК необходимо для понимания сути некоторых генетических процессов, протекающих в клетке. Было ясно, что сама ДНК не может играть роль матрицы при синтезе белков из аминокислот, так как почти вся ДНК находится в хромосомах, расположенных в ядре, в то время как почти все клеточные белки синтезируются в цитоплазме. Таким образом, генетическая информация, заключенная в ДНК, должна передаваться какой-то промежуточной молекуле, которая транспортируется в цитоплазму и участвует в синтезе полипептида. Такой промежуточной молекулой служит РНК (рибонуклеиновая кислота).

4. Сравнительная характеристика ДНК и РНК.

РНК – рибонуклеиновая кислота, имеет много общего со структурой ДНК, но отличается рядом признаков:

- углеводом РНК, к которому присоединяются пуриновые или пиримидиновые основания и фосфатные группы, является рибоза;
- в состав РНК, как и в состав ДНК, входят азотистые основания аденин, гуанин и цитозин. Но вместо тимина РНК содержит урацил;
- в отличие от двухцепочечной ДНК, РНК – одноцепочечная молекула.

РНК бывают разных типов: информационная или матричная (мРНК), транспортная (тРНК), рибосомальная (рРНК), в ядре клеток эукариот содержится гетерогенная ядерная (гяРНК). Матричная РНК является копией (транскриптом) соответствующей ДНК. Эта копия служит матрицей для синтеза белка.

Молекулы транспортной РНК узнают в цитоплазме соответствующий триплет (кодон в мРНК) и переносят нужную аминокислоту к растущей полипептидной цепи. Узнавание кодона в мРНК осуществляется с помощью трех последовательных оснований в тРНК, называемых *антикодонами*. Аминокислотный остаток может присоединяться к 3'-концу молекулы тРНК. Считают, что для каждой аминокислоты имеется, по крайней мере, одна тРНК. Молекула тРНК содержит около 75 нуклеотидов, ковалентно связанных друг с другом в линейную цепочку. Эту структуру называют «клеверным листом».

5. Генетический код. Свойства генетического кода

Генетический код – единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде последовательности нуклеотидов. Генетический код основан на использовании алфавита, состоящего всего из четырех букв А, Т, Ц, Г, соответствующих нуклеотидам ДНК. Поскольку в белках встречается 20 различных аминокислот, то каждая не может кодироваться одним или двумя нуклеотидами (будет закодировано только $4^2=16$ аминокислот). Наименьшая возможная длина «слова», определяющая аминокислоту, состоит из трех нуклеотидов (число возможных триплетов равно $4^3=64$). Из 64 кодонов три – УАА, УАГ, УГА – не кодируют аминокислот, они были названы нонсенс-кодонами. Позднее было показано, что они являются терминирующими кодонами (ТК) (табл.2).

Свойства генетического кода:

- Генетический код триплетен. Триплет (кодон) – последовательность трех нуклеотидов, кодирующая одну аминокислоту.
- Вырожденность генетического кода обусловлена тем, что одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами (аминокислот 20, а триплетов – 64), исключение составляют метионин и триптофан, которые кодируются только одним триплетом. Три триплета ТК – это стоп-сигналы, прекращающие синтез полипептидной цепи. Триплет, соответствующий метионину (АУГ), выполняет функцию инициирования (возбуждения) считывания и не кодирует аминокислоту, если стоит в начале цепи ДНК.

- Однозначность – каждому данному кодону соответствует одна и только одна определенная аминокислота. Следует отчетливо понимать принципиальное отличие двух важнейших свойств – вырожденности и однозначности, одновременно присущих генетическому коду.

- Код не перекрывается, т.е. в последовательности оснований АБВГДЕЖЗИК первые три основания, АБВ, кодируют аминокислоту 1, ГДЕ – аминокислоту 2 и так далее. Если бы код был перекрывающимся, то кислоту 2 могла бы кодировать последовательность ВГД. В коде отсутствуют запяты, т.е. нет знаков, отделяющих один кодон от другого.

- Генетический код универсален, т.е. вся информация в ядерных генах для всех организмов, обладающих разным уровнем организации (например, бабочка, ромашка, рак, лягушка, удав, орел, человек), кодируется одинаково.

Матричные процессы в клетке

5. Репликация ДНК

Репликацией или редупликацией (удвоением) ДНК называют ее синтез. Основное функциональное значение процесса репликации ДНК заключается в снабжении потомства генетической информацией, которая должна передаваться полностью и с высокой точностью. Репликация ДНК происходит в синтетическую (S) стадию интерфазы перед каждым делением клетки. Информация, необходимая для репликации ДНК, заложена в ее структуре. Поскольку нити ДНК комплементарны друг другу, т.е. основания в парах дополняют друг друга, каждая цепь автоматически поставляет информацию для образования дочерней цепи.

Такой тип репликации называется *полуконсервативным*. При этом две нити ДНК расплетаются (как застежка-молния) и каждая цепь служит матрицей для образования новой. При репликации молекула ДНК постепенно разделяется специальным ферментом на две половины в продольном направлении. По мере того, как открываются нуклеотиды разделяемой молекулы, к ним достраиваются свободные нуклеотиды, ранее синтезированные в цитоплазме. В итоге каждая половинная спираль снова становится целой. Таким образом, дочерние клетки первого поколения получают одну цепь ДНК от родителей, а вторая является вновь синтезированной. Такой же процесс повторяется при образовании дочерних клеток 2-го поколения из клеток первого поколения. И только две из четырех дочерних клеток второго поколения содержат по одной родительской цепи ДНК. Остальные две дочерние клетки имеют вновь синтезированные молекулы.

Структура, которая образуется во время репликации, называется репликативной вилкой. Репликацию ДНК осуществляет фермент *ДНК-полимераза*. Этот фермент присоединяет комплементарный нуклеотид к матричной цепи. Например, к нуклеотиду А матричной цепи полимераза присоединяет нуклеотид Т, и соответственно, к нуклеотиду Г – нуклеотид Ц. Фермент способен наращивать ДНК только на 3'-конце. Поскольку молекула ДНК антипараллельна, разные ее концы называются 3'-конец и 5'-конец. При синтезе

новых копий на каждой нити одна новая нить удлиняется в направлении от 5' к 3', а другая – в направлении от 3' к 5-концу. Однако 5' конец ДНК-полимераза наращивать не может. Поэтому синтез одной нити ДНК, той, которая растет в "удобном" для фермента направлении, идет непрерывно (она называется *лидирующая* или *ведущая* нить), а синтез другой нити осуществляется короткими фрагментами (они называются *фрагментами Оказаки* в честь ученого, который их описал, у эукариот имеют последовательность 100–200 нуклеотидов). Потом эти фрагменты сшиваются, и такая нить называется запаздывающей, в целом репликация этой нити идет медленней.

6. Биосинтез белка. Транскрипция

Транскрипция (переписывание) – синтез на ДНК–матрице мРНК (первичного продукта гена), осуществляющийся в ядре на смысловой нити ДНК, находящейся в деспирализованном состоянии. Это первый этап белкового синтеза.

Матричная РНК (мРНК) содержит генетическую инструкцию по синтезу определенного полипептида и переносит ее к белоксинтезирующим органеллам клетки – рибосомам. Синтез комплементарной нити РНК на молекуле ДНК осуществляется ферментом РНК-полимеразой. Каждый вид эукариотической РНК-полимеразы обладает своими специальными функциями, то есть транскрибирует определенный набор генов. Синтез мРНК имеет стадии инициации, элонгации и терминации.

Для инициации транскрипции необходимо наличие специального участка в ДНК, называемого промотором. Когда РНК-полимераза связывается с промотором, происходит локальное расплетание двойной спирали ДНК и образуется открытый промоторный участок.

Элонгация (удлинение) цепи РНК – это стадия транскрипции, которая наступает после присоединения первых 8 рибонуклеотидов. При этом движущаяся вдоль цепи ДНК РНК-полимераза действует подобно застежке-молнии, раскрывая двойную спираль, которая замыкается позади фермента по мере его продвижения.

Терминация (прекращение роста) цепи мРНК происходит на специфических участках ДНК, называемых терминаторами.

Первичный продукт гена, формируемый в ядре – точная копия транскрибированного участка ДНК. Эта молекула называется *незрелой* гетерогенной ядерной РНК (гяРНК). Процесс формирования зрелых молекул РНК из предшественников называется *процессингом*. В результате этого процесса молекулы подвергаются модификации по 5'→3' концам и сплайсингу. *Сплайсинг* гяРНК – это удаление последовательностей РНК, соответствующих интронным (не несущим информацию о структуре белка) областям ДНК, и соединение участков с транскрибируемыми последовательностями экзонов (участков, которые непосредственно кодируют аминокислотную последовательность в белке).

7. Биосинтез белка. Трансляция

Трансляция (перевод) – процесс воплощения генетической информации мРНК в структуру полипептида. Это второй этап белкового синтеза.

Зрелая матричная РНК выходит в цитоплазму, где осуществляется процесс трансляции – декодирование мРНК в аминокислотную последовательность белка. Процесс декодирования осуществляется в направлении от 5'→3' и происходит в рибосомах. Комплекс мРНК и рибосом называется *полисомой*.

Подобно транскрипции механизм трансляции состоит из трех этапов: инициации, элонгации и терминации.

Трансляция начинается со стартового кодона АУГ, который при локализации в смысловой части структурного гена кодирует аминокислоту метионин. Каждую аминокислоту доставляет к полисоме транспортная РНК, специфичная к данной аминокислоте. Таким образом, тРНК выполняет роль посредника между кодоном мРНК и аминокислотой. Молекулы тРНК узнают в цитоплазме соответствующий триплет (кодон мРНК) по принципу спаривания комплементарных азотистых оснований. Молекула тРНК, которая подходит к малой субъединице, образует связь [кодон – антикодон], при этом одновременно передает свою аминокислоту в аминокислотный участок (А-участок) большой субъединицы рибосомы. К кодону АУГ «подходит» антикодон только той аминокислоты, которая переносит метионин. Поэтому, прежде всего к рибосоме доставляется метионин. Затем кодон АУГ переходит на пептидильный участок большой субъединицы (Р-участок). В результате этих процессов образуется транслирующая рибосома – иницирующий комплекс.

Элонгация – это последовательное включение аминокислотных остатков в состав растущей полипептидной цепи. Каждый акт элонгации состоит из трех этапов:

- Узнавание кодона, которое заключается в связывании антикодона с очередной молекулой тРНК, несущей аминокислоту, с кодоном свободного А-участка на рибосоме;
- Образование пептидной связи, которое происходит лишь тогда, когда оба участка А и Р заняты молекулами тРНК. Часть большой субъединицы рибосомы – фермент пептидилтрансфераза, катализирующая образование пептидной связи
- Транслокация, где тРНК участка Р, не связанная с пептидом, покидает рибосому. Затем молекула тРНК с полипептидом переходит из А- на Р-участок, и наконец, рибосома перемещается вдоль РНК на один кодон.

Терминация (окончание синтеза) происходит по команде кодонов УАА, УАГ, УГА. В природе не существует таких молекул тРНК, антикодоны которых соответствовали бы этим кодонам.

Каждая мРНК транслируется, как правило, несколько раз, после чего разрушается. Среднее время жизни мРНК около 2 мин. Разрушая старые и образуя новые мРНК, клетка строго контролирует тип продуцируемого белка и его количество. Это регуляция синтеза белка на уровне транскрипции. У эукариот возможна регуляция и на уровне трансляции.

8. Организация генов

Так что же такое ген? Ген – это участок молекулы ДНК, детерминирующий синтез определенного полипептида (белка) или нуклеиновой кислоты, или другими словами, это последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена.

Молекула ДНК содержит множество генов. Гаплоидный набор хромосом человека содержит $3,5 \times 10^9$ нуклеотидных пар, этого количества достаточно для кодирования 1,5 млн. пар генов. Однако, известно, что организм человека имеет не более 100 тысяч белков. Это значит, что в клетках человека только 1% ДНК кодирует образование белков. В отношении остального количества ДНК существуют различные гипотезы. Некоторая часть нетранслируемых последовательностей ДНК регулирует экспрессию генов в ходе развития, дифференцировки и адаптации. Другая часть избыточной ДНК входит в состав *интронов*, некодирующих участков генов, разделяющих кодирующие (*экзонные*) области. И все же большая часть избыточной ДНК представлена многочисленными семействами повторяющихся последовательностей. ДНК генома эукариот можно разделить на два класса последовательностей: *уникальные* (неповторяющиеся) и *повторяющиеся*. К первому типу относятся однокопийные гены, кодирующие белки. Повторяющиеся последовательности ДНК встречаются у человека с частотой от 2 до 10^7 .

В зависимости от выполняемых функций гены подразделяют на различные группы. Основные из них:

- структурные (смысловые) – кодирующие РНК, или последовательность аминокислот в белковой молекуле, т.е. определяющие структуру белков.
- конститутивные («домашнего хозяйства») – работают постоянно во всех клетках организма и кодируют ферменты общего метаболизма. Экспрессия этих генов не зависит от окружающих условий и поддерживается на постоянном уровне.
- излищества («роскоши») – кодируют строго определенные специализированные белки, как правило, в клетках особого типа, например, гемоглобин в эритроцитах, иммуноглобулин – в клетках плазмы.
- контролирующие развитие – гены, функцией которых является контроль путей развития.
- общего контроля – ответственны за стабильность генома, дефекты в этих генах приводят к увеличению частоты мутаций.
- определяющие тип строения – влияют на дифференцирование надмолекулярных, тканевых структур.

Функционирование *структурных генов* тесно связано со специфическими последовательностями в молекуле ДНК, называемыми регуляторными участками. Структурные гены подразделяют на следующие группы:

Независимые – транскрибируются независимо, их транскрипция не связана с другими генами, однако активность этих генов может регулироваться, например, гормонами;

Повторяющиеся – один ген может находиться в хромосоме в виде повторов, повторяясь много сотен раз, вплотную следуя друг за другом, образуя *танделы*. Например, гены рРНК;

Кластеры генов – группы различных генов, находящиеся в определенных участках или локусах хромосом, объединенных общими функциями. В геноме человека, например, кластеры гистоновых генов повторяются до 10–20 раз, образуя тандемные группы повторов. Между генами, объединенными в кластере общими функциями, находятся спейсерные участки. Спейсерная ДНК не всегда транскрибируется. Иногда эти участки несут информацию о регуляции или инициации транскрипции, но в основном это просто короткие повторы избыточной ДНК, роль которой не выяснена.

Прерывистые гены – отличительная черта строения многих генов эукариот. Она выражается в мозаичности структуры смысловой части генов. Это связано с чередованием экзонов и интронов. В результате общая длина гена оказывается больше, чем можно было ожидать, примерно в 5–7 раз. В начале гена, до его смысловой части, находятся участки, которые обеспечивают правильную регуляцию работы гена.

9. Упаковка генетического материала

Если бы всю ДНК одной клетки в форме простой двойной спирали вытянуть в одну линию, то ее длина была бы 1,74 м. Представленной в виде линии суммарной ДНК одного человека можно три раза обернуть земной шар по экватору. Сильно конденсированные структуры ДНК, содержащиеся в ядрах клеток, называются *хромосомы*. При конденсации происходит уменьшение продольных размеров молекулы ДНК в десятки тысяч раз за счет образования сверхспиралей ДНК.

У эукариотических организмов значительная часть ДНК окружена множеством различных белков. Эти белки вместе с ДНК образуют комплексную структуру – *хроматин*, который обеспечивает специфический для эукариот тип регуляции экспрессии генов. В состав хроматина входят очень длинные двухцепочечные молекулы ДНК, белки *гистоны*, кислые белки и небольшие количества РНК. Всего известно пять типов гистонов: Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4. Гистоны объединяют несколько групп основных белков. Н1 наиболее слабо связан с хроматином.

В хромосоме ДНК с помощью гистонов упакована в специальные регулярно повторяющиеся структуры – *нуклеосомы*. Так, образуется структура, похожая на бусы, где каждая бусина – нуклеосома. Нуклеосома представляет собой сегмент ДНК длиной около 200 пар оснований, навитый на белковую сердцевину, состоящую из восьми молекул–гистонов. В нуклеосомную сердцевину (нуклеосомный кор) входит по две молекулы гистонов Н2А, Н2В, Н3, Н4. Поверхности этих белковых молекул несут положительные заряды и образуют стабилизирующий остов, вокруг которого может закручиваться отрицательно заряженная молекула ДНК. Гистон Н1 размещается на участках ДНК, соединяющих одну нуклеосому с другой. ДНК этих участков называют соединительной (линкерной). Предполагают, что Н1 участвует в регуляции

транскрипционной активности хроматина и не участвует в стабилизации структуры хромосомы.

Перед началом деления клеточного ядра хромосома, представленная на этот момент цепочкой нуклеосом (фибриллой), начинает спирализоваться, образуя хроматиновые петли и упаковываться, образуя при помощи белка H1 в толстую хроматиновую нить, или хроматиду, диаметром 30 нм. В результате дальнейшей спирализации диаметр хроматиды достигает ко времени метафазы 700 нм. Значительная толщина хромосомы (диаметр 1400 нм) на стадии метафазы позволяет, наконец, увидеть её в световой микроскоп.

Конденсированная хромосома имеет вид буквы X (часто с неравными плечами) и представляют собой высокую степень конденсации *хроматина*, постоянно присутствующего в клеточном ядре.

Митотическая хромосома состоит из двух сестринских хроматид и центромеры. В зависимости от расположения центромеры хромосомы морфологически разделяют на

- **Метацентрические** – центромера расположена посередине хромосомы (равноплечие);
- **Субметацентрические** – центромера смещена к одному из краев (слабо неравноплечие);
- **Акроцентрические** – центромера сильно смещена к одному из плеч (резко неравноплечие);
- **Телоцентрические** – центромера расположена в теломерном (концевом) участке хромосомы.

Кроме первичной перетяжки хромосома может иметь *вторичную перетяжку*, не имеющую отношения к прикреплению нитей веретена. Местонахождение этой перетяжки в хромосоме связано с формированием ядрышка. Этот участок хромосомы называется ядрышковым (нуклеолярным) организатором. Полагают, что он имеет сложную структуру и отвечает за синтез рибосомной РНК. Иногда на концах хромосом находятся небольшие тельца – спутники. Такие хромосомы называют *спутничными*.

Каждая хромосома обязательно имеет центромеру, выполняющую функцию механического центра хромосомы. Именно к ней в метафазе прикрепляется нить веретена, разводящая хромосомы к полюсам. Местоположение центромеры в разных хромосомах может быть различно, оно типично для каждой хромосомы. Центромеры определяют ориентацию хромосом в митозе и их правильное расхождение к полюсам. В случае разлома хромосомы, бесцентромерный участок (*ацентрический фрагмент*) не может восстановить центромеру и при клеточном делении чаще всего утрачивается. Фрагмент может сохраниться лишь в том случае, если прикрепиться к хромосоме, имеющей центромеру. Центромера содержит ДНК и также является самовоспроизводящейся структурной частью хромосомы.

