

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

ННЦ «Інститут біології та медицини»

Чопей М.І., Рушковський С.Р., Афанасьєва К.С.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

«ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ»

для студентів 2 курсу

освітньої програми «Медицина»

освітнього рівня «Магістр»

КИЇВ - 2023

Рецензенти:

доцент кафедри клінічної медицини д-р біол. наук, с.н.с., Белінська І.В.

завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» к.б.н., с.н.с. Курінний Д.А

*Рекомендовано до друку вченою радою
Навчально-наукового центру "Інститут біології"
(протокол № 9 від 14 березня 2023 року)*

Чопей М.І., Рушковський С.Р., Афанасьєва К.С. Методичні рекомендації до навчальної дисципліни “Основи медичної генетики” для студентів 2 курсу освітньої програми «Медицина» освітнього рівня «Магістр» ННЦ «Інститут біології та медицини», 2023. – 52 с.

Викладено основні практичні роботи, що передбачені робочою програмою навчальної дисципліни «Основи медичної генетики», які охоплюють розв’язок задач на з’ясування принципів спадкування ознак у людини; алгоритми встановлення типу спадкування хвороби при аналізі родоводів та підходи до оцінки ризику народження хворих дітей у родинах; методи каріотипування людини при рутинному та диференційному фарбуванні хромосом; оцінку впливу поліморфних варіантів генів на ризик розвитку багатофакторних хвороб; використання мікросателітних локусів в медико-генетичному консультуванні; основи використання методів біоінформатики для аналізу патологій у людини.

Практична робота 1. Принципи спадкування ознак у людини: розв'язок практичних задач

Основні терміни та поняття:

Ген – ділянка молекули ДНК, яка є необхідною для утворення функціонального продукту (молекули РНК чи білка).

Алель – один із можливих структурних варіантів гена, варіант послідовності нуклеотидів у відповідному локусі гомологічних хромосом.

Генотип – сукупність генів організму.

Фен – елементарна ознака організму.

Фенотип – сукупність ознак організму.

Гомологічні хромосоми – пара хромосом, схожих за будовою, які містять майже однаковий набір генів. Одна з пари гомологічних хромосом походить від батька, інша – від матері.

Гомозигота – організм, гомологічні хромосоми якого мають однакові алелі певного гена.

Гетерозигота – організм, гомологічні хромосоми якого мають різні алелі певного гена.

Домінантний алель – алель, який проявляється в гетерозиготі. Такий алель здатний давати функціональний продукт (РНК чи білок).

Рецесивний алель – алель, який не має прояву у гетерозиготі. Послідовність нуклеотидів такого алеля, найчастіше через наявність мутацій, не дає функціонального продукту.

Домінування – тип взаємодії між алелями одного гена, при якому один алель (домінантний) повністю пригнічує прояв іншого алеля (рецесивного).

Неповне домінування – тип взаємодії між алелями одного гена, при якому домінантний алель не повністю пригнічує прояв рецесивного алеля. В такому випадку гетерозигота має фенотип, проміжний між батьківськими особинами.

Кодомінування – тип взаємодії між алелями одного гена, при якому обидва алелі мають свій власний прояв в гетерозиготі. Фактично, обидва алелі дають функціональний продукт, а отже обидва є домінантними.

Пенетрантність – імовірність прояву ознаки. Визначається часткою особин, у яких певна ознака проявилася, серед усіх особин з даним генотипом.

Експресивність – ступінь прояву ознаки.

Комплементарність – тип взаємодії неалельних генів, при якому присутність у зиготі домінантних алелів цих генів (хоча б по одному для кожного гена) зумовлює такий прояв ознаки, який не спостерігається за наявності лише одного з домінантних алелів окремо.

Епістаз – тип взаємодії неалельних генів, при якому один ген пригнічує прояв іншого.

Кумулятивна полімерія – тип взаємодії неалельних генів, при якому ступінь прояву ознаки залежить від кількості домінантних алелів генів, що взаємодіють.

Некумулятивна полімерія – тип взаємодії неалельних генів при якому наявність хоча б одного домінантного алеля будь-якого гена, що взаємодіють, приводить до утворення певної ознаки.

Гомогаметна стать – стать, яка має однакові статеві хромосоми.

Гетерогаметна стать – стать, яка має різні статеві хромосоми.

Ознаки, зчеплені зі статтю – ознаки, гени яких знаходяться в статевих хромосомах.

Ознаки, обмежені статтю – ознаки, гени яких знаходяться в аутосомах, але проявляються лише у однієї статі.

Ознаки, залежні від статі – ознаки, гени яких знаходяться в аутосомах, але в залежності від статі мають різний тип спадкування (домінантний у однієї статі, рецесивний у іншої).

Голандричні ознаки – ознаки, гени яких знаходяться в Y-хромосомі і передаються від батька до сина.

Мета роботи: ознайомитися із принципами спадкування ознак у людини та навчитися розв'язувати типові задачі.

Приклади задач:

Задача 1. Гіпофосфатемія у людини зумовлена домінантним геном в Х-хромосомі. Чоловік з цією хворобою одружився на здоровій жінці. Яка частина їх дочок успадкує гіпофосфатемію?

Задача 2. Чоловік, який страждає на гемофілію і має нормальний зір, одружився на жінці, у якої нормальне зсідання крові та нормальний зір. Батько цієї жінки був дальтоніком і страждав на гемофілію. Напишіть всі можливі варіанти генотипів чоловіка та жінки, а також дітей, що можуть народитися від такого шлюбу.

Задача 3. Полідактилія – домінантне захворювання у людини і зумовлене мутацією в гені, що знаходиться в аутосомі. Міодистрофія Дюшена – Х-зчеплене рецесивне захворювання. Яка імовірність народитися дитині із обома вадами розвитку, лише міодистрофією та лише із полідактилією у родині двох фенотипово здорових батьків (врахуйте всі можливі варіанти генотипів).

Задача 4. Жінка з групою крові III (B), Rh- народила дитину з II (A) групою крові. У дитини діагностована гемолітична хвороба новонародженого за резус-несумісністю. Яка група крові і резус може бути у батька?

Задача 5. У чоловіка якої подружньої пари є підстави звинувачувати жінку у зраді?

- 1) батько з першою групою крові, Rh⁺ ; мати з першою групою крові, Rh⁺;
дитина з першою групою крові, Rh⁺;
- 2) батько з другою групою крові, Rh⁺; мати з третьою групою крові, Rh⁻;
дитина з першою групою крові, Rh⁻;
- 3) батько з третьою групою крові, Rh⁻; мати з третьою групою крові, Rh⁻;
дитина з першою групою крові, Rh⁻;
- 4) батько з четвертою групою крові, Rh⁺; мати з третьою групою крові, Rh⁺;
дитина з першою групою крові, Rh⁺;
- 5) батько з другою групою крові, Rh⁺; мати з третьою групою крові, Rh⁻;
дитина з четвертою групою крові, Rh⁻

Задача 6. Подагра визначається домінантним аутосомним геном, пенетрантність якого у чоловіків 20%, а у жінок 0%. Яка ймовірність захворювання у дітей, якщо батьки є гетерозиготами?

Задача 7. Деякі форми шизофренії визначаються домінантним аутосомним геном, пенетрантність якого у гомозигот 60%, а у гетерозигот 10%. Яка

ймовірність народитися здоровій дитині, якщо один з батьків є гетерозиготним носієм гену, а інший гомозиготний за рецесивним алелем?

Задача 8. У людини є дві форми глухонімоти, які визначаються рецесивними аутосомними незчепленими генами. Яка ймовірність народження дітей глухонімоти у сім'ї, де мати і батько страждають однаковою формою глухонімоти, а по другій формі глухонімоти вони гетерозиготні?

Задача 9. Глаукома спадкується декількома шляхами. Одна форма визначається домінантним аутосомним геном, інша – рецесивним також аутосомним незчепленим з попереднім геном. Яка ймовірність народження здорової дитини у випадку, якщо батьки гетерозиготні по обом парам патологічних генів?

Задача 10. Припустимо, що у людини зріст визначається чотирма генами, які діють на ознаку однаково. Найменший зріст – 150 см, найбільший – 200 см. Визначте, який зріст буде у гетерозигот за чотирма генами та у особин з наступними генотипами: $A_1a_1A_2A_2a_3a_3A_4A_4$, $A_1A_1A_2A_2a_3a_3A_4a_4$, $A_1A_1A_2A_2A_3a_3A_4A_4$.

Розглянемо приклади розв'язку декількох задач, аналогічних представленим у списку вище.

Задача 1. У батьків з II групою крові народився син з I групою крові та гемофілією. Обидва батьки не страждали цією хворобою. Визначте ймовірність народження другої дитини здоровою та його можливі групи крові.

Для розв'язку даної задачі спочатку треба встановити генотипи матері та батька. Для цього потрібно розглянути кожну із наведених ознак окремо: спочатку записати генотипи батьків за геном, що визначає групу крові, потім – за геном, мутація в якому спричинює гемофілію.

Друга група крові у людини визначається домінантним алелем I^A (ген знаходиться в аутосомі) із двома можливими генотипами: гомозиготним варіантом I^AI^A та гетерозиготним I^Ai^0 . Згідно умови задачі, батьки мали другу групу крові, отже алель I^A присутній у їх генотипі. Необхідно встановити, який другий алель у парі. Для цього проаналізуємо групу крові їхнього сина. Він має першу групу, генотип якої i^0i^0 . Оскільки в генотипі дитини один з пари алелів походить від батька, а інший – від матері, це означає, що батьки мали алель i^0 і були гетерозиготами I^Ai^0 .

Встановимо тепер генотипи батьків за іншою ознакою – гемофілією. Ця хвороба спадкується як X-зчеплена рецесивна, тобто ген, що зумовлює порушення згортання крові, розташований в X-хромосомі. Відповідно, якщо обидва батьки не страждали на гемофілію, то в кожного з них присутня X-хромосома із домінантним алелем X^H . Враховуючи те, що у батька наявна лише одна X-хромосома, його генотип можна відразу записати як X^HY . Оскільки у матері наявні дві X-хромосоми, то вона може бути як гомозиготою X^HX^H , так і гетерозиготою X^HX^h . В умові задачі зазначено, що син цієї подружньої пари був гемофіліком із відповідним генотипом X^hY . Очевидно, що X-хромосому із рецесивним алелем син успадкував від матері, Y-хромосому – від батька.

Таким чином, встановлені геноми батьків наступні:

Мати: $X^HX^h I^A i^0$ Батько: $X^HY I^A i^0$

Проаналізуємо можливі генотипи дітей, які можуть бути народжені в такому шлюбі. Для цього запишемо схрещування, використовуючи генетичну символіку, і заповнимо решітку Пенета. В ній у комірках по горизонталі записуються гамети, які продукує материнський організм (верхній рядок), по вертикалі – батьківські гамети (лівий стовпчик). При об'єднанні гамет генотипи можливих нащадків записуються у відповідних комірках решітки Пенета.

$P: \text{♀ } X^HX^h I^A i^0 \times \text{♂ } X^HY I^A i^0$

гамети ♂ \ гамети ♀	X^HI^A	$X^H i^0$	$X^h I^A$	$X^h i^0$
X^HI^A	$X^HX^HI^AI^A$ (З.ІІ)*	$X^HX^HI^A i^0$ (З.ІІ)	$X^HX^h I^AI^A$ (З.ІІ)	$X^HX^h I^A i^0$ (З.ІІ)
$X^H i^0$	$X^HX^HI^A i^0$ (З.ІІ)	$X^HX^H i^0 i^0$ (З.І)	$X^HX^h I^A i^0$ (З.ІІ)	$X^HX^h i^0 i^0$ (З.І)
YI^A	$X^HYI^AI^A$ (З.ІІ)	$X^HYI^A i^0$ (З.ІІ)	$X^hYI^AI^A$ (Х.ІІ)	$X^hYI^A i^0$ (Х.ІІ)
$Y i^0$	$X^HYI^A i^0$ (З.ІІ)	$X^HY i^0 i^0$ (З.І)	$X^hYI^A i^0$ (Х.ІІ)	$X^hY i^0 i^0$ (Х.І)

*Примітка: З – здорова дитина; Х – хвора дитина; І, ІІ – перша та друга група крові, відповідно.

Таким чином, імовірність народження здорової дитини в такому шлюбі становить 12/16, тобто 75%. Можливі групи крові дітей – перша та друга.

Задача 2. Темна емаль зубів у людини спадкується декількома шляхами. Одна форма визначається домінантним аутосомним геном, інша – домінантним Х-зчепленим геном. У родині батьки мають темну емаль зубів, темні зуби батька зумовлені аутосомним геном, а темні зуби матері – геном в Х-хромосомі (за цими генами батьки є гетерозиготами, а по другому гену кожен з них має лише рецесивні алелі у генотипі). Визначте: імовірність народження дитини з нормальним кольором емалі зубів та стать цієї дитини.

В цій задачі мова йде про взаємодію двох неалельних генів, які знаходяться в різних хромосомах, але однаково впливають на появу ознаки – темної емалі зубів. Батьки мають дану ознаку в результаті наявності в їхніх геномах домінантних алелів різних генів, що взаємодіють: мати – Х-зчепленого гена, батько – аутосомного (за цими генами вони гетерозиготи).

