

Т. Н. Борисова, Г. И. Чуваков

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВУЗОВ

2-е издание, исправленное и дополненное

**Книга доступна в электронной библиотечной системе
biblio-online.ru**

Москва ■ Юрайт ■ 2016

УДК 616-056.7(075.8)

ББК 28.04я73

Б82

Авторы:

Борисова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры сестринского дела, заместитель декана лечебного факультета Института медицинского образования, помощник ректора Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого;

Чуваков Геннадий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сестринского дела, декан лечебного факультета Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.

Рецензенты:

Ройтман Е. И. — доктор медицинских наук, профессор;

Лапотников В. А. — доктор медицинских наук, профессор.

Борисова, Т. Н.

Б82 Медицинская генетика : учеб. пособие для вузов / Т. Н. Борисова, Г. И. Чуваков. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016. — 182 с. — Серия : Университеты России.

ISBN 978-5-9916-8337-1

Серия «Университеты России» позволит высшим учебным заведениям нашей страны использовать в образовательном процессе учебники и учебные пособия по различным дисциплинам, подготовленные преподавателями лучших университетов России и впервые опубликованные в издательствах университетов. Все представленные в этой серии учебники прошли экспертную оценку учебно-методического отдела издательства и публикуются в оригинальной редакции.

В учебном пособии изложены материалы по цитологическим, молекулярным основам наследственности и изменчивости человека, закономерности наследования признаков, а также раздел «Генетика популяций», соответствующий учебному плану для дисциплины «Медицинская генетика». Рассматриваются примеры закономерностей наследования признаков на модельных объектах и дается характеристика наследственной патологии человека.

Представлены контрольные вопросы, тестовые задания и задания для самостоятельной внеаудиторной работы.

Для студентов высших учебных заведений направления подготовки «Сестринское дело».

УДК 616-056.7(075.8)

ББК 28.04я73



Delphi Law Company

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав. Правовую поддержку издательства обеспечивает юридическая компания «Дельфи».

ISBN 978-5-9916-8337-1

© Борисова Т. Н., Чуваков Г. И., 2013

© ООО «Издательство Юрайт», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Раздел 1. Цитологические основы наследственности	6
Тема 1.1. Строение и функции хромосом. Понятие кариотипа человека. Составление кариограммы хромосомного набора человека	6
Тема 1.2. Генетические основы преемственности клеточных поколений и поколений организмов. Митоз	21
Тема 1.3. Генетические основы преемственности клеточных поколений и поколений организмов при половом размножении. Мейоз. Гаметогенез	29
Раздел 2. Молекулярные основы наследственности	52
Тема 2.1. Молекулярные основы наследственности. Решение генетических задач по моделированию этапов реализации наследственной информации	52
Раздел 3. Закономерности наследования признаков. Гены в семьях	80
Тема 3.1. Закономерности наследования признаков, контролируемые аллельными и неаллельными генами	80
Тема 3.2. Закономерности наследования групп крови человека системы АВ0	107
Тема 3.3. Закономерности наследования признаков. Хромосомная теория наследственности. Генетическое картирование хромосом	115
Тема 3.4. Генеалогический метод изучения наследственности человека	135
Раздел 4. Модификационная изменчивость	152
Тема 4.1. Модификационная изменчивость	152
Раздел 5. Гены в популяциях. Популяционный метод	172
Тема 5.1. Определение структуры популяции человека на основе принципа Харди-Вайнберга	172
Рекомендуемая литература	182

ПРЕДИСЛОВИЕ

Медицинская генетика изучает наследственность и изменчивость человека, имеющих отношение к проблемам и задачам медицины и в первую очередь патологических состояний человека.

Мы живем в эпоху становления персонализированной медицины. Прогресс в генетических исследованиях, достигнутый за последние два десятилетия, через какое-то время даст возможность лечить не болезнь, а больного. В персонализированной медицине уже сегодня намечается несколько основных направлений: первое — дальнейшее совершенствование скрининга заболеваний на основе расшифровки генома индивидуума, второе — определение генетической предрасположенности к эффективному лечению тем или иным лекарственным препаратом. Внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения наследственных заболеваний требует высокого уровня подготовки специалистов и хорошего знания медицинской генетики, обладающих как теоретическими знаниями, так и практическими навыками по дисциплине.