На концах хромосом имеются сегменты, препятствующие склеиванию хромосом концами. Такие сегменты названы *теломерами*. Хромосомы по своей оси неоднородны как по химическим и физическим свойствам, так и генетически. При фиксации и окраске основными красителями разные участки

(районы) и даже некоторые целые хромосомы дают разную реакцию. Одни участки интенсивно окрашиваются – их называют *гетерохроматиновыми*, другие окрашиваются слабо. Их называют *эухроматиновыми*. Гетеро- и эухроматиновые участки обладают разными генетическими свойствами. Первые почти не содержат генов и наследственно инертны (соответствуют интронным областям ДНК), тогда как вторые содержат гены и наследственно активны (соответствуют экзонным областям ДНК). Гетерохроматиновые участки разбросаны по всей длине хромосомы, но чаще располагаются вблизи центромеры. Разрывы хромосом происходят как правило именно в этих участках, или на границе гетерохроматинового участка с эухроматиновым. Существуют некоторые виды хромосом, которые преимущественно содержат гетерохроматин, например, Y-хромосома.

Половыми хромосомами называют хромосомы, различно устроенные у мужских и женских организмов. По традиции, половые хромосомы, в отличие от аутосом (не половых хромосом), обозначаются не порядковыми номерами, а буквами X, Y, причём отсутствие хромосомы обозначается цифрой 0 (ноль). Как правило, при этом один из полов определяется наличием пары одинаковых половых хромосом (гомогаметный пол), а другой — комбинацией двух непарных хромосом или наличием только одной половой хромосомы. У человека, гомогаметный пол — женский (XX), гетерогаметный пол — мужской (XY).

10. Кариотип человека

Кариотип – совокупность хромосом клетки, характеризующаяся их числом, размером и формой.

Препараты хромосом человека можно приготовить из всех тканей и клеточных суспензий, содержащих делящиеся клетки. Но, чаще всего препараты метафазных хромосом готовят из лимфоцитов периферической крови, которые предварительно культивируют в присутствии митогена (вещество, способное индуцировать митоз, например, фитогемагглютинин).

Классификация и номенклатура равномерно окрашенных хромосом человека была выработана на международных совещаниях в 60-х годах (Денвер, Лондон, Чикаго). Согласно этой номенклатуре, хромосомы располагаются в порядке уменьшения их длины. Все хромосомы разделены на 7 групп, которые были обозначены буквами английского алфавита от А до G. Все пары хромосом нумеруют арабскими цифрами.

- Группа А (1–3) – самые крупные хромосомы. Хромосомы 1 и 3 – метацентрические, 2 – субметацентрическая.
- Группа В (4–5) – две пары довольно длинных субметацентрических хромосом.
- Группа С (6–X–12) – хромосомы средних размеров. Хромосомы X, 6, 7, 8 и 11 больше похожи на метацентрики (центромерный индекс 40–30%), Хромосомы 9, 10, и 12 субметацентрики.
- Группа D (13–15) – акроцентрические хромосомы средних размеров.
- Группа E (16–18) – короткие хромосомы, хромосома 16 часто на проксимальном конце длинного плеча имеет вторичную перетяжку.

- Группа F (19–20) – самые маленькие метацентрики, практически между собой не различимы.
- Группа G (21–22) – самые мелкие акроцентрические хромосомы.
- Y–хромосома выделяется как самостоятельная.

Хромосомы различных групп хорошо отличаются друг от друга. Различать хромосомы внутри групп стало возможно с открытием в начале 70-х годов метода дифференциальной окраски хромосом.

Каждая хромосома человека содержит только ей свойственную последовательность полос, что позволяет точно идентифицировать каждую хромосому и с более высокой точностью определить в каком сегменте произошла перестройка. Хромосомы в метафазе максимально конденсированы, в профазе и прометафазе более расплетены, что позволяет выявить еще большее количество сегментов – 800-1200. Этот метод используют для более точной идентификации точек разрывов хромосом и микроделений.

Литература

1. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. – 230 с.
2. Даливеля, О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.
4. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 315 с.
3. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

Лекция 04. Изменчивость

Вопросы:

1. *Классификация изменчивости. Ненаследственная изменчивость и ее типы.*
2. *Наследственная изменчивость и ее типы.*
3. *Мутагены и метагенез.*
4. *Классификация мутаций на хромосомном уровне.*

Наличие общих видовых признаков позволяет объединять всех людей на земле в единый вид *Homo sapiens*. Тем не менее, мы без труда, одним взглядом выделяем лицо знакомого человека в толпе незнакомых людей. Чрезвычайное разнообразие людей – как внутригрупповое (например, разнообразие в пределах этноса), так и межгрупповое – обусловлено генетическим их отличием.

Любая популяция обнаруживает внешнюю или фенотипическую изменчивость по большинству качественных и количественных признаков.

Популяции человека гетерогенны по росту, пигментации кожи, чертам лица, группам крови и многим другим признакам.

Более того, расчеты комбинаций генетического материала человека свидетельствуют, что за всю историю человечества на земном шаре не было, нет и в обозримом будущем не встретится генетического повторения, т.е. каждый рожденный человек является уникальным явлением во Вселенной. Неповторимость генетической конституции во много определяет особенности развития заболевания у каждого конкретного человека.

Какими же способами достигается бесконечное разнообразие человеческой популяции?

В основе всех способов лежит способность организмов приобретать новые свойства в процессе онтогенеза (индивидуального развития от момента оплодотворения до смерти), т.е. изменяться.

1. Классификация изменчивости. Ненаследственная изменчивость и ее типы

Изменчивость бывает ненаследственная и наследственная.

К ненаследственной относятся онтогенетическая и модификационная изменчивости. Суть онтогенетической изменчивости заключается в том, что фенотип организма меняется на протяжении всей жизни, в то время как генотип не меняется, а происходит лишь переключение генов.

Модификационная изменчивость возникает под влиянием средовых факторов, однако ее размах определяется генотипом, т.е. генетически обусловленной нормой реакции.

Наследственная изменчивость подразделяется на комбинативную и мутационную. Комбинативная изменчивость связана с рекомбинацией родительских генов.

2. Наследственная изменчивость и ее типы.

Комбинативная изменчивость возникает в генотипах потомков вследствие случайной рекомбинации аллелей. Сами гены при этом не изменяются, но генотипы родителей и детей различны. Комбинативная изменчивость возникает в результате нескольких процессов:

- независимого расхождения хромосом в процессе мейоза;
- рекомбинации генов при кроссинговере;
- случайной встречи гамет при оплодотворении.

Комбинативная изменчивость является главным источником наблюдаемого генетического разнообразия. Известно, что в геноме человека содержится примерно 30-40 тыс. генов. Около трети всех генов имеют более чем один аллель, т. е. являются полиморфными. Однако даже при наличии лишь небольшого числа локусов, содержащих по несколько аллелей, только при рекомбинации (вследствие перемешивания генных комплексов) возникает колоссальное; множество уникальных генотипов.

Так, только при 10 генах, содержащих по 4 аллеля каждый, теоретическое число уникальных диплоидных генотипов составляет 10 миллиардов!

Поскольку около одной трети генов в геноме человека являются полиморфными, то только за счет рекомбинации создается неисчерпаемое генетическое разнообразие человека. В свою очередь неповторимость генетической конституции во многом определяет уникальность и неповторимость каждого человека.

Мутационная изменчивость обусловлена мутациями – устойчивыми изменениями генетического материала и, соответственно, наследуемого признака.

Мутационная изменчивость возникает вследствие мутаций. Мутации – нарушение генетического материала, имеющие стойкий характер и возникающие внезапно, скачкообразно (де Фриз).

3. Мутагены и мутагенез.

Мутаген – соединение химической, биологической или физической природы, способное прямо или косвенно повреждать наследственные структуры клетки.

Мутация – в широком смысле слова внезапно возникающее наследуемое изменение. Другими словами мутация – любое структурное или композиционное изменение в ДНК организма (в последовательности нуклеотидов, хромосом, генома), произошедшее спонтанно или индуцированное мутагенами.

По происхождению мутагены можно разделить на *экзогенные* (многие факторы внешней среды) и *эндогенные* (образуются в процессе жизнедеятельности организма).

По природе возникновения различают: физические, химические и биологические мутагены.

К *физическим мутагенам* относятся:

- ионизирующие излучения (например, α -, β - и γ -излучения, рентгеновское излучение, нейтроны);
- радиоактивные элементы (например, радий, радон, изотопы калия, углерода и др.);
- ультрафиолетовое излучение;
- чрезмерно высокая или низкая температура.

К *химическим мутагенам* относятся:

- сильные окислители или восстановители (например, нитраты, нитриты, активные формы кислорода);
- алкилирующие агенты (например, иодацетамид);
- пестициды (например, гербициды, фунгициды);
- некоторые пищевые добавки (например, ароматические углеводороды, цикламаты);
- продукты переработки нефти;
- органические растворители;
- лекарственные препараты (например, цитостатики, ртутьсодержащие средства, иммунодепрессанты) и другие химические соединения.

К *биологическим мутагенам* относятся:

- некоторые вирусы (например, кори, краснухи, гриппа);

- продукты обмена веществ (например, продукты липопероксидации);
- антигены некоторых микробов и паразитов.

К самым широко распространенным мутагенам, с которыми человек непосредственно контактирует в своей повседневной жизни относятся: *пестициды*, обладающие исключительно высокой стойкостью к химическому и биологическому разложению, *минеральные и органические удобрения*, являющиеся основными поставщиками в окружающую среду нитросоединений – мутагенных и канцерогенных окислов азота, нитратов, нитритов, нитрозаминов и др. К широко используемым веществам с выявленными мутагенными свойствами относится *полихлорбифенил*, применяющийся в качестве пластификатора, наполнителя, компонента смол, резин, типографских красок, текстильных красителей.

Существенным источником мутагенов в окружающей среде являются промышленные отходы и всевозможные открытые технологические процессы, подвергающие человека действию различных высокорепреактивных соединений, в частности *алкилирующих*. Этому классу соединений характерна высокая реакционная способность, а механизм действия заключается во введении в азотистые основания молекул ДНК метиловых, этиловых и др. радикалов. Именно в этом классе соединений обнаружены вещества, обладающие огромной мутагенной силой и относительно не влияющие на жизнеспособность организмов и клеток, названные И.А. Рапопортом *супермутагенами*. Для создания различных типов аэрозолей, изготовления пластмассовых упаковок, изоляционного материала широко используется *винилхлорид*, обладающий мутагенными и канцерогенными свойствами.

Источником мутагенных соединений являются и некоторые пищевые продукты. Так, при консервировании используются такие мутагены, как *формалин, гексаметилентетралин, ванилин, нитрат калия, нитрат натрия* и др. И хотя сильных мутагенов в пищевых продуктах не выявлено, проблема заключается в оценке суммарного эффекта от соединений, обладающих слабой и средней мутагенной активностью. Определить малую мутагенную активность трудно, к тому же целый ряд веществ, обладающих мутагенной активностью, издавна присутствует в среде (например, *кофеин, танин*) и запретить их использование невозможно.

События, приводящие к возникновению мутаций, называют мутационным процессом (**мутагенезом**). Различают спонтанный и индуцированный мутагенез. Разделение мутационного процесса на спонтанный и индуцированный в определенной степени условно.

Индуцированные мутации — это мутации, вызванные направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды. Индуцированный мутационный процесс может быть контролируемым (например, в эксперименте с целью изучения механизмов действия и/или их последствий) и неконтролируемым (например, в результате облучения при выбросе радиоактивных элементов в среду обитания).

Спонтанные мутации возникают самопроизвольно, в ходе естественного метаболизма клеток и организма без видимого дополнительного воздействия на

организм внешних факторов. Спонтанные мутации могут возникать, например, в результате действия химических соединений, образующихся в процессе метаболизма; воздействия естественного фона радиации или УФ-излучения; ошибок репликации и т.д.

Спонтанные мутации (само название говорит за себя) будут возникать даже в том случае, если удастся исключить влияние факторов внешней среды.

Существуют две основные гипотезы, объясняющие происхождение спонтанных мутаций. Первая утверждает, что в системе генотипа, как и во всякой системе, заложена возможность ошибки. Вторая гипотеза объясняет возникновение спонтанных мутаций как стремление популяции к высокой степени генетической изменчивости, и как следствие этого разнообразия.

Опять мы возвращаемся к понятиям разнообразия и изменчивости популяции, и, по праву, возникает вопрос: «Зачем (для чего) такое разнообразие индивидов в человеческой популяции, если наследственная патология является результатом наследственной изменчивости?». Отрицательный эффект наследственной патологии очевиден и проявляется повышенной летальностью (гибель гамет, зигот, эмбрионов и детей), снижением фертильности (уменьшенное воспроизводство потомства), уменьшением продолжительности жизни, социальной дезадаптацией и инвалидизацией, а также обуславливает повышенную необходимость в медицинской помощи.

По данным Всемирной организации здравоохранения генетические факторы обуславливают:

- 80% интеллектуальной недостаточности;
- 70% врожденной слепоты;
- 50% врожденной глухоты;
- 40-50% спонтанных аборт и выкидышей;
- 20-30% младенческой смертности.

Первым ответ был предложен английским генетиком Дж. Холдейном, который предположил, что высокая степень генетической изменчивости, необходима биологическому виду для того, чтобы иметь возможность приспособляться к меняющимся условиям среды. У человека, как и у любого другого биологического вида, нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к нормальным вариациям признаков, и наследственной изменчивостью, обуславливающей возникновение наследственных болезней.

Таким образом, продолжая мысль Дж. Холдейна, мы можем утверждать, чем популяция разнообразней, тем она стабильнее и у нее больше шансов выжить и адаптироваться даже к экстремальным условиям среды. Следовательно, люди с особенностями психофизического развития являются необходимой постоянной составной частью разнообразной человеческой популяции, как и все остальные обеспечивающие ее стабильность.

4. Классификация мутаций на хромосомном уровне

Ядерные изменения, как правило, делят на 3 основных типа (таблица 1)

4.1. Изменения числа хромосом (геномные мутации). В результате образуются организмы с отличным от нормального типа количеством хромосом.

Эти явления играют большую роль в эволюции растений и широко используются селекционерами для выведения новых сортов и видов растений.

Анеуплоидия. В нормальном хромосомном наборе либо отсутствует одна или более хромосом, либо присутствует одна или более добавочных хромосом.

- *Нуллисомик* – организм, содержащий на одну пару хромосом меньше нормы, общее число хромосом $2n-2$;
- *Моносомик* – организм, содержащий на одну хромосому меньше нормы, общее число хромосом $2n-1$;
- *Трисомик* – в хромосомном наборе присутствует одна лишняя хромосома, общее число хромосом $2n+1$;
- *Тетрасомик* – в хромосомном наборе присутствует две лишние хромосомы, общее число хромосом $2n+2$;

Моноплоидия. Число наборов негомологичных хромосом отличается от двух. Большинство эукариотических организмов диплоидны ($2n$), т.е. несут по два набора негомологичных хромосом в соматической клетке и одному (n) – в гаметях. *Моноплоидные* организмы содержат по одному набору хромосом (n). Заметим, что для некоторых организмов такое положение является нормой (например, самцы пчел);

Полиплоидия. Полиплоидные организмы имеют более двух наборов негомологичных хромосом (триплоиды – организм имеет три набора хромосом ($3n$), тетраплоид – четыре ($4n$) и т.д.). Наиболее распространены полиплоидные организмы, у которых число хромосомных наборов в клетке кратно двум: (4 – тетраплоиды, 6 – гексаплоиды, 8 – октоплоиды).

4.2. Изменения числа и порядка расположения генов (хромосомные

перестройки). Хромосомные перестройки (их также называют абберациями) возникают в случае двух или более хромосомных разрывов. Они могут затрагивать число генов в хромосомах (делеции и дупликации) и локализацию генов в хромосомах (инверсии и транслокации).

- *Делеция*, или нехватка. Утрачен участок хромосомы. Случай концевой (терминальной) делеции был подробно рассмотрен выше. Интеркалярные (интерстициальные) делеции возникают в случае двух разрывов хромосом с образованием трех фрагментов.

- *Дупликация*, или удвоение. Один из участков хромосомы представлен в хромосомном наборе более одного раза.

- *Инверсия* возникает в результате двух разрывов в одной хромосоме, но при условии, что внутренний фрагмент хромосомы совершит поворот на 180° градусов, т.е. его полярность изменится на обратную. Инверсии не влияют на жизнеспособность клетки и не вызывают фенотипических изменений, за исключением случаев, где важен эффект положения генов. Инвертированный участок хромосомы может включать или не включать центромеру. В первом случае инверсия называется *периферической* (т.е. охватывающей центромеру), а во втором – *парацентрической* (околоцентромерной).

Транслокации. Если разрывы оказываются в двух хромосомах, то при воссоединении возможен обмен фрагментами. При симметричном

восоединении образуются новые хромосомы, в которых произошел обмен дистальными участками негомологичных хромосом. Такие транслокации называются *реципрокными*.

Участок хромосомы может также изменять свое положение и без реципрокного обмена, оставаясь в той же хромосоме, или включаясь в какую-нибудь другую. Такие нереципрокные транслокации иногда называют *транспозициями*.

В случае соединения двух акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч наблюдается центрическое слияние – *робертсоновская транслокация*.

4.3. Изменения индивидуальных генов (внутригенные изменения, или мутации в наиболее узком смысле этого слова). Более точное название внутригенных мутаций – точковые мутации, так как очень сложно отличить истинные внутригенные мутации от малых структурных изменений (таблица 1).

Литература

1. Даливеля О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукуушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.

2. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 315 с.

3. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

Лекция 05. Классификация наследственных болезней

Вопросы:

1. *Классификация наследственных заболеваний по характеру метаболических расстройств.*
2. *Классификация по органно-системному принципу.*
3. *Классификация по типам наследования.*

Наследственные заболевания обусловлены нарушениями в процессах хранения, передачи и реализации генетической информации. С развитием генетики человека, в том числе и генетики медицинской выяснилась наследственная природа многих заболеваний и синдромов, считавшихся ранее болезнями с неустановленной этиологией. Роль наследственных факторов подтверждается более высокой частотой ряда заболеваний в некоторых семьях по сравнению с населением в целом. Изучением наследственных заболеваний человека занимается преимущественно медицинская генетика.

В основе наследственных заболеваний лежат мутации — преимущественно хромосомные и генные, соответственно чему условно говорят о хромосомных болезнях и собственно наследственных (генных) болезнях.