За умовою задачі дано, що по другому гену кожен з них має лише рецесивні алелі у генотипі. Отже, ми можемо одразу записати генотипи батьків, позначивши Х-зчеплений ген літерою *A*, аутосомний ген – літерою *B*:

$$P: \text{♀ } X^A X^a b b \times \text{♂ } X^A Y B b$$

гамети ♂ \ гамети ♀	$X^A b$	$X^a b$
$X^A B$	$X^A X^A B b$ (Т.♀)*	$X^A X^a B b$ (Т.♀)
$X^A b$	$X^A X^A b b$ (Т.♀)	$X^A X^a b b$ (Т.♀)
$Y B$	$X^A Y B b$ (Т.♂)	$X^a Y B b$ (Т.♂)
$Y b$	$X^A Y b b$ (Т.♂)	$X^a Y b b$ (Н.♂)

*Примітка: Т – темна емаль зубів; Н – нормальний колір емалі зубів дитина; ♀, ♂ – символи жіночої та чоловічої статі, відповідно.

Отже, імовірність народження дитини із нормальним кольором емалі зубів становить 1/8 або 12,5%, стать дитини чоловіча.

Задача 3. Деякі форми шизофренії визначаються домінантним аутосомним геном, пенетрантність якого у гомозигот 80%, а у гетерозигот 10%. Яка ймовірність захворювання у дітей, якщо батьки гетерозиготні за цим геном?

В задачах такого типу спочатку треба встановити, які діти, народжені у шлюбі батьків заданих генотипів, в принципі можуть захворіти. Для цього запишемо надані генотипи батьків:

$$\begin{array}{l} P: \text{♀ } Aa \times \text{♂ } Aa \\ F1: AA \quad 2Aa \quad aa \end{array}$$

Оскільки хвороба визначається домінантним алелем, то потенційно хворими можуть бути діти з генотипами AA та Aa (імовірність народження 0,25 та 0,5 відповідно). Чому тут використовується словосполучення «потенційно хворі»? Справа у тому, що за умовою задачі дано, що хвороба, спадкування якої досліджується, характеризується неповною пенетрантністю. Тобто, серед усіх дітей із генотипом, наприклад, AA проявляти ознаки хвороби будуть 80% (значення пенетрантності у гомозигот). Отже, імовірність народження хворої дитини з генотипом AA буде дорівнювати імовірності народження дитини з таким генотипом, помноженій на відсоток пенетрантності ($1/4 \times 0,8 = 0,2$). Аналогічно, для генотипу Aa $0,5 \times 0,1 = 0,05$. Загальна імовірність народження хворої дитини у такому шлюбі: $0,2 + 0,05 = 0,25$.

Практична робота 2. Аналіз даних, отриманих при медико-генетичному консультуванні: складання та інтерпретація родоводів при спадкуванні аутосомних ознак. Розрахунок ризиків народження хворих дітей в родинях.

Генеалогічний метод – медико-генетичний підхід, що базується на складанні родоводу особи з метою встановлення типу спадкування певної нормальної чи патологічної ознаки, а також розрахунку ризиків розвитку захворювання в ряді поколінь даної родини. Даний метод передбачає використання загальноприйнятої символіки для схематичного відображення статі особи, родинних зв'язків між індивідами та наявності чи відсутності досліджуваної ознаки/хвороби. При складанні родоводів використовують універсальні піктограми (рис. 2.1), покоління прийнято позначати римськими цифрами, осіб у межах одного покоління – арабськими. Таке схематичне зображення дозволяє прослідкувати передачу ознак у поколіннях, на основі чого робиться висновок про характер успадкування, по можливості встановлюються генотипи усіх осіб та розраховуються можливі ризики розвитку хвороби у представників окремих поколінь. Кожен тип спадкування ознак у людини має притаманні йому особливості.

Для *аутосомно-домінантного успадкування* характерно те, що відповідне захворювання зустрічається з однаковою частотою як у чоловіків, так і жінок, а також рівноцінно передається наступним поколінням представниками обох статей (це є характеристикою саме аутосомності хвороби: ген, мутації в якому спричинюють хворобу, знаходиться не в статевих хромосомах). Ознаками того, що захворювання має саме домінантний тип успадкування є те, що зазвичай у кожному поколінні у родині є індивіди, що страждають на хворобу; у дітей, що проявляють ознаки захворювання, є обов'язково хтось із батьків, що теж має захворювання; якщо ж жоден із батьків не має захворювання, їх діти будуть народжуватися здоровими (за винятком появи нової (*de novo*) мутації, яка спричинює хворобу, у дитини).

У випадку *аутосомно-рецесивного успадкування* хвороби теж спостерігається однакова ймовірність її розвитку для чоловіків та жінок, а також рівноймовірна можливість передачі наступним поколінням. Однак, на відміну від аутосомно-домінантного типу спадкування, для цього типу хвороб характерно те, що у деяких поколіннях відсутні особини із проявом захворювання, іноді хвороба може знову з'явитися в родоводі через 2-3 покоління. Слід зазначити, що для рідкісних захворювань ймовірність появи хвороби значно зростає у випадку споріднених шлюбів. Окрім цього, характеристиками даного типу спадкування є те, що у двох здорових батьків

можуть народжуватися діти із захворюванням у випадку, якщо батьки гетерозиготні за відповідним геном (імовірність народження хворої дитини становить 25%; ймовірність народження здорових дітей у таких батьків –75%, 2/3 з яких будуть, як і батьки, гетерозиготними носіями хвороби без її фенотипового прояву). Якщо ж обоє батьків страждають на відповідне захворювання, то всі їх діти теж будуть мати цю хворобу.

Основні терміни та поняття:

Генеалогічний метод – метод складання родоводів, за яким можна визначити тип спадкування ознаки.

Пробанд – особа, генеалогія якої досліджується.

Сібси – рідні або двоюрідні брати та сестри.

Монозиготні (одноййцеві) близнюки – особини, що розвиваються із бластомерів однієї заплідненої яйцеклітини та мають ідентичні генотипи.

Дизиготні (різноййцеві) близнюки – особини, що розвиваються із двох різних запліднених яйцеклітин, що дозріли одночасно і були запліднені двома різними сперматозоїдами.

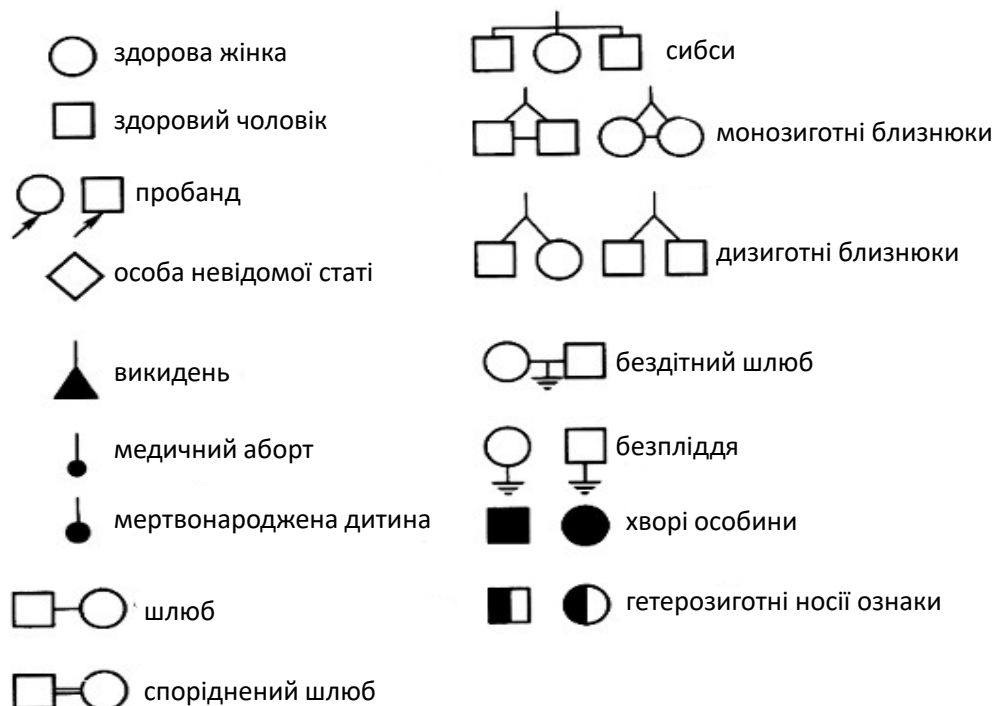


Рис. 2.1. Умовні загальноприйняті позначки, що використовуються при складанні родоводів

Мета роботи: навчитися інтерпретувати та складати родоводи для захворювань, що мають аутосомний тип спадкування, а також розраховувати ризики розвитку захворювання для різних типів спадкування.

Хід роботи:

1. Розгляньте родовід, представлений на рис.2.2. Встановіть можливий тип спадкування даного захворювання. Перемалюйте родовід у лабораторний зошит. Запишіть, де це можливо, генотип кожної особи. Розрахуйте ризик розвитку захворювання для дитини пари 4-5, IV покоління.

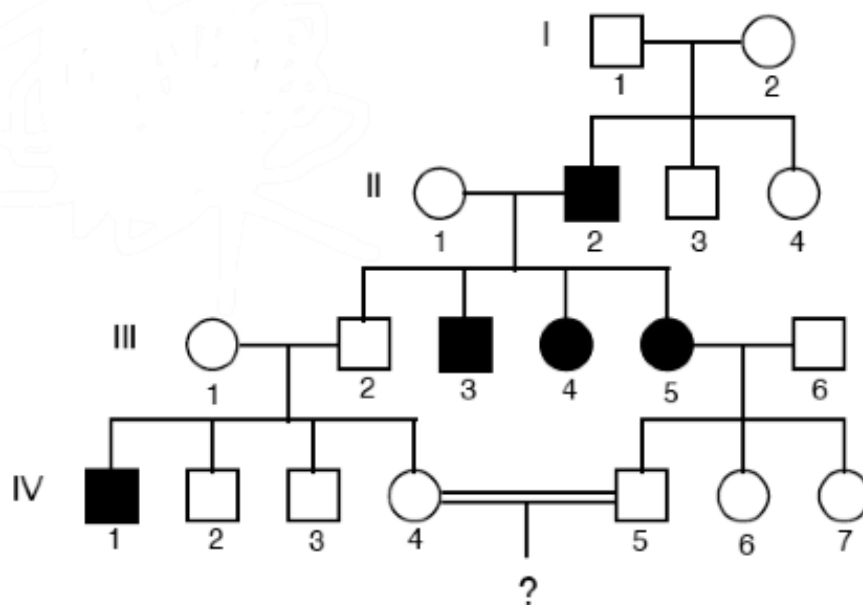


Рис.2.2. Приклад родоводу № 1.

Алгоритм розв'язку

Перш за все, проаналізуємо характеристики даного родоводу, щоб встановити тип успадкування. Дане захворювання зустрічається практично з однаковою частотою у чоловіків та жінок (у наведеному родоводі 3 чоловіка та 2 жінки мають захворювання), отже, найбільш імовірно, що ген, який зумовлює хворобу, розташований аутосомі. Ознакою того, що дана хвороба скоріш за все є рецесивною, є той факт, що у здорових батьків народжується хвора дитина. Наприклад, чоловік під номером 2 з покоління III (символічний запис, який ми будемо використовувати тут і далі для позначення осіб у родоводі: III-2) здоровий, так само, як і його дружина (III-1), а один з його синів має захворювання. Аналогічно, у даному родоводі у здорових батьків були народжені хворі діти (пара з покоління I та пара 1-2 з покоління III). Всі ці

ознаки вказують на те, що дане захворювання має аутосомно-рецесивний тип успадкування.

У випадку такого типу успадкування особи, які страждають на захворювання, будуть мати генотип aa (рецесивна гомозигота), тоді як здорові індивіди можуть мати генотип AA (домінантна гомозигота) або Aa (гетерозигота). Однак, якщо у здорових батьків народжується хвора дитина, це є свідченням того, що вони обоє є гетерозиготами за геном, який зумовлює дане захворювання. Також, якщо у здорової особи один з батьків страждає на таке захворювання, то ця особа теж буде гетерозиготною. Керуючись цими міркуваннями, розпишемо можливі генотипи кожної особи у родоводі.

Оскільки, у пари 1-2 з першого покоління є один син (II-2), що має захворювання, і його генотип повинен бути aa , тоді їх генотипи будуть: I-1 Aa та I-2 Aa , а генотип їх сина, що має захворювання (II-2), буде aa . Генотипи їх двох інших (здорових) дітей II-3 та II-4 можуть бути як AA (з ймовірністю $1/3$), так і Aa (з ймовірністю $2/3$); інформації, наведеної у даному родоводі, недостатньо, щоб це точно встановити.

Оскільки у пари 1-2 з покоління II є діти, які мають дане захворювання, тобто мають генотип aa , то можемо зробити висновок, що здорова жінка II-1 є гетерозиготою Aa (хворі діти цієї пари отримали один рецесивний алель від батька, який страждає на захворювання, а інший рецесивний алель вони повинні були отримати від матері). Генотипи дітей цієї пари наступні: III-2 Aa (його батько передав йому рецесивний алель, мати – домінантний), III-3 aa , III-4 aa , III-5 aa .

Генотип жінки III-1 Aa , оскільки у неї є син із захворюванням (вище вже були зазначені генотипи осіб III-2, III-3, III-4, III-5). Генотип чоловіка III-6 може бути як AA , так і Aa , точно встановити це за даним родоводом неможливо.