Учебное пособие по «Медицинской генетике» составлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО, направления подготовки «Сестринское дело» и включает пять разделов, каждый из которых содержит учебный материал, необходимый для выполнения практических работ; определяются общие цели и задачи по каждой теме; задания и выполнение практических работ; перечислены практические навыки и умения, которыми должен овладеть студент. Рассматриваются примеры закономерностей наследования признаков на модельных объектах и дается характеристика наследственной патологии человека. Ознакомление студента с теоретической частью данного пособия не исключает изучение соответствующего материала учебника и рекомендуемой дополнительной литературы, список которой приведен в конце издания.

В результате изучения материалов учебного пособия студент должен:

знать

- основные закономерности наследования признаков;
- общую характеристику болезней с наследственным предрасположением;
- общие вопросы этиологии, патогенеза, моногенных заболеваний;
- основные задачи и направления в медицинской генетике;
- факторы формирования здоровья с целью проведения целенаправленных мероприятий по профилактике;

уметь

- применять цитогенетические методы;
- собирать анамнестические данные и генеалогическую информацию, составить родословную;
- использовать знания теоретических основ для практических целей;
- использовать в своей профессиональной деятельности и общении с пациентами знания по медицинской генетике;

владеть

- генетической терминологией;
- знаниями об основных принципах и этапах медико-генетического консультирования;
- теоретическими знаниями об организации генетической информации и её реализации в постнатальном онтогенезе человека;
- умением проводить исследования в области своей профессиональной деятельности.

В пособии представлены контрольные и тестовые задания для самоконтроля и закрепления материала, а также задания для внеаудиторной, самостоятельной работы.

Раздел 1

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Тема 1.1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ. ПОНЯТИЕ КАРИОТИПА ЧЕЛОВЕКА. СОСТАВЛЕНИЕ КАРИОГРАММЫ ХРОМОСОМНОГО НАБОРА ЧЕЛОВЕКА

Цель изучения учебной темы

Получить представление о хромосомах, являющихся основными компонентами клеточного ядра, их роли в хранении и передаче наследственной информации. Ознакомить с особенностями карิโอטיפа человека.

После изучения темы студент должен:

- знать и уметь объяснить основные термины и понятия;
- уметь классифицировать хромосомы в процессе составления кардиограммы хромосомного набора человека.

Основные термины и понятия

<i>Карิโอтип</i>	<i>Хромосомный набор</i>
<i>Кардиограмма</i>	<i>Гомологичные хромосомы</i>
<i>Формула карิโอטיפа</i>	<i>Аутосома</i>
<i>Идиограмма</i>	<i>Половые хромосомы</i>
<i>Геном</i>	<i>Метацентрические</i>
<i>Хромосома</i>	<i>Субметацентрические</i>
<i>Центромера</i>	<i>Акроцентрические</i>
<i>Плечо хромосомы (длинное, короткое)</i>	<i>Телоцентрические</i>

Время: 60 минут

Место проведения занятия: кафедра СД, клиника № 2 ЦГКБ

План практического занятия

Название этапа	Описание этапа	Цель этапа	Время
1. Организационный этап	Сообщение темы и цели занятия. Обоснование актуальности темы Контроль посещаемости	Мобилизация внимания и актуализация познавательных процессов	5 мин.
2. Контроль исходного уровня усвоения	Выполнение тестовых заданий	Определение готовности студентов к занятию	10 мин.
3. Проведение работы	1. Составление кариограммы человека с использованием фотокопий хромосомного набора на бумаге 2. Изучение морфологических особенностей хромосом человека с помощью таблиц и схем	Определение готовности студентов к занятию, понимания материала и необходимости коррекции знаний	40 мин.
4. Заключительный этап	Подведение итогов занятия, дается задание для подготовки к следующему занятию.	Оценка знаний студентов, создание мотивации для последующей деятельности	5 мин.

Вопросы для самостоятельной подготовки

1. Составьте и проанализируйте кариограмму индивидуума, определите его пол. Запишите формулу кариотипа.
2. Что такое хромосомные болезни человека?
3. Составьте классификацию форм хромосомной наследственности патологии человека. Объясните цитологическую основу (механизм) возникновения этих болезней.
4. На 11-й хромосоме человека картирован ген инсулина, локус которого – 11 p15. Зарисуйте схему хромосомы и укажите место этого гена.