Мутация ведёт к нарушению синтеза определенного полипептида (структурного белка или фермента). В зависимости от того, какова роль этого полипептида в жизнедеятельности организма, у больного возникают нарушения (изменения фенотипа) локального или системного порядка.

Наиболее рациональна *классификация наследственных заболеваний по характеру метаболических расстройств*:

- нарушения обмена аминокислот (примеры: фенилпировиноградная олигофрения, тирозиноз, алкаптонурия);
- нарушения обмена липидов (болезнь Нимана-Пика, болезнь Гоше);
- нарушения обмена углеводов (галактоземия, фруктозурия);
- нарушения минерального обмена (гепатоцеребральная дистрофия);
- нарушения билирубинового обмена (синдром Криглер-Нацжара, синдром Дубинина — Джонсона).

Однако поскольку биохимические механизмы большинства наследственных заболеваний пока неизвестны, и, следовательно, патогенетическая классификация ещё не может быть полной, её дополняют **классификацией по органно-системному принципу**:

- наследственные заболевания крови (гемолитическая болезнь новорожденных, гемоглобинопатии);
- эндокринной системы (адреногенитальный синдром, сахарный диабет);
- наследственные заболевания с преимущественным поражением почек (фосфат-диабет, цистиноз); соединительной ткани (болезнь Марфана, мукополисахаридозы);
- наследственные заболевания с преимущественным поражением нервно-мышечной системы (прогрессирующие мышечные дистрофии) и т.д.

В зависимости от того, где локализован патологический (мутантный) ген — в аутосоме или в половой хромосоме — и каковы его взаимоотношения с нормальным аллелем, т. е. является ли мутация доминантной (нормальный ген подавляется патологическим) или рецессивной (патологический ген подавляется нормальным), различают следующие основные **типы наследования**:

- аутосомно-доминантный,
- аутосомно-рецессивный,
- сцепленный с полом (или ограниченный полом).

Тип наследования устанавливается путём анализа родословной. При составлении последней учитываются распространение в семье изучаемого заболевания и родственного отношения между больными. Построение и анализ родословной составляют предмет клинико-генеалогического исследования.

При заболеваниях, наследуемых по аутосомно-доминантному типу, мутантный ген проявляется уже в гетерозиготном состоянии; больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой; патологическая наследственность прослеживается в родословной "по вертикали"; по крайней мере один из родителей больного также болен.

По аутосомно-доминантному типу наследуются, например, арахнодактилия, ахондроплазия, брахидактилия, геморрагическая

телеангиэктазия Ослера, гипербилирубинемия, нейрофиброматоз Реклингаузена, пельгеровская аномалия лейкоцитов, полидактилия, птоз наследственный, пурпура тромбоцитопеническая идиопатическая, эктопия хрусталика и др.

При заболеваниях, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, мутантный ген проявляется лишь в гомозиготном состоянии; больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой; родители больных фенотипически здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена; патологическая наследственность прослеживается в родословной семьи "по горизонтали"; вероятность рождения больных детей возрастает в случае кровного родства родителей. Если один из родителей гомозиготен по патологическому рецессивному гену, а другой является его гетерозиготным носителем, то в половине случаев дети могут оказаться больными, и создаётся впечатление наследования заболевания по доминантному типу. Такое явление носит название псевдоминирования. От истинного доминирования оно отличается тем, что больные с рецессивной мутацией в браке со здоровыми людьми всегда будут давать здоровое потомство, а здоровые в браке с гетерозиготными носителями с определенной частотой (25%) будут иметь больных детей. По аутосомно-рецессивному типу наследуются агаммаглобулинемия, алкаптонурия, альбинизм, амавротическая идиотия, гепатоцеребральная дистрофия, дистония мышечная деформирующая, муковисцидоз, серповидноклеточная анемия и др.

Из заболеваний, сцепленных с полом или ограниченных полом, для клиники особое значение имеют болезни, обусловленные рецессивными мутациями в X-хромосоме (этот тип наследования называется также X-хромосомным). Женщины с такого типа мутацией, как правило, фенотипически здоровы, поскольку рецессивному патологическому гену противостоит у них нормальный аллель другой X-хромосомы. У мужчин же мутантный ген представлен в единственном числе и определяет патологию фенотипа. При болезнях, передающихся по X-хромосомному типу, действие мутантного гена проявляется только у гетерогаметного пола (т. е. у мужчин); в отягощенных семьях заболевает половина сыновей, а половина дочерей — носители мутантного гена (кондукторы); родители клинически здоровы. Болезнь часто обнаруживается у сыновей сестёр больного (пробанда) или у его двоюродных братьев по материнской линии. Больной отец не передаёт дефектный ген сыновьям.

По X-хромосомному типу наследуются гемофилия А, гемофилия В, периодический паралич, пигментный ретинит, фосфат-диабет, цветовая слепота и др.

Перечисленные типы наследования предусматривают главным образом моногенные заболевания (определяемые мутацией одного гена). Однако патологическое состояние может зависеть от двух и более мутантных генов. Ряд патологических генов обладает сниженной пенетрантностью. При этом присутствие их в геноме, даже в гомозиготном состоянии, необходимо, но

недостаточно для развития болезни. Т. о., не все типы наследования болезней человека укладываются в перечисленные схемы.

Поскольку всякий фенотип, как нормальный, так и патологический, детерминирован не только генотипом и является результатом взаимодействия генотипа и среды, постольку наследственной патологии присущ значительный клинический полиморфизм: в пределах одной нозологической единицы могут встречаться различные клинические синдромы, степень тяжести заболевания также варьирует в широких пределах. Большая вариабельность клинических проявлений и течения Н. з. наблюдается порой даже у членов одной семьи. Для объективной оценки соотносительной роли наследственных факторов и среды в этиологии и патогенезе Н. з. важно изучать особенности их клинической картины и течения у однояйцевых и разнойцевых близнецов.

Нозологическая принадлежность наследственного заболевания устанавливается на основе всестороннего клинического (в том числе клинко-генеалогического) и лабораторного обследования. Большую диагностическую ценность имеют биохимические, электрофизиологические, цитоморфологические, иммунологические и др. лабораторные методы, часто позволяющие идентифицировать не только заболевание, но и гетерозиготное носительство мутантного гена. Иногда диагностику облегчает плейотропный эффект генов, т. е. множественность зависящих от них фенотипических проявлений. В частности, действие патологического гена может проявиться не только в заболевании, но и в ряде других, обычно индифферентных для организма признаков, по которым в сомнительных случаях и устанавливается присутствие гена-"виновника".

Благодаря прогрессу медицинской генетики и расширению представлений о характере наследования различных заболеваний и влиянии факторов внешней среды на проявляемость мутантных генов стали намного яснее пути лечения и профилактики наследственных заболеваний. Основные принципы лечения: исключение или ограничение продуктов, превращения которых в организме в отсутствие необходимого фермента приводят к патологическому состоянию; заместительная терапия дефицитным ферментом или нормальным конечным продуктом извращённой реакции; индукция дефицитных ферментов. Большое значение придаётся фактору своевременности терапии, которую следует начинать до развития у больных выраженных нарушений. Некоторые биохимические дефекты могут с возрастом частично компенсироваться. В перспективе большие надежды возлагаются на генную инженерию, под которой подразумевается направленное вмешательство в структуру и функционирование генетического аппарата — удаление или исправление мутантных генов, замена их нормальными.

Важнейшей задачей медицинской генетики остаётся профилактика Н. з., осуществляемая в основном через медико-генетические консультации.

Литература

1. Справочник по клинической генетике / под ред. Л. О. Бадаляна. – М., 1971.
2. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 315 с.

Лекция 06-07. Хромосомные болезни

Вопросы:

1. *Классификация хромосомных болезней*
2. *Механизмы возникновения геномных мутаций*
3. *Заболевания, вызванные анеуплоидией в аутосомах человека*
4. *Заболевания, вызванные анеуплоидией в половых хромосомах человека*

1. Классификация хромосомных болезней

Хромосомные болезни – это группа патологических состояний, обусловленных мутационными изменениями в хромосомном наборе.

Показано, что примерно у 40% спонтанных абортос и 6% всех мертворожденных имеются хромосомные изменения. В то же время, около 6 из 1000 новорожденных имеют хромосомные нарушения, а удельный вес хромосомных болезней в группе детей с врожденными аномалиями составляет около 50%. Клинически почти все хромосомные болезни проявляются нарушением интеллектуального развития; множественными врожденными пороками. Это может быть умственное и физическое недоразвитие, пороки развития скелета, деформация черепа, микроцефалия, эпикант и мн. др.

2. Механизмы возникновения геномных мутаций

Механизм возникновения геномных мутаций связан с патологией нарушения нормального расхождения хромосом в мейозе (анафаза-I и анафаза-II), в результате чего образуются аномальные гаметы (по количеству хромосом), после оплодотворения которых возникают гетероплоидные зиготы.

Хромосомные мутации (хромосомные перестройки, хромосомные aberrации) приводят к изменению числа, размеров и организации хромосом. В случае гетероплоидии особенно тяжелы моносомии. Моносомии по аутосомам заканчиваются летально еще в первые дни эмбрионального развития или приводят к гибели зародыша на более поздних стадиях (спонтанные аборты). Полные трисомии описаны у человека по большому количеству хромосом: 8, 9, 13, 14, 18, 21, X, Y. Наиболее изученными синдромами, в основе которых лежат нарушения в системе аутосом (геномные мутации, хромосомные мутации) являются трисомии 21, 13, 18, транслокационная форма Дауна, синдром «кошачьего крика», в системе половых хромосом трисомии XXУ, XXX, ХУУ и моносомия ХО.

Болезнь Дауна (трисомия 21; 47,XX(XY)+21)

Диагностика болезни Дауна уже у новорожденного не вызывает затруднений. При болезни Дауна встречается от 9 до 29 соматических

аномалий. Наиболее часто при этом синдроме встречаются: брахицефальный череп со сглаженным затылком и уплощенным лицом, эпикант; пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке); маленькие недоразвитые ушные раковины; увеличенный «складчатый» язык; широкие кисти с короткими пальцами и укороченными искривленными пятыми пальцами (клинодактилия); поперечная борозда на одной или обеих ладонях («обезьянья складка»); расширенные промежутки между 1 и 2-м пальцами стоп. Интеллектуальный дефект больных углубляется с возрастом. Известно, что примерно у 60% детей с болезнью Дауна имеются разные формы глазной патологии, а у 70% обнаруживают тугоухость.

Большое внимание в последние годы уделяется изучению патогенеза синдрома Дауна. В настоящее время предложена объединенная генетическая гипотеза синдрома Дауна и болезни Альцгеймера. В статусе таких больных выявляется преждевременное старение, преобладание дегенеративных сосудистых нарушений, сахарный диабет, катаракта, липофусциноз, амилоидоз, избирательное повреждение холинергических нейронов в базальных ганглиях, склонность к злокачественным новообразованиям, специфические нарушения слуха и другие признаки, а главное – характерные нарушения интеллекта, напоминающие таковые при старческой болезни Альцгеймера.

Использование цитогенетических методов исследования показало, что примерно 80% всех случаев простой трисомии 21 имеет материнское происхождение и около 20% – отцовское. При этом лишь 20% всех случаев «материнского» синдрома Дауна обусловлено нерасхождением хромосом 21-ой пары во втором делении мейоза, а остальные – ошибками первого деления мейоза.

Болезнь Дауна транслокационной формы (46,XX(XY)t14(13,15,22)/21)

Транслокационные формы синдрома Дауна наблюдаются в 3-4% случаев. Число хромосом в данном варианте болезни нормальное – 46, так как дополнительная хромосома 21 транслоцирована на одну из аутосом (13, 14, 15 или 22).

При этом один из фенотипически здоровых родителей является носителем сбалансированной транслокации. В кариотипе этих родителей насчитывается 45 хромосом, а одна из аутосом состоит как бы из двух частей и содержит генетический материал недостающей хромосомы, поэтому при общем числе хромосом, равном 45, нет утери генетического материала. Примерно в 1/3 всех случаев транслокационный вариант синдрома Дауна имеет наследственный характер. Выявление у кого-либо из родителей сбалансированной транслокации определяет необходимость пренатальной диагностики.

Синдром Эдвардса (трисомия 18; 47, XX(XY)+18)

При кариологическом обследовании больных выявляется лишняя хромосома из группы E (хромосома 18). Фенотипические проявления синдрома Эдвардса довольно характерны. Это наличие долихоцефального черепа, сдавленного с

боков, с низким лбом и широким выступающим затылком; глазные щели узкие; эпикант; нижняя челюсть маленькая, скошена назад (микроретрогнатия); рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой; шея короткая, с крыловидной складкой.

При данном синдроме типичны аномалии опорно-двигательного аппарата: кисти и пальцы короткие, пятые пальцы искривлены, пальцы сжаты в кулак, второй и пятый пальцы расположены сверху и прикрывают прижатые к ладони второй и четвертый пальцы; первый палец стопы короткий и широкий, синдактилия второго и третьего пальцев; форма стопы в виде «качалки».

Почти 95% больных имеют пороки сердца, крупных сосудов, мочеполовой системы, аномалии органов пищеварения. Прогноз для жизни неблагоприятный.

Синдром Патау (трисомия 13; 47, XX(XY)+13)

При кариологическом анализе соматических клеток больных выявляется лишняя хромосома из группы D (хромосома 13). Клиническая картина типична: микроцефальный череп с низким скошенным лбом и вдавленными височными областями; глазные щели узкие, расположены горизонтально, расстояние между ними уменьшено (гипотелоризм), почти всегда встречается глазная патология; ушные раковины расположены низко, маленькие мочки прижаты к голове, завитки неправильной формы; череп с углублениями в теменно-затылочной области, расстояние между теменными буграми увеличено.

Демонстративным признаком синдрома Патау являются «заячья губа» и «волчья пасть». Расщелины могут быть как двусторонними, так и односторонними. Почти всегда расщепление верхней губы сопровождается расщелиной неба.

Характерны также такие аномалии костно-мышечной системы, как полидактилия на верхних и нижних конечностях, второй и четвертый пальцы согнуты, приведены к ладони и перекрыты первым и пятым пальцами. Выявляются дефекты развития практически всех систем и органов. Мозг часто не разделен на полушария, наблюдается гипоплазия лобных долей, мозжечка.

У 50% больных выявляются пороки развития мочевыводящих путей: кистозная почка, гидронефроз, дисплазия почек, у 50% девочек находят удвоение влагалища и двуругую матку с гипоплазией яичников. Прогноз для жизни неблагоприятный.

Синдром «кошачьего крика» (синдром 5p-, 46XX(XY)del(5p-))

Наиболее частый из всех синдромов делеции аутосом – синдром делеции короткого плеча хромосомы 5. У больных при кариологическом анализе обнаруживается укорочение короткого плеча одной из хромосом группы В.

Фенотипическими признаками синдрома являются: микроцефалия; круглое «лунообразное» лицо в первые годы жизни и узкое лицо в более старшем возрасте; антимонголоидный разрез глаз, эпикант, косоглазие, катаракта, очаги пигментации сетчатки, атрофия зрительных нервов; плоская спинка носа, высокое небо; ушные раковины деформированы; синдактилия пальцев ног, косолапость, мышечная гипотония. Своеобразный симптом – плач при

рождении, напоминающий крик кошки. Он присутствует у детей первого года жизни и обусловлен нарушением деятельности центральной нервной системы и изменениями гортани (уменьшение надгортанника, сужение гортани, отечность слизистой оболочки).

Прогноз для жизни зависит от выраженности симптомов. Многие больные доживают до подросткового возраста. Умственная отсталость всегда глубокая. Окончательный диагноз устанавливается в результате исследования кариотипа.

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X; 45, XO)

Для синдрома характерно отсутствие в кариотипе половой X-хромосомы. Частота встречаемости 1:3000, среди девочек, страдающих олигофренией – 1:1500. Частота синдрома возрастает среди низкорослых женщин с недоразвитием вторичных половых признаков и аменореей.

Большинство больных с синдромом Шерешевского–Тернера имеют нормальный или близкий к норме интеллект, но умственная отсталость у них встречается чаще, чем в общей популяции. Интеллектуальные нарушения обычно сочетаются с недоразвитием эмоционально-волевой сферы: больные повышено внушаемы, несколько некритичны, упрямы, часто эйфоричны.

Диагностика синдрома возможна уже в период новорожденности, так у новорожденной отмечается отечность кистей и стоп, низкий рост волос на шее, шея короткая с крыловидными складками, идущими от сосцевидных отростков к плечам. Характерна чрезмерная подвижность кожи на шее. Отмечаются множественные аномалии развития: эпикант, антимонолоидный разрез глаз; низко расположенные ушные раковины; гипомимия («лицо сфинкса»); высокое небо, аномалии зубов.

Характерны разнообразные скелетные нарушения, например «щитообразная» широкая грудная клетка, гипоплазия или сращение I и II шейных позвонков, широкие кисти с короткими IV и V пальцами, деформация локтевых и коленных суставов, укороченные III и IV пальцы стоп, синдактилия.

Важными диагностическими признаками являются также врожденные пороки сердца, низкий рост (в 98% случаев), половой инфантилизм с первичной аменореей, часты гипоплазия или гипертрофия ногтевых пластинок, гиперпигментация кожи. Наблюдаются дефекты зрения (22%) и слуха (52%).

Офтальмологическое обследование выявляет бледность сосков зрительного нерва, микрофтальм, катаракту, сужение артерий глазного дна. Дерматоглифическое исследование выявляет изменение кожных узоров пальцев и ладоней.

Диагноз может быть установлен с помощью цитологического метода исследования полового хроматина и кариологического анализа.

Синдром трисомии (47, XXX)

Для синдрома характерно наличие в кариотипе дополнительных X-хромосом. Частота трисомии X среди новорожденных девочек 1:800. Частота возрастает среди пациенток психиатрических больниц. В период новорожденности и детства редко можно выявить какие-либо фенотипические особенности, имеющие диагностическое значение. Основная психопатологическая особенность синдрома – проявление эмоциональной незрелости и эмоционально-поведенческие нарушения с невротическими и неврозоподобными расстройствами, иногда со склонностью к аутоагрессии. В раннем возрасте характерно выраженное отставание в развитии речи. У женщин с трисомией X часто наблюдается эндокринный дисбаланс, бесплодие, преждевременный климакс. Могут наблюдаться более сложные полисомии X: тетрасомия (XXXX) и пентасомия (XXXXX). Считается, что степень психического недоразвития коррелирует с числом дополнительных X-хромосом. У женщин с полисомией X увеличена частота психических заболеваний (шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз). Окончательный диагноз устанавливается на основании цитологического обследования щечного эпителия в результате обнаружения полового хроматина в кариотипе.