Відповідно, генотипи дітей з IV покоління будуть наступними: IV-1 – aa , IV-2, IV-3 та IV-4 – можуть бути AA (ймовірність – $1/3$) або Aa (ймовірність – $2/3$), IV-5, IV-6 та IV-7 – всі мають генотип Aa , оскільки їх мати хворіє на дане захворювання і повинна мати генотип aa .

Розрахуємо ризик народження дитини із захворюванням для пари 4-5 покоління IV. Ми точно встановили, що у батька (IV-5) генотип Aa (ймовірність цього – 100%, або 1), тоді як у матері (IV-4) можуть бути два варіанти: AA (ймовірність – $1/3$) або Aa (ймовірність – $2/3$). Ці два варіанти потрібно врахувати при обрахунках. Якщо у матері генотип AA , то у дітей цієї пари можуть бути наступні генотипи: AA або Aa у співвідношенні 1:1. У будь-якому випадку, всі діти будуть здоровими, отже в даному варіанті ризик народження дитини із захворюванням – 0%.

Якщо у матері буде генотип Aa , тоді у дітей цієї пари можуть бути генотипи: AA , Aa та aa у співвідношенні 1:2:1. Лише останній генотип може призводити до розвитку захворювання. Отже, в цьому варіанті ризик народження дитини із захворюванням – 25% (1/4).

Однак, враховуючи той факт, що у матері можуть бути різні варіанти генотипу, нам потрібно у загальному підрахунку ризику врахувати ймовірність того, що вона може бути гетерозиготою (лише у такому випадку є ризик, що народиться дитина із захворюванням). Таким чином, загальний підрахунок буде наступним: $2/3$ (ймовірність того, що мати гетерозигота) помножити на $1/4$ (ймовірність народження дитини гомозиготної за рецесивним алелем, якщо батьки гетерозиготи): $2/3 * 1/4 = 2/12 \approx 0,167$ (16,7%).

2. Розгляньте родовід, представлений на рис. 2.3. Перемалюйте родовід до лабораторного зошита. Встановіть можливий тип спадкування даного захворювання та запишіть варіанти генотипів кожної особи. Розрахуйте ризик розвитку захворювання для наступної дитини пари 11-12, покоління III.

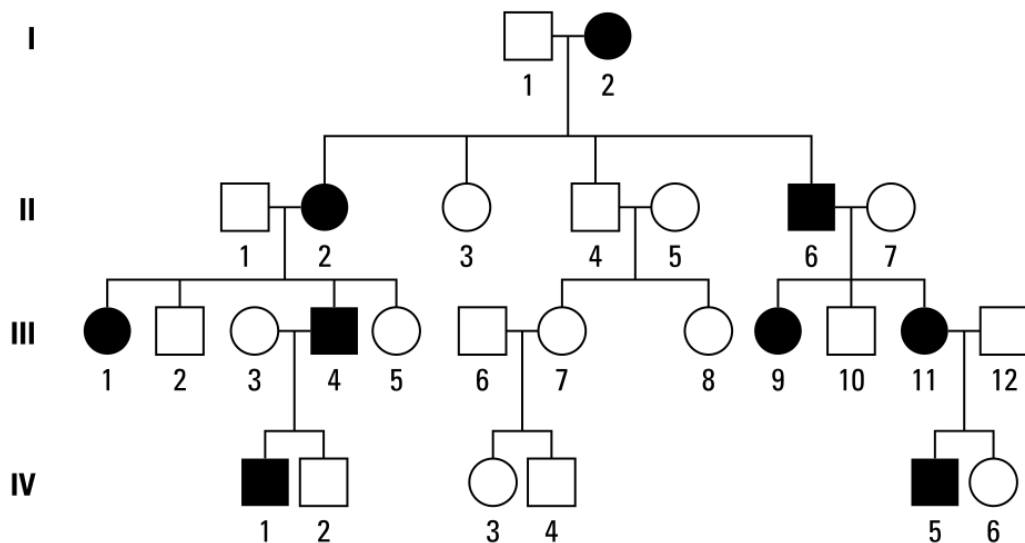


Рис. 2.3. Приклад родоvodu № 2.

3. Пробанд і двоє його братів страждають на ахондроплазію. По лінії матері ця аномалія не виявлена. Батько пробанда має дане захворювання, а його сестра і брат здорові та мають здорових дітей. По батьковій лінії відомо, що бабуса пробанда хвора, дідусь здоровий. Сестра бабусі хвора, її брат здоровий, батько страждав на ахондроплазію, а також його сестра. Мати бабусі здорова. У бабусі також хворіють дідусь (по батьківській лінії) і

його сестра. Дружина пробанда та її батьки здорові. Складіть родовід родини та визначте ймовірність народження хворих на ахондроплазію дітей у родині пробанда.

4. У одній родині деякі члени сім'ї хворіють на глухонімоту. Пробанд — глухоніма дівчина. Її брат, мати і тато здорові. По батьковій лінії тітка та дідусь здорові, а бабуся глухоніма. У матері пробанда є глухоніми брат і здорова сестра. Складіть родовід. Визначте тип успадкування ознаки і генотипи членів даної родини.
5. Розгляньте родовід, представлений на рис. 2.4. Перемалуйте родовід до лабораторного зошита. Встановіть можливий тип спадкування даного захворювання та запишіть варіанти генотипів кожної особи. Розрахуйте ризик розвитку захворювання для дитини пари 4-5, покоління III.

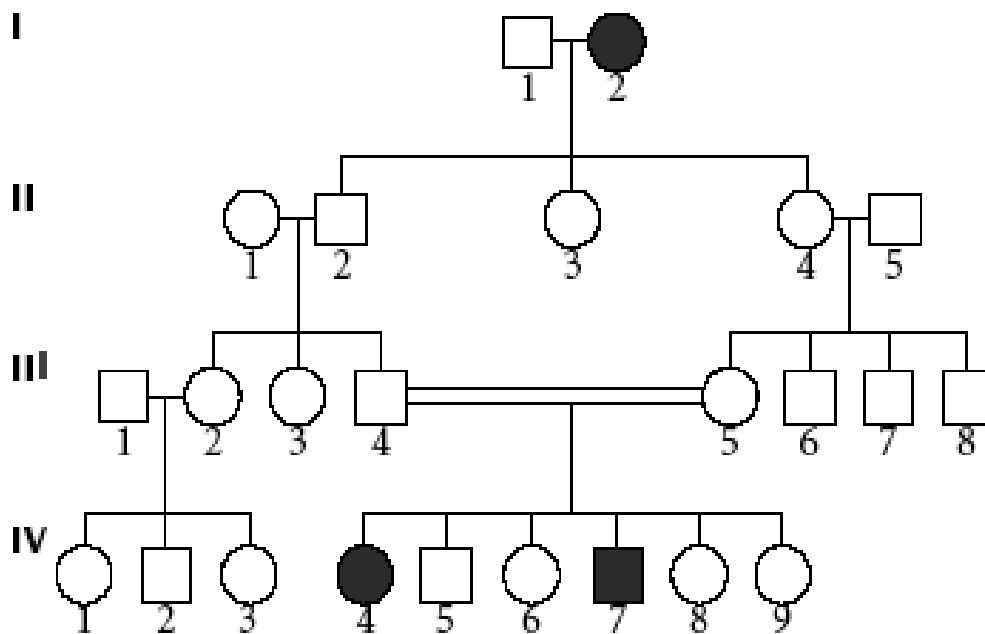


Рис.2.4. Приклад родоводу № 3.

Практична робота 3. Аналіз даних, отриманих при медико-генетичному консультуванні: складання та інтерпретація родоводів при спадкуванні ознак, зчеплених зі статтю, та при мітохондріальному успадкуванні.

Розрахунок ризиків народження хворих дітей в родинях.

Генеалогічний метод (метод складання родоводів), окрім аутосомних типів спадкування, дозволяє також ідентифікувати та аналізувати різні варіанти успадкування ознак, зчеплених зі статтю, і тих, гени яких знаходяться в ДНК мітохондрій.

Для *X-зчепленого домінантного типу успадкування* характерно те, що захворювання виявляється як у чоловіків, так і у жінок, однак загалом жінки страждають на такі захворювання частіше (річ у тім, що жінки можуть мати два можливих генотипи, які зумовлять прояв хвороби $X^A X^A$ та $X^A X^a$, тоді як чоловіки лише один генотип $X^A Y$). Захворювання зазвичай зустрічається у кожному поколінні. Важливою характеристикою цього типу спадкування є те, що хвороба ніколи не передається від батька до сина (очевидно, що син успадковує від свого батька Y-хромосому). В той же час, усі доньки батька, що страждає на таке захворювання, теж будуть хворіти. Мати може передавати таку хворобу як донькам, так і синам.

При *X-зчепленому рецесивному типі успадкування* захворювання спостерігається майже виключно у чоловіків. Як і для аутосомно-рецесивного спадкування, може спостерігатися відсутність захворювання в осіб у одному чи декількох поколіннях, але подальше передавання хвороби здійснюється лише через жінок-носіїв (гетерозигот за генотипом). X-зчеплені рецесивні захворювання теж не передаються від батька до сина, аналогічно X-зчепленим домінантним.

При *Y-зчепленому типі успадкування* хвороба проявляється виключно у чоловіків, а жінки взагалі ніколи не хворіють. Для таких родоводів характерно те, що захворювання буде спостерігатися у кожному поколінні, а всі сини хворого батька теж будуть мати дану хворобу.

У випадку *мітохондріального успадкування* захворювання передається по материнській лінії. При цьому, якщо мати страждає на таке захворювання, то всі діти (і сини, і доньки) теж будуть мати таке захворювання. Якщо ж хворіє батько, то діти від нього хворобу не будуть успадковувати. Така закономірність спадкування пов'язана із тим, що при заплідненні сперматозоїд вносить в цитоплазму яйцеклітини лише своє ядро (пронуклеус), а отже мітохондрії, які отримує зародок, належать материнському організму.

Мета роботи: навчитися інтерпретувати та складати родоводи для захворювань, зчеплених зі статтю, та хвороб з мітохондріальним типом спадкування. Розрахувати ризики розвитку захворювання для різних типів спадкування.

Хід роботи:

1. Розгляньте родовід, представлений на рис. 3.1. Встановіть можливий тип спадкування даного захворювання. Перемалюйте родовід до лабораторного зошита. Запишіть можливі генотипи кожної особи. Від кого з батьків чоловік 4 з покоління III міг успадкувати захворювання? Розрахуйте ризик розвитку захворювання для наступної дитини пари 1-2 покоління III. Для кого з дітей (доньок чи синів) буде більший ризик успадкувати дану хворобу?

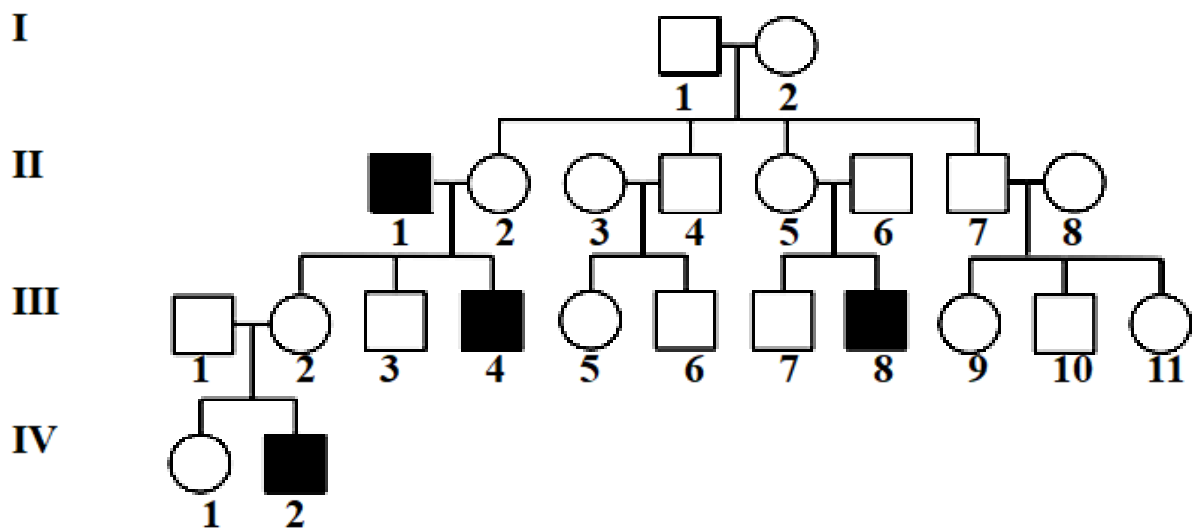


Рис. 3.1. Приклад родоводу № 1

2. Розгляньте родовід, представлений на рис. 3.2. Встановіть можливий тип спадкування даного захворювання. Перемалюйте родовід до лабораторного зошита. Запишіть можливий генотип кожної особи. Від кого з батьків чоловік 10 з покоління III міг успадкувати дане захворювання? Розрахуйте ризик розвитку захворювання для наступної дитини пари 8-9 з покоління II. Для кого з дітей (доньок чи синів) буде більший ризик успадкувати дану хворобу?