ХРОМОСОМЫ: СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ

Для каждого вида растений и животных характерны свое число и свои морфологические особенности хромосомного набора, т.е. определенный **кариотип**. В норме все хромосомы клеток организма эукариот парны, т.е. каждая хромосома имеет своего аналогичного по размеру, форме и особенностям расположения генов гомолога, и составляют двойной ($2n$), или диплоидный (от греч. *diploos* – двойной), набор. Только зрелые половые клетки содержат одинарный (n), или гаплоидный, набор хромосом (от греч. *haploos* – одинарный).

Точное число и структуру отдельных хромосом можно оценить в делящихся клетках на стадии метафазы, когда хромосомы наиболее утолщены и укорочены.

В 1956 г. два цитогенетика – Дж. Тийо и А. Леван, усовершенствовали методику приготовления хромосомных препаратов, доказали, что в нормальных соматических клетках человека содержится 46 хромосом, образующих 23 гомологичные пары; 22 пары хромосом, идентичных у мужчин и женщин, были названы аутосомными хромосомами (аутосомами); 23-я пара хромосом, различающаяся у мужчин и женщин, была названа парой половых хромосом.

У женщин половые хромосомы представлены двумя одинаковыми (гомологичными) хромосомами (XX), у мужчин – различающимися по размеру и форме хромосомами (X и Y).

МОРФОЛОГИЯ ХРОМОСОМ

Каждая хромосома состоит из двух *плеч* и *центромеры*, или *первичной перетяжки* (рис. 1.1). Центромера является областью хромосомы, к которой при делении клетки прикрепляется нить *веретена деления*, разводящая хромосомы к полюсам клетки. Кроме первичной перетяжки некоторые хромосомы имеют *вторичную перетяжку*, не связанную с процессом прикрепления нитей веретена. Месторасположение вторичной перетяжки в хромосоме связано с образованием ядрышка, а этот участок хромосомы называют *ядрышковым организатором*. Длинное плечо хромосомы обозначается латинской буквой «q», короткое – «p».

Концевые участки хромосом имеют сегменты, препятствующие склеиванию хромосом своими концами, и тем самым способствуют сохранению их целостности. Эти сегменты были названы *теломерами*.

Если центромера расположена в центре хромосомы и как бы делит ее на равные части, то такая хромосома носит название равноплечной, или *метацентрической* (рис. 1.2).

Если одно плечо незначительно больше другого – *субметацентрической*. Хромосому с почти терминальным (концевым) положением центромеры, когда одно плечо значительно больше другого, называют *акроцентрической*. Некоторые акроцентрические хромосомы имеют спутники – участки, соединенные с остальной частью хромосомы тонкой нитью хроматина.

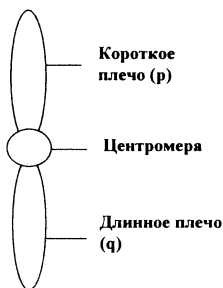


Рис. 1.1. Схематическое изображение хромосомы

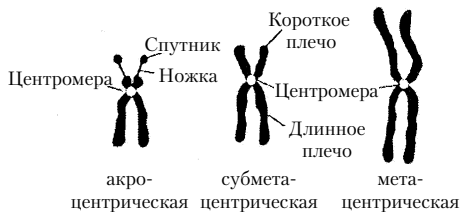


Рис. 1.2. Зависимость формы хромосом от положения центромеры

Размер спутника относительно длины всей хромосомы постояен для каждой конкретной хромосомы. В кариотипе человека спутники имеются у пяти пар хромосом: у 13, 14, 15, 21 и 22-й.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

Классификация и номенклатура равномерно окрашенных хромосом человека впервые были приняты на международном совещании в 1960 году в г. Денвере, в дальнейшем несколько измененные и дополненные (1963 г., Лондон, и 1966 г., Чикаго). Согласно классификации все хромосомы человека разделены на 8 групп, расположенных в порядке уменьшения их длины, и обозначаются буквами английского алфавита от А до G. Все пары хромосом стали нумеровать арабскими цифрами.

Группа 1 (1–3-я) – самые длинные хромосомы; 1 и 3-я – метацентрические, 2-я – субметацентрическая.

Группа 2 (4 и 5-я) – крупные субметацентрические хромосомы.