Синдром Клайнфельтера (47, XXУ)

Для синдрома характерно наличие в кариотипе мужчины дополнительной половой X-хромосомы. Частота синдрома составляет в среднем 1 на 850 новорожденных мужского пола и 1-2,5% у больных олигофренией в степени дебильности. Клинические проявления достаточно вариабельны. Обязательными диагностическими критериями являются гипогенитализм и гипогонадизм. Характерными признаками также являются: высокий рост, высокое стояние таза, евнухоидные пропорции, астеническое телосложение, узкие плечи, удлинённые конечности.

Мышечная система развита слабо. Это особенно четко проявляется в препубертантном и пубертантном возрасте. У взрослых нередко встречаются склонность к ожирению по женскому типу, гинекомастия, слабое подмышечное оволосение, оволосение на лобке по женскому типу. Отмечают недоразвитие вторичных половых признаков с гипоплазией яичек и часто полового члена. Мужчины с синдромом Клайнфельтера бесплодны. Частыми являются различные диспластические признаки: брахицефалия; низкий рост волос на затылке, уплощенный затылок; гипертелоризм; эпикант; деформация ушных раковин; выступающие надбровные дуги; аномалии зубов; искривление и укорочение V пальцев.

Болезнь часто сопровождается задержкой психического развития. Диагноз может быть установлен на основании кариологического анализа, обнаружения полового хроматина в щечном эпителии.

Синдром дубль Y (47, XYУ)

Синдром характеризуется наличием в кариотипе дополнительной Y-хромосомы. Наблюдается у мальчиков и мужчин высокого роста. Частота среди новорожденных мальчиков 1:840. Выраженных нарушений фенотипа может не наблюдаться. Примерно у 80% лиц с данным синдромом наблюдаются признаки психического недоразвития в сочетании с нарушениями эмоционально-волевой сферы и поведения. Больные испытывают трудности в социальной адаптации. Многим характерны замедленность и ригидность мышления, речи и моторики, часто снижена способность к самокритике. Наблюдается сочетание умственной отсталости с психопатоподобным поведением, агрессивностью, расторможенностью и извращением влечения. Отмечаются самоуверенность, импульсивность, гиперсексуальность. Окончательный диагноз устанавливается при цитологическом обследовании.

Высказывается предположение, что психопатоподобные формы поведения при наличии несбалансированного кариотипа по половым хромосомам связаны с вторичными изменениями в деятельности нервной системы как следствие нарушений гормональной сферы.

Литература

1. Даливеля, О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.

2. Кукушкина, Л.М. Генетические и клинические особенности детей с нарушениями психофизического развития / Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2003. – 38 с.

3. Шевченко, В.А. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е изд., испр. и доп. / В.А. Шевченко, Н.А. Топорнина, Н.С. Стволинская. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

Лекция 08-09. Наследственные генные болезни

Вопросы:

- 1. Причины генных болезней (на примере энзимопатий)*
- 2. Генные болезни аутосомно-доминантного типа наследования.*
- 3. Генные болезни аутосомно-рецессивного типа наследования.*
- 4. Генные болезни, сцепленные с полом.*

1. Причины генных болезней (на примере энзимопатий)

Наследственные генные болезни обусловлены генными мутациями, изменяющими генетический код синтеза белков. Генные мутации возникают, когда последовательность нуклеотидов в ДНК гена изменяется. Существуют два основных класса генных мутаций: замена пар нуклеотидов, когда одна или несколько нуклеотидных пар в ДНК заменяются другими; мутация со сдвигом

рамки считывания, обусловленные вставкой или выпадением одного или нескольких нуклеотидов. Замены пар оснований в нуклеотидной последовательности структурного гена часто приводят к замене одной аминокислоты в полипептидной цепи, определяемой одним геном. Мутации со сдвигом рамки считывания сильно изменяют последовательность аминокислот в транслируемом белке.

Нарушение синтеза белка при мутации соответствующего гена приводит к количественному или качественному изменению белка в организме. Генные мутации у человека являются причинами многих форм наследственной патологии. Если изменяется белок–фермент, выполняющий каталитическую функцию, то нарушается сложная цепь превращения вещества в организме: ген → фермент → биохимическая реакция → признак.

В биологической литературе такого рода изменения принято называть биохимическими мутациями, в медицинской литературе их называют наследственными дефектами обмена веществ или наследственными энзимопатиями. Функциональная неполноценность ферментной системы ведет к резкому нарушению определенного биохимического процесса или биохимическому блоку. Метаболический блок можно определить по накоплению в организме вещества, которое образуется на стадии, предшествующей этому блоку.

Выпадение одного единственного метаболического звена приводит к серьезным вторичным расстройствам обмена веществ и к множественным патологическим изменениям в организме.

Степень снижения активности фермента может быть разной как при различных энзимопатиях, так и при данной энзимопатии. Снижение активности фермента или его отсутствие может быть обусловлено разными мутациями, происходящими в разных кодонах гена.

Кроме того, снижение активности фермента может быть связано с мутационным дефектом одного из компонентов ферментной системы. Следовательно, одни и те же биохимические изменения могут быть вызваны аллельными мутациями или мутациями в нескольких неаллельных генах. Таким образом, одна и та же энзимопатия может иметь несколько генетических форм. Это явление получило название генетической гетерогенности.

Широкая генетическая гетерогенность энзимопатии в значительной мере определяет изменчивость их клинических проявлений. Однако только особенностями мутационного гена нельзя объяснить неодинаковое проявление болезни у разных больных. В значительной степени ген проявляется во взаимосвязи с другими генами, вне зависимости от передающихся в семье. Эти гены могут усилить или затормозить проявление основного гена. Они могут изменить феномен наследственной болезни. Основной ген, в свою очередь, влияет на проявление других генов, благодаря чему у больного могут выявляться дополнительные, несвойственные основному заболеванию симптомы.

Таким образом, эффект мутантного гена можно рассматривать, как многоступенчатый процесс, первой ступенью которого является первичный биохимический дефект, второй – вовлечение в процесс других ферментных

систем и развитие сложных метаболических расстройств, третий – формирование клинического феномена болезни.

Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и различаются типом наследования

2. Генные болезни аутосомно-доминантного типа наследования

Синдром Ваарденбурга

Синдром Ваарденбурга имеет следующие клинические признаки: телекант (латеральное смещение внутреннего угла глаза), гетерохромия радужки, седая прядь надо лбом и врожденная глухота.

Телекант в сочетании с широкой и приподнятой спинкой носа и сросшимися бровями создает весьма своеобразный облик пораженных – «греческий профиль». Очень характерны сросшиеся брови. Радужки либо различно окрашены (один глаз голубой, другой – карий), либо имеется сектор иного цвета в одной из радужек. У больных очень редко можно выявить весь набор типичных признаков: каждый симптом имеет свою степень экспрессивности. С наибольшим постоянством проявляется телекант – у 99% носителей гена, широкая спинка носа – 75%, сросшиеся брови – у 45%, гетерохромия радужки – у 25%, седая прядь или ранняя седина – у 17% наблюдавшихся носителей гена.

Кроме указанных признаков, у больных иногда есть участки гипер- и депигментации на коже, пигментные изменения глазного дна. Седая прядь бывает уже у новорожденного, но затем эти депигментированные волоски часто исчезают. Нос часто имеет не только приподнятую спинку, но и гипоплазию крыльев.

Патология конечностей включает такие аномалии, как гипоплазия кистей и мышц, ограничение подвижности локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставов, слияние отдельных костей запястья и плюсны.

Снижение слуха при этом заболевании врожденное, воспринимающего типа, связанное с атрофией преддверно-улиткового органа (кортиева орган). Глухота вызвана нарушениями спирального (кортиева) органа с атрофическими изменениями в спинальном узле и слуховом нерве.

Синдром Ваарденбурга встречается с частотой 1:4000. Среди детей с врожденной глухотой составляет 3%. Синдром определяется аутосомно-доминантным геном с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Ген локализован на хромосоме 2q37.

При лечении в некоторых случаях показана косметическая хирургия телеканта. Лечение глухоты неэффективно.

Синдром Марфана

Синдром Марфана обусловлен пороком развития соединительной ткани и характеризуется поражением, в первую очередь, опорно-двигательного

аппарата. Больные, как правило, имеют высокий рост, характеризуются диспропорцией в росте туловища и конечностей, кисти и стопы у них длинные с тонкими «паукообразными пальцами», грудная клетка килевидной или воронкообразной формы. Для синдрома характерен кифоз, сколиоз, широкие межреберные промежутки, тонкие и длинные ребра, которые имеют отвесное направление; «птичье» выражение лица (узкий череп, подбородок срезан или выступает, близко посаженные глаза, ушные раковины тонкие и малоэластичные), перерастяженность сухожилий и суставов, слабость связок, мышечная гипотония, недоразвитие подкожной клетчатки.

Наблюдается патология глаз, а именно, миопия, голубые склеры, частичный или полный подвывих хрусталика, колобома радужной оболочки. Часты нарушения внутренних органов: сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, крупных сосудов, расслаивающаяся аневризма аорты, аномалия расположения сосудов), уменьшение числа долей легких.

Умственное развитие при этом заболевании обычно не страдает.

Синдром Марфана встречается в общей популяции с частотой 1: 10000. Синдром определяется доминантным геном с различной экспрессивностью. Ген локализован на хромосоме *15q21*. Нормальный рецессивный аллель этого гена кодирует белок фибриллин, участвующий в формировании волокон коллагена из проколлагена. Мутации гена приводят к недоразвитию (или к разрушению) значительной части волокон коллагена, являющегося важнейшим компонентом соединительной ткани.

Рентгенологически определяются остеопороз метафизарных отделов костной ткани, истончение кортикального слоя, шпорообразные пяточные кости. В сыворотке крови повышен уровень кислых мукосахаридов, снижено содержание серомукоида. В моче повышено содержание мукополисахаридов (хондроитинсульфат, кератосульфат), гидроксипропилина.

Дифференциальный диагноз с синдромом Стиклера, гигантизмом, акромегалией. Лечение симптоматическое.

Синдром Реклингхаузена

Синдром Реклингхаузена (нейрофиброматоз Реклингхаузена) одно из самых частых моногенных наследственных заболеваний: его популяционная частота составляет 1:3000 новорожденных. В контингенте умственно отсталых детей нейрофиброматоз встречается на порядок чаще; среди учащихся вспомогательных школ-интернатов с частотой 1:260.

В зависимости от распространенности и локализации новообразований заболевание подразделяется на периферическую и центральную форму – соответственно, нейрофиброматоз-1 (NF1) нейрофиброматоз-2 (NF2).

Ген NF1 локализован на хромосоме *17q11* и состоит из 60 экзонов. Ген NF1 кодирует белок нейрофибромин, являющийся супрессором опухолевого роста. У больных нейрофиброматозом-1 в гене NF1 выявлено свыше 200 мутаций.

Основным клиническим признаком заболевания в детском возрасте являются множественные «кофейные» пятна на коже, иногда они имеются уже при рождении, но чаще появляются несколько позднее, как правило в первом

десятилетия жизни. Они постепенно увеличиваются в числе и размерах. Обычно их форма овальная, они расположены на различных частях тела, но чаще на груди, спине, животе. Размеры пятен различны – от точечных до нескольких сантиметров в диаметре. Патогномоничны для заболевания высыпания мелких кофейных пятен, похожих на веснушки, в подмышечной ямке.

На коже можно отметить и другие изменения: сосудистые пятна, участки депигментации, гипертрихоз, очаговое поседение волос. С возрастом на коже у больных появляются весьма характерные мягкие на ощупь светлые опухоли, имеющие форму папиллом или более плоские. Эти высыпания при надавливании как бы проваливаются в кожу – симптом «кнопки звонка». Их число сильно варьирует – от единичных до нескольких сотен. Данный признак отмечается обычно только у подростков и взрослых, реже у детей старшего возраста, у маленьких детей – не обнаружен.

Помимо кожных высыпаний, встречаются подкожные опухоли, так называемые плексиформные невромы. Они обычно округлые («бусинки»), диаметром 1-2 см, редко крупнее, подвижные, не прикреплены к коже, лежат по ходу нервных стволов. Иногда подкожных опухолей много, в других случаях удается обнаружить не более 1-2 узелков. Скорость роста опухолей очень различна. Обычно они не изменяются несколько лет, а потом вдруг могут начать быстро расти. Как правило, опухоли не нарушают функции периферических нервов, но при сильном сдавлении нервного ствола могут вызвать боль, парезы и параличи.

Расположенные по ходу черепных нервов невромы могут нарушать их функцию, что нередко сопровождается снижением слуха или зрения и другими симптомами – нейрофиброматоз-2 (NF2). Ген NF2 локализован на хромосоме 22q12. Продукт гена состоит из 587 аминокислот – белок (мерлин). Является ингибитором опухолевого роста.

Можно отметить некоторое сходство облика детей, страдающих нейрофиброматозом: голова, как правило, крупная, черты лица грубоватые, несколько акромегалоидные, кисти рук и стопы большие, широкие, шея короткая. Очень часто грудная клетка деформирована – куриная грудь, вдавленная грудина. В более старшем возрасте у мальчиков отмечается некоторая евнухоидность: высокий таз, длинные ноги, задержка появления вторичных половых признаков. Нередко у детей имеются и врожденные пороки развития: вывих тазобедренного сустава, пороки сердца. При опухолях в полости черепа развивается самая различная симптоматика в зависимости от их локализации и темпов роста: деменция, эпилепсия, афазия и т.п.

Специфического лечения нет. В ряде случаев опухоли удаляют хирургическим путем. Патогенез заболевания связан с опухолевыми разрастаниями, поэтому стимулирующие препараты детям назначать не рекомендуется. Проводится лечение гидроцефалии.

3. Генные болезни аутосомно-рецессивного типа наследования

Фенилкетонурия (ФКУ)

Фенилкетонурия – наследственное заболевание обмена, характеризующееся поражением ЦНС и прогрессирующим, особенно в первые 2–3 года жизни, слабоумием. Фенотипически здоровые родители больного ребенка являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Частота заболевания в Европе в среднем составляет 1:10 000 новорожденных, распространенность носителей гена в популяции 1:50. ФКУ наблюдается примерно у 1% умственно отсталых лиц.

Заболевание обусловлено мутацией гена, контролирующего синтез фермента фенилаланингидроксилазы, который обеспечивает превращение поступающего в организм с пищей фенилаланина в тирозин.

Нарушение последнего процесса приводит к резкому повышению содержания фенилаланина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, при этом отмечают дефицит тирозина, что определяет недостаточный синтез катехоламинов, гормона щитовидной железы и меланина, при недостаточном количестве которого наблюдается слабая пигментация кожи и волос. При ФКУ нарушается также обмен триптофана и синтез серотонина, что губительно действует на нормальное функционирование нервной системы. Ген РАН локализован на хромосоме 12q22.

Дети с ФКУ рождаются с полноценным головным мозгом, так как биохимические процессы плода осуществляются за счет процессов в организме матери. Возникающие после рождения биохимические нарушения оказывают токсическое воздействие на нервную систему, в результате чего нарушаются процессы миелинизации, развитие и рост мозга.

Нарастание интеллектуального дефекта сочетается с отставанием в физическом развитии, часто с признаками умеренной микроцефалии. Характерен внешний вид больных (блондины со светлой кожей и голубыми глазами) и отдельные диспластические признаки (высокое небо, эпикант, деформация ушных раковин).

При этом отмечают следующие неврологические нарушения: мышечную гипертонию, повышение сухожильных рефлексов, гиперкинезы, тремор пальцев рук, атаксию, нарушения черепно–мозговой иннервации. В более редких случаях имеет место мышечная гипотония; судорожный синдром наблюдается у 20–50% больных.

Уровень интеллектуального развития колеблется от нормы до глубокой идиотии. Прогрессиентность динамики слабоумия наиболее выражена в первые 2–3 года жизни. Больные отличаются инертностью, недостаточной целенаправленностью с характерными нарушениями внимания, памяти, недоразвитием гностических функций и пространственных представлений.

Отмечается также выраженное недоразвитие речи и нарушения звукопроизношения. Нарушения речи обычно сопоставимы с глубиной интеллектуального дефекта.

Гомоцистинурия

Гомоцистинурия обусловлена отсутствием или снижением активности фермента цистатионинсинтетазы, необходимого для синтеза цистатионина из гомоцистеина и серина. Ген локализован на хромосоме *21q22*.

Дефект генетически гетерогенен. Существуют две формы, различающиеся по отношению к витамину В₆: пиридоксинзависимая и пиридоксинрезистентная. Описаны случаи заболевания, вызванные дефицитом других ферментов. Частота заболевания среди новорожденных колеблется от 1:80 000 до 1:180 000. Среди умственно-отсталых частота гомоцистинурии достигает 0,3%. В контингенте умственно отсталых с дефектами зрения – 2,6%.

Клиническая картина полиморфна, но вместе с тем наиболее типичным симптомокомплексом считается сочетание умственной отсталости с дефектами зрения (эктопия хрусталика, катаракта, миопия) и костной системы (удлинение трубчатых костей при укороченном туловище, деформация суставов, деформация стоп, крыловидные лопатки). Внешними, наиболее выраженными признаками являются мягкие светлые волосы, голубые радужки, диспропорциональность телосложения с укорочением туловища и удлинением конечностей в сочетании со многими стигмами дисэмбриогенеза (воронкообразная грудная клетка, остеопороз костей и др.). Поражение соединительной ткани, механизм которого еще не ясен, определяет сходство гомоцистинурии с болезнью Марфана. Существует предположение о патогенетической роли в патогенезе гомоцистинурии дефицита меди.

Нервно–психические нарушения при этом заболевании отмечаются в 75% случаев. Описаны легкие (пограничные) и глубокие формы умственной отсталости с инертностью нервных процессов, недостаточной критичностью, расстройством речи. В ряде случаев отмечены двигательные нарушения в виде параличей и парезов. Нарушения речи включают общее недоразвитие, косноязычие, дизартрию.

Биохимическая диагностика направлена на качественное определение цистина и гомоцистина в моче, а также количественное определение метионина и гомоцистина в плазме на аминокислотном анализаторе. С целью ПД определяется активность цистатионинсинтетазы в культуре амниотических клеток. Лечение заключается в диете, бедной метионином. При пиридоксинзависимой форме заболевания эффективна терапия большими дозами витамина В₆.

Галактоземия

Галактоземия обусловлена нарушением обмена галактозы. Ген, контролирующий синтез фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза локализован на хромосоме *9p13*. Генная мутация в гене приводит к дефициту фермента и к биохимическому блоку на этапе галактозо-1-фосфат. Биохимический катагенез болезни включает накопление галактозы и галактозо-

1-фосфата в разных тканях и в крови. Вторичным эффектом является нарушение использования глюкозы в печени, почках и головном мозге.