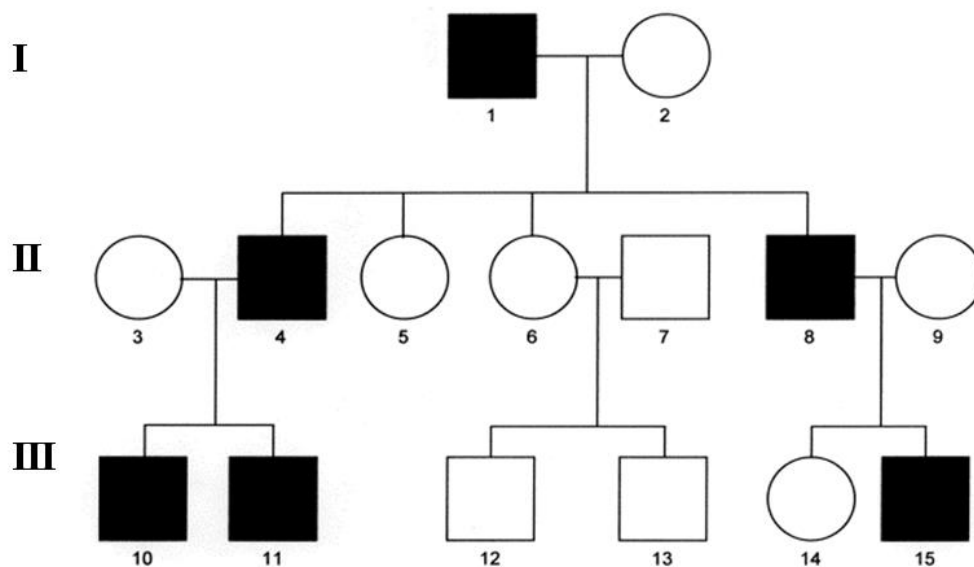


Рис. 3.2. Приклад родоводу № 2.

3. Розгляньте родовід, представлений на рис. 3.3. Встановіть можливий тип спадкування даного захворювання. Перемалуйте родовід до лабораторного зошита. Розрахуйте ризик розвитку захворювання для наступної дитини пари 3-4 з покоління II. Розрахуйте ризик розвитку захворювання для наступної дитини пари 9-10, II покоління. Для кого з дітей (доньок чи синів) буде більший ризик успадкувати дану хворобу?

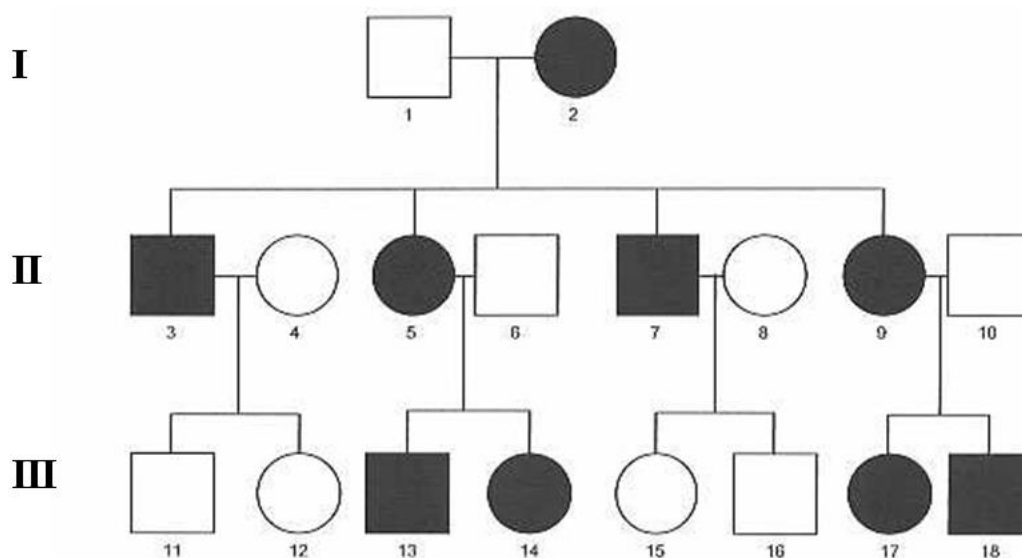


Рис. 3.3. Приклад родоводу № 3.

4. У пробанда надмірно розвинене волосся за краєм вушної раковини. У його батька, діда і прадіда (по батьківській лінії) також були волохаті вуха. Двоє синів цього чоловіка, на відміну від його єдиної дочки, також успадкували

від батька цю ваду – надмірну волохатість вух. В родоводі дружини чоловіка жодного разу не спостерігали такої вади. Складіть родовід цієї родини та визначте характер успадкування ознак. Який ризик того, що наступний син пробанда може успадкувати дану ознаку; який ризик успадкування для наступної доньки?

5. У поколінні I однієї родини чоловік та жінка здорові. У них народилося 9 дітей (покоління II): 1 – здорова донька, 2 – здоровий син, 3 – здорова донька, 4 – здоровий син, 5 – здорова донька, 6 – здорова донька, 7 – здоровий син, 8 – хворий син, 9 – здорова донька. З них особи 4, 5, 6, 7 – не одружувалися, а особи 1, 2, 3, 8, 9 – одружилися зі здоровими особами. У поколінні III в першій парі (донька 1 з покоління II та її чоловік) народилися дві дитини, донька та син, обидва здорові. У другій парі (син 2 з покоління II та його дружина) народилося два здорових сини. У третій парі (донька 3 з покоління II та її чоловік) було 6 дітей: 1, 2, 3, 5, 6 – доньки, всі здорові, а 4 – хворий син. З них доньки 2 і 6, а також син 4 не одружувалися. Донька 1 одружилася із здоровим чоловіком, у них було 4 дітей (дві доньки та два сини, всі здорові). Чоловік доньки 3 теж був здоровий. У них народилося три сини, два з яких хворіли, а один був здоровий. Донька 5 одружилася із здоровим чоловіком, у них було 5 дітей, з них – чотири здорові доньки та один син, який хворів на дане захворювання.

У доньки 8 з покоління II та її чоловіка було двоє здорових дітей (син та донька); донька одружилася із здоровим чоловіком і у них народилося три дитини – здорові донька та син, та один син хворий.

У доньки 9 з покоління II та її чоловіка було чотири дитини: три сина, два з яких хворіли, а один був здоровий та здорова донька; донька одружилася із здоровим чоловіком і у них народилося шість дітей – дві доньки здорові, два здорових сини, а два сини – хворі.

На основі наведеної інформації про спадкування певного захворювання у одній родині складіть родовід, визначте можливий тип спадкування та запишіть можливі генотипи усіх осіб даної родини.

Практична робота 4. Аналіз каріотипу людини в нормі та за наявності патологій при рутинному фарбуванні хромосом

Рутинне фарбування препаратів хромосом – це метод забарвлення, за якого хромосоми рівномірно зафарбовуються по всій довжині. Зазвичай для цього використовують барвник Гімза, який специфічно зв'язується із комплексом ДНК з білками, а отже ефективно зафарбовує хромосоми. При рутинному фарбуванні неможливо точно встановити порядковий номер хромосоми за загальноприйнятою номенклатурою, проте можливо віднести її до однієї із семи груп, на які прийнято розбивати хромосоми людини відповідно до їх морфології. За допомогою такого методу фарбування можна порахувати кількість хромосом в клітинах людини, оцінити їх нормальну морфологію, а також визначити певні типи хромосомних мутації, зокрема делеції, транслокації, кільцеві хромосоми, іноді інверсії.

Рутинне фарбування хромосом в основному використовується для проведення попереднього каріотипування та оцінки загального рівня клітин зі структурними або кількісними аномаліями хромосом (хромосомними та геномними мутаціями) в окремої людини. Цей показник є важливим, наприклад, при оцінці впливу певних мутагенних речовин на організм чи при встановленні спонтанного рівня хромосомних мутацій у людини. Так, наприклад, наявність, кільцевих хромосом та дицентричних хромосом (хромосоми з двома центромерами, які виникають в результаті транслокацій) є ознакою дії на людину іонізуючого випромінювання. Високий спонтанний рівень будь яких аномалій хромосом є маркером індивідуального ризику розвитку онкологічних хвороб.

Основні терміни та поняття:

Каріотип – сукупність ознак хромосом (кількість, розмір, форма тощо), за якими можна описати набір мітотичних хромосом певного виду чи організму.

Теломера – кінцева ділянка хромосоми

Центромера – ділянка хромосоми, на якій формується кінетохор для прикріплення мікротрубочок веретена поділу. На препаратах мітотичних хромосом – перетяжка, що розділює хромосому на два плеча.

Метацентрична хромосома – хромосома, плечі якої приблизно однакові за довжиною.

Субметацентрична хромосома – хромосома, плечі якої різні за довжиною. Довге плече позначається літерою *q*, коротке – літерою *p*.

Акроцентрична хромосома – хромосома, яка має короткі плечі настільки невеликі за довжиною, що їх майже непомітно у світловий мікроскоп.

Хромосомні мутації – тип мутацій, при якому спостерігається зміна у структурі хромосом, яку зазвичай ідентифікують на стадії метафази (при аналізі метафазних пластинок).

Делеція – нестача частини хромосоми. Прикладом захворювання у людини, що спричинене делецією, є синдром котячого крику.

Дуплікація – подвоєння ділянки хромосоми. Прикладом захворювання у людини, що пов'язане із дуплікацією, є хвороба Шарко-Марі-Тута.

Інверсія – поворот ділянки хромосоми на 180° . Зазвичай носії інверсії мають нормальний фенотип, але можуть мати різноманітні проблеми репродукції.

Інсерція – вставка ділянки однієї хромосоми в іншу, не гомологічну їй.

Транслокація – обмін ділянками між негомологічними хромосомами. Транслокації в соматичних клітинах можуть бути причинами онкологічних захворювань.

Реципрокна транслокація – взаємний обмін ділянками між двома негомологічними хромосомами.

Робертсонівська транслокація – об'єднання довгих плечей двох акроцентричних хромосом з утворенням мета- чи субметацентричної хромосоми. За такого типу хромосомних аберацій відбувається зміна кількості хромосом набору. Робертсонівська транслокація, у якій приймає участь хромосома 21, може бути причиною синдрому Дауна.

Геномні мутації – тип мутацій, при якому спостерігається зміна кількості хромосом диплоїдного набору.

Поліплоїдії – збільшення кількості хромосом, що кратне гаплоїдному набору. У людини живими можуть народжуватися тільки триплоїди ($3n=69$).

Анеуплоїдії – зміна кількості хромосом, що не кратна гаплоїдному набору.

Моносомії – втрата однієї хромосоми із пари гомологічних хромосом. Прикладом захворювання у людини, що пов'язане із моносомією, є синдром Шерешевського-Тернера (моносомія за X хромосомою). Моносомії за всіма аутосомами та хромосомою Y є летальними.

Нулісомії – втрата двох гомологічних хромосом. У людини нулісомія несумісна з життям.

Трисомії – наявність додаткової хромосоми у парі гомологів. Прикладом захворювання у людини, що пов'язане із трисомією, є синдром Патау (трисомія по хромосомі 13).

Мета роботи: оволодіти методом аналізу хромосом при рутинному фарбуванні препаратів. Встановити, які зміни каріотипу пов'язані із розвитком патології.

Хід роботи:

1. Розглянути мікрофотографії хромосом здорового донора (а) та пацієнта (б) на рис. 4.1.
2. Порахувати кількість хромосом, наявних на метафазних пластинках.
3. Провести аналіз хромосомних наборів, розбивши хромосоми на групи відповідно до їх розміру та морфології. Для цього необхідно схематично замалювати кожну метафазну пластинку у зошит і зафарбувати хромосоми у відповідний колір (на рис 4.2 для зручності та у якості підказки наведена метафазна пластинка із рознесеними по групах хромосомами):

Хромосоми групи А: пари хромосом 1-3, найбільші хромосоми у людини; 1 та 3 пари – великі метацентричні хромосоми, 2 пара – великі субметацентричні. Зафарбувати у чорний колір.

Хромосоми групи В: пари хромосом 4 і 5 – великі субметацентричні хромосоми. Зафарбувати у жовтий колір.

Хромосоми групи С: пари хромосом 6-12, в цю групу також відносять статеву Х-хромосому – середні за розміром субметацентричні хромосоми. Зафарбувати у сірий колір.

Хромосоми групи D: пари хромосом 13-15 – середні за розміром акроцентричні хромосоми. Зафарбувати у синій колір.

Хромосоми групи Е: пари хромосом 16-18 – малі за розміром субметацентричні хромосоми. Зафарбувати у коричневий колір.

Хромосоми групи F: пари хромосом 19 і 20 – найменші метацентричні хромосоми. Зафарбувати у зелений колір.

Хромосоми групи G: пари хромосом 21, 22 та статеві Y-хромосоми – найменші акроцентричні хромосоми. Зафарбувати у червоний колір.