Группа 3 (6–12-я и X-хромосома) – субметацентрические хромосомы среднего размера.

Группа 4 (13–15-я) – акроцентрические хромосомы средних размеров.

Группа 5 (16–18-я) – короткие субметацентрические хромосомы.

Группа 6 (19 и 20-я) – самые короткие метацентрические хромосомы.

Группа 7 (21, 22-я и Y) – самые короткие акроцентрические хромосомы.

Группа 8 (23-я пара) – X-хромосома по морфологии похожа на наиболее длинные хромосомы группы 3, а Y-хромосома на хромосому группы 7. (рис. 1.3 и 1.4).

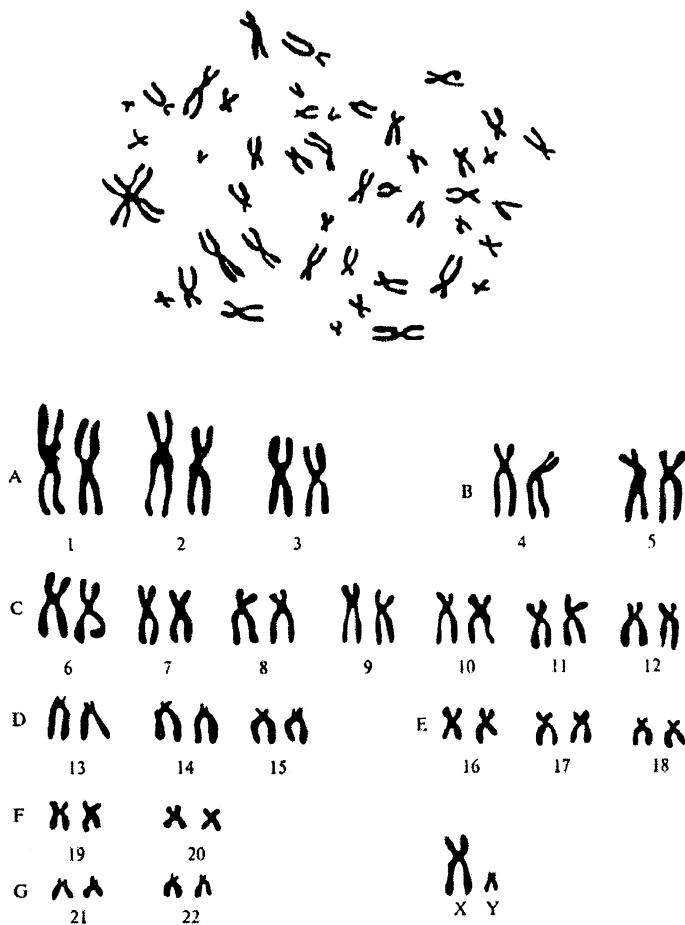


Рис. 1.3. Хромосомный набор мужчины

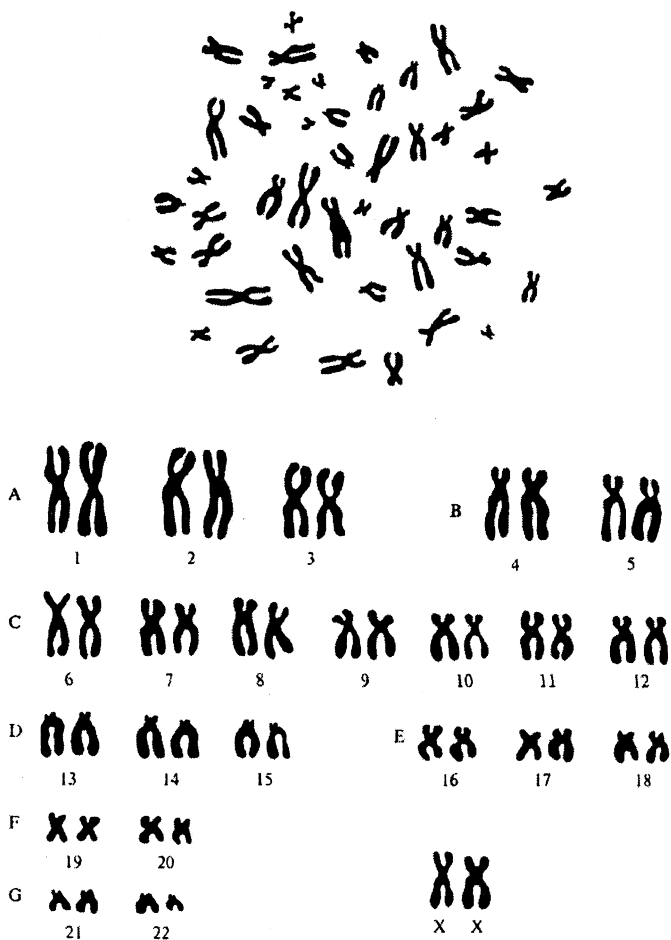


Рис. 1.4. Хромосомный набор женщины

В 1959 г. Дж. Лежен открыл хромосомную природу синдрома Дауна; К. Форд, П. Джекобе и Дж. Стронг описали особенности кариотипа при синдромах Клайнфельтера и Тернера; в начале 70-х гг. была открыта хромосомная природа синдромов Эдвардса, Патау, синдрома «кошачьего крика»; описана хромосомная нестабильность при ряде наследственных синдромов и злокачественных заболеваниях.