В выраженных случаях клинические проявления отмечаются уже с первых дней жизни ребенка в виде расстройств пищеварения и признаков интоксикации (гипотрофия, рвота, понос, отказ от кормления), желтухи с увеличением размеров печени, двусторонней врожденной катаракты. Иногда катаракта возникает несколько позже – на 4-7-й неделе жизни.

При некоторых моносимптомных формах эти проявления выражены нерезко, отмечаются либо умственная отсталость, либо катаракта в сочетании с непереносимостью молока. В более тяжелых случаях наблюдается сложный дефект – сочетание умственной отсталости с нарушением зрения (слепота). При рано начатом лечении диетой дети могут развиваться нормально.

Диагностируют галактоземию с использованием комплекса диагностических средств (в настоящее время создана система ее раннего выявления). Для предупреждения тяжелых нервно-психических отклонений разработана безлактозная диета.

Синдром Ушера

Распространенность синдрома Ушера среди детей с глубокой глухотой составляет от 3 до 10%. По данным европейского семинара по синдрому Ушера (1997 г.) люди с этим заболеванием составляют до 6% всех глухих с рождения и до 50% всех слепоглухих взрослых.

Потеря зрения выявляется обычно в возрасте около 10 лет. Нарушение зрения медленно прогрессирует. Полная слепота может наступить в 50–60 лет. Офтальмологическое обследование обнаруживает типичный медленно прогрессирующий пигментный ретинит. Пигментный ретинит начинается скоплением гранул пигмента на глазном дне, распространяющихся по направлению к периферии. Поля зрения медленно сужаются и параллельно снижается острота зрения. К другим глазным симптомам относятся катаракта, глаукома.

Выявляется врожденная нейросенсорная потеря слуха от умеренной до резко выраженной степени. У больных отмечается атрофия кортиева органа и эпителия внутреннего и наружного желобка в нижней части базального завитка улитки. Дегенеративные изменения в верхнем завитке. Имеется резкая атрофия спирального узла, его периферических и центральных волокон.

Обнаруживаются дефекты вестибулярной системы, которые выражаются в нарушении равновесия при ходьбе. Нарушение равновесия возможно обусловлено нарушениями лабиринта, а не мозжечковой патологией. У больных, кроме основных симптомов, выявляются также психозы, агрессивность, периодические депрессии, у 25% - умственная отсталость.

Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на хромосоме 14q.

Сочетание глухоты с пигментным ретинитом впервые было описано А. Графе в 1858 г., а генетическую природу этого синдрома установил С. Ушер в 1914 г. Выявлено, что один из 100 человек является носителем гена синдрома Ушера. У гетерозигот могут быть выявлены отсутствие реакции на вращение, повышение порога темновой адаптации или незначительное снижение зрения.

Своевременное выявление у больных пигментного ретинита и создание адекватных педагогических условий предотвращают стрессовые состояния, связанные у глухого человека с потерей зрения. Методы лечения отсутствуют.

4. Генные болезни сцепленные с полом

Синдром Мартина-Белла

Интенсивные исследования, предпринятые во многих странах, показали высокую частоту синдрома Мартина – Белла (синдрома ломкой X-хромосомы). По данным зарубежных авторов, его частота среди умственно отсталых мальчиков составляет 1,9-5,9%. Среди мальчиков с выраженной умственной отсталостью этот показатель достигает 6-8%. По данным М.Г. Блюминой, удельный вес этой формы олигофрении среди умственно отсталых мальчиков еще выше – 8-10%.

Интеллектуальный дефект выявляется не только у лиц мужского пола, но и у 1/3 гетерозиготных носительниц женщин. Гетерозиготность по ломкой X-хромосоме может является причиной относительно легкого интеллектуального недоразвития у 7% умственно отсталых девочек. Ген локализован на хромосоме Xq27.3.

Масса и длина тела при рождении у пораженных мальчиков обычно нормальные или превышают норму, окружность головы несколько увеличена. Для внешнего вида мальчиков характерно удлиненное лицо, большие оттопыренные уши, высокий лоб, гипоплазия средней части лица и гиперплазия нижней челюсти. Отмечается повышенная частота подслизистых расщелин неба или язычка. Кисти несколько увеличены в размерах, повышены подвижность суставов и растяжимость кожи. Системные изменения, затрагивающие связочный аппарат, хрящ, кожу, костную систему, дают основание предполагать вовлечение в патологический процесс соединительной ткани.

К неврологической симптоматике относится нерезко выраженная мышечная гипотония, легкое нарушение координации движений, равномерное оживление сухожильных рефлексов и экстрапирамидные паракинезы в виде стереотипных гримас, атетонидных движений, нахмуривания бровей, зажмуривания глаз. Могут отмечаться эпилептические припадки, у всех больных наблюдается явная недостаточность тонкой моторики.

Среди нарушений поведения многие авторы отмечают синдром двигательной расторможенности, нерезко выраженную аффективную возбудимость, робость, характерные и для других групп умственно отсталых детей.

К наиболее специфичным симптомам при синдроме ломкой X-хромосомы относятся нарушения речи. Практически у всех больных отмечается несколько

ускоренный темп речи, персеверации, характеризующиеся повторением целых фраз или их обрывков, нарушения артикуляции в форме оппозиционных замен и пропусков звуков, запинки, заикание, повышение тембра голоса. проблемой также составляет подыскивание нужных слов. У мужчин с синдромом ломкой X-хромосомы во время разговора может проявляться нервозная манерность в форме закатывания глаз, избегания глазного контакта, поворотов головы и шеи.

Синдром Дюшенна

Синдром Дюшенна (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна) — одна из самых частых и тяжелых форм наследственной патологии, относящейся к группе нервно-мышечных заболеваний. Болезнь обусловлена мутацией гена дистрофина, кодирующего структурный белок сарколеммы. Встречается с частотой 1:3500 новорожденных мальчиков. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Ген миодистрофии Дюшенна картирован в области *Xp21.2* и детально изучен, что позволяет проводить молекулярно-генетическую диагностику.

Основная симптоматика заболевания — прогрессирующее нарастание дистрофических изменений мышц с постепенным обездвиживанием больного. У детей до трехлетнего возраста диагностировать заболевание достаточно сложно. Известно, что эти дети несколько отстают в моторном развитии на первом году жизни, позже, чем в норме, начинают сидеть, ходить. Классическая картина заболевания проявляется у детей 3 — 5 лет. Одним из первых признаков является нарастающая слабость в мышцах бедер и таза с постепенным переходом процесса на икроножные мышцы, мышцы верхнего плечевого пояса, спины, живота и др. Наблюдается уплотнение икроножных мышц и постепенное увеличение их объема за счет замещения мышечной ткани соединительной и жировой (псевдогипертрофия). Уже в ранней стадии болезни у детей возникают затруднения при вставании с пола, с корточек. Постепенно процесс распространяется на плечевой пояс, мышцы спины, а затем и на проксимальные отделы рук. В конечной стадии слабость мышц может распространяться на мышцы лица, шеи, глотки.

В развитой стадии болезни имеются такие характерные симптомы, как «утиная» походка, во многих случаях развивается сгибательная мышечная контрактура бедренных и коленных суставов и суставов верхних конечностей вследствие атрофии мышц. Псевдогипертрофии могут развиваться также и в ягодичных и дельтовидных мышцах, мышцах языка и живота. Очень часто страдает сердечная мышца. Выявляются нарушения сердечного ритма, расширение границ сердца, изменения ЭКГ. Острая сердечная недостаточность — наиболее частая причина смерти. Примерно у 50 % детей отмечается снижение интеллекта — от пограничных состояний до выраженной дебильности. Продолжительность жизни больных — 20-35 лет, а к 14-15 годам они обычно обездвижены.

Литература

1. Даливеля, О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.
2. Кукушкина, Л.М. Генетические и клинические особенности детей с нарушениями психофизического развития / Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2003. – 38 с.

Лекция 10. Диагностика, лечение и профилактика наследственных болезней

Вопросы:

1. *Медико-генетическое консультирование, его этапы.*
2. *Пренатальная диагностика.*
3. *Показания к пренатальной диагностике.*

1. Медико-генетическое консультирование, его этапы.

Наиболее распространенным и эффективным подходом к профилактике наследственных болезней является медико-генетическая консультация. С точки зрения организации здравоохранения медико-генетическое консультирование - один из видов специализированной медицинской помощи. Суть консультирования заключается в следующем: 1) определение прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью; 2) объяснение вероятности этого события консультирующимся; 3) помощь семье в принятии решения.

При большой вероятности рождения больного ребенка правильными с профилактической точки зрения могут быть две рекомендации: либо воздержание от деторождения, либо пренатальная диагностика, если она возможна при данной нозологической форме.

Первый кабинет по медико-генетическому консультированию был организован в 1941 году Дж. Нилом в Мичиганском университете (США). Больше того, еще в конце 50-х годов крупнейший советский генетик и невропатолог С. К Давиденков организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики в Москве. В настоящее время во всем мире насчитывается около тысячи генетических консультаций.

Основная причина, которая заставляет людей обращаться к врачу-генетику – это желание узнать прогноз здоровья будущего потомства относительно наследственной патологии. Как правило, в консультацию обращаются семьи, где имеется ребенок с наследственным или врожденным заболеванием (ретроспективное консультирование) или его появление предполагается (проспективное консультирование) в связи с наличием наследственных заболеваний у родственников, кровнородственным браком, возрастом родителей (старше 35-40 лет), облучением и по другим причинам.

Эффективность консультации зависит в основном от трех факторов: точности диагноза, точности расчета генетического риска и уровня понимания генетического заключения консультирующимися. По существу, это три этапа консультирования.

Первый этап консультирования всегда начинается с уточнения диагноза наследственного заболевания. Точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации. Он зависит от тщательности клинического и генеалогического исследования, от знания новейших данных по наследственной патологии, от проведения специальных исследований (цитогенетических, биохимических, электрофизиологических, сцепления генов и т.д.).

Генеалогическое исследование является одним из основных методов в практике медико-генетического консультирования. Все исследования обязательно подтверждаются документацией. Информацию получают не меньше, чем от трех поколений родственников по восходящей и боковой линии, причем данные должны быть получены обо всех членах семьи, включая и рано умерших.

В ходе генеалогического исследования может возникнуть необходимость направления объекта или его родственников на дополнительное клиническое обследование с целью уточнения диагноза.

Необходимость постоянного знакомства с новой литературой по наследственной патологии и генетике продиктована диагностическими потребностями (ежегодно открываются по несколько сотен новых генетических вариаций, в том числе аномалий) и профилактическими с целью выбора наиболее современных методов пренатальной диагностики или лечения.

Цитогенетическое исследование применяется не менее чем в половине консультируемых случаях. Это связано с оценкой прогноза потомства при установленном диагнозе хромосомного заболевания и с уточнением диагноза в неясных случаях при врожденных пороках развития.

Биохимические, иммунологические и другие клинические методы не являются специфическими для генетической консультации, но применяются так же широко, как и при диагностике ненаследственных заболеваний.

Второй этап консультирования - определение прогноза потомства. Генетический риск определяется двумя способами: 1) путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики; 2) с помощью эмпирических данных для мультифакториальных и хромосомных болезней, а также для заболеваний с неясным механизмом генетической детерминации. В некоторых случаях оба принципа комбинируются, т. е. в эмпирические данные вносятся теоретические поправки. Сущность генетического прогноза состоит в оценке вероятности появления наследственной патологии у будущих или уже родившихся детей. Консультирование по прогнозу потомства, как указывалось выше, бывает двух видов: проспективное и ретроспективное.

Проспективное консультирование – это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка

определяется еще до наступления беременности или в ранние ее сроки. Наиболее часто такие консультации проводятся в следующих случаях: при наличии кровного родства супругов; когда по линии мужа или жены имели место случаи наследственной патологии; при воздействии вредных средовых факторов на кого-либо из супругов незадолго до наступления беременности или в первые недели ее (лечебное или диагностическое облучение, тяжелые инфекции и ДР.)

ретроспективное консультирование – это консультирование после рождения больного ребенка в семье относительно здоровья будущих детей. Это наиболее частые причины обращения в консультации.

Методически определение прогноза потомства при заболеваниях с разным типом наследования различается. Если для моногенных (менделирующих) болезней теоретические основы оценки генетического риска достаточно четко разработаны, то для полигенных заболеваний, а тем более мультифакториальных, консультирование часто основано на чистом эмпиризме, отражающем недостаточную генетическую изученность данной патологии.

При менделирующих заболеваниях задача в основном сводится к лабораторной идентификации или вероятностной оценке у консультирующихся определенного дискретного генотипа, лежащего в основе заболевания.

При неменделирующих заболеваниях в настоящее время невозможно выделение специфических и дискретных патологических генотипов, обуславливающих развитие заболевания, поскольку в его формировании может участвовать множество генетических и средовых факторов, неспецифических по своим эффектам, т. е. один и тот же эффект (болезнь) может быть вызван разными генами и/или факторами внешней среды. Это и создает многочисленные трудности при генетическом анализе неменделирующих признаков и болезней.

Третий этап консультирования является заключительным. После постановки диагноза у объекта, обследования родственников, решения генетической задачи по определению генетического риска врач-генетик объясняет семье в доступной форме смысл генетического риска или сущность пренатальной диагностики и помогает ей в принятии решения.

Принято считать специфический генетический риск до 5% низким, до 10% - повышенным в легкой степени, до 20% - средним и выше 20% - высоким. Можно пренебречь риском, не выходящим за пределы повышенного в легкой степени, и не считать его противопоказанием к дальнейшему деторождению. Лишь генетический риск средней степени расценивается как противопоказание к зачатию или как показание к прерыванию уже имеющейся беременности, если семья не хочет подвергаться риску.

С социальной точки зрения целью генетического консультирования в целом является уменьшение частоты патологических генов в популяциях человека, а целью конкретной консультации - помощь семье в решении вопроса о возможности деторождения. При широком внедрении генетического консультирования может быть достигнуто некоторое уменьшение частоты наследственных болезней, а также смертности, особенно детской. Однако уменьшение частоты тяжелых доминантных заболеваний в популяциях в

результате медико-генетического консультирования не будет существенным, потому что 80-90% из них составляют новые мутации.

Эффективность медико-генетического консультирования зависит от степени понимания консультирующихся той информации, которую они получили. Она зависит также от характера юридических законов в стране, относящихся к прерыванию беременности, социальному обеспечению больных и т. д.

Литература

1. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

2. Мастюкова, Е.М. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина. – М.: Владос, 2001. – 367 с.

3. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е ид., испр. и доп. .– М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

II. ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

Практическое занятие 01-02. Генетика: предмет, задачи, методы и история развития

Генеалогический метод

Цели: сформировать умения практического применения метода родословных для обследования детей с нарушением слуха, речи и интеллекта.

Задания

1. Пробанд – здоровая женщина. Ее сестра также здорова, а два брата страдают дальтонизмом. Мать и отец пробанда здоровы. Четыре сестры матери пробанда здоровы, мужья их здоровы. О двоюродных сибсах со стороны матери пробанда известно: в одной семье один больной брат, две сестры и брат здоровы; в двух других семьях по одному больному брату и по одной здоровой сестре; в четвертой семье – одна здоровая сестра. Бабушка пробанда со стороны матери здорова, дедушка страдал дальтонизмом. Со стороны отца пробанда больных дальтонизмом не отмечено. Составить родословную. Определить тип наследования.

2. Пробанд – здоровая женщина, имеет двух здоровых братьев и двух братьев, больных алкаптонурией. Мать пробанда здорова и имеет двух здоровых братьев. Отец пробанда болен алкаптонурией, и является двоюродным дядей своей жены. У него есть здоровый брат и здоровая сестра. Бабушка по линии отца находилась в браке со своим двоюродным братом и была больна. Бабушка и дедушка пробанда по линии матери здоровые, отец и мать дедушки также здоровы, при этом мать дедушки – родная сестра дедушки пробанда со стороны отца.

Определите вероятность рождения больных алкаптонурией детей в семье пробанда при условии, что она выйдет замуж за здорового мужчину, мать которого страдала алкаптонурией. Составить родословную.

3. Пробанд – здоровый юноша – имеет четырех братьев, больных мышечной дистрофией типа Дюшена. Мать и отец пробанда здоровые. Мать пробанда имеет двух здоровых сестер, одного здорового брата и двух братьев, больных мышечной дистрофией. Бабушка и дедушка со стороны матери пробанда здоровы. Составить родословную. Определить тип наследования. Установить генотипы членов родословной.

Популяционный метод

Цели: сформировать умение устанавливать количественные соотношения людей с разными генотипами и частоту встречаемости генов среди населения.

Задания

1. Установлено, что доля особей АА в популяции равна 0,09. Определите, какая часть популяции гетерозиготна по гену А.

2. В популяции, подчиняющейся закону Харди-Вайнберга, частоты аллелей A и a соответственно равны 0,8 и 0,2. Определите частоты гомозигот и гетерозигот по этим генам в первой генерации.

3. Альбинизм общий наследуется как рецессивный аутосомный признак. Заболевание встречается с частотой 1:20000. Вычислите количество гетерозигот в популяции.

4. Глухота наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота заболевания колеблется в разных странах. Для европейских стран она приблизительно равна 2:10000. Определите возможное число гетерозиготных по глухоте людей в районе, который включает в себя 8000000 жителей.

5. Одна из форм фруктозурии наследуется аутосомно-рецессивно и встречается с частотой 7:1000000. Определите генетическую структуру популяции.

6. Кистозный фиброз поджелудочной железы поражает индивидуумов с рецессивным гомозиготным генотипом и встречается среди населения с частотой 1 на 2000. Вычислите частоту носителей.

7. При обследовании населения города N (100000 человек) обнаружено 5 альбиносов. Установите частоту встречаемости гетерозиготных носителей гена альбинизма.

8. В популяции из 5000 человек 64% способны свертывать язык трубочкой (доминантный ген R), а 36% такой способностью не обладают (рецессивный ген r). Вычислите частоты встречаемости генов R и r генотипов RR , Rr и rr в популяции.

9. В популяции встречаются три генотипа по гену альбинизма a в соотношении: $\frac{9}{16} AA$, $\frac{6}{16} Aa$ и $\frac{1}{16} aa$. Находится ли данная популяция в состоянии генетического равновесия?

10. Сахарный диабет (рецессивный признак) встречается среди населения с частотой 1 на 200. Вычислите частоту гетерозигот-носителей.

11. Серповидноклеточная анемия (рецессивный признак) встречается в популяции людей с частотой 1:700. Вычислите частоту гетерозигот.