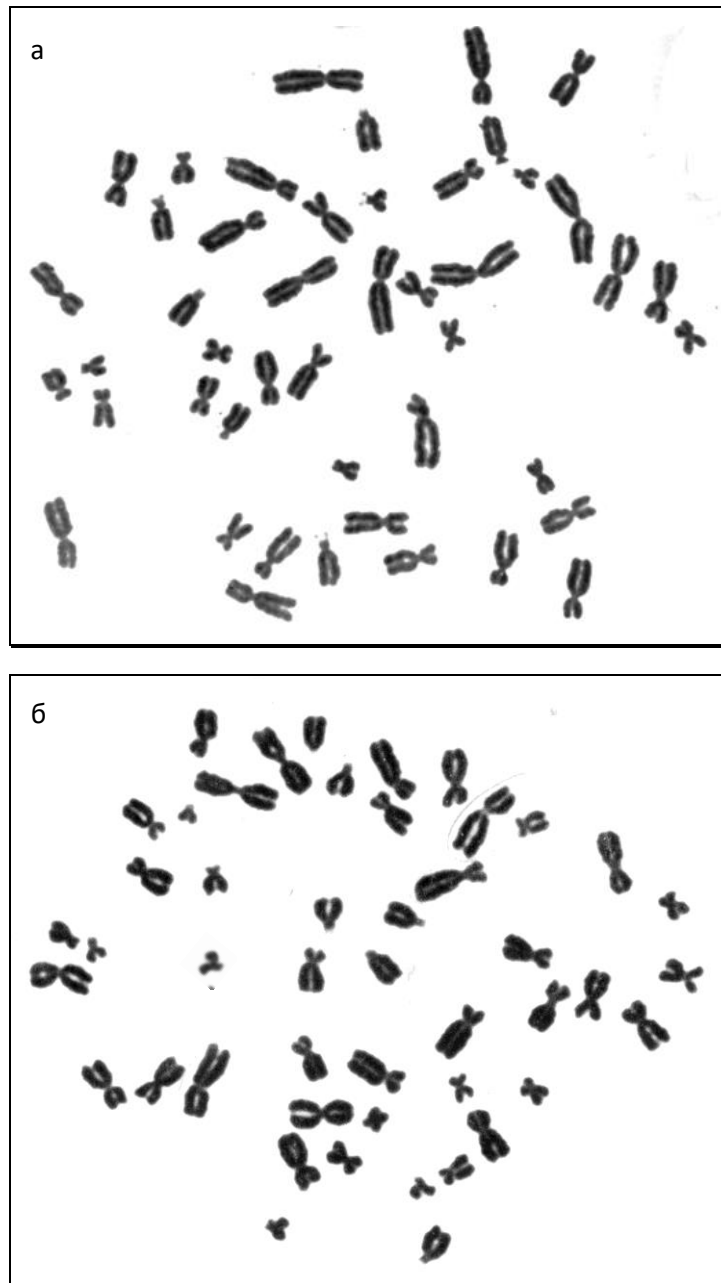


Рис. 4.1. Мікрофотографії метафазних пластинок здорового донора (а) та пацієнта (б).

4. На основі результатів каріотипування вказати, хромосом якої групи не вистачає або, навпаки, хромосоми якої групи представлені у надлишку у клітинах пацієнта. За можливістю встановити хворобу, спричинену даною геномною мутацією.

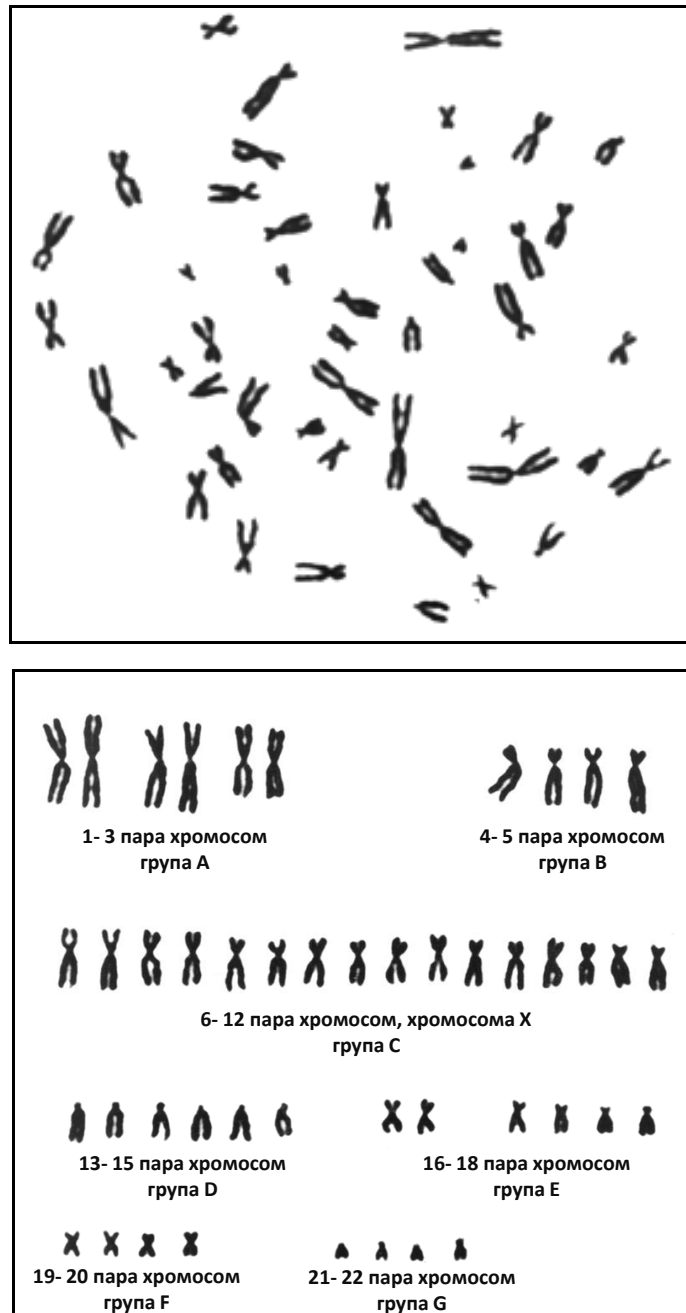


Рис. 4.2. Метафазна пластинка та каріограма хромосом людини.

Практична робота 5. Аналіз каріотипу людини в нормі та за наявності патологій при застосуванні диференційного G-забарвлення хромосом.

Рутинне забарвлення хромосом, при якому вони рівномірно зафарбовані по всій довжині, широко застосовується у лабораторній практиці, але воно не дає можливості провести повне каріотипування хромосомного набору людини. Для цього використовуються різноманітні методи диференційного фарбування, після яких кожна хромосома має більш або менш темні чи яскраві смуги (бенди). Характер розташування цих смуг є унікальним для кожної пари хромосом. Золотим стандартом усіх медико-генетичних установ є так зване диференційне G-забарвлення. Даний метод включає попередню специфічну обробку препаратів, яка частково порушує структуру хромосом, в результаті чого після пофарбування барвником Гімза виявляється характерна посмугованість хромосом (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Хромосоми людини, зафарбовані за методом G-забарвлення.

Як попередню обробку використовують інкубацію препаратів хромосом в сольовому розчині або інкубацію з протеазою в м'яких умовах: в основі процедури G-забарвлення лежить екстракція частини хромосомних білків. Є

докази, що повторювані послідовності ДНК розташовані переважно в інтенсивно забарвлених G-сегментах, в той час як слабо забарвлені сегменти збагачені кодуючими послідовностями. G-позитивні (забарвлені) сегменти також відповідають хромосомним ділянкам ДНК, що пізно реплікуються.

Чергування профарбованих та непрофарбованих смуг є унікальним для кожної пари гомологічних хромосом і є своєрідним “баркодом”, за яким можна ідентифікувати будь-яку хромосому людини. Тому диференційне G-забарвлення хромосом людини використовують для ідентифікації окремих хромосом (каріотипування) або специфічних ділянок хромосом людини (рис. 5.2).



Рис. 5.2. Розкладка хромосом (каріограма) метафази з рис. 5.1.

За цитогенетичною номенклатурою (ISCN, 2020) кожну хромосому розглядають як безперервну сукупність сегментів (“міжсегментів” не існує). Плечі хромосом (p – коротке плече, q – довге плече) поділяють на ділянки, межами яких стають найбільш чіткі смуги (land marks), а ділянки, у свою чергу, – за сегментами хромосом (bands), які виразно відрізняються від суміжних за інтенсивністю забарвлення. Ділянки та сегменти нумерують арабськими цифрами у напрямі від центромери до теломери, окремо для кожного плеча хромосоми. При позначенні індивідуального сегмента вказують інформацію про хромосому, плече, ділянку, у якій він знаходиться, та сам сегмент.

Наприклад, символ $1p36$ означає, що вказаний сегмент знаходиться в короткому плечі хромосоми номер 1, у третій ділянці під номером 6. Якщо хромосоми достатньо деконденсовані і деякі сегменти розділяються на субсегменти, а інколи й субсубсегменти, то їх позначають через крапку наступним чином: $1p36.1$ або $1p36.12$. Принцип нумерації суб(суб)сегментів залишається ідентичним до нумерації сегментів (рис. 5.3). Важливо, що ця номенклатура використовується також і при зазначенні локалізації відповідних генів на генетичних картах людини (див. практичну роботу 8).

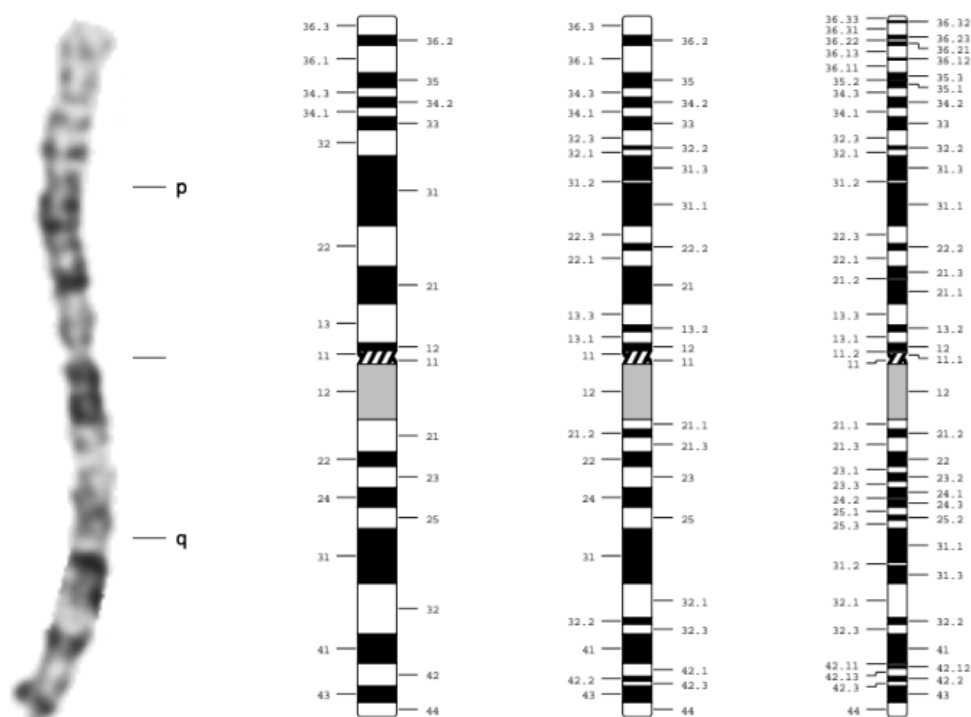


Рис. 5.3. Хромосома 1 після G-забарвлення та її схематичне зображення за різного ступеня конденсації. Цифрами позначені сегменти та суб(суб)сегменти.

У медико-генетичній практиці G-забарвлення широко застосовується для опису хромосомних перебудов у пацієнта. При цьому описі для кожного типу хромосомних мутацій використовується відповідне позначення (del — делеція, t — транслокація, inv — інверсія тощо) та вказуються ділянки розривів відповідних хромосом.

Запис проаналізованого каріотипу завжди містить плоїдність клітини, стать особи та хромосомну мутацію (за наявністю). Наприклад:

46, XY — нормальний чоловічий каріотип

69, XXX — триплоїдія у особи жіночої статі

47, XX, +21 – трисомія по 21-й хромосомі у особи жіночої статі

46, XY, t (X;18) – чоловік із транслокацією між хромосомами X та 18

Основні терміни та поняття:

Диференційне забарвлення хромосом — будь-який метод забарвлення, в результаті якого хромосоми фарбуються нерівномірно по довжині.

Каріограма – розкладка зображень диференційно пофарбованих хромосом, на якій вони розташовані попарно за їхніми порядковими номерами.

Ідіограма – схематичне зображення гаплоїдного набору аутосом та статевих хромосом, на якому відображається їх морфологія, відносний розмір та характерне чергування сегментів при відповідному диференційному забарвленні (рис. 5.4).