В начале 70-х гг. были разработаны методы дифференциальной окраски хромосом, которые позволили идентифицировать каждую хромосому. Предложенные методы выявляли неоднородность (сегменты) хромосом. На практике наибольшее применение получили методы дифференциальной окраски красителем Гимза (G-окраска, рис. 1.5) и флюоресцирующим красителем акрихином или акрихинипритом (Q-окраска).

На рис. 1.5 представлены хромосомы человека при G-окраске. Видно, что каждая хромосома человека имеет только ей свойственную последовательность полос.

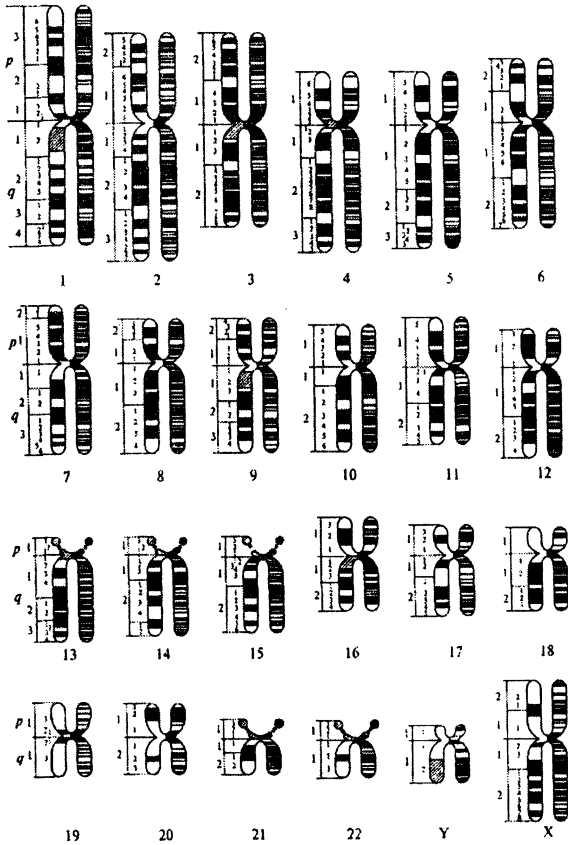


Рис. 1.5. Схематическое изображение дифференциальной окраски хромосом человека по G-методу

Это позволяет точно идентифицировать любую из хромосом и обнаруживать относительно крупные изменения в их структуре. На рис. 1.6 представлены дифференциально окрашенные X и Y-хромосомы с различными уровнями спирализации.