12. Доля особей aa в большой популяции равна 0,49. Какая часть популяции гетерозиготна по гену A ?

13. В одной популяции 70% людей способны ощущать горький вкус фенилтиомочевины (ФТМ), а 30% не различают ее вкуса. Способность ощущать вкус ФТМ детерминируется доминантным геном T . Определите частоту аллелей T и t генотипов TT , Tt и tt в данной популяции.

Близнецовый метод

Цели: формировать умения определять относительную долю среды и наследственности в развитии некоторых признаков и заболеваний.

Задания

1. Обследовано 95 близнецовых пар мужского пола по признаку гомосексуального поведения, из которых 44 были монозиготными и 51 пара – дизиготными. Конкордантными по этому признаку были 44 пары монозиготных и 13 пар дизиготных близнецов. Вычислить конкордантность по признаку гомосексуального поведения отдельно для каждой группы близнецов. Определите коэффициент наследуемости и роль генотипа в формировании данного признака.

2. Обследовано 65 пар однойцевых (МЗ) близнецов и 87 пар двухцевых (ДЗ) близнецов. При опросе выяснилось, что в 63 парах МЗ близнецов одером болели оба, а среди ДЗ близнецов Одером болели оба в 82 парах. Вычислить конкордантность (сходство) в процентах отдельно от каждой группы близнецов. Определить, насколько изучаемый признак обусловлен генотипом, или факторами среды.

3. Зарегистрировано 48 пар однойцевых (МЗ) близнецов и 38 пар дизиготных близнецов. При опросе выявлено, что в 38 парах однойцевых близнецов шизофренией болели оба, а в группе ДЗ близнецов – оба болели шизофренией в 14 семьях. Вычислить конкордантность в процентах по этому признаку отдельно для каждой группы близнецов. Определить, насколько изучаемый признак обусловлен генотипом, или факторами среды.

Литература

4. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. – 230 с.

5. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

6. Мастюкова, Е.М. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина. – М.: Владос, 2001. – 367 с.

Практическое занятие 03. Основы молекулярной генетики

Цель: сформировать умения моделирования процессов кодирования наследственной информации.

Задания

Примеры заданий с решениями

Задача 1

Составить правую цепь ДНК, если имеется ее левая цепь:

АГА – ТАТ – ГТГ – ТЦТ

Решение:

АГА – ТАТ – ГТГ – ТЦТ – левая цепь ДНК

ТЦТ – АГА – ЦАЦ – АГА – правая цепь ДНК

Задача 2

Запишите транскрипцию цепи ДНК АГА – ТАТ – ТГТ – ТЦТ

Решение:

АГА – ТАТ – ТГТ – ТЦТ – цепь ДНК

УЦУ – АУА – АЦА – АГА – цепь РНК

Задача 3

Запишите обратную транскрипцию цепи РНК ГЦГ – АЦА – УУУ – УЦГ – ЦГУ – АГУ – АГА

Решение:

ГЦГ – АЦА – УУУ – УЦГ – ЦГУ – АГУ – АГА – цепь РНК

ЦГЦ – ТГТ – ААА – АГЦ – ГЦА – ТЦА – ТЦТ – цепь ДНК

Задача 4

Постройте фрагмент двухцепочечной молекулы ДНК по предложенному фрагменту и-РНК АГА – АУА – УГУ – УЦУ.

Решение:

АГА – АУА – УГУ – УЦУ – цепь и-РНК

ТЦТ – ТАТ – АЦА – АГА – левая цепь ДНК

АГА – АТА – ТГТ – ТЦТ – правая цепь ДНК

Задача 5. Рассчитайте соотношение (А+Т): (Г+Ц) участка молекулы ДНК, на котором синтезирована и-РНК, имеющая последовательность нуклеотидов:

УУУ–УУГ–ГУА– ГУГ– ЦУУ–АУЦ

Решение:

УУУ–УУГ–ГУА– ГУГ– ЦУУ–АУЦ – цепь и-РНК

ААА–ААЦ–ЦАТ–ЦАЦ– ГАА–ТАГ – левая цепь ДНК

ТТТ– ТТГ– ГТА– ГТГ– ЦТТ– АТЦ – правая цепь ДНК

Надо подсчитать сумму А+Т и Г+Ц и найти их соотношение.

$(А+Т) : (Г+ Ц)=(10+2) : (4+2)=12:6=2$

Задания для самостоятельного решения

1. Определить последовательность аминокислот участка молекулы белка, которая кодируется следующей последовательностью нуклеотидов ДНК: ТГА ТГЦ ГТТ ТАТ ГЦГ ЦАГ ТГА

2. Цепь В белка инсулина начинается со следующих аминокислот: фенилаланин – валин – аспарагин – глутаминовая кислота – гистидин – лейцин. Напишите последовательность нуклеотидов участка молекулы ДНК, в котором хранится информация об этом белке.

3. При одной из форм синдрома Фанкони у больных с мочой выделяются аминокислоты, которым соответствуют следующие триплеты иРНК: ААА, УГУ,

ГАА, АЦУ, ГУУ, УУА, УАУ, ЦГУ. Выделение каких аминокислот наблюдается при данном заболевании?

4. Определить антикодоны транспортных РНК, которые осуществляют доставку к рибосомам следующих аминокислот: фенилаланин, серин, тирозин, цистеин, лейцин, треонин, лизин, глутамин.

5. В одной из цепочек молекулы ДНК нуклеотиды расположены в такой последовательности: ТАГАГТЦЦЦГАЦАЦГ. Какова последовательность нуклеотидов в другой цепочке этой же молекулы?

6. Как будут самокопироваться молекулы ДНК при следующем составе нуклеотидов в одной из этих цепочек:

- а) ТАА ГАТ ААЦ АЦГ ТЦА
- б) ЦЦГ АГЦ ГГТ ААЦ ТТА
- в) ААЦ ГТЦ ЦЦЦ АТТ АГЦ?

7. Участки молекулы иРНК имеют следующий состав нуклеотидов:

- а) ГУЦ ГАЦ ААГ УЦА ГЦЦ ЦАА
- б) ГАЦ ГУУ ГГА ААА ГГА ЦАА
- в) АЦА УЦА ЦЦЦ УАЦ ААЦ ГЦА

Указать порядок расположения аминокислот в белковой молекуле, синтезируемой на этой иРНК.

8. Какую последовательность нуклеотидов имеет молекула иРНК, образовавшаяся на участках гена со следующим расположением нуклеотидов:

- а) ЦТГ ЦЦГ ЦТТ АГТ ЦТТ
- б) ЦАЦ ГАТ ЦЦТ ТЦТ АГГ
- в) ГЦТ АГЦ ЦТА ГГА ЦТТ
- г) ЦЦГ ГАТ ТЦГ ГЦЦ ААГ?

9. Определить какие нуклеотиды иРНК кодируют аминокислоты белковой молекулы в такой последовательности:

- а) валин – глицин – лейцин – гистидин;
- б) треонин – триптофан – серин – аланин;
- в) лизин – метионин – валин – пролин;
- г) аланин – лейцин – лизин – треонин.

10. В состав белка входит 400 аминокислот. Определить, какую длину имеет контролирующий его ген, если расстояние между двумя нуклеотидами в молекуле ДНК составляет 3,4 Å.

Литература

1. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-мадиа, 2008. – 230 с.

2. Даливеля, О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.

4. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 315 с.

3. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Высшая школа, 2003. – 232 с.

Практическое занятие 04 (УСРС). Цитологические основы наследственности

Цели: сформировать умения составлять схему поведения хромосом в митозе и мейозе, определять специфичность хромосомных наборов разных организмов.

Задания

1. Составить схему поведения в митозе 2-х пар гомологичных хромосом, которые имеют разную форму.

2. Составить схему поведения в мейозе 2-х пар гомологичных хромосом, которые имеют разную форму.

3. Сравнить схему митоза и мейоза. Перечислить общие черты и отличия митоза и мейоза.

4. Составить схему гаметогенеза мужчины, гомозиготного по гену А (или а), начиная со стадии сперматогенеза, который имеет одну пару хромосом.

5. Составить схему гаметогенеза гетерозиготного (Аа) мужчины, начиная со стадии сперматогония, который имеет одну пару хромосом.

6. Составить схему гаметогенеза мужчины, гомозиготного по двум парам генов А (или а) и В (или в), начиная со стадии сперматогония, который имеет две пары хромосом. Негомологичные хромосомы нарисуйте разными по форме и размерам.

7. Составить схему гаметогенеза дигетерозиготного (АаВв) мужчины, начиная со стадии сперматогония, который имеет две пары хромосом. Негомологичные хромосомы нарисуйте разными по форме и размерам.

8. В потомстве каких организмов возможно ожидать большое разнообразие: тех, которые размножаются вегетативным или половым путем? Почему?

9. Нормальное количество хромосом в клетках человека равняется 46. Сколько хромосом имеют: сперматозоиды, яйцеклетка, полярные тельца?

Литература

1. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-мадиа, 2008. – 230 с.

2. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

3. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

Практическое занятие 05-06. Закономерности наследования признаков

Цели: сформировать умения определять генотип и фенотип детей по генотипу родителей, а также генотип родителей по фенотипу детей, прогнозировать проявление признаков в потомстве.

Моногибридное скрещивание

Примеры решения типовых задач

Задача 1. Определите вероятность рождения светловолосых и темноволосых детей, если оба родителя гетерозиготные и темноволосые.

Решение

Ген А – темные волосы, ген а – светлые волосы

P: Аа х Аа

G: А а, А а

F₁: АА; Аа; Аа; аа

Вероятность рождения светловолосых детей – 25% и темноволосых – 75%.

Задача 2. Сращение пальцев – доминантный признак. Какова вероятность в % рождения детей со сросшимися пальцами, если один из родителей гетерозиготен, а второй имеет нормальную кисть?

Решение. Ген А определяет сращение пальцев, ген а – нормальную кисть

P: Аа х аа

G: А а, а

F₁: Аа; аа

Вероятность рождения детей со сросшимися пальцами – 50%.

Задача 3. В семье один из супругов страдает альбинизмом, а второй – здоров. У них родились два ребенка: один здоров, а второй болен альбинизмом. Какова вероятность в % рождения последующего ребенка с альбинизмом?

Решение. Гетерозигота Аа – здоровый ребенок; гомозигота аа – ребенок, больной альбинизмом.

P: Аа х аа

G: А а, а

F₁: Аа; аа

Вероятность рождения ребенка с альбинизмом – 50 %

Задачи для самостоятельного решения

Задача 1. У человека карий цвет глаз доминирует над голубым.

– Гомозиготный кареглазый мужчина женился на гетерозиготной кареглазой женщине. Будут ли у них голубоглазые дети?

– Гомозиготный кареглазый мужчина женился на голубоглазой женщине. Какой цвет глаз унаследуют их дети?

– Гетерозиготный кареглазый мужчина женился на гетерозиготной кареглазой женщине. Определить вероятность рождения ребенка с голубыми глазами.

Задача 2. Ген курчавости – доминантный. У курчавой матери и гладковолосого отца два ребенка: курчавый и гладковолосый. Определить генотипы родителей и их детей.

Задача 3. У курчавого отца (его мать имела курчавые, а отец гладкие волосы) и гладковолосой матери первый ребенок с курчавыми волосами. Какие волосы могут быть у следующих детей?

Задача 4. У здоровых супругов двое детей больны фенилкетонурией (заболевание, наследуемое по рецессивному типу), трое детей здоровы. Какова вероятность, что здоровым будет и шестой ребенок, которому предстоит родиться?

Задача 5. Аутосомно-доминантный ген, вызывающий в гомозиготном состоянии резкую деформацию конечностей, обуславливает у гетерозигот укорочение пальцев (орахидактилию). Укажите вероятность (в %) наличия той патологии у детей, если брахидактилией страдают оба родителя.

Задача 6. Ген альбинизма является рецессивным по отношению к гену, обуславливающему нормальную пигментацию. Укажите (в %) вероятность рождения альбиноса в семье, где оба родителя альбиносы.

Задача 7. Женщина-альбинос вышла замуж за здорового мужчину и родила альбиноса. Какова вероятность (в %), что второй ребенок тоже окажется альбинос?

Задача 8. Редкий в популяции ген а вызывает у человека наследственную анофтальмию (безглазие), аллельный ген А обуславливает нормальное развитие глаз, у гетерозигот глазные яблоки уменьшены.

– супруги гетерозиготны по гену А. Определить расщепление по фенотипу и генотипу в потомстве.

– мужчина, гетерозиготный по гену А, женился на женщине с нормальными глазами. Какое расщепление по фенотипу ожидается в потомстве?

Задача 9. Ретинобластома (опухоль сетчатки глаз) обусловлена доминантным геном, пенетрантность которого составляет 70%. В медико-генетическую консультацию обратилась Анни Браун с просьбой определить вероятность данного заболевания у ее младшего сына. Анни и ее супруг здоровы, но у их старшего сына Ганса возникла ретинобластома. Кроме того, отец Питера в юности был прооперирован по поводу ретинобластомы. У матери Питера и родителей Анни, а также у ее сибсов, этого заболевания не было. Ответьте на вопрос, интересующий пробанда.

Множественный аллелизм. Наследование групп крови

Решение типовых задач

Задача 1. У мальчика группа крови – 0, а у его сестры – АВ. Определите генотипы их родителей и тип взаимодействия генов у сестры.

$$\begin{array}{l}
 P \quad \text{♀ } I^A I^0 \quad \times \quad \text{♂ } I^B I^0 \\
 G \quad I^A I^0, \quad I^B I^0 \\
 F \quad I^A I^B, \quad I^B I^0, \quad I^A I^0, \quad I^0 I^0
 \end{array}$$

Задача 2. У детей группа крови А, у отца – 0. Какая группа крови у матери?

$$\begin{array}{l}
 P \quad I^A I^A \quad \times \quad I^0 I^0 \\
 G \quad I^A, \quad I^A, \quad I^0, \quad I^0 \\
 F \quad I^A I^0, \quad I^A I^0, \quad I^A I^0, \quad I^A I^0
 \end{array}$$

Задача 3. Гетерозиготная женщина со второй группой крови вышла замуж за гетерозиготного мужчину с третьей группой крови. Какие группы крови могут иметь дети?

$$\begin{array}{l}
 P \quad \text{♀ } I^A I^0 \quad \times \quad \text{♂ } I^B I^0 \\
 G \quad I^A, \quad I^0, \quad I^B, \quad I^0 \\
 F \quad I^A I^B, \quad I^B I^0, \quad I^A I^0, \quad I^0 I^0 \\
 \quad \quad \quad \text{IV} \quad \quad \text{III} \quad \quad \text{II} \quad \quad \text{I}
 \end{array}$$

Дети могут иметь все группы крови с вероятностью 25 %.

Задачи для самостоятельного решения

Задача 1. Женщина с I группой крови вышла замуж за мужчину, гомозиготного по II группе крови. У них родился ребенок. Какую группу крови и какой генотип он имеет?

Задача 2. Женщина с I группой крови вышла замуж за мужчину, гетерозиготного по III группе крови. Какие группы крови могут иметь их дети?

Задача 3. Мать гомозиготная по II группе крови, отец - по III. Какую группу крови унаследуют их дети?

Задача 4. Какую группу крови могут иметь дети, если их родители гетерозиготны по II и III группам крови?

Задача 5. Гетерозиготная женщина со II группой крови вышла замуж за мужчину с I группой. Какие группы крови возможны у их детей и какие исключаются?

Задача 6. Родители гетерозиготны по III группе крови. Определить вероятность рождения ребенка с той же группой крови.

Задача 7. В родильном доме перепутали двух мальчиков. Родители одного из них имеют I и II группы крови, родители другого - II и IV. Исследование показало, что дети имеют I и II группы крови. Определите родителей детей.

Задача 8. У матери и ребенка II группа крови, у мужа - I, у подозреваемого в отцовстве - IV. Можно ли установить истинное отцовство? Поможет ли в этом тот факт, что у матери I группа крови?

Задача 9. У матери II группа крови, у ребенка - III. Группа крови отца неизвестна. Чью кровь (отца или матери) можно перелить ребенку? Можно ли перелить кровь отца, не определяя ее группу?

Задача 10. У мальчика группа крови IV, резус положительный, а у его брата - I, резус отрицательный. Каковы группы крови у родителей?

Задача 11. Богатый канадский коммерсант Жан Мазепе, скончавшийся в весьма преклонном возрасте, завещал весь свой капитал своей второй жене Марии и двум малолетним сыновьям от этого брака - Пьеру и Шарлю. Дети Мазепы от первого брака - Анна и Лизи - обратились в суд, требуя признать завещание незаконным и лишить Марию и ее детей права на наследство. В заявлении, которое представил суду адвокат Анны и Лизи, было сказано, что Пьер и Шарль - не сыновья Мазепы. Основания для обвинения Марии в супружеской неверности и отказа ей и ее детям в праве на наследство послужили данные о несоответствии групп крови у Мазепы и мальчиков, которых он считал своими сыновьями. Мария и первая супруга Мазепы имеют первую группу крови, такая же группа определена у Анны и Лизи. Сам Мазепе имел IV группу крови. Группа крови у Пьера - III, у Шарля - II. Что постановил суд?

Дигибридное скрещивание

Примеры решения типовых задач

Задача 1. У человека сложные формы близорукости доминируют над нормальным зрением, карий цвет глаз - над голубым. Кареглазый близорукий мужчина, мать которого имела голубые глаза и нормальное зрение, женился на голубоглазой женщине с нормальным зрением. Какова вероятность в % рождения ребенка с признаками матери?

Ген **A** определяет развитие близорукости, **a** - нормальное зрение, ген **B** - карие глаза и ген **b** - голубые глаза.

P: AaBb x aabb

G: AB Ab ab

aB ab,

F₁ AaBb; Aabb; aaBb; aabb

Голубые глаза и нормальное зрение имеет ребенок с генотипом aabb. Вероятность рождения такого ребенка составляет 25 %.

Задача 2. У человека рыжий цвет волос доминирует над русым, а веснушки – над их отсутствием. Гетерозиготный рыжеволосый без веснушек мужчина женился на русоволосой женщине с веснушками. Определить в % вероятность рождения ребенка рыжеволосого с веснушками.

Ген **A** определяет рыжий цвет волос, **a** – русый, ген **B** – наличие веснушек, **b** – отсутствие веснушек.

P: Aabb x aaBB

G: Ab ab, aB

F₁: AaBb; aaBb

Рыжеволосый ребенок с веснушками имеет генотип AaBb. Вероятность рождения такого ребенка составляет 50 %.

Задача 3. Ген **A** определяет шестипалость (полидактилия), ген **a** – нормальную кисть. Ген **B** определяет наличие веснушек, а **b** – их отсутствие.