ISCN – міжнародна система цитогеномної номенклатури хромосом людини.

del – делеція. Приклад запису 46,XX,del(1)(q32): делеція у довгому плечі хромосоми 1, точка розриву у сегменті q32.

dup – дуплікація. Приклад запису 46,XY,dup(1)(p13p22): дуплікація у короткому плечі хромосоми 1 з сегменту p13 по p22.

inv – інверсія. Приклад запису 46,XX,inv(1)(p13p22): інверсія у короткому плечі 1, яка охоплює проміжок від сегменту p13 до p22 .

i – ізохромосома (хромосома, яка має повністю ідентичні плечі). Приклад запису 46,XX,i(18)(q10): ізохромосома, яка утворилася з довгих плечей хромосоми 18.

r – кільцева хромосома. Приклад запису 46,X,r(X)(p22.1q21): кільцева X хромосома, замкнена по сегментах p22.1 та q21.

ins – інсерція. Приклад запису 46,XY,ins(5;2)(p14;q22q32): ділянка хромосоми 2 між сегментами q22 та q32 вбудована в коротке плече хромосоми 5 у сегмент p14. Зверніть увагу, що хромосома, в яку відбувається інсерція, записується першою.

t – транслокація. Приклад запису 46,XX,t(2;5)(p12;q31): розрив та возз'єднання відбулися у сегментах 2p12 та 5q31. Першою записується або статеві хромосома, або хромосома з меншим порядковим номером.

rob – робертсонівська транслокація. Приклад запису 45,XX,rob(14;21)(q10;q10): збалансована робертсонівська транслокація за довгими плечима хромосом 14 та

21; 46,XX,rob(14;21),+21: незбалансована робертсонівська транслокація (є дві нормальні хромосоми 21).

der – дериват або похідна відповідної хромосоми. Аномальна хромосома, яка утворилась в результаті перебудов, у які залучені дві чи більше хромосом. Позначення використовують, коли необхідно вказати на аномальність якоїсь хромосоми, але деталі перебудови неможливо описати або в цьому немає потреби. Приклад запису 46,XYder(8): аномальна хромосома 8. Позначку *der* використовують також для того, щоб підкреслити незбалансованість перебудови. Приклад запису 46,Y,der(X)t(X;8)(p22.3;q24.1): чоловік має аномальну хромосому X, яка була утворена в результаті транслокації з хромосомою 8, але у даному каріотипі дві хромосоми 8 є нормальними.

mar – маркерна хромосома. Додаткова аномальна хромосома, походження якої неможливо встановити за допомогою методів диференційного забарвлення. Приклад запису 47,XY,+mar: чоловічий каріотип з додатковою маркерною хромосомою.

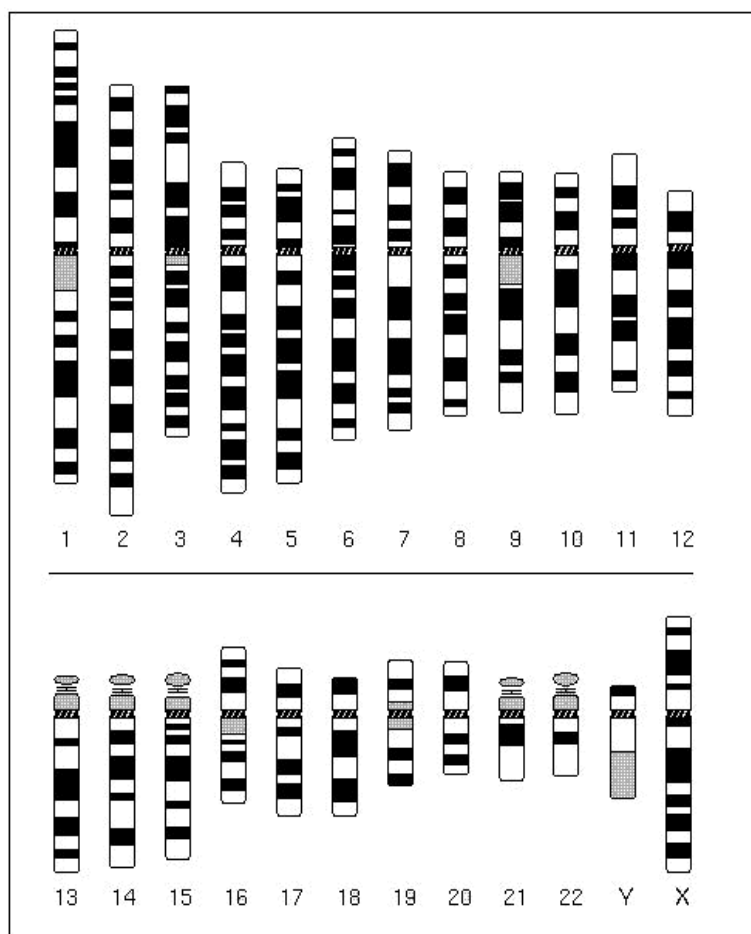


Рис. 5.4. Ідіограма хромосом людини, пофарбованих за G-методом.

Мета роботи: навчитися проводити повне каріотипування, використовуючи препарати хромосом людини, пофарбованих за G-методом диференційного забарвлення, будувати каріограми та визначати аномалії каріотипу.

Хід роботи:

1. Уважно розглянути мікрофотографії хромосом людини, диференційно пофарбованих за допомогою G-методу (рис.5.5 та рис.5.6)
2. Порахуйте кількість хромосом, розбийте хромосоми по групах.
3. Виріжте з наданої викладачем копії мікрофотографії хромосоми окремої групи.
4. Використовуючи схему G-забарвлення (див. рис.5.4), ідентифікуйте окремі хромосоми та у лабораторному зошиті наклейте їх попарно (гомологічні хромосоми поруч одна біля одної) в порядку зменшення лінійного розміру, як це представлено на рис.5.2.
5. За наявності, визначте хромосомну аномалію та вкажіть синдром, з яким вона пов'язана. Запишіть каріотипи проаналізованих осіб.



Рис.5.5. Метафазна пластинка здорової людини.



Рис.5.6. Метафазна пластинка людини з хромосомною патологією.

Завдання:

1. Розшифрувати наведену символіку: 4q12; 1q11-32; 46,XX,t(3;6)(q27;q14); 92,XXYY,del(7)(q22),inv(7)(p13q22); 46,XX,der(9)t(9;22)(q34;q11.2); 46,XY,ins(2)(p13q31q22); 46,X,i(X)(p10).
2. Схематично запишіть каріотип особи та вкажіть хромосомний синдром: особа чоловічої статі з незбалансованою робертсонівською транслокацією між хромосомами 13 та 22 при відсутності другої нормальної хромосоми 22.
3. Схематично запишіть каріотип особи: особа жіночої статі, диплоїдний набір хромосом з кільцевою хромосомою, місце з'єднання - сегмент 2 другої ділянки короткого плеча та сегмент 6 третьої ділянки довгого плеча.
4. Схематично запишіть каріотип особи: особа жіночої статі, триплоїдний набір хромосом, присутня дуплікація в довгому плечі хромосоми три з третього сегмента другої ділянки по сьомий сегмент другої ділянки.

Практична робота 6. Оцінка впливу поліморфних варіантів генів на ризик розвитку захворювання

Більшість широко розповсюджених хвороб (серцево-судинних, онкологічних, психічних, метаболічних тощо) є багатофакторними ознаками – ознаками, на ризик захворіти якими впливають як спадкові чинники, так і несприятливі фактори середовища. Аналіз спадкування таких хвороб і оцінка ризиків для членів родини хворого є складним завданням. По-перше, прояв захворювань обумовлений взаємодією багатьох генів (ознаки є полігенними) і від кількості та комбінації “патологічних” варіантів цих генів залежить ступінь генетичної схильності до патології. По-друге, умови середовища та спосіб життя можуть суттєво збільшувати чи зменшувати ймовірність реалізації генетичної схильності.

Пошук генів та їх варіантів, які асоційовані з багатофакторними хворобами, є дуже важливим завданням медичної генетики. Одним з підходів є оцінка значущості внеску поліморфних варіантів (розповсюджених алелів) відповідних генів у прояв захворювання, яка проводиться за допомогою розрахунку показників *відносного ризику* або *відношення шансів* (див. перелік термінів) впливу цих алелів на розвиток хвороби, що досліджується.

Гени для дослідження обираються за наступними критеріями:

1. обирають гени, мутації в яких є причинами розвитку моногенних спадкових синдромів, відповідно поліморфні варіанти цих генів (не мутації) можуть обумовлювати схильність до багатофакторних хвороб з подібною симптоматикою до спадкових моногенних синдромів;
2. обирають гени, продукти яких приймають участь у регуляції процесів, що порушуються при захворюванні;
3. обирають гени, функція яких у нормальному або патологічному процесі наразі ще невідома, але в результаті проведення сімейних досліджень було показано чітке зчеплене спадкування ознак, обумовлених цими генами, з ознаками, що притаманні хворобі.

Поліморфні варіанти генів, для яких розраховане значення відносного ризику (або відношення шансів) є високим, визнають за *генетичні маркери* захворювання – наявність таких варіантів (алелів) у генотипі особи свідчить про значну генетичну схильність до хвороби. На практиці зазвичай використовують набір із декількох генетичних маркерів, що дає більш точну оцінку ризику розвитку захворювання, що, в свою чергу, дає можливість

розробити індивідуальні програми профілактики широко розповсюджених хвороб.

Основні терміни та поняття:

Багатофакторні ознаки – ознаки, що контролюються великою кількістю генів (полігенні ознаки), прояв яких обумовлений генотипом особи та впливом факторів навколишнього середовища.

Генетична схильність – міра, яка визначає внесок генотипу у ризик розвитку хвороби. Поняття генетичної схильності стосовно прояву нормальних ознак майже не застосовується.

Поліморфізм – наявність в популяції альтернативних проявів ознаки або різних алелів відповідного локусу.

Мутація – випадкові, неспрямовані, стійкі зміни послідовності ДНК або кількості молекул ДНК у клітині. На популяційному рівні мутації реєструються з низькою частотою (значно меншою, ніж 1%).

Поліморфні варіанти генів (алельний поліморфізм) – різні варіанти послідовностей ДНК одного гена (локуса), які зустрічаються у популяції з частотою $\geq 1\%$. Поліморфні варіанти генів виникають в результаті мутацій, проте частота їх зустрічальності набагато вища за мутації.

Сильні гени – гени, які значно впливають на прояв багатофакторної ознаки. Для розвитку захворювання необхідна невелика кількість “патологічних” варіантів цих генів.

Слабкі гени – гени, які несуттєво впливають на прояв багатофакторної ознаки, але формують так званий генетичний фон, який підсилює чи послаблює внесок сильних генів. Генетична схильність до хвороби буде залежати від великої кількості “патологічних” варіантів цих генів.

Генетичний маркер захворювання – поліморфний варіант сильного гена, який чітко асоційований з проявом хвороби.

Ризик – це ймовірність появи певного результату (наприклад, хвороби). Ризик може приймати значення від 0 (ймовірність результату відсутня) до 1 (в усіх випадках очікується несприятливий результат).

Відносний ризик (BP або RR (від англ. "Relative risk")) – це відношення частоти випадків хвороби серед осіб, які мають передбачений генетичний маркер

(фактор ризику), до частоти хворих серед тих, у яких фактор ризику відсутній. Відносний ризик розраховується за формулою;

$$RR = \frac{A \times (C + D)}{C \times (A + B)},$$

де А – частка хворих, у яких наявний генетичний маркер, В – частка здорових, у яких є генетичний маркер, С – частка хворих, у яких генетичний маркер відсутній, D – частка здорових, у яких генетичний маркер відсутній.

Відношення шансів (ВШ, або OR від "Odds ratio") – один з основних способів кількісно описати, наскільки відсутність або наявність хвороби пов'язані з наявністю чи відсутністю певного генетичного маркера в конкретній групі обстежених. Відношення шансів розраховується за формулою:

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C},$$

де А – частка хворих, у яких наявний генетичний маркер, В – частка здорових, у яких є генетичний маркер, С – частка хворих, у яких генетичний маркер відсутній, D – частка здорових, у яких генетичний маркер відсутній.

Мета роботи: оцінити відносний ризик та відношення шансів розвитку Her2-позитивного раку грудей та яєчників (причина розвитку патології – мутація в гені *Her2*) у носіїв поліморфних варіантів гена *FGFR2*.

Рак молочної залози та яєчників є найбільш поширеним пухлинним захворюванням серед жінок у світі. На сьогодні є відомими як спадкові чинники, так і фактори зовнішнього середовища, що впливають на розвиток цього захворювання. Найважливішими генетичними чинниками є генеративні мутації генів *BRCA1* або *BRCA2*, які обумовлюють спадкові форми раку молочної залози та яєчників.

Що стосується так званих спорадичних форм, то на схильність до розвитку раку можуть впливати поліморфні варіанти інших генів, що беруть участь у канцерогенезі. Крім того, відповідні поліморфні варіанти можуть бути пов'язані з різними формами захворювання, що впливає на вибір стратегій лікування та профілактики. Так, гіперекспресія в ракових клітинах гена *Her2/neu* пов'язана з несприятливим прогнозом протікання та лікування

захворювання. Для оцінки ризику розвитку позитивного мутантного статусу гена *Her2/neu* є доцільним перевіряти поліморфні варіанти генів, мутації яких асоційовані з розвитком раку грудей та яєчників, наприклад гена *FGFR2*.

Хід роботи:

1. Використовуючи базу OMIM, дати характеристику генів *FGFR2* та *ERBB2 (Her2/neu)* та їх продуктів (див. практичну роботу 8).
2. Використовуючи електронні бази даних та інші доступні джерела, описати особливості Her2-позитивного раку грудей та яєчників з точки зору розвитку захворювання і підходів до лікування.
3. За представленою таблицею розрахувати RR та OR для таких факторів ризику появи захворювання:
 - а) фактор ризику — наявність у генотипі алеля С,
 - б) фактор ризику - наявність у генотипі алеля Т,
 - в) фактор ризику - генотип СС,
 - г) фактор ризику - генотип ТТ,
 - г) фактор ризику - генотип СТ.
4. Зробити висновки, спираючись на наступні правила: якщо RR чи OR дорівнює 1, можна зробити висновок, що досліджуваний фактор не впливає на ймовірність результату (відсутність зв'язку між фактором і результатом). При значеннях більше 1 робиться висновок про те, що фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок). При значеннях менше 1 - про зниження ймовірності результату при впливі фактора (зворотний зв'язок).