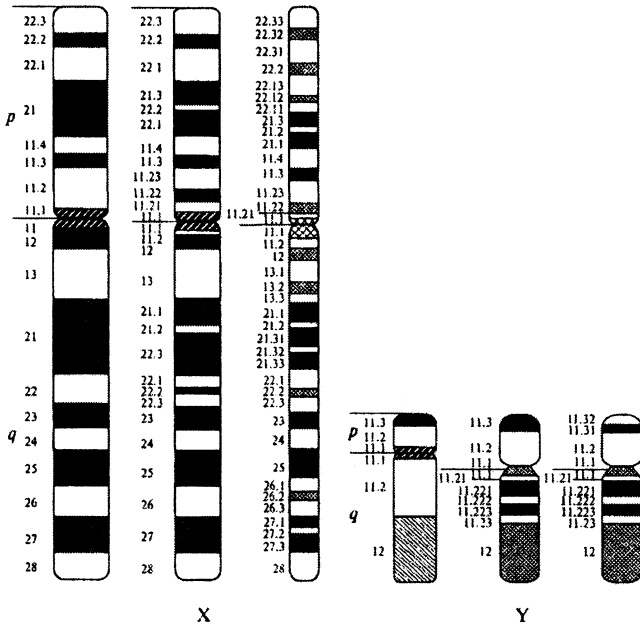


Рис. 1.6. Структура X- и Y-хромосомы человека при дифференциальной окраске с тремя уровнями разрешения:

Слева – примерно 400 полос на гаплоидный набор,
в центре – примерно 550, справа – 850 полос

В зависимости от степени спирализации ДНК в хромосоме выделяют *гетерохроматиновые* и *эухроматиновые* районы, для которых характерны различные функциональные и генетические свойства.

Гетерохроматиновый район представляет собой участок конденсированного хроматина (высокоspirализованная ДНК), который выявляется при дифференциальном окрашивании в виде темных полос. Считывания генетической информации с данных участков не происходит. Различают *структурный* и *факультативный* гетерохроматин. Струк-

турный гетерохроматин постоянно присутствует в определенных регионах хромосомы. Например, он всегда обнаруживается вокруг центромер всех хромосом. Факультативный гетерохроматин появляется в хромосоме при сверхспирализации эухроматиновых районов. Факультативной гетерохроматизацией может быть охвачена целая хромосома. Так, в клетках женского организма одна из X-хромосом полностью инактивирована путем гетерохроматизации уже на ранних этапах эмбрионального развития. Ее можно обнаружить в виде глыбки гетерохроматина на периферии ядра. Такая инактивированная X-хромосома называется половым хроматином, или тельцем Барра (рис. 1.7). Благодаря гетерохроматизации X-хромосомы в клетках женского организма происходит выравнивание количества генов, функционирующих в мужском и женском организмах, поскольку у мужчин имеется только одна X-хромосома.

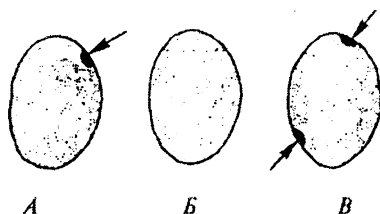


Рис. 1.7. Клетки слизистой оболочки ротовой полости:

A – клетки женщины имеют одно тельце Барра; *Б* – клетки мужчины, тельце Барра отсутствует; *В* – клетки мужчины с хромосомной патологией (XXXУ), присутствуют два тельца Барра

Эухроматиновые регионы хромосом в интерфазном ядре не видны, поскольку представлены хроматином в деконденсированном состоянии. Это указывает на их высокую метаболическую активность. Действительно, эухроматиновые районы содержат уникальные гены, контролирующие синтез различных белков. При дифференциальном окрашивании метафазных хромосом они определяются как светлые полосы.

Изучение химического состава хромосом показало, что они состоят из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), гистонов, негистонных белков и небольшого количества РНК. Молекула ДНК несет отрицательные

заряды, распределенные по всей длине, а присоединенные к ней белки, гистоны, заряжены положительно.

В каждой хромосоме содержится только одна молекула ДНК.

Хромосомы ядер клеток представляют собой сильно укороченные (конденсированные) структуры ДНК. Это достигается за счет специфической укладки молекул ДНК – многоуровневой спирализации.

Основной структурной единицей хромосомы является нуклеосома (рис. 1.8). Каждая нуклеосома содержит по две молекулы четырех различных типов гистонов, объединенных в октамер (восьмигранник), обвитый нитью ДНК. Нуклеосомы и соединяющие их участки ДНК формируют спиральную структуру – хроматиновую нить. На каждый виток такой спирали приходится 6 нуклеосом. Так формируется структура хромосомы (рис. 1.9).



Рис. 1.8. Структура нуклеосом и их соотношение с хромосомой и молекулой ДНК

Подобная организация позволяет упаковывать очень длинную молекулу ДНК в компактную структуру. При конденсации происходит умень-