Гетерозиготная женщина с нормальной кистью, имеющая веснушки вступила в брак с шестипалым гетерозиготным мужчиной, у которого нет веснушек. Какова вероятность рождения у них ребенка с нормальной кистью и без веснушек?

P: aaBb x Aabb

G aB ab, Ab ab

F₁ AaBb; Aabb; aaBb; **aabb**

Вероятность рождения ребенка с генотипом aabb (с нормальной кистью, без веснушек) составляет 25 %.

Задача 4. Гены, определяющие катаракту и рыжие волосы, находятся в разных парах хромосом. Рыжеволосая с нормальным зрением женщина вышла замуж за светловолосого мужчину с катарактой. С какими фенотипами у них могут родиться дети, если мать мужчины имеет такой же фенотип, как и жена?

Ген **a** определяет развитие светлых волос, ген **A** – рыжих волос. Ген **B** определяет развитие катаракты, а **b** – нормальное зрение.

P aabb x AaBb

G ab AB Ab aB ab

F₁ AaBb; Aabb; aaBb; aabb

Фенотипы детей: светловолосый с катарактой; светловолосый без катаракты; рыжеволосый с катарактой; рыжеволосый без катаракты.

Задачи для самостоятельного решения

Задача 1. У человека карий цвет глаз доминирует над голубым, а способность лучше владеть правой рукой - над леворукостью, причем гены обоих признаков находятся в разных парах хромосом.

Кареглазый правша женится на голубоглазой левше. Какие признаки можно ожидать, у их потомства, если мужчина гомозиготен по обоим признакам?

Задача 2. Голубоглазый правша женится на кареглазой правше. У них родилось двое детей кареглазый левша и голубоглазая правша. От второго брака у этого же мужчины с другой кареглазой правшой родились 9 кареглазых детей. Все они были правши. Каковы генотипы каждого из родителей?

Задача 3. Кареглазый правша женился на голубоглазой правше. Их первый ребенок левша и имеет голубые глаза. Какие признаки будут у дальнейших потомков этой пары?

Задача 4. Рыжеволосый (доминантный признак) и без веснушек мужчина и русоволосая женщина с веснушками (доминантный признак) имеют 5 детей. Определите вероятность рождения у таких родителей детей с рыжими волосами и с веснушками и не рыжими без веснушек.

Наследование, сцепленное с полом

Выше было показано, что если гены, ответственные за формирование признака, расположены в аутосомах, то наследование осуществляется независимо от того, кто из родителей (мать или отец) является носителем данного признака. Однако признаки могут определяться генами, лежащими в половых хромосомах. В этом случае наследование признака зависит от того, кто из родителей является носителем данного признака.

Ген, расположенный в X-хромосоме, является сцепленным с полом.

Схема наследования гемофилии

Гемофилия определяется рецессивным геном h , а нормальная свертываемость крови детерминирована доминантным геном H .

$$\begin{array}{l}
 P \quad \text{♀ } X^H X^h \quad \times \quad \text{♂ } X^H Y \\
 G \quad X^H, X^h \quad \times \quad X^H, Y \\
 F \quad X^H X^H; X^H X^h; X^H Y; X^h Y
 \end{array}$$

Вероятность рождения ребенка с гемофилией составляет 25 %, а среди сыновей – 50 %. Одна из дочерей является гетерозиготным носителем гена h .

Схема наследования дальтонизма

Дальтонизм (нарушение цветного зрения) определяется рецессивным геном d , а нормальное зрение детерминировано доминантным геном D .

$$\begin{array}{l}
 P \quad \text{♀ } X^D X^d \quad \times \quad \text{♂ } X^D Y \\
 G \quad X^D, X^d \quad \times \quad X^D, Y \\
 F \quad X^D X^D; X^D X^d; X^D Y; X^d Y
 \end{array}$$

Вероятность рождения ребенка с дальтонизмом составляет 25 %, а среди сыновей – 50 %. Одна из дочерей является гетерозиготным носителем гена d .

Задачи для самостоятельного решения

Задача 1. Ген дальтонизма – рецессивный. У родителей, имеющих нормальное зрение, две дочери с нормальным зрением, а сын – дальтоник. Каковы генотипы родителей?

Задача 2. Гемофилия – наследственное рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой. Мужчина – гемофилик женился на здоровой женщине, отец которой болел гемофилией. Каковы генотипы мужа и жены? Какой фенотип будет у их детей?

Задача 3. У женщины сын – гемофилик. Какова вероятность, что у ее сестры сын также будет гемофилик? В каком случае вероятность выше: если ген гемофилии получен женщиной от отца или от матери?

Задача 4. Отец и сын дальтоники. Правильно ли будет сказать, что сын унаследовал болезнь от отца?

Задача 5. Отсутствие потовых желез у человека передается по наследству как рецессивный признак, сцепленный с X – хромосомой. Здоровый юноша женился на девушке, отец которой лишен потовых желез, а мать и ее предки здоровы. Какова вероятность, что дети от этого брака будут страдать отсутствием потовых желез?

Задача 6. У нормальных в отношении зрения мужчины и женщины есть:

- сын, страдающий дальтонизмом, но имеющий нормальную дочь,
- нормальная дочь с нормальным сыном и с сыном-дальтоником,
- нормальная дочь с пятью нормальными сыновьями. Каковы вероятные генотипы родителей, их детей и внуков?

Задача 7. У человека альбинизм обусловлен аутосомным рецессивным геном. Отсутствие потовых желез проявляется как сцепленный с полом рецессивный признак. У одной супружеской пары, нормальной по этим признакам, родился сын с обеими указанными аномалиями. Указать генотипы отца и матери.

Задача 8. Альбинизм и отсутствие потовых желез – рецессивные признаки, но первый зависит от аутосомного гена а, а второй – от гена б, находящегося в X-хромосоме.

Аравийский шейх Махмуд, владелец нефтяных месторождений, был альбиносом и не имел потовых желез. Его сын Джалиль и дочь Лейла имеют нормальный фенотип. После смерти Махмуда управление фирмы на себя взял его младший брат Анис (тоже альбинос без потовых желез), но наследником фирмы он не является. Согласно завещанию, оставленному Махмудом, все имущество должен получить тот из его детей, у которого родится девочка-альбинос без потовых желез. По совету своей матери Лейла вышла замуж за своего дядю Аниса, а Джалиль женился на его фенотипически нормальной дочери Сауд. Каковы их шансы получить нефтяные вышки?

Литература

1. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-мадиа, 2008. – 230 с.
2. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 315 с.
3. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.
4. Песецкая, Л.Н. Сборник задач с решениями по генетике / Л.Н. Песецкая. – Минск, 2005. – 112 с.

Практическое занятие 07. Изменчивость

Цели: сформировать умения моделировать мутационный процесс на разных уровнях организации генетического материала

Задания

1. Участок молекулы ДНК, который кодирует полипептид, имеет в норме следующий порядок азотистых оснований:

А А А А Ц Ц А А А А Т А Ц Т Т А Т А Ц А А

Во время репликации третий слева аденин выпал из цепи. Определите структуру полипептидной цепи, которая кодируется данным участком ДНК в норме и после выпадения аденина.

2. Четвертый пептид в нормальном гемоглобине (гемоглобин А) состоит из следующих аминокислот: валин – гистидин – лейцин – треонин – пролин – глутаминовая кислота – лизин. У больного серповидноклеточной анемией состав аминокислот четвертого пептида гемоглобина следующий: валин – гистидин – лейцин – треонин – пролин – валин – глутаминовая кислота – лизин. Определите изменения на участке ДНК, который кодирует четвертый пептид гемоглобина, которые привели к заболеванию.

3. Как изменится структура белка, когда из участка ДНК – ААТАЦАТТАААТТЦ, который его кодирует, исключить пятый и 13-й слева нуклеотиды?

4. Изучить структурные перестройки хромосом и схематически отобразить перестройки, изображенные на микрофотографиях.

5. Определить тип хромосомных мутаций АВСД, АДСВЕ, АВДЕ, когда в норме хромосома вмещает следующую последовательность генов АВСДЕ.

Задание на моделирование комбинативной изменчивости

Доминантные и рецессивные признаки человека

<i>Признаки</i>	<i>Доминантные</i>	<i>Рецессивные</i>
Глаза	Большие	Маленькие
Цвет глаз	Карие	Голубые
Разрез глаз	Прямой	Косой
Тип глаз	Монголоидный	Европеоидный
Острота зрения	Близорукость	Нормальное
Верхнее веко	Нависающее (эпикант)	Нормальное
Ямочки на щеках	Есть	Нет

Уши	Широкие	Узкие
Подбородок	Длинные	Короткие
Выступающие зубы и челюсти	Прямой	Отступающий назад
Щель между резцами	Широкий	Узкий и острый
Волосы	Имеются	Отсутствуют
Поседение волос	Есть	Нет
Облысение	С мелкими завитками	Вьющиеся, волнистые
Белая прядь волос над лбом	Жесткие, прямые, «ежик»	Прямые, мягкие
Рост волос по средней линии лба	Вьющиеся	Волнистые или прямые
Мохнатые брови	В возрасте 25 лет	После 40 лет
Нижняя губа	У мужчин	У женщин
Способность загибать язык назад	Имеется	Отсутствует
Способность свертывать язык трубочкой	Есть	Нет
Зубы при рождении	Есть	Нет
Кожа	Толстая и отвисающая	Нормальная
Цвет кожи	Есть	Нет
Веснушки	Есть	Нет
Кисть	Есть	Нет
Преобладающая рука	Имеются	Отсутствуют
Узоры на коже пальцев	Толстая	Тонкая
Антигены системы АВО	Смуглый	Белый
Голос (у женщин)	Есть	Нет
Голос (у мужчины)	С 6 или с 7 пальцами	С 5 пальцами
Абсолютный музыкальный слух	Правая	Левая
Наследственная глухота	Эллиптические	Циркулярные
	А, В	0
	Сопрано	Альт
	Бас	Тенор
	Имеется	Отсутствует
	Отсутствует	Имеется

Литература

1. Даливеля О.В., Кукушкина Л.М. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 76 с.
2. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 315 с.
3. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

Практическое занятие 08 (УСРС). Хромосомные болезни

Цель: сформировать умение определять хромосомные болезни по фенотипу и хромосомному набору.

Задание 1: заполните пустые ячейки соответствующей информацией.

№№ п/п	Признаки	Название синдрома	Тип мутации	Хромосомный набор
1.	-	-	-	46, XX (XY) del 5p
2.	- Интеллектуальная недостаточность; - микроцефальный череп с вдавленными височными областями; - расщелина губы и неба; - аномалия кисти.	-	-	-
3.	-	Синдром Клайнфельтера	-	-
4.	-	-	-	46, XX (XY) t (21/13)
5.	-	Синдром Эдвардса	-	-
6.	-	-	-	45, XO

Задания 2: Решите задачи.

1. Определить количество полового хроматина в генотипе женщины, имеющей три половые хромосомы – XXX.

2. Определить количество полового хроматина в соматических клетках мужчин, имеющих три половые хромосомы – XXX.

3. Ребенок с синдромом Дауна имеет 46 хромосом вместо 47, всегда выявляемых при этом заболевании. Исследование кариотипа показало, что одна из его хромосом (15) длиннее обычной. У матери больного, а также у бабушки

по материнской линии (с нормальной конституцией) выявлено 45 хромосом с удлинённой хромосомой 15. Чем можно объяснить наблюдаемое в этой семье явление?

4. Мать имеет 45 хромосом, так как одна из 21 пары хромосом транслоцирована на 15 (транслокация 15/21), а отец имеет нормальный кариотип. Какие по генотипу могут образоваться зиготы у этих родителей и какова их дальнейшая судьба?

Литература

4. Даливеля, О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.

5. Кукушкина, Л.М. Генетические и клинические особенности детей с нарушениями психофизического развития / Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2003. – 38 с.

6. Шевченко, В.А. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е изд., испр. и доп. / В.А. Шевченко, Н.А. Топорнина, Н.С. Стволинская. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

Практическое занятие 09 (УСРС). Наследственные генные болезни

Цель: сформировать умение определять наследственные генные болезни по фенотипу и локализации патологического гена; сформировать умение прогнозировать появление наследственных генных болезней на основании данных о типе наследования и типе мутации.

Задание 1: заполните пустые ячейки соответствующей информацией.

№ п/п	Признаки	Название патологии	Тип наследования	Место локализации гена в хромосоме	Тип мутации	Измененный белок
1	2	3	4	5	6	7
1.	- Интеллектуальная недостаточность; ; - неврологические нарушения; - нарушения пигментации.	-	-	-	-	-
2.	- Пигментный ретинит;	-	-	-	-	-

	<ul style="list-style-type: none"> - врожденная нейросенсорная потеря слуха; - нарушения вестибулярной системы. 					
3.	-	-	-	-	-	Цистатионин-синтеза
4.	-	-	-	9p13	-	-
5.	<ul style="list-style-type: none"> - Интеллектуальная недостаточность; - нарушения речи; - кожа чувствительна к ультрафиолету; - судорожный синдром. 	-	-	-	-	-
6.	-	Синдром Ваарденбургга	-	-	-	-
7.	-	-	-	Xp21	-	-
8.	<ul style="list-style-type: none"> - Диспропорция в росте туловища и конечностей; - кисти и стопы длинные с тонкими паукообразными пальцами; - глазные аномалии. 	-	-	-	-	-

Задание 2: Решите задачи.

1. Галактоземия наследуется как аутосомно–рецессивный признак. Какими могут быть дети в семье, где один из родителей гомозиготен по гену галактоземии, но развитие болезни было предотвращено диетой, а второй гетерозиготен по галактоземии?

2. Фенилкетонурия наследуется как рецессивный признак. Какими могут быть дети в семье, где родители гетерозиготны по этому признаку?

3. У мужа и жены нормальное зрение, а сын – дальтоник. Каковы генотипы у родителей.

4. Напишите генотип здоровой женщины, если ее отец был гемофиликом, а мать – альбиносом.

5. Отец и сын в семье гемофилики и кареглазые, а мать имеет нормальную свертываемость крови и голубоглазая. Можно ли сказать, что сын унаследовал все признаки от отца?

6. У здоровых мужа и жены родился ребенок, глухой и альбинос. Объясните, почему это могло произойти, напишите генотипы родителей и ребенка.

Литература

1. Даливеля О.В., Кукушкина Л.М. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 76 с.

2. Кукушкина, Л.М. Генетические и клинические особенности детей с нарушениями психофизического развития / Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2003. – 38 с.

Практическое занятие 10. Диагностика, лечение и профилактика наследственных болезней

Цель – проанализировать современные методы диагностики и принципы лечения наследственных болезней.

Задания

4. Смоделируйте ситуацию, которая являлась бы поводом для обращения в медико-генетическую консультацию.

Литература

1. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

2. Мастюкова, Е.М. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина. – М.: Владос, 2001. – 367 с.

3. Шевченко, В.А.. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е изд., испр. и доп. / В.А. Шевченко, Н.А. Топорнина, Н.С. Стволинская.– М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

III.
РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ
ЗНАНИЙ

РЕПОЗИТОРИЙ БГУ

ВОПРОСЫ
к зачету по учебной дисциплине «Основы генетики»

1. Основные этапы развития генетики.
2. Методы изучения генетики человека (цитогенетический, генеалогический).
3. Методы изучения генетики человека (близнецовый, биохимический).
4. Методы изучения генетики человека (популяционный).
5. Строение и функции белка.
6. Модель структуры молекулы ДНК Д. Уотсона, Ф. Крика.
7. Нуклеиновые кислоты (сравнительная характеристика ДНК и РНК).
8. Генетический код и его свойства.
9. Репликация ДНК.
10. Биосинтез белка. Транскрипция.
11. Биосинтез белка. Трансляция.
12. Организация генов.
13. Упаковка генетического материала.
14. Кариотип человека.
15. Митотический цикл и его периоды. Поведение хромосом в митозе.
16. Мейоз. Поведение хромосом в мейозе.
17. Хромосомная теория наследственности. Карты хромосом.
18. Закономерности наследования признаков при моногибридном скрещивании.
19. Закономерности наследования признаков при дигибридном скрещивании.
20. Множественный аллелизм. Наследование групп крови.
21. Взаимодействие генов (аллельные, неаллельные).
22. Классификация изменчивости. Ненаследственная изменчивость.
23. Классификация изменчивости. Наследственная изменчивость.
24. Мутагены и мутагенез.
25. Изменение числа хромосом (геномная мутация).
26. Изменение числа и порядка расположения генов (хромосомные перестройки).
27. Изменение индивидуальных генов (генная мутация).
28. Классификация наследственных болезней.
29. Классификация хромосомных болезней. Механизмы возникновения геномных мутаций.
30. Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями аутосом (с. Дауна, с. Патау, с. Эдвардса).
31. Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями половых хромосом (с. Клайнфельтера, с. Шерешевского-Тернера, с. трисомия XXX, с. ХУУ).
32. Хромосомные болезни, обусловленные хромосомными мутациями (синдром Кошачьего крика).
33. Наследственные генные болезни и их классификация
34. Генные болезни. Синдром Ваарденбурга.
35. Генные болезни. Синдром Марфана.
36. Генные болезни. Синдром Реклингхаузена.
37. Генные болезни. Фенилкетонурия.
38. Генные болезни. Гомоцистинурия.
39. Генные болезни. Галактоземия.
40. Генные болезни. Синдром Ушера.

41. Генные болезни. Синдром Мартина-Белла.
42. Генные болезни. Синдром Дюшена.
43. Основные принципы генетического консультирования.
44. Показания для пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика.

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

**IV.
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ
РАЗДЕЛ**

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА УЧРЕЖДЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ПО УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ «МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОРРЕКЦИОННОЙ ПЕДАГОГИКИ И СПЕЦИАЛЬНОЙ ПСИХОЛОГИИ (ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ)»

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Изучение генетики человека является необходимой естественно-научной базой для успешного овладения материалом дисциплин специальной психологии и педагогики: логопсихологии и логопедии, психологии детей с нарушениями в интеллектуальном развитии и олигофренопедагогики, сурдопсихологии и сурдопедагогике, тифлопсихологии и тифлопедагогике.

Правильная организация учебно-воспитательного процесса, его эффективность и разработка мер профилактики отклонений в развитии в значительной мере зависит от понимания генотип-средовых взаимодействий в онтогенезе. Адекватная оценка функциональных и компенсаторных возможностей аномальных органов и всего организма в целом невозможна без глубокого понимания причин и механизмов формирования первичной и вторичной патологии, проявляющейся интеллектуальной, сенсорной, речевой, двигательной или эмоциональной недостаточностью.

Цели учебной дисциплины: сформировать знания о причинах и механизмах развития хромосомных и наследственных генных болезнях, функциональных и компенсаторных возможностях организма; интегрировать генетические знания в профессиональное мышление будущих учителей-дефектологов.