Генотипи пацієнтів (ген *FGFR2*, поліморфний варіант rs 2981582) та Her2 статус раку грудей та яєчників

№ пацієнта	Генотип	+ =Her2 позитивний, - =Her2 негативний
1	СТ	-
2	СТ	-

№ пацієнта	Генотип	+ =Her2 позитивний, - =Her2 негативний
3	СТ	-
4	СС	-
5	СТ	-
6	ТТ	-
7	ТТ	-
8	СТ	-
9	ТТ	-
10	СТ	+
11	СС	-
12	ТТ	-
13	СС	+
14	СТ	-
15	ТТ	-
16	СТ	+
17	СТ	+
18	СТ	+
19	СС	+
20	СС	+
21	СС	+
22	СС	-
23	СС	+
24	СС	-

№ пацієнта	Генотип	+ =Her2 позитивний, - =Her2 негативний
25	СТ	+
26	СС	+
27	СС	+
28	СТ	+
29	СС	+
30	СС	+
31	СС	+
32	СТ	+
33	СС	+
34	ТТ	+
35	СС	-
36	ТТ	+
37	СС	+
38	ТТ	-
39	ТТ	+
40	ТТ	+
41	ТТ	+
42	СТ	-
43	СТ	-
44	СС	-
45	СС	+
46	СС	-

№ пацієнта	Генотип	+ =Her2 позитивний, - =Her2 негативний
47	CC	-
48	CT	-
49	CC	-
50	CT	+
51	CT	-
52	CT	+
53	CT	-
54	TT	-
55	CC	-
56	CC	-
57	TT	+
58	TT	-
59	CT	+
60	CT	-
61	TT	+
62	CC	-
63	CT	-
64	TT	-
65	TT	+
66	CC	+
67	TT	+
68	CC	+

№ пацієнта	Генотип	+ =Her2 позитивний, - =Her2 негативний
69	СТ	+
70	СТ	+
71	СТ	+
72	СТ	+
73	СС	-
74	СС	+
75	СС	+
76	СС	-
77	ТТ	+
78	СС	-
79	СС	-
80	ТТ	-
81	СС	-
82	СТ	-
83	ТТ	-
84	СС	-
85	СС	+
86	СТ	-
87	СТ	-
88	СС	-
89	СС	-
90	СС	-

№ пацієнта	Генотип	+ =Her2 позитивний, - =Her2 негативний
91	СТ	-
92	СС	-
93	ТТ	-
94	СС	-
95	СТ	-
96	СТ	-
97	СТ	-
98	СС	-
99	СС	-

Практична робота 7. Аналіз мікросателітних профілів пацієнтів при медико-генетичному консультуванні

Мікросателіти або короткі тандемні повтори (*англ.* short tandem repeats) – це повторювані послідовності нуклеотидів, що знаходяться у різних локусах в геномі людини. Одиниця повтору (послідовність, що повторюються) для мікросателітів становить від 1 до 15 нуклеотидів, а кількість повторів – від 5 до 2000 разів. Мікросателітні локуси є високо поліморфними, тобто кількість повторів у певному локусі є дуже варіабельною у різних осіб. Більше того, навіть в однієї особи у гомологічних хромосомах майже завжди спостерігають відмінну кількість повторів для окремого мікросателітного локусу. Варіанти одного мікросателітного локусу, що відрізняються за кількістю повторів, прийнято називати алелями. Різні мікросателітні локуси прийнято позначати або за назвою гена, в межах якого знаходиться повтор (наприклад, *HPRT*) або за положенням на відповідній хромосомі (типовий запис: D3S1358 - мікросателіт знаходиться в хромосомі 3 під номером 1358); алельні варіанти окремого локуса вказуються відповідно кількості повторів: D3S1358 (15-18) - особа є гетерозиготою, у якої в даному локусі на одній з гомологічних хромосом 3 виявлено 15 одиниць повтору, а на іншій - 18.

Аналіз мікросателітних профілів – підхід, за допомогою якого можна встановити ступінь родинних зв'язків між окремими особами (наприклад, може використовуватися для визначення батьківства). Оскільки такі локуси є дуже варіабельними, тож, якщо проаналізувати одночасно більше 10 таких локусів для певного індивіда, можна отримати унікальний мікросателітний профіль цієї особи, що не буде співпадати з відповідним профілем жодної іншої людини, окрім монозиготних близнюків (ймовірність випадкового співпадіння при аналізі 13 мікросателітних локусів становить 1 на 10^{18}). Однак, якщо особи споріднені між собою (наприклад, батьки і діти), то частина алелів мікросателітних локусів у них буде співпадати (ступінь співпадіння залежить від ступеня спорідненості), адже алелі мікросателітних локусів успадковуються так само, як і алелі генів: дитина отримує один алель такого локусу від матері, а інший від батька. Таким чином, якщо при аналізі мікросателітних профілів двох осіб виявлено високий ступінь співпадіння, то це є свідченням близькородинних зв'язків між такими особами (для батьків та дітей ступінь співпадіння становить 50%).

Мета роботи: навчитися визначати ймовірність батьківства для певної особи за рахунок аналізу мікросателітних профілів матері, дитини та потенційного батька

Хід роботи:

1.1. Розгляньте наведені у таблиці мікросателітні профілі матері, її дитини та потенційного батька дитини.

Локуси	Алелі можливого батька	Алелі матері	Алелі дитини
VWA	16-18	16-19	18-19
FGA	21-23	21-23	21-23
D21S11	30-33.2	27-32.2	32.2-33.2
ARA	24	21-26	21-24
D3S1358	17-18	15-18	15-18
D18S51	15-16	13-20	13-16
DXS7132	14	13-16	14-16
DXS8378	10	12-12	10-12
D7S820	10-10	09-10	09-10
HPRT	15	14-14	14-15
THO1	07-09	9.3-9.3	07-9.3

1.2. На основі наведених даних заповніть таблицю мікросателітного профілю дитини, де вкажіть локуси, алелі та їх ймовірне походження: М – від матері, Б – від батька, Н – не можливо встановити.

Локус																				
Алель																				
Походження																				

1.3. Зробіть висновок, чи є чоловік, мікросателітний профіль якого наведений у таблиці, батьком даної дитини. Наведіть аргументи, на основі чого ви зробили такий висновок.

2.1. Розгляньте наведені у таблиці мікросателітні профілі матері, її дитини та потенційного батька дитини.

<i>Локуси</i>	Алелі можливого батька	Алелі матері	Алелі дитини
VWA	17-18	13-17	13-18
FGA	19-22	21-21	21-22
D21S11	29-31.2	30-31.2	29-30
ARA	20	18-25	18-20
D3S1358	17-17	14-15	14-17
D18S51	16-16	15-16	16-16
DXS7132	14	12-13	13-14
DXS8378	10	10-11	10-10
D7S820	10-10	10-11	10-11
HPRT	14	13-14	14-14
THO1	06-9.3	06-9.3	06-9.3

- 2.2. На основі наведених даних заповніть таблицю мікросателітного профілю дитини, де вкажіть локуси, алелі та їх ймовірне походження: М - від матері, Б - від батька, Н - не можливо встановити.

Локус																				
Алель																				
Походження																				

- 2.3. Зробіть висновок, чи є чоловік, мікросателітний профіль якого наведений у таблиці, батьком даної дитини. Наведіть аргументи на основі чого ви зробили такий висновок.

- 3.1. Розгляньте наведені у таблиці мікросателітні профілі матері, її дитини та потенційного батька дитини.

<i>Локуси</i>	Алелі можливого батька	Алелі матері	Алелі дитини
D8S1179	12-14	8-13	13-14

D21S11	29-32.2	28-31	30.2-31
D7S820	11-14	10-10	10-10
CSF1PO	10-12	11-11	11-12
D3S1358	14-18	16-18	14-16
THO1	8-9.3	9-9.3	9-9.3
D13S317	10-12	11-12	10-12
D16S539	12-12	13-13	12-13
D2S1338	17-19	20-24	22-24
D19S433	15-15	15-16	13-15
VWA	16-18	15-19	15-15
TPOX	8-8	8-11	9-11
D18S51	16-21	18-19	16-19
AMEL	XY	XX	XY
D5S818	11-12	11-12	11-11
FGA	20-25	21-22	21-22

3.2. На основі наведених даних заповніть таблицю мікросателітного профілю дитини, де вкажіть локуси, алелі та їх ймовірне походження: М - від матері, Б - від батька, Н - не можливо встановити.

[illegible]

3.3. Зробіть висновок, чи є чоловік, мікросателітний профіль якого наведений у таблиці, батьком даної дитини. Наведіть аргументи на основі чого ви зробили такий висновок.

Практична робота 8. Принципи роботи з генетичною базою даних OMIM

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) на сьогодні є найбільш повною, перевіреною та авторитетною базою даних генів людини й обумовлених ними ознак. База OMIM містить інформацію про всі відомі генні спадкові хвороби, деякі хромосомні синдроми і опис приблизно 17000 генів людини. Основна увага приділяється зв'язку між фенотипом та генотипом. Кожний фенотип або ген має унікальний MIM ідентифікатор (шестизначний номер). База оновлюється щоденно.

Основні терміни та поняття:

MIM (Mendelian Inheritance in Man, менделівське спадкування у людини)— опис спадкових та патологічних ознак людини та генів, що їх обумовлюють. База OMIM є електронною версією MIM.

Номер MIM – шестизначний ідентифікатор для кожного гена та ознаки, що є у базі OMIM.

Моногенні хвороби та ознаки (single gene disorders and traits) – генетичні хвороби та ознаки, прояв яких обумовлений одним геном.

Хромосомні захворювання – захворювання, що спричинені зміною у структурі або кількості хромосом.

Багатофакторні хвороби – полігенні захворювання (широко розповсюджені хвороби, у тому числі й інфекційні), які обумовлені генотипом та впливом навколишнього середовища).

“Нехвороби” (“Nondiseases”) – стани людини, які не вважаються патологічними, не входять до переліку хвороб ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я), але можуть суттєво погіршувати якість життя людини (наприклад: лупа, нудьга, хронічна втома, важкий ПМС тощо).

Генетичні хвороби соматичних клітин – захворювання (наприклад, онкологічні), причиною яких є соматичні мутації.

Клінічний синопсис – вкорочений опис захворювання, куди входять список основних симптомів, тип спадкування та молекулярні причини патології.

ppter, qpter – теломерні ділянки короткого та довгого плечей хромосоми відповідно.

9q34.2 – приклад запису розташування гена/локуса у геномі людини згідно з прийнятою для диференційно пофарбованих хромосом цитогенетичною номенклатурою (детально див. тему G-зabarвлення).

Геномні координати – місце розташування нуклеотидної послідовності гена/локуса у геномі згідно з GRCh38 (остання збірка референтного геному людини). Приклад запису: 11:47,331,406-47,352,702, де 11 – хромосома, 47,331,406-47,352,702 – порядкові номери нуклеотидів початку та кінця послідовності. Нуклеотиди нумерують у напрямку *pter* → *qter*.

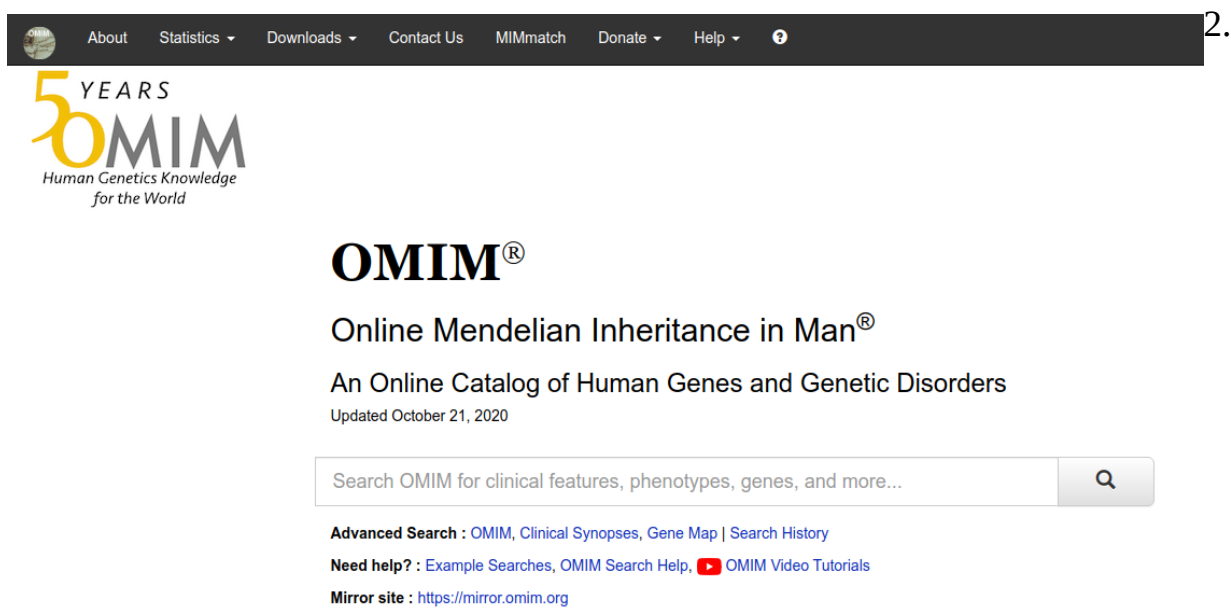
Мета роботи: отримати основні уявлення про роботу з електронною базою OMIM.

Хід роботи:

Частина 1. Пошук і аналіз інформації за назвою спадкової хвороби.

1. Зайдіть за посиланням <https://omim.org/>. Перед вами відкриється наступне вікно:

2.



Введіть у рядку пошуку назву хвороби “**achondroplasia**”. Відкриється вікно з переліком результатів пошуку:

achondroplasia

Search: 'achondroplasia'
Results: 55 entries. [Show 100](#) | [Download As](#) | [« First](#) | [Previous](#) | [Next](#) | [Last »](#)

- 1: # 100800. ACHONDROPLASIA; ACH
Cytogenetic location: 4p16.3
Matching terms: achondroplasia
[Phenotype-Gene Relationships](#) | [ICD+](#) | [Links](#)
- 2: # 616482. ACHONDROPLASIA, SEVERE, WITH DEVELOPMENTAL DELAY AND ACANTHOSIS NIGRICANS; SADDAN
Cytogenetic location: 4p16.3
Matching terms: achondroplasia
[Phenotype-Gene Relationships](#) | [ICD+](#) | [Links](#)
- 3: 200900. SHORT-LIMB SKELETAL DYSPLASIA WITH SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY
Matching terms: achondroplasia
[ICD+](#) | [Links](#)
- 4: * 134934. FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 3; FGFR3
FGFR3/TACC3 FUSION GENE, INCLUDED
Cytogenetic location: 4p16.3. Genomic coordinates (GRCh38): 4:1,793,292-1,808,871
Matching terms: achondroplasia
[Gene-Phenotype Relationships](#) | [Links](#)

Занотуйте у протоколі роботи, скільки результатів за запитом ви отримали; поясніть, чому результатів більше ніж один і що об'єднує ці результати.

3. Перейдіть за першим посиланням. Відкриється наступне вікно:

Search OMIM... [Options](#) Display: [Highlights](#)

#100800
Table of Contents
Title
[Phenotype-Gene Relationships](#)
[Clinical Synopsis](#)
Text
Description
Clinical Features
Inheritance
Mapping
Molecular Genetics
Diagnosis
Clinical Management
Population Genetics
History
[See Also](#)
[References](#)
[Contributors](#)

100800
ACHONDROPLASIA; ACH

ICD+

[External Links](#)
[Protein](#)
[Clinical Resources](#)
[Clinical Trials](#)
[EuroGentest](#)
[Gene Reviews](#)
[Genetic Alliance](#)
[Genetics Home Reference](#)
[GTR](#)
[GARD](#)
[OrphaNet](#)
[POSSUM](#)
[Animal Models](#)
[Cell Lines](#)

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
4p16.3	Achondroplasia	100800	AD	3	FGFR3	134934

[Clinical Synopsis](#) | [PhenGene Graphics](#)

TEXT
A number sign (#) is used with this entry because achondroplasia (ACH) is caused by heterozygous mutation in the fibroblast growth factor receptor-3 gene (FGFR3; 134934) on chromosome 4p16.3.

Запишіть у протоколі роботи: MIM-ідентифікатор хвороби, тип спадкування хвороби, кількість генів, що обумовлюють хворобу, їх назву, хромосомну локалізацію та MIM ідентифікатори генів.

4. Натисніть на кнопку [Clinical Synopsis](#)

Занотуйте у протокол роботи симптоматику захворювання.

5. Поверніться на сторінку обраного захворювання. Натисніть на кнопку

[PhenGene Graphics](#), оберіть зручну для вас форму представлення результатів. Уважно роздивіться взаємозв'язок досліджуваної хвороби з іншими

патологічними станами. Роздрукуйте результат запиту, вклейте його у протокол.

6. Поверніться на основну сторінку результату. Перейдіть за посиланням **Location**. У протокол роботи переписіть результат, який безпосередньо стосується гена, що обумовлює обране захворювання.

7. На основній сторінці результату. перейдіть за посиланням **Gene/Locus MIM number**. Занотуйте у протоколі роботи геномні координати гена, його функцію, та перелік всіх спадкових хвороб (з MIM номерами), які спричинені мутаціями у цьому гені.

Частина 2. Пошук і аналіз інформації за назвою гена.

1. На головній сторінці сайту <https://omim.org/> введіть у рядок пошуку назву гена “*MGMT*”.

The screenshot shows the OMIM search interface. At the top, there is a search bar with 'MGMT' entered, a search button, and an 'Options' dropdown. To the right, there are buttons for 'View Results as: Gene Map Table' and 'Clinical Synopsis', and a 'Display: Highlights' checkbox. Below the search bar, the results are listed. The first result is highlighted in blue and matches the search term 'MGMT'.

Search: 'MGMT'
Results: 4 entries. [Download As](#)

- 1: * **156569. METHYLGUANINE-DNA METHYLTRANSFERASE; MGMT**
Cytogenetic location: 10q26.3, Genomic coordinates (GRCh38): 10:129,467,240-129,770,982
Matching terms: mgmt
[Links](#)
- 2: # **137800. GLIOMA SUSCEPTIBILITY 1; GLM1**
GLIOMA OF BRAIN, FAMILIAL, INCLUDED; GLM, INCLUDED
Cytogenetic locations: 2q34, 17p13.1, 17q12
Matching terms: mgmt
[Phenotype-Genes Relationships](#) [Phenotypic Series](#) [ICD+](#) [Links](#)
- 3: * **615826. SPERM-TAIL PG-RICH REPEAT-CONTAINING PROTEIN 1; STPG1**
Cytogenetic location: 1p36.11, Genomic coordinates (GRCh38): 1:24,356,998-24,415,532
Matching terms: mgmt
[Links](#)
- 4: * **300329. ZINC FINGER- AND BTB DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 33; ZBTB33**
Cytogenetic location: Xq24, Genomic coordinates (GRCh38): X:120,250,811-120,258,397
Matching terms: mgmt
[Links](#)

Занотуйте, скільки ви отримали результатів за запитом.

9. Перейдіть за посиланням, що відповідає найбільш релевантному результату. Відкриється наступне вікно:

*156569	* 156569	
Table of Contents		External Links
Title	METHYLGUANINE-DNA METHYLTRANSFERASE; MGMT	Genome
Text		DNA
Cloning and Expression		Protein
Gene Structure	HGNC Approved Gene Symbol: MGMT	Gene Info
Mapping	Cytogenetic location: 10q26.3 Genomic coordinates (GRCh38): 10:129,467,240-129,770,982 (from NCBI)	Clinical Resources
Gene Function		Variation
References	TEXT	1000 Genome
Contributors	Cloning and Expression	ClinVar
Creation Date	O(6)-alkylguanine is the major mutagenic and carcinogenic lesion in DNA induced by simple alkylating mutagens because of its preference for pairing with thymine during DNA replication. This adduct in DNA is removed by a ubiquitous and unique repair protein, O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (EC 2.1.1.63). This protein, unlike true enzymes, accepts the alkyl group from the lesion in a stoichiometric second-order reaction. The methyl-acceptor residue is cysteine. Tano et al. (1990) cloned the cDNA of the human MGMT gene in an expression vector on the basis of its rescue	gnomAD
Edit History		GWAS Catalog
		HGVS
		NHLBI EVS
		PharmGKB
		Animal Models
		Cellular Pathways

Перепишіть у зошит MIM ідентифікатор гена, його хромосомну локалізацію та геномні координати. Занотуйте функцію продукту гена.

3. Якщо є інформація про фенотипові ефекти мутацій чи поліморфних варіантів цього гена, то перепишіть цю інформацію у протокол роботи.

Частина 3. Пошук та аналіз інформації за MIM-номером.

1. Повернутися на основну сторінку сайту <https://omim.org/>. Ввести у рядку пошуку ідентифікатор MIM “191900”. Відкриється вікно:

191900	Q	Options	View Results as: Gene Map Table Clinical Synopsis
			Display: ☒ Highlights
1: # 191900. MUCKLE-WELLS SYNDROME; MWS			
Cytogenetic location: 1q44			
Matching terms: 191900			
Phenotype-Gene Relationships ICD+ Links			
2: * 606416. NLR FAMILY, PYRIN DOMAIN-CONTAINING 3; NLRP3			
Cytogenetic location: 1q44, Genomic coordinates (GRCh38): 1:247,416,162-247,448,822			
Matching terms: 191900			
Gene-Phenotype Relationships Links			
3: # 120100. FAMILIAL COLD AUTOINFLAMMATORY SYNDROME 1; FCAS1			
Cytogenetic location: 1q44			
Matching terms: 191900			
Phenotype-Gene Relationships Phenotypic Series ICD+ Links			
4: # 617772. DEAFNESS, AUTOSOMAL DOMINANT 34, WITH OR WITHOUT INFLAMMATION; DFNA34			
Cytogenetic location: 1q44			
Matching terms: 191900			
Phenotype-Gene Relationships Phenotypic Series ICD+ Links			
5: # 105200. AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL			
Cytogenetic locations: 4q31.3, 11q23.3, 12q15, 15q21.1			
Matching terms: 191900			

Занотуйте у зошиті, скільки отримано результатів за запитом, поясніть, чому результатів більше ніж один і що об’єднує ці результати.

2. Перейти за посиланням, що відповідає найбільш релевантному результату.

Search OMIM...

Q

Options ▾

Display: ☒ Highlights

#191900

Table of Contents

Title

Phenotype-Genes

Relationships

Clinical Synopsis

Text

Description

Clinical Features

Mapping

Molecular Genetics

Animal Model

See Also

References

Contributors

Creation Date

Edit History

Alternative titles; symbols

URTICARIA-DEAFNESS-AMYLOIDOSIS SYNDROME

UDA SYNDROME

CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME 2; CAPS2

Phenotype-Genes Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1q44	Muckle-Wells syndrome	191900	AD	3	NLRP3	606416

Clinical Synopsis ▾

PhenGene Graphics ▾ ?

External Links

Protein

Clinical Resources

Clinical Trials

EuroGentest

Genetic Alliance

Genetics Home

Reference

GTR

GARD

OrphaNet

POSSUM

Animal Models

▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because of evidence that Muckle-Wells syndrome is caused by heterozygous mutation in the gene encoding cryopyrin (NLRP3; 606416) on chromosome 1q44.

3. Виконати завдання пунктів 3 - 7 частини 1.

Частина 4. Пошук інформації за таблицями статистики бази OMIM.

About

Statistics ▾

Downloads ▾

Contact Us

MIMmatch

Donate ▾

Help ▾ ?

50 YEARS

Update List

Entry Statistics

Phenotype-Genes Statistics

1. На верхній панелі сайту у заголовку Statistics оберіть Entry Statistics.

Вам відкриється наступна таблиця:

OMIM Entry Statistics

Number of Entries in OMIM (Updated October 21st, 2020) :

MIM Number Prefix	Autosomal	X Linked	Y Linked	Mitochondrial	Totals
Gene description *	15,536	744	51	37	16,368
Gene and phenotype, combined +	30	0	0	0	30
Phenotype description, molecular basis known #	5,516	348	5	33	5,902
Phenotype description or locus, molecular basis unknown %	1,416	115	4	0	1,535
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	1,662	103	3	0	1,768
Totals	24,160	1,310	63	70	25,603

Занесіть таблицю у зошит. З'ясуйте, що означають червоні помітки у таблиці.

3. Перейдіть за кожним посиланням у рядках (крім стовпчику Totals).

4. За кожним посиланням оберіть (вільно чи за вказівкою викладача) запис з бази даних та виконайте завдання частин 1-3, в залежності від інформації, яку містить запит.

5. На верхній панелі сайту у заголовку **Statistics** оберіть **Phenotype-Gene Statistics**. Результати пошуку за протоколювати.

6. Перейдіть за посиланням <https://omim.org/geneMap/#>, де # - це позначка хромосоми (1-22, X, Y). Занотуйте у протоколі роботи загальну кількість локусів для кожної хромосоми:

Хромосома	Загальна кількість генів/локусів

7. Для статевих хромосом складіть таблицю псевдоаутосомних локусів:

Ген/Локус	Положення в X-хромосомі	Ген/Локус

Список рекомендованої літератури:

1. Генетика: підручник / *А.В. Сиволоб, С.Р. Рушковський, С.С. Кир'яченко та ін.*; за ред. А.В.Сиволоба. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008.
2. Медична генетика // ред. Гречаніна О.Я. - К.: Медицина, 2007.
3. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature // Cytogenetic and Genome Research, 2020, Vol. 160, No. 7-8.
4. Gale Encyclopedia of Genetic Disorders, Third Edition. – Gale, Cengage Learning, 2010.
5. Handbook of Clinical Adult Genetics and Genomics: A Practice-based Approach// Eds.: Dhar S., Nagamani S.S.Ch., Eble T. – Academic Press, 2020.
6. Read A., Donnai D. New clinical genetics – Scion Publishing, 2021.
7. Speicher M.R., Antonarakis S.E., Motulsky A.G. Vogel and Motulsky's Human Genetics. Problems and Approaches. – Berlin: Springer, 2010.

Інтернет-ресурси:

1. NCBI databases <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. OMIM database <http://omim.org/>