Задачи учебной дисциплины:

— сформировать знания об уровнях организации наследственного материала, о цитологических основах наследственности, о причинах и механизмах мутационной изменчивости;

— раскрыть генетические и фенотипические особенности наиболее часто встречающихся хромосомных и наследственных генных болезней;

— сформировать умения осуществлять профилактические мероприятия, направленные на предупреждение возникновения хромосомных болезней.

В результате изучения учебной дисциплины «Основы генетики» студенты должны:

знать:

– генные и хромосомные болезни, сопровождающиеся нарушениями психического, интеллектуального, сенсорного, речевого и моторного

развития; их диагностика и профилактика;

- методы исследования генетики человека;
- строение и функции белка, ДНК, РНК;
- способы кодирования генетической информации;
- закономерности наследования признаков;

- типы изменчивости;
- классификацию наследственных болезней, типы наследования генных болезней;
- основные принципы генетического консультирования;
- показания для пренатальной диагностики.

уметь:

- составлять генограммы и прогнозировать проявление наследственных болезней в потомстве;

- моделировать процессы биосинтеза белка (транскрипцию, трансляцию);

- устанавливать вероятность рождения ребенка с изучаемым генетическим заболеванием (подчиняющимся законам наследования признаков Г. Менделя).

владеть:

- навыками интерпретации кодов основных психических и поведенческих расстройств, интеллектуальных нарушений, нарушений слуха и речи согласно МКБ-10 и МКФ.

Согласно учебному плану на освоение дисциплины «Основы генетики» студентами дневной формы получения образования отводится 70 часов, из них 40 аудиторных: лекций – 20 часов, практических занятий – 20 часов.

На изучение дисциплины студентами заочной формы получения образования отводится 10 часов аудиторных занятий, из них лекций – 6 часов, практических занятий – 4 часа.

Формой итогового контроля знаний, умений и навыков студентов является зачет.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

ТЕМА 1. Генетика: предмет, задачи, методы и история развития

Предмет генетики. Цель и задачи дисциплины «Основы генетики».

История развития генетики как фундаментальной науки, изучающей процессы преемственности жизни на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.

Основные разделы современной генетики: общая генетика, генетика микроорганизмов, растений, животных, медицинская генетика, психогенетика.

Современные методы исследования генетики человека – генеалогический, цитогенетический, близнецовый, популяционный, биохимический.

ТЕМА 2. Основы молекулярной генетики

Основные функции и структура белка. Строение и функции нуклеиновых кислот: ДНК и РНК. Генетический код. Свойства генетического кода.

Матричные процессы в клетке. Репликация ДНК. Полуконсервативный тип репликации ДНК. Биосинтез белка. Транскрипция. Строение транскрипционной единицы. Организация промоторных и терминаторных участков. Экзонинтронная структура гена. Образование про-иРНК у эукариот.

Процессинг и сплайсинг. Трансляция. Механизмы трансляции и его этапы.

Организация генов. Упаковка генетического материала.

ТЕМА 3. Цитологические основы наследственности

Клеточный цикл. Митоз, как механизм бесполого размножения у эукариот. Мейоз как цитологическая основа образования и развития половых клеток. Цитогенетическая характеристика мейоза. Принципиальные различия поведения хромосом в митозе и мейозе.

Цитогенетика человека. Индивидуальность и парность хромосом. Видовая специфичность числа и морфологии хромосом. Диплоидный набор хромосом в соматических клетках. Гомологичные хромосомы. Гаплоидный набор хромосом в половых клетках. Аутосомы и половые хромосомы. Кариотип человека.

ТЕМА 4. Закономерности наследования признаков

Наследование при моногибридном и полигибридном скрещиваниях. Понятие о генах и аллелях. Аллелизм. Множественный аллелизм. Взаимодействие аллельных генов (доминирование, неполное доминирование, кодоминирование, градуальное действие генов, сверхдоминирование). Первый закон Менделя. Расщепление по фенотипу и генотипу во втором поколении. Гомозиготность и гетерозиготность. Второй закон Менделя. Цитологические основы моногибридного скрещивания. Наследование при

дигибридном скрещивании. Третий закон Менделя. Цитологические основы независимого наследования признаков. Наследование при взаимодействии неаллельных генов: комплементарность, эпистаз, полимерия. Понятие аддитивного действия генов. Генетика пола и сцепленное с полом наследование.

ТЕМА 5. Изменчивость

Классификация изменчивости. Модификационная изменчивость. Тератогенез, морфозы, фенкопии. Генотипическая изменчивость. Комбинативная изменчивость.

Мутационная теория Г. де Фриза. Принципы классификаций мутаций. Генеративные и соматические мутации. Спонтанные и индуцированные мутации. Классификация мутаций по характеру изменения генома.

Генные мутации. Геномные мутации. Хромосомные мутации.

ТЕМА 6. Наследственные болезни и их классификация

Определение понятий наследственной и врожденной болезни. Термин «семейная болезнь». Болезни с наследственной предрасположенностью. Моногенные болезни с наследственной предрасположенностью. Полигенные болезни с наследственной предрасположенностью. Понятие генетического груза. Общие закономерности патогенеза: клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность.

Хромосомные болезни, определяемые хромосомными и геномными мутациями.

Классификация наследственных генных заболеваний по характеру метаболических расстройств: нарушения обмена аминокислот, липидов, углеводов. Классификация наследственных генных заболеваний по органно-системному признаку: нарушения кровеносной, эндокринной и других систем. Классификация наследственных генных заболеваний по типу наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, х-сцепленный рецессивный и доминантный тип наследования.

Каталог наследственных генных болезней человека Виктора Мак-Кьюсика.

ТЕМА 7. Хромосомные болезни

Эффекты хромосомных аномалий в онтогенезе: летальный и отклонения в развитии. Генетические и фенотипические особенности синдромов, обусловленных аномалиями числа хромосом (геномные мутации). Жизнеспособность аутосомных трисомиков. Синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса.

Генетические и фенотипические особенности синдромов, обусловленных структурными аномалиями хромосом. Транслокационный тип болезни Дауна. Синдром «кошачьего крика».

Генетические и фенотипические особенности синдромов, обусловленных нарушениями в системе половых хромосом. Синдром

Клайнфельтера. Синдром Шерешевского-Тернера, синдром дубль-У, трисомия X.

ТЕМА 8. Наследственные генные болезни

Наследственные генные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования: синдром Ваарденбурга, синдром Марфана, синдром Реклинхаузена.

Наследственные генные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования: фенилкетонурия, галактоземия, гомоцистинурия, синдром Ушера.

Наследственные генные болезни, сцепленные с полом: синдром Мартина-Белла, синдром Дюшена.

Моногенные нарушения зрения. Катаракты. Пигментный ретинит. Ретинобластома.

Наследственная моносимптоматическая (изолированная) глухота и тугоухость. Типы браков и генотипы потомков. Ассортированные браки между глухими. Соотношение менделирующих форм врожденной нейросенсорной глухоты и тугоухости с различными типами наследования.

Генетические основы речевых расстройств. Речевые расстройства при моногенных синдромах. Наследственные формы ринолалии. Моногенные и полигенные модели невротического заикания.

ТЕМА 9. Диагностика, лечение и профилактика наследственных болезней

Медико-генетическое консультирование, его этапы, эффективность. Принципы расчета генетического риска.

Принципы лечения наследственных болезней. Симптоматическое лечение. Патогенетическое лечение. Хирургическое лечение. Профилактическое лечение.

Профилактика наследственных болезней. Пренатальная (дородовая) диагностика. УЗИ как просеивающий и уточняющий метод. Амниоцентез и биопсия хориона. Просеивающие методы пренатальной диагностики. Показания к пренатальной диагностике.

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ «ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ»
ДНЕВНАЯ ФОРМА ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ**

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Иное	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Управляемая самостоятельная работа		
1.	<i>Генетика: предмет, задачи, методы и история развития</i>	2	4	-	-	-	[1] [5] [13]	1. Составление генограмм по изучаемому признаку. 2. Установление типа наследования признака. 3. Определение генотипов членов родословной. 3. Установление доли влияния среды и генотипа на проявление признака по формуле Хольценгера. 4. Установление частот встречаемости генов и генотипов в популяции задач по формуле Харди-Вайнберга
2.	<i>Основы молекулярной генетики</i>	4	2	-	-	-	[2] [3] [8]	1. Контрольная работа № 1 «Молекулярная генетика». 2. Моделирование репликации ДНК. 3. Моделирование биосинтеза белка: транскрипция, трансляция. 4. Расшифровка генетического кода.

3.	Цитологические основы наследственности	-	-	-	-	2	[5] [14]	<p>1. Составление схем поведения в митозе и мейозе 2-х пар гомологичных хромосом.</p> <p>2. Заполнение таблицы «Сравнительная характеристика митоза и мейоза».</p> <p>3. Составление схемы гаметогенеза мужчины, гомозиготного по гену А и гетерозиготного (Аа), начиная со стадии сперматогенеза, который имеет одну пару хромосом.</p> <p>4. Составление схемы гаметогенеза мужчины, гомозиготного по генам А и В и дигетерозиготного (АаВв).</p>
4.	Закономерности наследования признаков	-	4	-	-	-	[1] [3] [5]	<p>1. Решение задач по моно- и дигибриднему скрещиванию.</p> <p>2. Решение задач на множественный аллелизм.</p> <p>3. Решение задач по наследованию признаков, сцепленных с полом.</p>
5.	Изменчивость	2	2	-	-	-	[2] [4] [7]	<p>1. Контрольная работа № 2 «Изменчивость».</p> <p>2. Моделирование мутационного процесса на разных уровнях организации генетического материала.</p>
6.	Наследственные болезни и их классификация	2	-	-	-	-	[2] [5] [13] [14]	Заполнение таблицы по принципам классификации наследственных болезней с примерами наиболее часто встречающихся заболеваний.
7.	Хромосомные болезни	4				2	[2] [11] [12]	<p>1. Тестовый контроль «Хромосомные болезни».</p> <p>2. Заполнение таблицы «Хромосомные болезни».</p>

8.	<i>Наследственные генные болезни</i>	4				2	[2] [9] [10] [11]	1. Тестовый контроль «Наследственные генные болезни». 2. Заполнение таблицы «Наследственные генные болезни».
9.	<i>Диагностика, лечение и профилактика наследственных болезней</i>	2	2				[2] [5]	Выступление студентов с сообщениями: «Современные методы диагностики наследственных заболеваний, применяемые в РБ»; «Диагностические генетические центры в РБ», «Профилактика наследственных заболеваний (выступление перед учащимися старших классов)»

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ «ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ»
ЗАОЧНАЯ ФОРМА ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ**

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Иное	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Управляемая самостоятельная работа		
1.	<i>Основы молекулярной генетики</i>	2	2	-	-	-	[2] [3] [8]	1. Моделирование репликации ДНК. 2. Моделирование биосинтеза белка: транскрипция, трансляция. 3. Расшифровка генетического кода.
2.	<i>Закономерности наследования признаков</i>	-	2	-	-	-	[1] [3] [5]	1. Решение задач по моногибридному скрещиванию. 2. Решение задач на множественный аллелизм. 3. Решение задач по наследованию признаков, сцепленных с полом.
3.	<i>Хромосомные болезни</i>	2	-	-	-	-	[2] [11] [12]	Заполнение таблицы «Хромосомные болезни».
4.	<i>Наследственные генные болезни</i>	2	-	-	-	-	[2] [9] [10] [11]	Заполнение таблицы «Наследственные генные болезни».

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ЛИТЕРАТУРА ОСНОВНАЯ

1. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-мадиа, 2008. – 230 с.
2. Даливеля, О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.
3. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.
4. Мастюкова, Е.М. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии / Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина. – М.: Владос, 2001. – 367 с.
5. Шевченко, В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

6. Асанов, А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития детей / А.Ю. Асанов, Н.С. Демикова, Н.С. Морозов. – М.: Академия, 2003. – 216 с.
7. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Рубак. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 315 с.
8. Каминская, Э.А. Общая генетика / Э.А. Каминская. – Минск: Вышэйшая школа, 1992. – 352 с.
9. Конигсмарк, В.В. Генетические и метаболические нарушения слуха / В.В. Конигсмарк, Р.Д. Горлин. – М.: Медицина. – 320 с.
10. Корочкин, Л.И. Введение в нейрогенетику / Л.И. Корочкин, А.Т. Михайлов. – М.: Наука, 2000. – 275 с.
11. Кукушкина, Л.М. Генетические и клинические особенности детей с нарушениями психофизического развития / Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2003. – 38 с.
12. Маринчева, Г.С. Умственная отсталость при наследственных болезнях / Г.С. Маринчева, В.И. Гаврилов. – М.: Медицина, 1989. – 255 с.
13. Мутовин, Г.Р. Основы клинической генетики / Г.Р. Мутовин. – М.: Высшая школа, 2001. – 234 с.
14. Приходченко, Н.Н. Основы генетики / Н.Н. Приходченко, Т.П. Шкурат. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 357 с.

ЗАДАНИЯ ПО УПРАВЛЯЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЕ СТУДЕНТОВ

(дневная форма получения образования)

Тема. Цитологические основы наследственности

Цели: сформировать представления о механизме формирования гамет, причинах формирования разных гамет у одного организма, сформировать умения составлять схему поведения хромосом в митозе и мейозе.

Задания

10. Составить схему поведения в митозе 2-х пар гомологичных хромосом, которые имеют разную форму.

11. Составить схему поведения в мейозе 2-х пар гомологичных хромосом, которые имеют разную форму.

12. Сравнить схему митоза и мейоза. Перечислить общие черты и отличия митоза и мейоза.

13. Составить схему гаметогенеза мужчины, гомозиготного по гену А (или а), начиная со стадии сперматогенеза, который имеет одну пару хромосом.

14. Составить схему гаметогенеза гетерозиготного (Аа) мужчины, начиная со стадии сперматогония, который имеет одну пару хромосом.

15. Составить схему гаметогенеза мужчины, гомозиготного по двум парам генов А (или а) и В (или в), начиная со стадии сперматогония, который имеет две пары хромосом. Негомологичные хромосомы нарисуйте разными по форме и размерам.

16. Составить схему гаметогенеза дигетерозиготного (АаВв) мужчины, начиная со стадии сперматогония, который имеет две пары хромосом. Негомологичные хромосомы нарисуйте разными по форме и размерам.

17. В потомстве каких организмов возможно ожидать большое разнообразие: тех, которые размножаются вегетативным или половым путем? Почему?

18. Нормальное количество хромосом в клетках человека равняется 46. Сколько хромосом имеют: сперматозоиды, яйцеклетка, полярные тельца?

Литература

4. Асанов, А.Ю. Медицинская генетика / А.Ю. Асанов, Н.П. Бочков, Н.А. Жученко. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. – 230 с.

5. Заяц, Р.Г. Основы общей и медицинской генетики / Р.Г. Заяц, И.В. Рачковская. – Минск: Вышэйшая школа, 2003. – 232 с.

6. Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

Тема: Хромосомные болезни

Цель: сформировать умение определять хромосомные болезни по фенотипу и хромосомному набору.

Задание: заполните пустые ячейки соответствующей информацией.

№№ п/п	Признаки	Название синдрома	Тип мутации	Хромосомный набор
7.	-	-	-	46, XX (XY) del 5p
8.	- Интеллектуальная недостаточность; - микроцефальный череп с вдавленными височными областями; - расщелина губы и неба; - аномалия кисти.	-	-	-
9.	-	Синдром Клайнфельтера	-	-
10.	-	-	-	46, XX (XY) t (21/13)
11.	-	Синдром Эдвардса	-	-
12.	-	-	-	45, XO

Литература

7. Даливеля, О.В. Генетические нарушения и их проявление у лиц с особенностями психофизического развития / О.В. Даливеля, Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2009. – 64 с.

8. Кукушкина, Л.М. Генетические и клинические особенности детей с нарушениями психофизического развития / Л.М. Кукушкина. – Минск: БГПУ, 2003. – 38 с.

9. Шевченко, В.А.. Генетика человека: учеб. для студ. высш. учеб. заведений. – 2-е ид., испр. и доп. / В.А. Шеченко, Н.А. Топорнина, Н.С. Стволинская.– М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2004. – 240 с.

Тема. Наследственные генные болезни

Цель: сформировать умение определять наследственные генные болезни по фенотипу и локализации патологического гена; сформировать умение прогнозировать появление наследственных генных болезней на основании данных о типе наследования и типе мутации.

Задание: заполните пустые ячейки соответствующей информацией.

№ п/п	Признаки	Название патологии	Тип наследования	Место локализации гена в хромосоме	Тип мутации	Измененный белок
1	2	3	4	5	6	7
9.	- Интеллектуальная недостаточность; - неврологические нарушения; - нарушения пигментации.	-	-	-	-	-
10.	- Пигментный ретинит; - врожденная нейросенсорная потеря слуха; - нарушения вестибулярной системы.	-	-	-	-	-
11.	-	-	-	-	-	Цистатионин-синтеза
12.	-	-	-	9p13	-	-
13.	- Интеллектуальная недостаточность; - нарушения речи; - кожа чувствительная	-	-	-	-	-

	ультрофиолету; - судорожный синдром.					
14.	-	Синдром Ваарденбурга	-	-	-	-
15.	-	-	-	Xp21	-	-
16.	- Диспропорция в росте туловища и конечностей; - кисти и стопы длинные с тонкими паукообразными пальцами; - глазные аномалии.	-	-	-	-	-

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- тестовый контроль;
- устный опрос;
- подготовка рефератов и учебных сообщений;
- практическое задание;
- подготовка мультимедийных презентаций.

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ

Название дисциплины, изучение которой связано с дисциплиной рабочей программы	Кафедра, обеспечивающая изучение этой дисциплины	Предложения об изменениях в содержании учебной программы учреждения высшего образования по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и № протокола)
Невропатология	Кафедра основ специальной педагогики и психологии	С содержанием данной учебной дисциплины согласуется, замечаний и предложений нет	Пр. № 11 от 25.06.2013 г.
Анатомия, физиология и патология органов слуха	Кафедра основ специальной педагогики и психологии	С содержанием данной учебной дисциплины согласуется, замечаний и предложений нет	Пр. № 11 от 25.06.2013 г.
Анатомия, физиология и патология органов зрения	Кафедра основ специальной педагогики и психологии	С содержанием данной учебной дисциплины согласуется, замечаний и предложений нет	Пр. № 11 от 25.06.2013 г.
Клинические основы интеллектуальных нарушений	Кафедра основ специальной педагогики и психологии	С содержанием данной учебной дисциплины согласуется, замечаний и предложений нет	Пр. № 11 от 25.06.2013 г.